



**MARIA GABRIELA KRAMER  
XAVIER**

Dra

[mgkramer@higiene.edu.uy](mailto:mgkramer@higiene.edu.uy)

Laboratorio de Vectores - Depto. Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Avda. A. Navarro 3051, Montevideo, 11600 Uruguay.  
+ 598-24871288

### SNI

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas  
Categorización actual: Nivel I (Activo)

Fecha de publicación: 05/10/2018  
Última actualización SNI: 05/10/2018

## Datos Generales

### INSTITUCIÓN PRINCIPAL

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

### DIRECCIÓN INSTITUCIONAL

Institución: Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR/ Sector Educación Superior/Público  
Dirección: Instituto de Higiene, Depto. Desarrollo Biotecnológico / 11600 / Avda. A. Navarro 3051, Montevideo, Montevideo, Uruguay  
Teléfono: (5982) 2487 12 88 / 1120  
Correo electrónico/Sitio Web: [mgkramer@higiene.edu.uy](mailto:mgkramer@higiene.edu.uy) [www.higiene.edu.uy](http://www.higiene.edu.uy)

## Formación

### Formación académica

#### CONCLUIDA

#### DOCTORADO

##### Programa de doctorado - Bioquímica y Biología Molecular (1993 - 1997)

Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) - Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España  
Título de la disertación/tesis: Orígenes de replicación de la cadena retrasada del plásmido pMV158.  
Tutor/es: Dr. Manuel Espinosa Padron  
Obtención del título: 1997  
Sitio web de la disertación/tesis: [Universidad Complutense de Madrid \(http://www.ucm.es/\)](http://www.ucm.es/)  
Institución financiadora: Agencia Española de Cooperación Internacional, España  
Palabras Clave: plásmidos bacterianos replicación del ADN  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /

#### ESPECIALIZACIÓN/PERFECCIONAMIENTO

##### Diplomatura de Formación Docente en Medicina (2010 - 2010)

Instituto Universitario «CLAEH» - Instituto Universitario «CLAEH» - Facultad de Medicina, Uruguay  
Título de la disertación/tesis:  
Obtención del título: 2010  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Otras Ciencias Médicas / Otras Ciencias Médicas / Educación Médica

#### GRADO

##### Licenciatura en Ciencias Biológicas - orientación: Fundamental (1989 - 1993)

Universidad Complutense de Madrid, España  
Título de la disertación/tesis: Licenciatura en Ciencias Biológicas  
Obtención del título: 1993  
Institución financiadora: Instituto de Cooperación Iberoamericana, España  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /

## Licenciatura en Ciencias Biológicas (1988 - 1989)

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

Título de la disertación/tesis: Primer - Tercer Semestre de la Licenciatura en Ciencias Biológicas

Obtención del título: 1993

Áreas de conocimiento:

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

## Formación complementaria

### CONCLUIDA

### POSDOCTORADOS

#### **Construcción de promotores específicos para dirigir la expresión de genes terapéuticos a células hepáticas con vectores de terapia génica. (1999 - 2001)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad de Navarra, España

Palabras Clave: regulación de la expresión génica

Áreas de 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 /

#### **Caracterización de factores moleculares determinantes del rango de huésped de plásmidos bacterianos. (1997 - 1999)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / University of Pittsburgh, Estados Unidos

Palabras Clave: replicación del ADN

Áreas de conocimiento:

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

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

### CURSOS DE CORTA DURACIÓN

#### **Aspectos bioéticos de la investigación genómica humana (08/2016 - 08/2016)**

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut

Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

10 horas

Palabras Clave: mapeo genético biobancos protección de la persona

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Políticas y Servicios de Salud / Bioética

#### **Progresos en Oncología Molecular y su impacto a nivel Clínico (05/2016 - 05/2016)**

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut

Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

40 horas

Áreas de conocimiento:

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

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

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

#### **8vo. Curso de Capacitación sobre Cáncer de Mama - Dr. Raúl Laviña (09/2010 - 09/2010)**

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Organizaciones No Gubernamentales /

Organizaciones Sin Fines de Lucro / Programa Nacional Contra el Cáncer, Uruguay

10 horas

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Cáncer de mama

#### **Epigenetic Mechanisms in Development and Disease (01/2005)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad Internacional de Andalucía, España

30 horas

Palabras Clave: cáncer deacetasas de histonas metilación del ADN

Áreas de conocimiento:

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

### **Parasitología Molecular (01/1991)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad Internacional Menéndez Pelayo , España

Áreas de conocimiento:

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

### **Medio Ambiente y Desarrollo (01/1992)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad Complutense de Madrid , España

30 horas

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Conservación de la Biodiversidad / Desarrollo sostenible

### **Future Directions in Gene Transfer-Based Therapies (01/1996)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Centro Nacional de Biotecnología, CSIC , España

Áreas de conocimiento:

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

## **PARTICIPACIÓN EN EVENTOS**

### **Taller de investigación en salud y ambiente - Enfoque ecosistémico (2017)**

Tipo: Taller

Institución organizadora: Facultad de Medicina, Uruguay

Palabras Clave: Salud laboral

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Salud Ocupacional /

### **V Congreso Internacional de Mobbing y Bullying (2017)**

Tipo: Congreso

Palabras Clave: Salud laboral

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Salud Ocupacional /

### **Políticas públicas sobre obesidad, experiencias y evaluación del impacto (2017)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Salud Colectiva (SUSEC) - Medicina Preventiva y Social, Uruguay

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Epidemiología /

### **Panel de Género: Garantizar la integridad física y psicológica de las mujeres (2017)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Delegación de la Unión Europea, Uruguay

Palabras Clave: Violencia de género

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Salud Pública y Medioambiental /

### **I Jornadas de Intercambio Académico: Bicicleta y Universidad (2014)**

Tipo: Encuentro

Institución organizadora: UNIBICI, Uruguay

Palabras Clave: transporte activo seguridad beneficios globales

Áreas de conocimiento:

Ciencias Sociales / Otras Ciencias Sociales / Ciencias Sociales Interdisciplinarias /

### **ATCC Breast Cancer Research Resources (2014)**

Tipo: Seminario

Institución organizadora: American Type Culture Collection - Webinar, Uruguay

Palabras Clave: cáncer de mama marcadores moleculares

Áreas de conocimiento:

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

**Seminario para Autores: Redacción de artículos científicos (2010)**

Tipo: Seminario

Institución organizadora: ANII - ELSEVIER, Uruguay

**Segunda Jornada de Capacitación Portal Timbo (2010)**

Tipo: Seminario

Institución organizadora: Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), Uruguay

Palabras Clave: Elsevier Scopus Base de datos

**Propiedad Intelectual y Patentes (2010)**

Tipo: Taller

Institución organizadora: Universidad ORT Montevideo, Uruguay

Palabras Clave: biotecnología biosimilares registro

**Dendritic Cells and Immunotherapy of Cancer (2003)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Universidad de Navarra, España

Palabras Clave: cáncer sistema inmune citoquinas

Areas de conocimiento:

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

**Advances in Molecular Medicine III Workshop (2002)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Universidad de Navarra, España

Areas de conocimiento:

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

**International Workshop on Cellular and Molecular Carcinogenesis (2001)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Universidad de Navarra, España

Areas de conocimiento:

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

**Pasantía de Investigación (1995)**

Tipo: Otro

Institución organizadora: University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA, Estados Unidos

Palabras Clave: Staphylococcus aureus DNA replication single-strand origin lagging strand

Areas de conocimiento:

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

**Oncogenes y Cáncer (1995)**

Tipo: Simposio

Institución organizadora: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, España

Palabras Clave: regulación de la expresión génica

Areas de conocimiento:

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

**Pasantía de Investigación (1991)**

Tipo: Otro

Institución organizadora: Centro de Investigaciones Biológicas, Consejo Superior de

Investigaciones Científicas (CSIC), Madrid, España

Palabras Clave: Streptococcus pneumoniae estabilidad plasmídica mutagénesis dirigida

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Estabilidad de plásmidos bacterianos en bacterias Gram (+)

## Idiomas

Español

Entiende muy bien / Habla muy bien / Lee muy bien / Escribe muy bien

#### **Inglés**

Entiende muy bien / Habla muy bien / Lee muy bien / Escribe muy bien

#### **Alemán**

Entiende bien / Habla bien / Lee bien / Escribe bien

#### **Portugués**

Entiende bien / Habla bien / Lee bien / Escribe bien

## **Áreas de actuación**

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Replicación del ADN

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Vectores virales

### **CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**

Medicina Básica / Inmunología / Citoquinas inmunoestimuladoras

### **CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**

Medicina Básica / Patología / Modelos biológicos de cáncer

### **CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**

Biología de la Salud / Biología relacionada con la Salud / Terapia génica

### **CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD**

Medicina Básica / Medicina Química / Agentes quimioterapéuticos

## **Actuación profesional**

**SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PÚBLICO - UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA - URUGUAY**

Facultad de Medicina - UDeLaR

### **VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

#### **Funcionario/Empleado (05/2013 - a la fecha)**

Profesor Adjunto ,30 horas semanales / Dedicación total

Dedicación Total

Escalafón: Docente

Grado: Grado 3

Cargo: Efectivo

#### **Funcionario/Empleado (06/2012 - 05/2013)**

Profesor Adjunto ,30 horas semanales

Concurso abierto

Escalafón: Docente

Grado: Grado 3

Cargo: Efectivo

#### **Funcionario/Empleado (11/2010 - 06/2012)**

Profesor Adjunto ,30 horas semanales / Dedicación total

Contrato para la Incorporación de Investigadores Provenientes del Exterior de la CSIC.

Escalafón: Docente

Grado: Grado 3

Cargo: Interino

## **Funcionario/Empleado (11/2009 - 11/2010)**

Profesor Adjunto ,30 horas semanales  
Dirección: Departamento de Biotecnología, Instituto de Higiene, Avda. A. Navarro 3051,  
Montevideo 11600, URUGUAY.  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 3  
Cargo: Interino

## **ACTIVIDADES**

### **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

#### **Terapia génica del cáncer de mama (12/2012 - 12/2016)**

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: 2×10<sup>8</sup> particles of a Semliki Forest virus vector expressing interleukin-12 (SFV-IL-12) and/or 2×10<sup>7</sup> 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

Mixta

20 horas semanales

Departamento de Desarrollo Biotecnológico, Coordinador o Responsable

Equipo: Maria Gabriela KRAMER XAVIER

Areas de 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

### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

#### **Caracterización estructural de nuevos complejos de Cu en el desarrollo de fármacos bioinorgánicos. (08/2013 - a la fecha)**

Proyecto CAPES/ UDELAR 2013 - 1) Coordinador brasilero: Prof. Dr. Javier A. Ellena Equipo técnico brasilero: Dra. Christiane Oliveira, Msc. Cecilia Carolina Pinheiro da Silva, Msc. Paulo de Sousa Carvalho Junior, Ms. Juan Carlos TenorioClavijo Unidad Ejecutora brasilera: Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo(IFSC/USP) Colaborador brasilero: Prof. Dr. A.A. Batista Unidad co-ejecutora brasilera: 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 Uruguaya: 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.

5 horas semanales

Facultad de Química, Facultad de Medicina, UdelaR, Universidad de San Pablo, Universidad

Federal de Brasil,  
Investigación  
Integrante del Equipo  
Concluido  
Alumnos encargados en el proyecto:  
Especialización:1  
Maestría/Magister prof:3  
Doctorado:1  
Equipo: KRAMER MG , FACCHIN G , TORRE MH (Responsable) , ALVAREZ N  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /

#### **Desarrollo de vectores bacterianos para la producción y secreción intratumoral de IL-15 (09/2015 - a la fecha)**

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 evaluara 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 la tesis de maestría de la Lic. Aldana Grimaldi.

10 horas semanales

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

Investigación

Coordinador o Responsable

En Marcha

Alumnos encargados en el proyecto:

Maestría/Magister:1

Financiación:

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

Equipo: KRAMER MG (Responsable) , BERASAIN P , GRIMALDI A , AZPIROZ MF , LAVIÑA MD

Areas de 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 /

#### **Terapia génica aplicada al trauma cerebral: estudios preclínicos comparativos utilizando vectores modulares recombinantes y vectores lentivirales (03/2013 - 03/2015 )**

En este proyecto se optimizó la producción de vectores lentivirales y se evaluó el tratamiento de lesiones secundarias asociadas 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.

15 horas semanales

Dep. Histología y Embriología, Dep. Desarrollo Biotecnológico , Fac. Medicina

Investigación

Coordinador o Responsable

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Pregrado:1

Maestría/Magister prof:1

Doctorado:1

Financiación:

Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: CHABALGOITY JA , KRAMER MG (Responsable) , PELUFFO H (Responsable) , NEGRO L , FONTES A , BLANCO D

Areas de 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 /

#### **Desarrollo de un modelo pre-clínico de enfermedad mínima residual de Linfomas no Hodgkin y optimización de inmunoterapias (03/2013 - 03/2015 )**

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.

5 horas semanales

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

Investigación

Integrante del Equipo

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Doctorado:1

Financiación:

Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: MORENO M , GRILLÉ S , KRAMER MG , CHABALGOITY JA (Responsable) , BASCUAS T , ENGLER H , DE SIERRA MJ , OLIVER P

#### **Evaluación in vitro e in vivo de un sistema nanotecnológico para el tratamiento del cáncer (03/2013 - 03/2015 )**

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.

5 horas semanales

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable

Investigación

Integrante del Equipo

En Marcha

Alumnos encargados en el proyecto:

Maestría/Magister prof:1

Financiación:

Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: KRAMER MG , ODDONE N (Responsable) , CABRAL P , BENECH J

Areas de conocimiento:

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

#### **Terapia génica del cáncer de mama empleando un vector derivado de Semliki Forest Virus para expresar interleuquina-12 en los tumores. (04/2011 - 08/2013 )**

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 publicaciones internacional y la formación de dos estudiantes de posgrado.

20 horas semanales

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

Investigación

Coordinador o Responsable

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Pregrado:1

Maestría/Magister:1

Doctorado:1

Equipo: SMERDOU C , OSINAGA E , CHABALGOITY JA , MORENO M , KRAMER MG (Responsable) , FREIRE T , MASNER M , UBILLOS L , MAZZA N , FERNANDEZ M , BREIJO M , BERASAIN P , PACHECO JP

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

Areas de 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 /

#### **Terapia génica del cáncer de mama: Evaluación de Salmonella Typhimurium como vector para dirigir la expresión de interleuquina12 en los tumores. (11/2010 - 11/2012)**

El objetivo general de este proyecto consistió en evaluar la capacidad de una cepa atenuada de Salmonella enterica serovar Typhimurium para actuar como vector de transferencia de genes a células tumorales in vivo, y su aplicabilidad para el tratamiento del cáncer de mama. Si bien los datos demostraron que esta transferencia no ocurrió en el sistema ensayado, el trabajo aportó a la formación de dos estudiantes: uno de grado y otro de posgrado en la UdelaR.

20 horas semanales

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

Investigación

Coordinador o Responsable

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Pregrado:2

Maestría/Magister:1

Doctorado:1

Equipo: OSINAGA E , CHABALGOITY JA , MORENO M , KRAMER MG (Responsable) , Martin Daniel MASNER MORATORIO , GONZALEZ R

Palabras clave: plásmidos bacterianos Salmonella Typhimurium vectores bacterianos

Areas de conocimiento:

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

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

#### **Uso de Salmonella atenuadas para inmunoterapias en cancer (11/2009 - 11/2010)**

20 horas semanales

Universidad de la República - Facultad de Medicina - Instituto de Higiene , Dep. Desarrollo

Biotecnológico

Investigación

Integrante del Equipo

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:1

Doctorado:1

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: CHABALGOITY JA (Responsable) , MORENO M , GRILLÉ S , KRAMER MG , LENS D

Palabras clave: Salmonella sp. tratamiento del cáncer respuesta inmune

Areas de conocimiento:

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

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

#### **DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

**(01/2012 - a la fecha)**

Seccional de la Sociedad Uruguaya de Biociencias

2 horas semanales

**(08/2017 - a la fecha )**

2 horas semanales

**DOCENCIA**

**Maestría PEDECIBA (05/2012 - a la fecha)**

Maestría

Invitado

Asignaturas:

Curso de Postgrado PEDECIBA: Regulación de la Expresión Génica en Eucariotas, 2 horas, Teórico

Areas de conocimiento:

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

**Maestría PEDECIBA (10/2014 - a la fecha)**

Maestría

Invitado

Asignaturas:

Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Bases Genéticas y Celulares del Cáncer, 2 horas,

Teórico

Areas de conocimiento:

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

**Doctor en Ciencias Médicas (05/2014 - a la fecha)**

Grado

Invitado

Asignaturas:

Curso Optativo: Células Madre y Terapias Avanzadas, 2 horas

Areas de conocimiento:

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

**Medicina (05/2017 - a la fecha)**

Grado

Invitado

Areas de conocimiento:

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

**Doctor en Ciencias Médicas (04/2015 - 05/2016 )**

Grado

Invitado

Asignaturas:

Bases Inmunológicas de la Vacunación, 2 horas, Teórico-Práctico

Areas de conocimiento:

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

**del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6) (09/2014 - 10/2015 )**

Grado

Invitado

Asignaturas:

Encargado de 2 Grupos de discusión y 1 Teórico vespertino., 10 horas, Teórico

Areas de conocimiento:

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

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

**del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6) (09/2013 - 10/2013 )**

Grado

Invitado

Asignaturas:

Encargado de 2 Grupo de discusión. Participación en la elaboración de material de apoyo para los estudiantes., 10 horas

Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /

**del Ciclo Básico Clínico Comunitario, Módulo 6 (CBCC 6) (09/2012 - 10/2012)**

Grado  
Invitado  
Asignaturas:  
Encargado de 1 Grupo de discusión., 5 horas, Teórico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /

**(10/2011 - 12/2011)**

Doctorado  
Organizador/Coordinador  
Asignaturas:  
Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones., 6 horas, Teórico-Práctico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /

**(10/2011 - 12/2011)**

Maestría  
Organizador/Coordinador  
Asignaturas:  
Curso de Postgrado PEDECIBA/ProInBio: Biotecnologías para la Salud: Fundamentos y Aplicaciones., 6 horas, Teórico-Práctico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /

**Maestría PEDECIBA (12/2011 - 12/2011)**

Maestría  
Organizador/Coordinador  
Asignaturas:  
Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas, 40 horas, Teórico-Práctico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Vectores virales  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Regulación de la expresión génica

**Programa de doctorado PEDECIBA (12/2011 - 12/2011)**

Doctorado  
Organizador/Coordinador  
Asignaturas:  
Curso de Postgrado PEDECIBA: Vectores Virales para la Expresión de Genes Foráneos en Células Eucariotas, 40 horas, Teórico-Práctico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Regulación de la expresión génica  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Vectores virales

**Doctor en Ciencias Médicas (09/2011 - 10/2011)**

Grado  
Invitado  
Asignaturas:  
Taller sobre infecciones bacterianas, 2 horas, Teórico  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología /

**Doctor en Ciencias Médicas (06/2011 - 06/2011)**

Grado  
Invitado  
Asignaturas:  
Ciclo Introductorio: Diferencias y similitudes entre bacterias y virus., 2 horas, Teórico

### **EXTENSIÓN**

**(10/2013 - a la fecha)**

Intendencia Municipal de Montevideo, Presupuesto Participativo  
2 horas

**(02/2016 - 04/2016)**

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

**(12/2014 - 03/2015)**

Facultad de Química, Facultad de Medicina, UdelaR  
10 horas  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /

**(09/2012 - 09/2014)**

Colegio Stella Maris de Montevideo, Orientación Vocacional  
2 horas

**(03/2014 - 03/2014)**

Agencia Nacional de Investigación e Innovación, TRAMA  
2 horas

### **CAPACITACIÓN/ENTRENAMIENTOS DICTADOS**

**Departamento de Desarrollo Biotecnológico, Laboratorio de Vectores Virales y Terapia Génica (03/2014 - a la fecha)**

Producción de vectores virales  
10 horas semanales

Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Terapia génica

### **GESTIÓN ACADÉMICA**

**Actividades de gestión diversas relacionadas con proyectos de investigación (10/2010 - a la fecha)**

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

**Comisiones Salud y Seguridad para Estudiantes y Trabajadores (COSSET) (07/2015 - a la fecha)**

Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR  
Participación en consejos y comisiones

**Comisión Asesora de Cantina (07/2012 - 07/2016)**

Instituto de Higiene  
Participación en consejos y comisiones

**Adecuación y equipamiento de laboratorios (solicitud de fondos, presupuestos y ejecución) (03/2011 - 10/2014)**

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

**SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PÚBLICO - PROGRAMA DE DESARROLLO DE LAS CIENCIAS BÁSICAS - URUGUAY**

## VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

### Colaborador (09/2009 - a la fecha)

Investigador Grado 4 - Area Biología ,10 horas semanales  
Formación de estudiantes de postgrado PEDECIBA.

### Colaborador (03/2004 - 08/2009)

Investigador Grado 4 - Area Biología ,2 horas semanales

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### Terapia génica del cáncer de mama (03/2015 - a la fecha)

Esta línea de investigación incluye los proyectos de posgrado de la Lic. Aldana Grimaldi y Natalia Mazza.  
10 horas semanales  
Instituto de Higiene-Facultad de Medicina-UdelaR, Depto. Desarrollo Biotecnológico , Coordinador o Responsable  
Equipo:  
Areas de 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 /

#### Evaluación del efecto antitumoral de cepas atenuadas de Salmonella Typhimurium en un modelo de cáncer de mama (03/2010 - 03/2015 )

Las bacterias del genero Salmonella presentan características ventajosas como agentes antitumorales. Ciertas cepas son capaces de invadir y replicar naturalmente dentro de tumores pudiendo ejercer un efecto antitumoral para el control de estas neoplasias. Esta línea de investigación tiene como objetivo la evaluación de la eficiencia de infección, replicación y localización subcelular de estas bacterias en distintas líneas celulares tumorales en cultivo empleando técnicas de marcaje específico y análisis de imágenes con microscopía confocal de fluorescencia. Además se estableció un modelo metastásico de cáncer mamario murino donde se está estudiando el efecto de la administración de Salmonella en ratones portadores de tumores, la biodistribución in vivo y la respuesta inmune desencadeada en los animales. Este trabajo formó parte del proyecto de Maestría del Lic. Martín Masner.  
20 horas semanales  
Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, UdelaR, Depto. Desarrollo Biotecnológico , Coordinador o Responsable  
Equipo:  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Genética bacteriana

### DOCENCIA

#### (08/2014 - a la fecha)

Maestría  
Invitado  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /

#### (03/2010 - a la fecha)

Especialización  
Invitado  
Asignaturas:  
Regulación de la expresión génica en eucariotas, 2 horas, Teórico  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /

#### (10/2011 - 12/2011)

Maestría  
Organizador/Coordinador  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /

**(12/2011 - 12/2011)**

Doctorado  
Organizador/Coordinador

**(12/2011 - 12/2011)**

Maestría  
Organizador/Coordinador  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología / Vectores virales

**(10/2011 - 12/2011)**

Doctorado  
Organizador/Coordinador

**SECTOR ORGANIZACIONES PRIVADAS SIN FINES DE LUCRO/SOCIEDADES CIENTÍFICO-  
TECNOLÓGICAS - INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO - URUGUAY**

Institut Pasteur de Montevideo

#### **VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

**Colaborador (08/2013 - 08/2017)**

Colaborador ,2 horas semanales  
Dirección: Institut Pasteur de Montevideo, Mataojo 2020, Montevideo 11400, URUGUAY.

#### **ACTIVIDADES**

##### **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

**Silenciamiento génico, modelos de cáncer y seminarios científicos (08/2013 - 07/2017 )**

Evaluación y selección de vectores lentivirales conteniendo shRNA para inhibir la expresión de proteínas de interés diagnóstico. Transferencia tecnológica de un modelo de cáncer metastásico de mama con relevancia clínica. Participación y dictado de seminarios .

2 horas semanales

Laboratorio de Glicobiología e Inmunología Tumoral , Otros

Equipo: Maria Gabriela KRAMER XAVIER

Áreas de conocimiento:

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

**Expresión de proteínas heterólogas con promotores específicos de tejido (02/2013 - 11/2014 )**

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.

Aplicada

5 horas semanales

Laboratorio de Neuroinflamación y Terapia Génica , Integrante del equipo

Equipo:

Áreas de conocimiento:

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

##### **CAPACITACIÓN/ENTRENAMIENTOS DICTADOS**

**(06/2015 - 06/2016)**

Modelo murino de cáncer de mama y evaluación de metástasis pulmonares  
10 horas semanales

## Universidad ORT Uruguay - Facultad de Ingeniería

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Profesor visitante (04/2013 - 04/2014)

Profesor invitado ,2 horas semanales  
Profesor invitado a dictar una sobre "Terapia Génica" en el curso de "Ingeniería Genética" del tercer año de la Licenciatura en Biotecnología

#### Funcionario/Empleado (03/2010 - 11/2010)

Profesor Asociado ,4 horas semanales

### ACTIVIDADES

#### DOCENCIA

##### Licenciatura en Biotecnología (03/2010 - 07/2010)

Grado

Asignaturas:

Introducción a la Biotecnología: Clases de Bioterapias, 4 horas, Teórico

Áreas de conocimiento:

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

### SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PRIVADO - INSTITUTO UNIVERSITARIO «CLAEH» - URUGUAY

## Centro Latinoamericano de Economía Humana

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Funcionario/Empleado (05/2010 - 02/2011)

Coordinador del Curso de Biología Celular ,10 horas semanales

### ACTIVIDADES

#### DOCENCIA

##### Biología Celular - Módulo de Ciencias Básicas (05/2010 - 09/2010)

Grado

Responsable

Asignaturas:

Biología Celular, 4 horas, Teórico-Práctico

Áreas de conocimiento:

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

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

### SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - AUSTRALIA

## La Trobe University

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Funcionario/Empleado (03/2009 - 07/2009)

Research Assistant ,30 horas semanales

Dirección: La Trobe University, Department of Biochemistry, Bundoora-Victoria 3086, AUSTRALIA.

### ACTIVIDADES

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Estrategias de clonaje de cDNAs humanos en vectores de origen plasmídico y lentiviral (03/2009 - 07/2009)

30 horas semanales

La Trobe University - Faculty of Science, Technology and Engineering, Department of Biochemistry , Integrante del equipo

Equipo:

Palabras clave: marcadores tumorales vectores lentivirales proteínas recombinantes

Áreas de conocimiento:

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

## SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - AUSTRALIA

Peter MacCallum Cancer Centre

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Profesor visitante (12/2006 - 08/2008)

Profesor visitante ,30 horas semanales

Beca de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) para el Perfeccionamiento de Investigadores en Centros Extranjeros. Dirección: The Peter MacCallum Cancer Institute, St Andrews Place, East Melbourne 3002, AUSTRALIA.

### ACTIVIDADES

## LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

### Efecto antitumoral de inhibidores de deacetilasas de histonas en cáncer hepático y cáncer de mama (12/2006 - 08/2009)

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 acetiltransferasas (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 hipo-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 suberoilanihi-hidroxiámico (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 leucemias, linfomas de células B y T, carcinoma renal, colorrectal, de cabeza y cuello, mesotelioma, cáncer de pulmón y de tiroides avanzados. Esta línea de investigación ha tenido como objetivo evaluar la acción de distintos HDACIs en líneas celulares en cultivo procedentes de tumores hepáticos y mamarios en distintas condiciones de crecimiento. Los resultados obtenidos permitieron definir las limitaciones de estos compuestos en modelos tumorales de crecimiento lento. El proyecto ha sido financiado por una empresa farmacéutica productora de HDACi.

40 horas semanales

Peter MacCallum Cancer Centre - Cancer Immunology Program, Gene Regulation Laboratory , Integrante del equipo

Equipo:

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Bioquímica y Biología Molecular / Mecanismo de acción de drogas antitumorales

## SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - BRASIL



# Instituto de Biología Molecular de Paraná

## VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

### Profesor visitante (05/2008 - 06/2008)

Profesor Invitado ,40 horas semanales / Dedicación total  
Beca para la Invitación de Investigadores a cargo de Proyecto CNPq. Dirección: Laboratorio de Biología Básica de Células Tronco (IBMP-FIOCRUZ). Rua Professor Algacyr Munhoz Mader 3775, Curitiba - PR, BRASIL.

### Profesor visitante (02/2006 - 03/2006)

Profesor Invitado ,40 horas semanales / Dedicación total  
Beca para la Invitación de Investigadores a cargo de Proyecto CNPq.

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### Transducción con lentivirus de células progenitoras aisladas de médula ósea, cordón umbilical y tejido adiposo (05/2008 - 06/2008 )

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 10µg/ml, dextran 0, 5, 10 and 15µg/ml and sulfate protamine 0, 2, 5 and 10µg/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

40 horas semanales

Instituto de Biología Molecular de Paraná, Unidad de Investigación en Células Madre , Integrante del equipo

Equipo:

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

Areas de 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

#### Producción y titulación de vectores lentivirales que expresan GFP (02/2006 - 02/2006 )

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 transduzir quatro linhagens de células tronco adultas utilizando vários

MOI (multiplicity of infection) y distintos enhancer de infecção. 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.

40 horas semanales

Instituto de Biología Molecular de Paraná, Unidad de Investigación en Células Madre, Coordinador o Responsable

Equipo:

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

Áreas de 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

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

### **Aislamiento, diferenciación y transplante de células progenitoras adultas: Estudio experimental en ratas (12/2005 - 12/2007)**

5 horas semanales

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

Investigación

Integrante del Equipo

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Maestría/Magister:2

Doctorado:2

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: KRAMER MG, KRIEGER MA (Responsable), DALLAGIOVANNA B, SHIGUNOV P, CORREA A, GOLDENBERG S, BROFMAN PRS, KUNIYOSHI-REBELATTO CL, SENEGAGLIA AC

Palabras clave: vectores lentivirales células progenitoras izquemia cardíaca angiogenesis

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos animales de insuficiencia cardíaca

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

## DOCENCIA

### **Curso teórico-práctico en el marco de un proyecto en colaboración Brasil-España (02/2006 - 03/2006)**

Especialización

Invitado

Asignaturas:

Curso de producción y titulación de vectores lentivirales, 40 horas, Teórico-Práctico

## SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - ESPAÑA

Centro de Investigación Médica Aplicada

## VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

### **Funcionario/Empleado (02/2004 - 02/2007)**

Investigador titular, 40 horas semanales / Dedicación total

Contrato del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) otorgado en concurso público. Dirección: CIMA, Avda. PioXII 55, Pamplona 31008, Navarra, ESPAÑA.

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### **Terapia génica con interleuquina 12 evaluada en un modelo murino de carcinoma hepatocelular espontáneo (02/2004 - 02/2007)**

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- $\gamma$  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- $\gamma$  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

30 horas semanales

Centro de Investigación Médica Aplicada, Unidad de Hepatología y Terapia Génica, Coordinador o Responsable

Equipo:

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelo transgénico de carcinoma hepatocelular

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

#### **Desarrollo de vectores de origen adenoviral para la transferencia de genes inmunoestimuladores a células tumorales hepáticas (02/2004 - 02/2007)**

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.

20 horas semanales

Centro de Investigación Médica Aplicada, Unidad de Hepatología y Terapia Génica, Integrante del equipo

Equipo:

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

#### **Evaluación del perfil de expresión génica celular mediado por la síntesis de proteínas quiméricas con función trans-activadora en el hígado (02/2004 - 02/2007)**

Control of transgene expression from long-term expression vectors can be achieved with inducible and regulated promoters. The two most commonly used inducible systems employ doxycycline or mifepristone as the drug activating a silent trans-activator, which is expressed from a constitutive promoter. We evaluated the alterations provoked by constitutive expression in the liver of rtTA2(S)-M2 (rtTA2; second-generation reverse tetracycline-controlled trans-activator) and GLp65, which are the trans-activators of the doxycycline- and mifepristone-inducible systems, respectively. To this end we performed transcriptomic analysis of mice expressing these trans-activators in the liver over 1 month. rtTA2 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 rtTA2 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 rtTA2 suggest that this system is possibly safer for gene therapy applications. Publicado en HUMAN GENE THERAPY, 2008.

20 horas semanales

Centro de Investigación Médica Aplicada, Unidad de Hepatología y Terapia Génica , Coordinador o Responsable

Equipo:

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

Áreas de 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

**Estudio de la cinética de expresión de interleuquina 12 en el hígado empleando vectores de terapia génica. (02/2004 - 02/2007 )**

Drug-inducible systems allow modulation of the duration and intensity of cytokine expression in liver immuno-based gene therapy protocols. However, the biological activity of the transgene may influence their function. We have analyzed the kinetics of interleukin-12 (IL-12) expression controlled by the doxycycline (Dox)- and the mifepristone (Mif)-dependent systems using two long-term expressing vectors directed to liver: a plasmid administered by hydrodynamic injection and a high-capacity adenoviral vector. Daily administration of Dox or Mif was associated with a progressive loss of inducibility and a decrease of murine IL-12 production. This inhibition occurred at the transcriptional level and was probably caused by an interferon (IFN)- $\gamma$ -mediated downmodulation of liver-specific promoters that control the expression of transactivators in these systems. Genome-wide expression microarrays studies revealed a parallel downregulation of liver-specific genes in mice overexpressing murine IL-12. However, a promoter naturally induced by IL-12 was also inhibited by this cytokine when placed in a plasmid vector. Interestingly, treatment with sodium butyrate, a class I/II histone deacetylase inhibitor, was able to rescue liver-specific promoter activity solely in the vector. We conclude that biologically active IL-12 can transiently inhibit the function of drug-inducible systems in non-integrative DNA vectors by reducing promoter activity, probably through IFN- $\gamma$  and protein deacetylation-dependent mechanisms. Publicado en GENE THERAPY, 2008.

20 horas semanales

Centro de Investigación Médica Aplicada, Unidad de Hepatología y Terapia Génica , Coordinador o Responsable

Equipo:

Palabras clave: silenciamiento génico sistemas inducibles doxiciclina vectores plasmídicos vectores adenovirales mifepristona

Áreas de conocimiento:

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

**Vectores oncolíticos empleando promotores modificados del gen de la telomerasa (02/2003 - 02/2006 )**

The promoter for human telomerase reverse transcriptase (hTERT<sub>p</sub>) 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.

20 horas semanales

Centro de Investigación Médica Aplicada, Unidad de Hepatología y Terapia Génica , Integrante del equipo

Equipo:

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores de terapia génica

**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

**Tratamiento combinado de terapia génica con interleuquina 12 e inhibidores de deacetilasas de histonas en un modelo murino de carcinoma hepatocelular espontáneo (06/2006 - 06/2008 )**

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.

20 horas semanales

Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y Terapia Génica

Investigación

Coordinador o Responsable

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:1

Doctorado:1

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: ZABALA M , REBOREDO M , ALFARO M , KRAMER MG (Responsable)

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

Areas de conocimiento:

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

#### **Terapia génica del cáncer: Evaluación del efecto sobre la expresión de genes endógenos de trans-activadores químicos empleados para inducir la expresión de genes terapéuticos en el hígado (08/2005 - 08/2007 )**

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 químérico, 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 rtTA2S-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 rtTA2S-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.

30 horas semanales

Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y Terapia Génica

Investigación

Coordinador o Responsable

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:1

Doctorado:1

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: ZABALA M , REBOREDO M , DE LAS RIVAS J , ALFARO M , KRAMER MG (Responsable) , SMERDOU C

Palabras clave: sistemas inducibles trans-activadores genómica

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Genómica

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Toxicología / Estudio de toxicología molecular

**Utilización de células progenitoras endoteliales y células endoteliales derivadas de células progenitoras multipotentes adultas como vehículo de genes con función antitumoral (08/2003 - 08/2006 )**

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.

10 horas semanales

Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA

Investigación

Integrante del Equipo

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:1

Doctorado:2

Equipo: PRIETO J , BARAJAS M , NARVAIZA I , PRÓSPER F (Responsable) , KRAMER MG , + COLABORADORES

Palabras clave: vectores lentivirales células madre adultas

Areas de conocimiento:

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

**Optimización de vectores y protocolos de producción de adenovirus gutless para uso pre-clínico y clínico (03/2004 - 03/2006 )**

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  $5 \times 10^8$  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.

10 horas semanales

Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA , Unidad de Hepatología y Terapia Génica

Desarrollo

Integrante del Equipo

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:2

Doctorado:2

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: PRIETO J (Responsable), HERNANDEZ-ALCOCEBA R, SMERDOU C, GUAN M, QIAN C, WANG L, KRAMER MG

Palabras clave: Terapia génica adenovirus gutless

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Vectores para terapia génica de enfermedades hepáticas

#### **Development of Endothelial-Specific Single Inducible Lentiviral Vectors for Genetic Engineering of Endothelial Progenitor Cells (03/2004 - 03/2006)**

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, rtTA2S-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.

10 horas semanales

Fundación para la Investigación Médica Aplicada (FIMA) - CIMA

Desarrollo

Integrante del Equipo

Cancelado

Equipo: PRIETO J, YANG G, KRAMER MG, QIAN CH (Responsable), FERNÁNDEZ-RUIZ V, + COLABORADORES, KAWA M

Áreas de conocimiento:

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

#### **DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

**(02/2005 - 02/2007)**

2 horas semanales

#### **DOCENCIA**

##### **Patología Hepática y Terapia Génica (11/2005 - 12/2005)**

Doctorado

Responsable

Asignaturas:

Tecnología del DNA recombinante, librerías de DNA y cDNA, detección de RNA, DNA y proteínas, 2 horas, Teórico

##### **Patología Hepática y Terapia Génica (11/2005 - 12/2005)**

Doctorado

Responsable

Asignaturas:

Promotores específicos y sistemas de regulación de la expresión de genes terapéuticos como estrategias de terapia génica dirigida, 2 horas, Teórico

#### **SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - ESPAÑA**

Universidad de Navarra

## VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

### Funcionario/Empleado (02/2001 - 02/2004)

Investigador titular ,40 horas semanales / Dedicación total  
Contrato del Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) otorgado en concurso público. Dirección:  
Universidad de Navarra, Facultad de Medicina, C/ Irunlarrea 1, Pamplona 31008, Navarra,  
ESPAÑA.

### Becario (04/1999 - 02/2001)

Investigador postdoctoral ,40 horas semanales / Dedicación total  
Beca Postdoctoral del Gobierno Vasco (otorgada en concurso público) Beca de perfeccionamiento  
y especialización de investigadores con experiencia. Fundación Universitaria de Navarra.

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### **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 (02/2001 - 02/2004 )**

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.

30 horas semanales

Universidad de Navarra - Facultad de Medicina, Depto. Medicina Interna , Coordinador o Responsable

Equipo:

Areas de 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

#### **Desarrollo de promotores específicos de hígado y de técnicas para la transferencia de DNA al hígado de animales de experimentación (04/1999 - 02/2001 )**

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.

40 horas semanales

Universidad de Navarra - Facultad de Medicina, Depto. Medicina Interna , Coordinador o Responsable

Equipo:



Áreas de 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

## **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

### **Red Española de Investigación en Hepatología y Gastroenterología (01/2002 - 01/2005 )**

20 horas semanales

Clínica Universitaria de Navarra , Departamento de Medicina Interna

Investigación

Integrante del Equipo

Cancelado

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: PRIETO J (Responsable)

Palabras clave: hepatocellular carcinoma (HCC) enfermedades metabólicas de origen hepático

hepatitis virales cirrosis hepática

Áreas de 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

### **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 (12/2001 - 12/2004 )**

30 horas semanales

Universidad de Navarra - Facultad de Medicina , Departamento de Medicina Interna

Investigación

Coordinador o Responsable

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Doctorado:2

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: ZABALA M , PRIETO J , BARAJAS M , QIAN C , RUIZ J , KRAMER MG (Responsable)

Palabras clave: hígado sistemas inducibles doxiciclina promotores específicos

Áreas de 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

## **DOCENCIA**

### **Patología Hepática y Terapia Génica (02/2003 - 03/2003 )**

Doctorado

Asistente

Asignaturas:

Fundamentos de la expresión génica, 2 horas, Teórico

### **Patología Hepática y Terapia Génica (02/2003 - 03/2003 )**

Doctorado

Asistente

Asignaturas:

Vectores para la transferencia de genes a células de mamíferos, 2 horas, Teórico

### **Seminarios de Investigación de Hepatología y Terapia Génica (12/2001 - 12/2001 )**

Doctorado

Responsable

Asignaturas:

Promotores específicos y sistemas de regulación de la expresión de genes terapéuticos, 4 horas,  
Teórico

## GESTIÓN ACADÉMICA

### Representante (electo) de Investigadores Postdoctorales (09/1999 - 09/2000 )

Facultad de Medicina, Depto. Medicina Interna  
Participación en consejos y comisiones

## SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - ESTADOS UNIDOS

University of Pittsburgh

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Funcionario/Empleado (07/1997 - 03/1999)

Research Associate (postdoctoral) ,40 horas semanales / Dedicación total  
Contrato proyecto NIH. Dirección: University of Pittsburgh, School of Medicine, Biomedical Science Tower, Pittsburgh, PA 15261, ESTADOS UNIDOS.

#### Becario (06/1995 - 08/1995)

PhD Student ,40 horas semanales / Dedicación total

### ACTIVIDADES

#### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### Mecanismo de replicación de plásmidos con genes de resistencia a antibióticos en bacterias Gram (+) (07/1997 - 03/1999)

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.

40 horas semanales

University of Pittsburgh - School of Medicine, Department of Molecular Genetics and Biochemistry , Integrante del equipo

Equipo:

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus plásmidos

Áreas de conocimiento:

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

#### Caracterización de los determinantes moleculares del rango de huésped de plásmidos bacterianos (06/1997 - 03/1999)

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.

20 horas semanales

University of Pittsburgh - School of Medicine, Department of Molecular Genetics and Biochemistry , Integrante del equipo

Equipo:

Areas de conocimiento:

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

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

### Plasmid pT181 DNA Replication in *Staphylococcus aureus* (08/1996 - 08/2000 )

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.

40 horas semanales

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

Investigación

Integrante del Equipo

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:2

Doctorado:1

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: CHANG TL , ANAND SP , MUNSHI R , KHAN SA (Responsable) , KRAMER MG

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

Areas de conocimiento:

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

## DOCENCIA

### Workshop in Molecular Genetics (05/1998 - 05/2008 )

Doctorado

Invitado

Asignaturas:

Role of single-stranded DNA promoters in initiating lagging-strand synthesis of rolling-circle plasmids, 2 horas, Teórico

## SECTOR EXTRANJERO/INTERNACIONAL/OTROS - ESPAÑA

Centro de Investigaciones Biológicas

[VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN](#)

#### **Funcionario/Empleado (03/1997 - 07/1997)**

Investigador postdoctoral ,40 horas semanales / Dedicación total  
Contrato Postdoctoral Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Dirección actual:  
Centro de Investigaciones Biológicas, Ramiro de Maeztu 9, Madrid 28040, ESPAÑA.

#### **Becario (07/1993 - 03/1997)**

Estudiante predoctoral ,40 horas semanales / Dedicación total  
Beca predoctoral Celestino Mutis de la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI).

### **ACTIVIDADES**

#### **LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

##### **Mecanismo de replicación del plásmido pMV158 de *Streptococcus pneumoniae* (07/1993 - 03/1997 )**

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.

40 horas semanales

Centro de Investigaciones Biológicas, Departamento de Genética y Microbiología , Integrante del equipo

Equipo:

Palabras clave: RNA polimerasa orígenes de replicación

Áreas de conocimiento:

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

##### **Evaluación de la capacidad de transferencia y estabilidad de plásmidos en distintos hospedadores bacterianos (07/1991 - 07/1993 )**

Deletion of a region of the promiscuous plasmid pLS1 encompassing the initiation signals for the synthesis of the plasmid lagging strand led to plasmid instability in *Streptococcus pneumoniae* and *Bacillus subtilis*. This defect could not be alleviated by increasing the number of copies (measured as double-stranded plasmid DNA) to levels similar to those of the wild-type plasmid pLS1. Our results indicate that in the vicinity of, or associated with the single-stranded origin region of pLS1 there is a plasmid component involved in its stable inheritance. Homology was found between the DNA gyrase binding site within the par region of plasmid pSC101 and the pLS1 specific recombination site RSB. Publicado en MOLECULAR GENERAL GENETICS, 2003.

10 horas semanales

Centro de Investigaciones Biológicas, Unidad de Ingeniería Genética , Integrante del equipo

Equipo:

Palabras clave: *Streptococcus pneumoniae* rango de hospedador estabilidad plasmídica *Bacillus subtilis*

Áreas de conocimiento:

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

#### **PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO**

##### **Replicación del plásmido pLS1 en *Streptococcus pneumoniae* (09/1994 - 09/1997 )**

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.

40 horas semanales

Centro de Investigaciones Biológicas, Departamento de Genética y Microbiología  
Investigación

Integrante del Equipo

Cancelado

Alumnos encargados en el proyecto:

Especialización:1

Doctorado:3

Financiación:

Institución del exterior, Apoyo financiero

Equipo: ESPINOSA M (Responsable), ACEBO P, DEL SOLAR G, MOSCOSO M, KRAMER MG

Áreas de conocimiento:

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

### **CARGA HORARIA**

Carga horaria de docencia: 10 horas

Carga horaria de investigación: 12 horas

Carga horaria de formación RRHH: 14 horas

Carga horaria de extensión: 2 horas

Carga horaria de gestión: 2 horas

## **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. Hasta la fecha, cuento con 35 artículos científicos publicados en revistas con referato internacional (entre ellos, EMBO J. IF: 10.43; Proc. Natl. Acad. Sci. USA IF: 9.67; Gastroenterology IF: 16.71; Cancer Research IF: 9.32; Journal of Hepatology IF: 11.33; Molecular Therapy IF: 6.22; índice h Scopus = 16). Además escribí 1 libro sobre replicación de plásmidos bacterianos y 2 capítulos sobre terapia génica en un libro nacional y otro internacional. En 11 de estas publicaciones soy primer autor (incluida una autoría compartida) y en 13 publicaciones soy autor de correspondencia. La etapa de trabajo que realicé en el Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid y la Universidad de Pittsburgh contribuyó a caracterizar los factores genéticos y enzimáticos determinantes del rango de huésped de plásmidos de bacterias Gram (+), así como a elaborar un sistema de replicación y transcripción in vitro para estudios mecanísticos. El libro, producto de mi tesis doctoral, fue galardonado con el Premio Extraordinario del año en la Facultad de Ciencias de Universidad Complutense de Madrid y es actualmente utilizado como material de apoyo en dicha Institución para enseñar los procesos moleculares vinculados a la replicación del ADN y las interacciones de los plásmidos con su entorno celular, contribuyendo a la enseñanza universitaria. En la Universidad de Navarra y Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, Pamplona, España) 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. En el año 2009 retorné al Uruguay e implementé un laboratorio para la producción de vectores virales en el Instituto de Higiene para desarrollar proyectos de terapia génica aplicada al tratamiento del cáncer, un área de trabajo nueva en el país. Junto a otros investigadores, fundamos la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay desde donde estamos aportando a la educación en estas áreas del conocimiento. También me dediqué a implementar modelos clínicamente relevantes de cáncer de mama para la evaluación de nuevos tratamientos químicos y biológicos en colaboración con investigadores de Facultad Química. Participo en la coordinación y como docente invitada de distintos cursos de Grado de la Udelar y de Postgrado PEDECIBA y ProInBio. Además soy evaluadora regular de artículos de investigación en revistas internacionales, proyectos científicos y tesis de Postgrados e integré

Comités de evaluación de proyectos Fondo María Viñas en la ANII en 2013 y 2016. Actualmente formo parte del equipo editorial de Frontiers in Molecular Biosciences.

## Producción bibliográfica

### ARTÍCULOS PUBLICADOS

#### ARBITRADOS

##### **Bacterial Therapy of Cancer: Promises, Limitations, and Insights for Future Directions. (Completo, 2018)**

KRAMER MG, Masner M, Ferreira FA, Hoffman RM  
Frontiers in Microbiology, v.: 9 16, p.:1 - 9, 2018  
Palabras clave: modelos animales de cáncer inmunoterapias cáncer perspectivas  
Medio de divulgación: Internet  
Escrito por invitación  
ISSN: 1664302X  
DOI: [10.3389/fmicb.2018.00016](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00016)  
Scopus® WEB OF SCIENCE™

##### **Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity against tumor cells of heteroleptic copper (II) complexes with aromatic diimines and phosphines (Completo, 2017)**

ALVAREZ N, NOBLE C, TORRE M, KREMER E, ELLENA J, PERES DE ARAUJO M, COSTA-FILHO A, MENDES LF, KRAMER MG, FACCHIN G  
Inorganica Chimica Acta, v.: 466 p.:559 - 564, 2017  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /  
ISSN: 00201693  
DOI: [10.1016/j.ica.2017.06.050](https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.06.050)  
Scopus® WEB OF SCIENCE™

##### **Experimental and theoretical studies of copper complexes with isomeric dipeptides as novel candidates against breast cancer (Completo, 2016)**

FACCHIN G, VEIGA N, KRAMER MG, BATISTA AA, VÁRNAGY K, FARKAS E, MORENO V, TORRE MH  
Journal of Inorganic Biochemistry, v.: 162 p.:52 - 61, 2016  
Palabras clave: copper complexes isomeric dipeptides breast cancer  
Areas de 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](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.06.005)  
Scopus® WEB OF SCIENCE™

##### **A novel non-Hodgkin lymphoma murine model closer to the standard clinical scenario (Completo, 2016)**

BASCUAST, MORENO M, MÓNACO A, REYES L, PAOLINO A, OLIVER P, KRAMER MG, ENGLER H, PACHECO JP, GRILLÉ S, CHABALGOITY JA  
Journal of Translational Medicine, v.: 14 323, p.:1 - 13, 2016  
Palabras clave: non-Hodgkin lymphomamouse model  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología /  
Medio de divulgación: Papel  
ISSN: 14795876  
DOI: [10.1186/s12967-016-1073-8](https://doi.org/10.1186/s12967-016-1073-8)  
Scopus® WEB OF SCIENCE™

##### **Determination of Plasmid Segregational Stability in a Growing Bacterial Population (Completo, 2016)**

KRAMER MG  
Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), v.: 1409 p.:125 - 133, 2016  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /  
ISSN: 10643745  
DOI: [10.1007/978-1-4939-3515-4\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3515-4_11)  
Scopus®

**Ruthenium (II) complexes containing 2-mercaptothiazolines as ligands and evaluation of their antimicrobial activity (Completo, 2015)**

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

Inorganica Chimica Acta, v.: 436 p.:152 - 158, 2015

Palabras clave: compuestos químicos actividad antibacteriana

Areas de 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® WEB OF SCIENCE™

**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 (Completo, 2015)**

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

BMC Cancer, v.: 15 1, p.:620 - 635, 2015

Palabras clave: Terapia génica vectores cáncer de mama

Areas de 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](https://doi.org/10.1186/s12874-015-0151-1)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**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)]·4H<sub>2</sub>O (Completo, 2015)**

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

Structural Chemistry and Crystallography Communication, v.: 1 p.:1 - 7, 2015

Areas de 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/>

**Development of Endothelial-Specific Single Inducible Lentiviral Vectors for Genetic Engineering of Endothelial Progenitor Cells. (Completo, 2015)**

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

Scientific Reports, 5 17166, p.:1 - 14, 2015

Palabras clave: lentiviral vectors inducible gene expression endothelial promoters

Areas de 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](https://doi.org/10.1038/srep17166)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Short-Term Intratumoral Interleukin-12 Expressed from an Alphaviral Vector Is Sufficient to Induce an Efficient Antitumoral Response Against Spontaneous Hepatocellular Carcinomas (Completo, 2014)**

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

Human Gene Therapy, v.: 25 2, p.:132 - 143, 2014

Palabras clave: Terapia génica Carcinoma Hepatocelular interleuquina 12

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología /

Medio de divulgación: Papel

ISSN: 10430342

DOI: [10.1089/hum.2013.080](https://doi.org/10.1089/hum.2013.080)

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of ternary copper(II)dipeptidophenanthroline complexes. A step towards the development of new copper compounds for the treatment of cancer (Completo, 2014)**

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

Journal of Inorganic Biochemistry, v.: 139 p.:117 - 123, 2014

Palabras clave: actividad antitumoral Compuestos quimioterapéuticos

Areas de 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

ISSN: 01620134

DOI: [10.1016/j.jinorgbio.2014.06.007](https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.06.007)

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Salmonella as Live Trojan Horse for Vaccine Development and Cancer Gene Therapy (Completo, 2010)**

MORENO M, KRAMER MG, YIM L, CHABALGOITY JA

Current gene therapy, 2010

Palabras clave: gene therapy cáncer Salmonella vector vaccine design

Areas de 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<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Evaluation of bioluminescent imaging for noninvasive monitoring of colorectal cancer progression in the liver and its response to immunogene therapy (Completo, 2009)**

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

Molecular Cancer, v.: 8 2, 2009

Palabras clave: bioluminescent imaging luciferase colorectal cancer murine model

Areas de 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](https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-2)

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Transcriptomic effects of Tet-On and Mifepristone-inducible systems in mouse liver (Completo, 2008)**

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

Human Gene Therapy, v.: 19 11, p.:1233 - 1248, 2008

Palabras clave: inducible systems trans-activator transcriptome profile liver

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 10430342

DOI: [10.1089/hum.2008.057](https://doi.org/10.1089/hum.2008.057)

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Interleukin-12 inhibits liver-specific drug-inducible systems in vivo (Completo, 2008)**

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

Gene Therapy, v.: 15 4, p.:277 - 278, 2008

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

Areas de 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](https://doi.org/10.1038/sj.gt.3303073)



Scopus® WEB OF SCIENCE™

**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 (Completo, 2007)**

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

Journal of Hepatology, v.: 47 6, p.:807 - 815, 2007

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

Areas de 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.bbrc.2007.09.106](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.106)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Multipotent Adult Progenitor Cells (MAPC) contribute to hepatocarcinoma neovasculature (Completo, 2007)**

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-BOJJI, BERASAIN C, PRIETO J, PRÓSPER F

Biochemical and Biophysical Research Communications, v.: 364 1, p.:92 - 99, 2007

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

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Fisiología / Células madre adultas

ISSN: 0006291X

DOI: [10.1016/j.bbrc.2007.09.106](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.106)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Increased efficacy and safety in the treatment of experimental liver cancer with a novel adenovirus-alphavirus hybrid vector (Completo, 2006)**

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

Cancer Research, v.: 66 3, p.:1620 - 1629, 2006

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

Areas de conocimiento:

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

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

ISSN: 00085472

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**An oncolytic adenovirus controlled by a modified telomerase promoter is attenuated in telomerase-negative cells, but shows reduced activity in cancer cells (Completo, 2005)**

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

Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), v.: 83 9, p.:736 - 747, 2005

Palabras clave: oncolytic adenovirus telomerase promoter tumor-specific

Areas de 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 / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Desarrollo de vectores virales

ISSN: 09462716

DOI: [10.1007/s00109-005-0681-1](https://doi.org/10.1007/s00109-005-0681-1)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Evaluation of hepatocellular carcinoma models for preclinical studies (Completo, 2005)**

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

Drug Discovery Today, v.: 2 1, p.:41 - 49, 2005

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

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos de carcinoma hepatocelular

ISSN: 13596446

**In utero gene therapy: current challenges and perspectives (Completo, 2005)**

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

Molecular therapy (Print), v.: 11 5 , p.:661 - 676, 2005

Palabras clave: gene therapy viral vectors metabolic diseases

Areas de 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](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2005.01.015)

**Gene Therapy of Liver Diseases (Completo, 2004)**

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

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 de 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](https://doi.org/10.1517/14712598.4.7.1073)

**Rapid and simple determination of doxycycline in serum by high performance liquid chromatography:  
Application to nanoparticulate drug delivery systems (Completo, 2004)**

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

Journal of Chromatography - A, v.: 1031 1-2 , p.:295 - 301, 2004

Palabras clave: doxycycline high performance liquid chromatography in vivo kinetics

Areas de 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

**Prolonged and inducible transgene expression in the liver by a gutless adenovirus: a potential therapy for liver  
cancer (Completo, 2004)**

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

Gastroenterology, v.: 126 1 , p.:278 - 289, 2004

Palabras clave: inducible systems interleukin-12 gutless adenovirus mifepristone

Areas de 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](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.10.075)

**Optimization of the Tet-on system to regulate interleukin 12 expression in the liver for the treatment of  
hepatic tumors (Completo, 2004)**

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

Cancer Research, v.: 64 8 , p.:2799 - 2804, 2004

Palabras clave: inducible systems interleukin-12 doxycycline colorectal adenocarcinoma

hydrodynamics-based liver transfection

Areas de 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

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**In vitro and in vivo comparative study of chimeric liver-specific promoters (Completo, 2003)**

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

Molecular therapy (Print), v.: 7 3, p.:375 - 385, 2003

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

Areas de 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® WEB OF SCIENCE™

**Biochemical characterization of the Staphylococcus aureus PcrA helicase and its role in plasmid rolling-circle replication (Completo, 2002)**

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

Journal of Biological Chemistry, v.: 277 48, p.:45880 - 45886, 2002

Palabras clave: Staphylococcus aureus PcrA helicase plasmid pT181 DNA replication

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 00219258

DOI: [10.1074/jbc.M207383200](https://doi.org/10.1074/jbc.M207383200)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Role of individual monomers of a dimeric initiator protein in the initiation and termination of plasmid rolling circle replication (Completo, 2000)**

CHANG TL, KRAMER MG, ANSARI RA, KHAN SA

Journal of Biological Chemistry, v.: 275 18, p.:13529 - 13534, 2000

Palabras clave: plasmid pT181 rolling-circle replication RepC initiator

Areas de 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](https://doi.org/10.1074/jbc.275.18.13529)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Characterization of a single-strand origin, ssoU, required for broad host range replication of rolling-circle plasmids (Completo, 1999)**

KRAMER MG, ESPINOSA M, MISRA TK, KHAN SA

Molecular Microbiology, v.: 33 3, p.:466 - 475, 1999

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

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 0950382X

DOI: [10.1046/j.1365-2958.1999.01471](https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01471)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Identification of a new gene in the streptococcal plasmid pLS1: the rnal gene (Completo, 1998)**

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

Plasmid, v.: 40 3, p.:214 - 224, 1998

Palabras clave: Streptococcus pneumoniae plasmid pLS1

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 0147619X

DOI: [10.1006/plas.1998.1370](https://doi.org/10.1006/plas.1998.1370)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Lagging-strand replication of rolling-circle plasmids: Specific recognition of the ssoA-type origins in different gram-positive bacteria (Completo, 1998)**

KRAMER MG, ESPINOSA M, MISRA TK, KHAN SA

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 de conocimiento:

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

ISSN: 00278424

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**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 (Completo, 1998)**

KRAMER MG, KHAN SA, ESPINOSA M

Journal of Bacteriology, v.: 180 1, p.:83 - 89, 1998

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

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 00219193

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Plasmid rolling circle replication: identification of the RNA polymerase-directed primer RNA and requirement of DNA polymerase I for lagging strand synthesis (Completo, 1997)**

KRAMER MG, KHAN SA, ESPINOSA M

Embo Journal, v.: 16 18, p.:5784 - 5795, 1997

Palabras clave: RNA polymerase in vitro replication DNA polymerase I

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 02614189

DOI: [10.1093/emboj/16.18.5784](https://doi.org/10.1093/emboj/16.18.5784)

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**Lagging-strand origins of the promiscuous plasmid pMV158: physical and functional characterization (Completo, 1995)**

KRAMER MG, DEL SOLAR G, ESPINOSA M

Microbiology, v.: 141 3, p.:655 - 662, 1995

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

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 00262617

DOI: [10.1099/13500872-141-3-655](https://doi.org/10.1099/13500872-141-3-655)

WEB OF SCIENCE™

**Replication of the promiscuous plasmid pLS1: a region encompassing the minus origin of replication is associated with stable plasmid inheritance (Completo, 1993)**

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

Molecular and General Genetics, v.: 241 1-2, p.:97 - 105, 1993

Palabras clave: lagging strand plasmid stability single-stranded origin

Areas de conocimiento:

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

ISSN: 00268925

Scopus<sup>®</sup> WEB OF SCIENCE™

**LIBROS**

**Temas de Patología Médica: Mecanismos de los procesos patológicos y bases para su diagnóstico y tratamiento. ( Participación , 2017)**

KRAMER MG , SMERDOU C

Número de volúmenes: 1

Edición: ,

Editorial: Departamento Básico de Medicina - Universidad de la República,

Tipo de publicación: Investigación

En prensa

Escrito por invitación

Áreas de 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: Papel

ISSN/ISBN:

Capítulos:

Terapia Génica

Organizadores:

Página inicial 1, Página final 15

#### **Orígenes de replicación de la cadena retrasada del plásmido pMV158 ( Libro publicado Compilación , 2004)**

KRAMER MG

Edición: ,

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

Áreas de 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 / Otra,

#### **State of the art in Hepatology: Molecular and Cell Biology (Falk Symposium 138) ( Participación , 2004)**

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

Edición: ,

Editorial: Kluwer Academic Publishers BV, Holanda

Palabras clave: hígado genes terapeuticos vectores virales

Áreas de 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

Capítulos:

Gene therapy of liver cancer: the present and the future

Organizadores:

Página inicial 148, Página final 170

#### **PUBLICACIÓN DE TRABAJOS PRESENTADOS EN EVENTOS**

##### **Bis(diphenylphosphino)amines-containing ruthenium cymene complexes as potential metallodrugs (2017)**

Resumen

DA SILVA, JP , FUGANTI O , KRAMER MG , FACCHIN G , BACK DF , WOHNATH K , PERES DE ARAUJO M

Evento: Internacional

Año del evento: 2017

Áreas de conocimiento:

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

##### **Copper complexes with oligopeptides as novel candidates against breast cancer: biochemical vs biological assays (2016)**

Resumen

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

Evento: Internacional  
Descripción: Thirteen International Symposium on Recent Advances in Environmental Health Research  
Ciudad: Jackson, MS, USA  
Año del evento: 2016  
Áreas de 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

**Vectores derivados del Semliki Forest virus para la terapia génica del cáncer (2016)**

Resumen  
KRAMER MG, RODRIGUEZ-MADOZ JR, MASNER M, SMERDOU C

Evento: Internacional  
Descripción: Simposio Internacional Programa RAICES.  
Ciudad: Buenos Aires, Argentina  
Año del evento: 2016  
Publicación arbitrada  
Áreas de 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-2016cganando-la-guer>

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

Resumen  
MASNER M, GONZALEZ R, CHABALGOITY JA, KRAMER MG

Evento: Internacional  
Descripción: PLASMID BIOLOGY 2016  
Ciudad: Cambridge, UK  
Año del evento: 2016  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /  
Medio de divulgación: Papel

**Vectores derivados del Semliki Forest virus para la terapia génica del cáncer (2015)**

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

Evento: Internacional  
Descripción: 3º Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina  
Ciudad: San Miguel de Tucumán  
Año del evento: 2015  
ISSN/ISBN: 978-950-554-95  
Publicación arbitrada  
Escrita por invitación  
Áreas de 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  
Seleccionada como conferencista de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB).

**Estudio de la actividad y especificidad del promotor CD11b humano en líneas celulares de origen mielóide (2014)**

Resumen  
FONTES A, NEGRO L, SAYÓS J, PELUFFO H, KRAMER MG

Evento: Nacional  
Descripción: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS  
Año del evento: 2014  
ISSN/ISBN: 1688-9819

Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /

**Sistemas bioinorgánicos y sus aportes a la química inorgánica medicinal (2014)**

Resumen  
ALVAREZ N, AGUILAR L, KRAMER MG, FACCHIN G, TORRE MH

Evento: Nacional  
Descripción: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS  
Ciudad: Piriápolis, Uruguay  
Año del evento: 2014  
ISSN/ISBN: 1688-9819  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /

**Estudos preliminares de citotoxicidade e atividades antibacteriana e antioxidante do complexo (RuCl(CO)(mctz)(PPh3)2) (2014)**

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

Evento: Nacional  
Descripción: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS  
Ciudad: Piriápolis, Uruguay  
Año del evento: 2014  
ISSN/ISBN: 1688-9819  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /

**Síntesis, caracterización estructural y actividad antitumoral in vitro de compuestos de coordinación heterolépticos de Cu (I) (2014)**

Resumen  
ALVAREZ N, NOBLE C, APPELET P, KRAMER MG, TORRE MH, KREMER E, ELLENA J, DE ARAUJO MP, FACCHIN G

Evento: Nacional  
Descripción: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS  
Ciudad: Piriápolis, Uruguay  
Año del evento: 2014  
ISSN/ISBN: 1688-9819  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /

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

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

Evento: Internacional  
Descripción: 41ST INTERNATIONAL CONFERENCE ON COORDINATION CHEMISTRY  
Ciudad: Singapur  
Año del evento: 2014  
Publicación arbitrada  
Áreas de 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>

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: IV JORNADAS DE LA ESCUELA DE NANOMEDICINAS

Ciudad: Buenos Aires, Argentina

Año del evento: 2014

Areas de 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>

#### **Terapia génica del cáncer empleando vectores que expresan interleuquina-12 (2014)**

Resumen

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

Evento: Nacional

Descripción: XV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS

Ciudad: Piriápolis, Uruguay

Año del evento: 2014

ISSN/ISBN: 1688-9819

Publicación arbitrada

Areas de 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 /

#### **Estudio del modelo de carcinogénesis mamaria inducido con N-nitrosometilurea en ratas y descripción anatomopatológica de los tumores generados. (2013)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 1er CONGRESO INTERNACIONAL DE VETRINARIA

Ciudad: LATU - Montevideo, Uruguay

Año del evento: 2013

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos /

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

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

Resumen

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

Evento: Nacional

Descripción: XXXI REUNIÓN ANUAL DE DERMATÓLOGOS LATINOAMERICANOS

Ciudad: Punta del Este

Año del evento: 2013

Areas de conocimiento:

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

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

Resumen expandido

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

Evento: Internacional

Descripción: 36a REUNIAO ANUAL SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUIMICA

Año del evento: 2013

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

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

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



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

Completo

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

Evento: Internacional

Descripción: 12TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON METAL IONS IN BIOLOGY AND MEDICINE

Ciudad: Punta del Este

Año del evento: 2013

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

ISSN/ISBN: 978-9974-0-091

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Medicina Química /

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: FIRST ARGENTINEAN SPRING COURSE IN ADVANCED IMMUNOLOGY

Ciudad: Los Cocos, Córdoba, Argentina.

Año del evento: 2013

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología /  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /  
Evento organizado por la Universidad Nacional de Córdoba y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Argentina.

**Caracterización anatomo-patológica de tumores mamarios inducidos con N-nitrosometilurea en ratas (2013)**

Resumen

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

Evento: Nacional

Descripción: 8vas JORNADAS DE LA SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Ciudad: Montevideo, Uruguay

Año del evento: 2013

Areas de conocimiento:

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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: Nanotechnology and Nanomaterials Applied to Biotechnology and Agriculture

Ciudad: Florianópolis, Brasil

Año del evento: 2012

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Nanotecnología / Nano-materiales /

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

Resumen

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

Evento: Nacional

Descripción: XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS

Ciudad: Piriápolis, Uruguay  
Año del evento: 2012  
ISSN/ISBN: 1688-9819  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología /  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología /

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

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

Evento: Nacional  
Descripción: 7as JORNADAS DE LA SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR  
Ciudad: Montevideo, Uruguay  
Año del evento: 2011  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología /

**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)**

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

Evento: Internacional  
Descripción: I-LUSO BRASILIAN CONGRESS OF THE EXPERIMENTAL PATHOLOGY (XI International Symposium on Experimental Techniques)  
Ciudad: Recife, Brasil  
Año del evento: 2011  
Publicación arbitrada  
Áreas de 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)

**Development of plasmid- and bacterial-based vectors for the therapy of cancer. (2010)**

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

Evento: Internacional  
Descripción: INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE  
Ciudad: Bariloche  
Año del evento: 2010  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / modelos animales de cáncer y terapia génica

**Terapia génica del cáncer empleando vectores plasmídicos y bacterianos (2010)**

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

Evento: Nacional  
Descripción: XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS  
Ciudad: Piriápolis  
Año del evento: 2010  
Publicación arbitrada  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / <http://www.pasteur.edu.uy/sub/>

**Ratones transgénicos L-PK/c-myc como modelo de cáncer para evaluar nuevos tratamientos y optimizar el**

#### **diagnóstico de tumores con PET (2010)**

Resumen

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

Evento: Nacional

Descripción: XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS

Ciudad: Piriápolis

Año del evento: 2010

Publicación arbitrada

Palabras clave: Terapia génica hígado oncogen c-myc radiotrazadores

Areas de conocimiento:

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

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

#### **Gene therapy of liver cancer (2008)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 20TH LORNE CANCER CONFERENCE.

Ciudad: Lorne, Australia

Año del evento: 2008

Publicación arbitrada

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

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Terapia génica del cáncer

#### **Transduction Efficiency of Human Mesenchymal Stem Cells From Different Sources: A Tool to Follow Up Differentiation. (2007)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: II INTERNATIONAL SIMPOSIA OF ADVANCED THERAPIES AND STEM CELLS.

Ciudad: Rio de Janeiro, Brasil

Año del evento: 2007

Publicación arbitrada

Palabras clave: vectores lentivirales células progenitoras terapia celular

Areas de 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

#### **Antitumoral efficacy of Semliki Forest Virus Based Vectors Expressing IL-12 in Tumor Models Implanted in the Liver (2007)**

Resumen

RODRIGUEZ-MADOZ JR , ZABALA M , CASALES E , RUIZ-GUILLÉN M , ALFARO M , PRIETO J , KRAMER MG , SMERDOU C

Evento: Internacional

Descripción: 42th ANNUAL MEETING OF EUROPEAN ASSOCIATION OF THE STUDY FOR THE LIVER (EASL)

Ciudad: Barcelona, España

Año del evento: 2007

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Virología /

#### **Evaluation of interleukin-12-based gene therapy in a transgenic mice model of hepatocellular carcinoma (2007)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH

Ciudad: Los Angeles, CA

Año del evento: 2007

Anales/Proceedings: Proceedings of the American Association for Cancer Research

ISSN/ISBN: 0569-2261

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer

Medio de divulgación: Papel

**Gene therapy of cancer using plasmid-based vectors. (2006)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY.

Ciudad: South Lake Tahoe, CA, USA.

Año del evento: 2006

Publicación arbitrada

Palabras clave: plásmidos inyección hidrodinámica DNA desnudo

Areas de 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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 19th MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH.

Ciudad: Budapest, Hungría

Año del evento: 2006

Publicación arbitrada

Palabras clave: sistemas inducibles toxicidad hepática genómica

Areas de conocimiento:

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

Expresión diferencial de genes

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 19th CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH

Año del evento: 2006

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

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

**Sustained expression of interleukin-12 causes regression of liver metastases in a murine model (2006)**

Resumen

MAULEON I , CRETZAZ J , GONZALEZ-ASEGUINOLAZA G , ZABALA M , KRAMER MG ,  
KREPPPEL F , KOCHANEK S , PRIETO J , HERNANDEZ-ALCOCEBA R

Evento: Internacional

Descripción: 14th ANNUAL CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY

Ciudad: Atenas, Grecia

Año del evento: 2006

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

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Terapia génica del cáncer  
Medio de divulgación: Papel

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 56th ANNUAL MEETING AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES

Ciudad: San Francisco, CA

Año del evento: 2005

Publicación arbitrada

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

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Diagnóstico y tratamiento del cáncer

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING

Ciudad: Shanghai, China

Año del evento: 2005

Publicación arbitrada

Palabras clave: silenciamiento génico sistemas inducibles doxiciclina mifepristona

Áreas de conocimiento:

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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: INTERNATIONAL SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING.

Ciudad: Washington, DC, USA.

Año del evento: 2005

Publicación arbitrada

Palabras clave: interleuquina 12 modelos murinos de cáncer hepático

Áreas de conocimiento:

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

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

Resumen

GUAN M , SMERDOU C , RODRIGUEZ-MADOZ JR , KRAMER MG , KOCHANEK S , PRIETO J , QIAN CH

Evento: Internacional

Descripción: III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA

Ciudad: Pamplona, España

Año del evento: 2005

Publicación arbitrada

Áreas de conocimiento:

**An oncolytic adenovirus controlled by a modified telomerase promoter is attenuated in telomerase-negative cells, but shows reduced activity in cancer cells (2005)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA

Ciudad: Pamplona, España

Año del evento: 2005

Publicación arbitrada

Áreas de conocimiento:

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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: PLASMID BIOLOGY

Ciudad: Corfu, Grecia

Año del evento: 2004

Anales/Proceedings: Plasmid

Publicación arbitrada

Palabras clave: plásmidos sistemas inducibles doxiciclina promotores específicos

Áreas de 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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: XXIX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Ciudad: Barcelona, España

Año del evento: 2004

Publicación arbitrada

Áreas de conocimiento:

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

Premio mejor comunicación. Categoría Póster - Investigación Básica.

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 11th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY.

Ciudad: Edimburgo, Escocia.

Año del evento: 2003

Publicación arbitrada

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

Áreas de 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.

**Optimización de un Sistema para Regular la Expresión de Interleuquina 12 en el Hígado (2003)**

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

Ciudad: Barcelona, España

Año del evento: 2003

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

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

Premio mejor comunicación. Categoría Póster Investigación Básica.

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 11th ANNUAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF GENE THERAPY

Ciudad: Edimburgo, Escocia

Año del evento: 2003

Publicación arbitrada

Palabras clave: hígado vectores lentivirales promotores específicos

Areas de conocimiento:

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

**Engineering tumor specific replicating adenoviruses as therapeutic agents for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) (2003)**

Resumen

BORTOLANZA S , MARRADES P , VILLANUEVA H , SANGRO B , KRAMER MG , PRIETO J , HERNANDEZ-ALCOCEBA R , QIAN C

Evento: Internacional

Descripción: 38th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER

Ciudad: Ginebra, Suiza

Año del evento: 2003

Publicación arbitrada

Palabras clave: adenovirus oncolíticos telomerasa hipoxia

Areas de 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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 27TH SYMPOSIUM ON HIGH PERFORMANCE LIQUID PHASE SEPARATIONS AND RELATED TECHNIQUES

Ciudad: Niza, Francia

Año del evento: 2003

Publicación arbitrada

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Analítica /

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 27 CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO

(AEEH)

Ciudad: Madrid, España

Año del evento: 2002

Publicación arbitrada

Áreas de 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 /

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: 5TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY

Ciudad: Boston, MA, USA

Año del evento: 2002

Publicación arbitrada

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

Áreas de conocimiento:

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

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

Resumen

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

Evento: Internacional

Descripción: I REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA.

Año del evento: 2001

Publicación arbitrada

Áreas de 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 /

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

Resumen

KRAMER MG, ESPINOSA M, MISRA TK, KHAN SA

Evento: Internacional

Descripción: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY

Ciudad: Mérida, Yucatán, México

Año del evento: 1999

Publicación arbitrada

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

Áreas de conocimiento:

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

**Rolling circle replication of bacterial plasmids: Mechanism of lagging strand synthesis (1998)**

Resumen

KRAMER MG, KHAN SA, ESPINOSA M

Evento: Internacional

Descripción: INITIATION OF REPLICATION IN PROKARYOTIC EXTRACHROMOSOMAL ELEMENTS

Ciudad: Madrid, España

Año del evento: 1998

Publicación arbitrada

Áreas de conocimiento:

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

**Producción técnica**



## PRODUCTOS

### Laboratorio de producción de vectores virales (2013)

Prototipo, Obra  
KRAMER MG

País: Uruguay  
Disponibilidad: Restricta  
Producto con aplicación productiva o social  
Institución financiadora: ANII, CSIC, PEDECIBA  
Áreas de conocimiento:  
Ingeniería y Tecnología / Ingeniería Médica / Tecnología de Laboratorios Médicos / Vectores para expresar genes terapéuticos  
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.

### Logo de la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay (2012)

Producción Artística, Otra  
KRAMER MG

País: Uruguay  
Producto con aplicación productiva o social  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la manipulación de células, tejidos, órganos o todo el org /

## TRABAJOS TÉCNICOS

### Ciclovías para Montevideo - Propuestas presentadas al Presupuesto Participativo 2013 ganadora por mayoría de votos (2013)

Proyecto Urbano  
KRAMER MG  
Programa para la creación de una red de ciclovías para unir las distintas Facultades de la UdelaR - Proyecto UNIBICI  
País: Uruguay  
Idioma: Español  
Ciudad: Montevideo  
Número de páginas: 10  
Duración: 24 meses  
Institución financiadora: Intendencia Municipal de Montevideo  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Sociales / Sociología / Demografía / Transporte saludable  
Medio de divulgación: Internet  
<http://presupuestoparticipativo.montevideo.gub.uy/>  
Trabajo en colaboración con los colectivos pro-bici: Urubike y Ciclovía

## Otras Producciones

### DESARROLLO DE MATERIAL DIDÁCTICO O DE INSTRUCCIÓN

#### Terapia del cáncer de mama activando el sistema inmune (2014)

KRAMER MG

País: Uruguay  
Idioma: Español  
Medio divulgación: Internet  
Web: <http://www.elpais.com.uy/domingo/eureka-uruguay.html>

Áreas de 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.

### Terapia génica para el cáncer de mama (2011)

KRAMER MG

País: Uruguay

Idioma: Español

Web: [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 de 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

#### Terapia Génica: corregir las deficiencias genéticas usando virus como vehículos (2011)

KRAMER MG

Entrevista

País: Uruguay

Idioma: Español

Web: <http://www.oceanofm.com/no-toquen-nada/terapia-genica-corregir-las-deficiencias-geneticas-usando-vir>

Emisora: Océano FM

Fecha de la presentación: 24/12/2011

Áreas de 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

#### COMITÉ EVALUACIÓN DE PROYECTOS

##### Comité de Evaluación y Seguimiento - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación (2016)

Sector Gobierno/Público / Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Cantidad: Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

##### Comisión de Revisión de Procedimientos - Fondo Clemente Estable y Fondo María Viñas (2016)

Sector Gobierno/Público / Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Cantidad: Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

##### Comité Técnico del Área - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación (2016)

Sector Gobierno/Público / Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Cantidad: Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

##### Comité Técnico del Área Biología Celular y Molecular - Fondo Clemente Estable - Modalidad III (2013)

Sector Gobierno/Público / Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay

Cantidad: Menos de 5

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay

### EVALUACIÓN INDEPENDIENTE DE PROYECTOS

#### Programa de Vinculación Universidad - Sociedad y Producción (2017)

Uruguay  
Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC)  
Cantidad: Menos de 5

**Comité de Evaluación y Seguimiento - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación ( 2016 )**

Uruguay  
Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay  
Cantidad: Menos de 5

**Comisión de Revisión de Procedimientos - Fondo Clemente Estable y Fondo María Viñas ( 2016 )**

Uruguay  
Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay  
Cantidad: Menos de 5

**Comité Técnico del Área - Ciencias Médicas - Fondo María Viñas - Investigadores en proceso de consolidación ( 2016 )**

Uruguay  
Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay  
Cantidad: Menos de 5

**Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) ( 2014 )**

Paraguay  
Paraguay  
Cantidad: Menos de 5

**Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) ( 2013 )**

Uruguay  
Uruguay  
Cantidad: Menos de 5  
Proyectos I+D

**Comité Técnico del Área Biología Celular y Molecular - Fondo Clemente Estable - Modalidad III ( 2013 )**

Uruguay  
Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay  
Cantidad: Menos de 5

**Proyectos Fondo Clemente Estable (Modalidad III) ( 2013 )**

Uruguay  
Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) - Uruguay  
Cantidad: Menos de 5

**The Medical Research Council Research Grants ( 2004 )**

Inglaterra  
Inglaterra  
Cantidad: Menos de 5

**EVALUACIÓN DE PUBLICACIONES**

**COMITÉ EDITORIAL**

**Frontiers in Molecular Biosciences ( 2017 )**

Tipo de publicación: Revista  
Editorial: <http://journal.frontiersin.org/journal/molecu>  
Cantidad: Menos de 5

**REVISIONES**

**Electronic Journal of Biotechnology ( 2011 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**PLoS ONE ( 2010 / 2012 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**Liver International ( 2005 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**BioMed Central Cancer ( 2005 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**Hepatology ( 2004 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**Molecular Therapy ( 2004 / 2011 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**Oncogene ( 2004 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**Plasmid ( 2004 / 2011 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: De 5 a 20

**Journal of Gene Medicine ( 2004 )**

Tipo de publicación: Revista  
Cantidad: Menos de 5

**EVALUACIÓN DE EVENTOS Y CONGRESOS**

**JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCENCIAS ( 2010 / 2017 )**

Comité programa congreso  
Uruguay  
Arbitrado

**PLASMID BIOLOGY ( 2006 )**

Comité programa congreso  
Estados Unidos  
Arbitrado

**II CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA ( 2005 )**

Comité programa congreso  
España  
Arbitrado

## EVALUACIÓN DE PREMIOS

### Premio a los mejores poster del Congreso ( 2012 / 2014 )

Comité de asignación de premios y concursos  
Uruguay

Cantidad: Menos de 5  
JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCENCIAS

### Premio a los mejores poster del Congreso ( 2010 )

Evaluación de premios y concursos  
Argentina

Cantidad: Menos de 5  
INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE 2010

## Formación de RRHH

### TUTORÍAS CONCLUIDAS

#### POSGRADO

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

Tesis de maestría  
Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR ,  
Uruguay  
Programa: Programa de Biología Molecular, Celular y Bioquímica  
Tipo de orientación: Tutor único o principal  
Nombre del orientado: MARTÍN MASNER.  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Web: [Beca de postgrado ANII 2011-2013. Co-tutor: Dr. J.A. Chabalgoity. Calificación: Aprobado con Mención](#)  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Patología / Modelos animales de cáncer  
Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias del cáncer

#### Evaluación del efecto citotóxico de compuestos de rutenio con ligandos heterocíclicos (2013)

Tesis de maestría  
Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad Federal de Paraná, Brasil  
Programa: Maestría  
Tipo de orientación: Asesor/Orientador  
Nombre del orientado: PATRICIA APPELT.  
País/Idioma: Brasil, Portugués  
Web: [Estudiante de Maestría \(tutor: Dr. Marcio P. Araujo, Brasil\). Proyecto CAPES/UdeLaR en colaboración.](#)  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Químicas / Química Inorgánica y Nuclear

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

Tesis de maestría  
Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR ,  
Uruguay  
Programa: Maestría PEDECIBA  
Tipo de orientación: Asesor/Orientador  
Nombre del orientado: AMY MÓNACO.  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Web: [Estudiante de Maestría \(tutores: Dra. M. Moreno y Dr. J. A. Chabalgoity\). Proyecto CSIC en colaboración.](#)  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

#### Evaluación del efecto antitumoral de nano-complejos en modelos de cáncer de mama. (2013)

Tesis de maestría  
Sector Educación Superior/Público / / , Uruguay  
Tipo de orientación: Asesor/Orientador  
Nombre del orientado: NATALIA ODDONE.  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Web: [Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable \(IIBCE\) - Estudiante de Maestría \(tutores: Dr. Juan Benech y Dr. Pablo Cabral\). Proyecto FCE-ANII en colaboración.](#)  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

#### **Generación de líneas celulares A20 que expresen establemente IL-15. (2013)**

Tesis de doctorado  
Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay  
Programa: Programa de doctorado PEDECIBA  
Tipo de orientación: Asesor/Orientador  
Nombre del orientado: THAIS BACUAS.  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Web: [Estudiante de Doctorado \(tutores: Dr. J.A. Chabлагоit y Dra. S. Grillé\). Proyecto FMV-ANII en colaboración.](#)  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

#### **Desarrollo de vectores lentivirales para el tratamiento de tumores hepáticos (2006)**

Tesis de doctorado  
Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad de Navarra , España  
Programa: Hepatología y Terapia Génica  
Tipo de orientación: Asesor/Orientador  
Nombre del orientado: GUANGHUA YANG.  
País/Idioma: España, Español  
Web: [Estudiante de Doctorado \(tutor: Dr. Cheng Qian\). Proyecto FIS en colaboración.](#)  
Palabras Clave: sistemas inducibles self inactivating lentivirus (SIN) transducción de células progenitoras  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

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

Tesis de doctorado  
Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad de Navarra , España  
Programa: Hepatología y Terapia Génica  
Tipo de orientación: Tutor único o principal  
Nombre del orientado: MAIDER ZABALA.  
Medio de divulgación: Papel  
País/Idioma: España, Español  
Web: [Beca Predoctoral del Fondo de Investigaciones Sanitarias \(FIS\) 2001-2005. Actualmente está realizando un Postdoctorado en la Stanford University, CA, USA](#)  
Palabras Clave: sistemas inducibles modelos murinos de cáncer hepático inmunoterapia del cáncer vectores plasmídicos  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud

### **GRADO**

#### **Caracterización biológica de tumores mamarios inducidos con N-nitrosometilurea en ratas. (2013)**

Tesis/Monografía de grado  
Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay  
Programa: Licenciatura en Bioquímica  
Tipo de orientación: Tutor único o principal  
Nombre del orientado: NATALIA MAZZA.  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Web: [Beca de Iniciación a la Investigación ANII 2012-2013. Co-tutora: Dra. Patricia Berasain. Calificación: 11](#)  
Palabras Clave: cortes histológicos marcadores modelos de cáncer de mama

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Anatomía y Morfología / Anatomopatología  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología

#### **Impacto de la estabilidad plasmídica en el diseño de vectores bacterianos basados en Salmonella (2012)**

Tesis/Monografía de grado

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay

Programa: Licenciatura en Bioquímica

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: RODRIGO GONZÁLEZ.

Medio de divulgación: CD-Rom

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [Beca de iniciación a la Investigación ANII 2010-2011. Calificación: 12](#)

Palabras Clave: plásmidos vectores de expresión

Áreas de conocimiento:

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

#### **OTRAS**

##### **Terapia génica del cáncer aprobada para su uso clínico (2016)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Tutor único o principal

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

Medio de divulgación: Papel

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [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.](#)

Áreas de conocimiento:

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

##### **PROGRAMA ACORTANDO DISTANCIAS (2016)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Facultad de Medicina - UDeLaR, España

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: LUIS RAMÓN CANES GRACÉS.

País/Idioma: España, Español

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica

##### **Aplicación de terapia génica en pacientes con amaurosis congénita de Leber en el período 2009 a 2015 (2015)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Tutor único o principal

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

Medio de divulgación: Papel

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [Tutoría de revisión bibliográfica \(monografía\) para estudiantes de sexto año de la carrera de Dr. en Medicina - curso Metodología Científica II](#)

Áreas de conocimiento:

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

##### **PROGRAMA ACORTANDO DISTANCIAS (2014)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Química - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: GABRIEL GENINAZZI.

País/Idioma: Uruguay, Español

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

Áreas de conocimiento:

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

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

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.

#### **Terapia génica del cáncer de próstata: avances y desafíos (2014)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Tutor único o principal

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

Medio de divulgación: Papel

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [Tutoría de revisión bibliográfica \(monografía\) para estudiantes de sexto año de la carrera de Doctor en Medicina - curso Metodología Científica II](#)

Áreas de conocimiento:

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

#### **Estudio de la actividad y especificidad del promotor CD11b en líneas celulares de origen mielóide. (2013)**

Iniciación a la investigación

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: AGUSTINA FONTES.

País/Idioma: Uruguay, Español

Áreas de conocimiento:

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

#### **Cinética de expresión de interleuquina-12 in vivo y efecto de sistemas de regulación génica inducidos por doxiciclina (2006)**

Orientación de posdoctorado

Sector Educación Superior/Público / , España

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: MERCEDES REBOREDO.

País/Idioma: España, Español

Web: [Becaria Postdoctoral \(Fundación para la Investigación Médica Aplicada\).](#)

Palabras Clave: silenciamiento génico sistemas inducibles doxiciclina interleuquina 12 genómica

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Toxicología / Estudio de toxicología molecular

#### **Genotipado de ratones transgénicos LPK-cmyc (2005)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad de Navarra, España

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: MAITE ALFARO.

País/Idioma: España, Español

Web: [Asistente Técnico de Laboratorio.](#)

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

Áreas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud / Técnicas de laboratorio biomédico

#### **Caracterización funcional de promotores específicos de hígado (2001)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad de Navarra, España

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: NEREA RAZQUIN.

País/Idioma: España, Español

Web: [Asistente Técnico de Laboratorio.](#)



Palabras Clave: Southern blot Western blot extracción de DNA de tejidos manipulación de animales de experimentación

Áreas de 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

## TUTORÍAS EN MARCHA

### POSGRADO

#### **Bases moleculares e inmunológicas de la respuesta anti-tumoral inducida por *Trypanosoma cruzi* (2016)**

Tesis de maestría

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

Programa: Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: GUILLERMO TRAMONTIN.

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [Beca de posgrado de la Comisión Académica de Posgrado, Udelar. Tutor principal: Dr. Eduardo Osinaga](#)

Áreas de conocimiento:

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

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

Tesis de maestría

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay

Programa: Maestría PEDECIBA

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: ALDANA GRIMALDI.

País/Idioma: Uruguay, Español

Web: [Beca de posgrado ANII 2016-2018. Co-tutora: Dra. Fernanda Azpiroz](#)

Áreas de 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

#### **Terapia génica con interleuquina 12 en un modelo de cáncer de mama hormono-dependiente (2015)**

Tesis de maestría

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR, Uruguay

Programa: Maestría PEDECIBA

Tipo de orientación: Tutor único o principal

Nombre del orientado: NATALIA MAZZA.

País/Idioma: Uruguay, Español

Áreas de conocimiento:

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

Realizó la parte experimental del trabajo y los cursos para la obtención de créditos. Discontinúo con la redacción de la tesis.

## Otros datos relevantes

### PREMIOS, HONORES Y TÍTULOS

#### **Representante de la Sociedad Uruguaya de Biociencias en Argentina (2015)**

(Nacional)

Sociedad Uruguaya de Biociencias

Tras una convocatoria abierta de trabajos científicos, fui seleccionada para representar a la Sociedad Uruguaya de Biociencias en las Jornadas Argentinas de Biociencias en San Miguel de Tucumán.

#### **Proyecto destacado por la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (2013)**

(Nacional)

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

Terapia génica del cáncer de mama <http://www.anii.org.uy/casos-destacados/11/terapia-genica-para-el-tratamiento-del-cancer-de-mama/>

**Investigador Grado 4 (Area Biología) Residente en Uruguay (2010)**

(Nacional)

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA)

**SNI: Investigador Nivel I (Ciencias Médicas y de la Salud) (2010)**

(Nacional)

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

Renovado 2012 y 2014.

**Premio a la mejor comunicación tipo Poster (2007)**

(Internacional)

European Association for the Study of the Liver (EASL)

42th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver

**Travel Award (Shangai, China) (2005)**

(Internacional)

International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR)

INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING 2005, Shangai, China

**Premio mejor comunicación Poster. Categoría Investigación Básica. (2004)**

(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.

**Travel Award (San Juan, Puerto Rico) (2004)**

(Internacional)

International Society for Interferon and Cytokine Research (ISICR)

INTERNATIONAL SOCIETY FOR INTERFERON AND CYTOKINE RESEARCH ANNUAL MEETING 2004, San Juan de Puerto Rico

**Investigador Grado 4 (Area Biología) Residente en el Extranjero (2004)**

(Nacional)

Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA)

**Premio mejor comunicación Poster. Categoría Investigación Básica. (2003)**

(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.

**Segundo Premio mejor comunicación tipo Poster. (2003)**

(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.

**Premio Extraordinario de Tesis Doctoral 1996-97 (1997)**

(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.

## **PRESENTACIONES EN EVENTOS**

### **PLASMID BIOLOGY 2016 (2016)**

Congreso

Segregational stability of bacterial plasmids

Inglaterra

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 2

### **3º Reunión Conjunta de Sociedades de Biología de la República Argentina (2015)**

Congreso

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

Argentina

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 2

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

### **XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS (2014)**

Congreso

Terapia génica del cáncer empleando vectores que expresan interleuquina-12

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 2

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.

### **TRAMA (2014)**

Encuentro

Terapia génica del cáncer de mama empleando un vector derivado del virus del Bosque de Semliki para expresar interleuquina-12 en los tumores

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 1

Nombre de la institución promotora: ANII

Areas de conocimiento:

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

### **I Jornadas de Intercambio Académico: Bicicleta y Universidad (2013)**

Encuentro

Propuestas de Ciclovías presentadas y aprobadas en las elecciones del Presupuesto Participativo 2013

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 2

Nombre de la institución promotora: Unibici

Areas de conocimiento:

Ciencias Sociales / Otras Ciencias Sociales / Ciencias Sociales Interdisciplinarias

### **XIV JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS (2012)**

Congreso

Terapia génica del cáncer de mama empleando vectores derivados del virus del Bosque de Semliki y Salmonella Typhimurium

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 2

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.

**Primeras Jornadas Uruguayas de Células Madre y Medicina Regenerativa (2011)**

Simposio

Terapia Génica aplicada a la Salud Humana

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 1

Palabras Clave: vectores enfermedades monogénicas

**XIII JORNADAS DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS (2010)**

Congreso

Terapia génica del cáncer empleando vectores plasmídicos y bacterianos

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 2

Palabras Clave: plasmidos Terapia génica

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.

**INTERNATIONAL PLASMID BIOLOGY CONFERENCE (2010)**

Congreso

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

Argentina

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 2

Palabras Clave: plasmidos vectores

Integrante del Comité Científico del Plasmid Biology Conference 2010 representando la sección "Applied Aspects".

**SOCIEDAD DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA SOCIEDAD URUGUAYA DE BIOCIENCIAS, Montevideo (2009)**

Congreso

Terapia Génica del Carcinoma Hepatocelular y Diagnóstico de Tumores Hepáticos con micro-PET

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: modelos murinos de cáncer hepático inmunoterapia del cáncer imagenología molecular

**XXXIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid (2008)**

Congreso

Efecto Antitumoral de Vectores Basados en el Virus del Bosque de Semliki que Expresan IL-12 en Tumores Desarrollados en el Hígado

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: ratón transgénico c-myc inmunoterapia del cáncer vectores basados en alfavirus

**19th CONGRESS OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF CANCER RESEARCH (2006)**

Congreso

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

Hungría

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 1

Palabras Clave: Terapia génica Carcinoma Hepatocelular

**INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY. (2006)**

Congreso

Gene therapy of cancer using plasmid-based vectors.

Estados Unidos

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 1

Palabras Clave: promotores inducibles Sistemas de expresión génica

CONFERENCIA PLENARIA Y MODERADOR de la Sesión Novel Plasmids and Uses in Biotechnology and Bioinformatics. EVALUADOR de posters para premios.

#### **XXXI CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid (2006)**

Congreso

Efecto Antitumoral de la Expresión Controlada de Interleuquina-12 en un Modelo Murino de Metástasis Hepáticas

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: sistemas inducibles modelos murinos de cáncer hepático vectores adenovirales mifepristona

#### **III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Pamplona (2005)**

Congreso

An Oncolytic Adenovirus Controlled by a Modified Telomerase Promoter Is Attenuated in Telomerase-Negative Cells, but Shows Reduced Activity in Cancer Cells

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: promotores específicos adenovirus oncolíticos telomerasa

#### **III REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Pamplona (2005)**

Congreso

Increased Efficacy and Safety in the Treatment of Liver Cancer with a Novel Adenovirus-  
Alphavirus Hybrid Vector

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: Carcinoma Hepatocelular alfavirus vectores adenovirales

#### **INTERNATIONAL SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY ANNUAL MEETING (2005)**

Congreso

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

Estados Unidos

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 1

Palabras Clave: Terapia génica interleuquina 12

COMUNICACIÓN GANADORA DE UNA BECA DE VIAJE.

#### **XXIX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Madrid (2004)**

Congreso

Desarrollo de Vectores No Virales para la Transferencia y Regulación de Interleuquina 12 en el Hígado: Aplicación al Tratamiento de Tumores Hepáticos

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: plasmidos sistemas inducibles promotores específicos inmunoterapia del cáncer  
Presentación ganadora del PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN. Categoría Póster Investigación Básica

#### **XXVIII CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO, Barcelona (2003)**

Congreso

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

España

Tipo de participación: Poster

Palabras Clave: doxiciclina expresión génica a largo plazo promotores inducibles

Presentación ganadora del PREMIO MEJOR COMUNICACIÓN. Categoría Póster Investigación Básica.

#### **5TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF GENE THERAPY (2002)**

Congreso  
Transcriptional targeting of heterologous genes to the liver using chimeric promoters: in vitro and in vivo comparative study  
Estados Unidos  
Tipo de participación: Expositor oral  
Carga horaria: 1  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular

#### **I REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TERAPIA GÉNICA, Valencia (2001)**

Congreso  
Diseño y Desarrollo de una Estrategia de Terapia Génica Antiviral frente al Virus de la Hepatitis B (HBV)  
España  
Tipo de participación: Poster  
Palabras Clave: hígado promotores específicos interferón alfa

#### **INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PLASMID BIOLOGY. (1999)**

Congreso  
Role of RNA Polymerase-Single Strand origin Interactions in determining the host range of rolling-circle plasmids from Gram positive bacteria  
México  
Tipo de participación: Poster  
Carga horaria: 1  
Palabras Clave: Streptococcus pneumoniae plasmidos replicación

#### **INITIATION OF REPLICATION IN PROKARYOTIC EXTRACHROMOSOMAL ELEMENTS, Madrid (1998)**

Congreso  
Rolling Circle Replication of Bacterial Plasmids: Mechanism of Lagging-Strand Synthesis  
España  
Tipo de participación: Expositor oral  
Palabras Clave: replicación del DNA Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus cadena retrasada

#### **JURADO/INTEGRANTE DE COMISIONES EVALUADORAS DE TRABAJOS ACADÉMICOS**

##### **Tribunal Tesis de Maestría: ESTRATEGIAS DE TERAPIA GÉNICA APLICADAS A LESIONES AGUDAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. Tutor: Hugo Peluffo (2013)**

Candidato: LUCIANA NEGRO  
Tipo Jurado: Tesis de Maestría  
MARÍN M, ZOLESSI F, KRAMER MG  
Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular / Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo / Uruguay  
País: Uruguay  
Idioma: Español

##### **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)**

Candidato: ALEXANDRA SUJANOV  
Tipo Jurado: Tesis de Maestría  
CAYOTA A, BENGOCHEA M, KRAMER MG  
Tesis de Maestría - PROINBIO / Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR / Uruguay  
País: Uruguay  
Idioma: Español

##### **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)**

Candidato: ENRIQUE P. GARCÍA  
Tipo Jurado: Tesis de Maestría  
FERREIRA F, FOLLE G, KRAMER MG  
Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular / Sector Educación Superior/Público /

Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR / Uruguay  
País: Uruguay  
Idioma: Español

**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)**

Candidato: NATALIA ODDONE  
Tipo Jurado: Tesis de Maestría  
KRAMER MG  
Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular / Sector Gobierno/Público / Ministerio de Educación y Cultura / MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» / Uruguay  
País: Uruguay  
Idioma: Español  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica

**Evaluación del proyecto de Maestría: COSTO BIOLÓGICO DE LA EXPRESIÓN DE B-LACTAMASAS EN SALMONELLA ENTERICA SEROVAR TYPHIMURIUM. Tutor: Lucía Yim (2011)**

Candidato: NICOLÁS CORDEIRO  
Tipo Jurado: Tesis de Maestría  
KRAMER MG  
Tesis de Maestría - PEDECIBA - Biología Celular y Molecular / Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Medicina - UDeLaR / Uruguay  
Sitio Web: [Evaluación del proyecto de Maestría](#)  
País: Uruguay  
Idioma: Español  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Plásmidos y antibióticos

## Información adicional

**ACREDITACIÓN Programa de Desarrollo de las Ciencias Básicas (PEDECIBA) como Investigador Grado 4 (2004 - presente).** Acteditación de la Universidad de la República, Comisión Sectorial de Investigación Científica y Comisión Honoraria de Experimentación Animal (en 2010) y Comisión Nacional de Experimentación Animal (en 2012) como Responsable de la dirección y diseño de los protocolos de experimentación - Categoría C2.

**ORGANIZACIÓN DE EVENTOS:** Integrante del Comité Científico del Plasmid Biology Conference 2010 representando la sección "Applied Aspects". Chair de la Sesión "Novel Plasmids and Uses in Biotechnology and Bioinformatics" en el International Symposium on Plasmid Biology, 2006, South Lake Tahoe, CA, USA. Secretaria del III Congreso de la Sociedad Española de Terapia Génica, 2005, Pamplona, España. Coordinadora de la Sesión "Vectores para la Expresión de Genes en Aplicaciones de Terapia Génica y Problemas Experimentales" en las XIII Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB) 2010. Coordinadora de la Mesa de "Vectores para Desarrollos Experimentales y Terapia Génica" en las XIV Jornadas de la SUB 2012. Coordinadora de las Mesas Redondas de "Terapia Génica y Celular" y "Nuevos enfoques Químicos y Biológicos para el Tratamiento del Cáncer" en las XV Jornadas de la SUB 2014. Moderadora de la Jornada organizada por la Comisión de Salud y Seguridad de Estudiantes y Trabajadores del Instituto de Higiene (COSSET-IH) sobre "Mobbing: consecuencias en la salud de los trabajadores y en el ambiente laboral" el 9 de noviembre de 2017.

**SOCIEDADES CIENTÍFICAS:** Miembro co-fundador e integrante de la Comisión Directiva de la Asociación de Terapia Génica del Uruguay (ATGC-U). Conferencia invitada a las Primeras Jornadas Uruguayas de Células Madre y Medicina Regenerativa, donde se realizó la presentación oficial de la ATGC-U (Hospital de Clínicas, 12/2011). Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Española de Terapia Génica y Celular (SETGC) 2005-2007. Actual Miembro del International Society for Plasmid Biology (ISPB) y de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB). Antiguo Miembro de: (i) American Society of Gene Therapy, (ii) International Society for Interferon and Cytokine Research, (iv) Asociación Española para el Estudio del Hígado, (v) Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular.

**BECAS OBTENIDAS:** 2006-2008: Beca de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) para el Perfeccionamiento de Investigadores Españoles en Centros Extranjeros. 1999-2001: Beca postdoctoral del Gobierno Vasco. 1993-1997: Beca predoctoral "Celestino Mutis" de la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI). 1989-1993: Beca de pregrado del Instituto de Cooperación Iberoamericano de España (ICI). 1993: Beca Cursos de verano de la Universidad Complutense de Madrid, El Escorial, Madrid. 1991: Beca Curso de verano de la Universidad

Menéndez Pelayo, Santander, Cantabria.

DESARROLLO INSTITUCIONAL: Solicitud, obtención y gestión de fondos concursables para invertir en reformas edilicias, compra de equipos e implementación de laboratorios en el Instituto de Higiene (2011-2014).

PUBLICACIONES internacionales arbitradas: 36 (autor de correspondencia en 12 de éstos trabajos), más de 600 citaciones registradas en la base de datos Scopus, 15 de de estas publicaciones fueron citadas más de 20 veces y 3 de ellas tienen más de 50 citaciones (EMBO J., 1997; Molecular Therapy, 2003 y Gastroenterology, 2004).

VINCULACIÓN INVESTIGACIÓN Y SOCIEDAD: Entrevistas en la prensa para la divulgación de investigaciones en el área de terapia génica (2010-2014). Presentación de resultados en el programa TRAMA de la ANII (difusión de proyectos de investigación, 2014). Charlas en colegios (orientación vocacional) e invitaciones como ponente en eventos de interacción con estudiantes de otras Facultades y Universidades. Presentación y obtención de 2 proyectos de CICLOVÍAS para Montevideo (Presupuesto Participativo 2013) en el contexto del Programa UNIBICI de la UdelaR. Participación en el Programa ACORTANDO DISTANCIAS de PEDECIBA- ANII (2014-2015). Este Programa tiene como objetivo ofrecer a docentes de Enseñanza Media y Formación en Educación una experiencia de trabajo en laboratorios de investigación.

## Indicadores de producción

<b>PRODUCCIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>88</b>
<b>Artículos publicados en revistas científicas</b>	35
Completo	35
<b>Trabajos en eventos</b>	50
<b>Libros y Capítulos</b>	3
Libro publicado	1
Capítulos de libro publicado	2
<b>PRODUCCIÓN TÉCNICA</b>	<b>6</b>
<b>Productos tecnológicos</b>	2
<b>Trabajos técnicos</b>	1
<b>Otros tipos</b>	3
<b>EVALUACIONES</b>	<b>26</b>
<b>Evaluación de proyectos</b>	13
<b>Evaluación de eventos</b>	3
<b>Evaluación de publicaciones</b>	10
<b>FORMACIÓN RRHH</b>	<b>21</b>
<b>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</b>	18
Tesis de doctorado	3
Orientación de posdoctorado	1
Otras tutorías/orientaciones	7
Tesis de maestría	4
Tesis/Monografía de grado	2
Iniciación a la investigación	1
<b>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones en marcha</b>	3
Tesis de maestría	3