



Sociedad de Bioquímica
y Biología Molecular de Chile



ENCUENTRO SBBMCH 2020 CONECTÉMONOS

DIRECTIVA

Presidente	: Luis F. Larrondo
Presidente anterior	: Ilona Concha
Vice Presidente	: Lorena Norambuena
Secretario	: Patricio Ramos
Tesorero	: Ricardo Soto

DIRECTORES

Zona Norte	: Jorge Escobar
Santiago	: Gloria Arriagada
	: Julio Tapia
Talca	: Luis Morales
Concepción	: Maximiliano Fiqueroa
Valdivia	: Javier Canales



Sociedad de Bioquímica
y Biología Molecular de Chile

SPONSORS

ThermoFisher
SCIENTIFIC



MERCK





Estimada comunidad:

En nombre de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Chile les damos la bienvenida a este encuentro en línea.

El 2020 ha sido un año complejo marcado por la pandemia COVID-19, y que nos ha impuesto una nueva forma de funcionar y de interactuar. En el ámbito académico, la docencia ha transcurrido por medios online y el trabajo de investigación ha permanecido principalmente detenido. Durante estos meses hemos sido también testigos como diversos miembros de la comunidad científica han contribuido a la red universitaria de laboratorios diagnóstico, o han redireccionado parte de su investigación a temas atinentes a los desafíos impuestos por la pandemia. Nuestro agradecimiento y admiración a todos quienes han estado trabajando activamente, y muchas veces de manera anónima, en que como país podamos sortear esta crisis sanitaria.

Sabiendo que este año no sería posible efectuar la reunión anual de la SBBMCh en forma presencial, y basados en la retroalimentación provista por nuestros socios, es que durante noviembre estaremos “encontrándonos” en torno a la ciencia, durante la tarde de los miércoles. De forma de poder hacer estos encuentros más abiertos a la comunidad en general, sobretodo a estudiantes, hemos hecho que la inscripción sea libre de costo, lo que ha sido posible gracias al apoyo de diversos auspiciadores a quienes agradecemos.

Esperamos que en esta nueva forma de encontrarnos podamos tener la oportunidad de seguir cultivando la pasión por la ciencia y el conocimiento, y avanzar como SBBMCh hacia los nuevos desafíos y oportunidades que tendremos como país en los próximos años.

Directiva SBBMCh

PROGRAMA

Miércoles 4 de noviembre

14:30 – 15:45 h Charla Inaugural “*Regulation of the genome topology by small RNAs*”
Dr. Pablo Manavella. Instituto de Agrobiotecnología del Litoral (CONICET-UNL),
Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, 3000 Santa
Fe, Argentina. (pablomanavella@ial.santafe-conicet.gov.ar)

16:00 – 16:30 h *SARS-CoV2 y células: modelos in vitro para la investigación en COVID-19.*

Presenta: **Úrsula León** - Technical Sales Specialist, Thermo Fisher Scientific.

16:30 – 17:00 h *Hacia la sistematización de la Comunicación de las Ciencias.*

Presenta: **Vania Figueroa Ipinza.** Universidad Autónoma de Chile.

17:15 – 19:15 h Simposio 1: *Ciencia hecha en Chile para combatir la pandemia COVID-19.*

Organizan: **Dr. Ricardo Soto-Rifo** (Universidad de Chile) y **Dr. Fernando Valiente-Echeverría**
(Universidad de Chile).

1. *Creación de un repositorio de secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2*

Presenta: **Miguel L. Allende,** Universidad de Chile (mallende@uchile.cl)

2. *Incidencia de SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud asintomáticos de una clínica privada en Santiago*

Presenta: **Gloria Arriagada,** Universidad Andrés Bello (gloria.arriagada@unab.cl)

3. *Desarrollo de un sistema para la detección y cuantificación de anticuerpos neutralizantes frente SARS-CoV-2 en Chile*

Presenta: **Carolina Beltrán-Pavez,** Universidad de Chile (carobeltranp@gmail.com)

4. *Antígenos dominantes de SARS-CoV-2, seroconversión y seroprevalencia en pacientes recuperados de COVID-19*

Presenta: **Karina Cereceda,** Fundación Arturo López Pérez (karina.cereceda@falp.org)

5. *Plasma COVID Chile (estudio clínico NCT04384588): aprendizajes y resultados de un proyecto colaborativo*

Presenta: **Franz Villarroel-Espíndola,** Fundación Arturo López Pérez
(franz.villarroel@falp.org)



Miércoles 11 de noviembre

15:00 – 17:00 h Simposio 2: *From single molecule to the cells.*

Organizan: Dr. César Ramírez-Sarmiento (Pontificia Universidad Católica de Chile) y Dr. Christian A.M. Wilson (Universidad de Chile)

1. *Studying the interaction between the signal peptide for reticular translocation and the Sec61 translocon with force spectroscopy*

Presenta: **Luka Robeson**, Universidad de Chile

2. *Automatic annotation of HMM for repeat proteins*

Presenta: **Layla Hirsh Martinez**, Pontificia Universidad Católica del Perú

3. *Decoding the fold-switch mechanism of the cyanobacterial metamorphic protein KaiB*

Presenta: **Maira Rivera**, Pontificia Universidad Católica de Chile

4. *Watching bacterial sensors as they move: pliable proteins that transmit signals*

Presenta: **Alejandro Buschiazso**, Instituto Pasteur Montevideo, Uruguay

5. *Mechanotransduction: where Biophysics and Biology meet*

Presenta: **Lía I. Pietrasanta**, Universidad de Buenos Aires, Argentina

17:15 – 19:15 h **Charla Osvaldo Cori:** Nuevos mecanismos de comunicación celular y su papel en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares. **Dr. Sergio Lavandero**, Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Miércoles 18 de noviembre

15:00 – 17:00 h Simposio 3: *Nuevos blancos moleculares para combatir el cáncer*

Organizan: **Dr. Julio C. Tapia** (Universidad de Chile) y **Dra. Veronica Burzio** (Fundación Ciencia & Vida)

1. *NUAK1 y reprogramación metabólica. Posibles implicancias terapéuticas en cáncer de mama y colon*

Presenta: **Ariel F. Castro**, Universidad de Concepción (arcastro@udec.cl)

2. *Subtipos de Glioblastoma Stem-like Cells. Implicancias en el desarrollo de terapias*

Presenta: **Claudia Quezada**, Universidad Austral de Chile (claudiaquezada@uach.cl)

3. *No todo es núcleo: RNAs no codificantes mitocondriales como blancos terapéuticos contra el cáncer*

Presenta: **Verónica A. Burzio**, Fundación Ciencia & Vida; Andes Biotechnologies SpA, Universidad Andrés Bello (vburzio@gmail.com)

4. *Fosfo-ECE1c como predictor de agresividad y mala sobrevida en cáncer de colon*

Presenta: **Julio C. Tapia**, Universidad de Chile (jtapiapineda@uchile.cl)

17:15 – 19:15 h Simposio 4: *Nuevos avances en la comunicación celular y sus proyecciones fisiopatológicas.*

Organizan: **Camila López-Crisosto** (Pontificia Universidad Católica de Chile) y **Sergio Lavandero** (Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile).

1. *El cilio primario: un nuevo regulador de la fibrosis cardiaca.*

Presenta: **Elisa Villalobos**, University of Edinburgh, Edinburgh, UK.

2. *Daños colaterales: comunicación lisosoma-mitocondria y su efecto sobre DNA nuclear.*

Presenta: **Pablo Rivera-Mejias**, Max Planck Institute for Biology of Ageing & University of Cologne, Cologne, Germany.

3. *UPR mitocondrial: cómo las mitocondrias se comunican con otros organelos en condiciones de estrés.*

Presenta: **Camila López-Crisosto**, Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile & P. Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

4. *Vesículas extracelulares en isquemia/reperfusión cardiaca.*

Presenta: **Jaime Riquelme**, Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS) & Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile

5. *Papel de los factores transcripción FoxO1 y xbp1 en la génesis y desarrollo de patologías cardiacas.*

Presenta: **Sergio Lavandero**, Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Miércoles 25 de noviembre

15:00 – 17:00 h Simposio 5: *Insights into molecular mechanisms of genome function from genomics, transcriptomics and epigenomics studies.*

Organiza: **Dra. Marcela Sjöberg** (Pontificia Universidad Católica de Chile)

1. *The genomics of acral lentiginous melanoma in Mexican patients*

Presenta: **Carla Daniela Robles Espinoza**, Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano [LIIGH-UNAM]), Universidad Nacional Autónoma de México-Campus Juriquilla, Querétaro, México (drobles@liigh.unam.mx).

2. *Drivers and passengers of the non-coding cancer genome*

Presenta: **Jüri Reimand**, Computational Biology Program, Ontario Institute for Cancer Research, Toronto, ON, Canada; Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada (juri.reimand@utoronto.ca).

3. *Logical modelling of dendritic cells in vitro differentiation from human monocytes unravels novel transcriptional regulatory interactions*

Presenta: **Alejandra Medina Rivera**, Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano [LIIGH-UNAM]), Universidad Nacional Autónoma de México-Campus Juriquilla, Querétaro, México (amedina@liigh.unam.mx).

3. *Enhancer function and Topoisomerase II beta in hepatocellular carcinoma*

Presenta: **Liis Uusküla-Reimand**, The Hospital for Sick Children, Genetics and Genome Biology program, Toronto, Canada (liis.uuskula@gmail.com).

5. *Modulation of alternative splicing by G-quadruplexes.*

Presenta: **Guillermo E. Parada**, Wellcome Sanger Institute and Wellcome Trust Cancer Research UK Gurdon Institute, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom (gp7@sanger.ac.uk).

17:15 h Premio T. Ureta: **Maria Cecilia Hidalgo**

17:40 h Presentación Medalla Hermann Niemeyer

18:00 – 19: 15 h Charla Clausura: *CRYing all night long—molecular mechanisms of human circadian timing.*

Dra. Carrie Partch. University of California, Santa Cruz, USA

Charla Osvaldo Cori

Desde 1988 se ha dictado esta Conferencia en reconocimiento a la destacada trayectoria científica y académica del Profesor O. Cori, quien, además de ser un excelente investigador, fortaleció el desarrollo de la ciencia en nuestro país, especialmente en el área de Bioquímica, creando la carrera de Bioquímica.

La primera conferencia fue dictada por el destacado científico argentino Hugo Maccioni, Presidente de la SAIB. Este año el honor de dictar la conferencia Osvaldo Cori recae en el **Dr. Sergio Lavandero**.

El Dr. Sergio Lavandero González es un investigador chileno que cuenta con amplio reconocimiento nacional e internacional. Actualmente es Director e Investigador Principal del Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDiS), siendo además Profesor Titular de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, y Profesor Adjunto en la División de Cardiología en University of Texas Southwestern Medical Center (Dallas, Texas). El Dr. Lavandero cuenta con una vasta productividad científica (285 publicaciones WOS), de alto impacto y de calidad que se refleja en su índice H: 63 y sus 23.122 citaciones en Google Scholar. Recientemente, Expertscape lo ubicó en el 0.18% superior de los investigadores a nivel global que han publicado en corazón durante los últimos 10 años en PubMed, Además según Expertscape, él ocupa el puesto número 34 entre más de 8.500 científicos en todo el mundo dedicados al estudio de las mitocondrias en el corazón. Sus investigaciones han sido apoyadas por proyectos FONDECYT, Anillo, FONDAF y de colaboración internacional. Actualmente, el Dr. Lavandero es Editor Asociado de Circulation (revista N°1 en el área cardiovascular) e integra los comités editoriales de las revistas Nature Reviews Cardiology, American Journal of Physiology, Endocrinology & Metabolism y Cell Death & Diseases y ha sido revisor ad hoc de diversas revistas y de agencias científicas nacionales e internacionales. Su trabajo como profesor de bioquímica, biología celular y molecular ha permitido la formación de 55 nuevos académicos/investigadores que se han insertado en universidades en Santiago, regiones y fuera de Chile. También destaca la dirección de 24 post-doctorantes, 84 tesis de doctorado, 13 tesis de magíster y más de 86 memoristas de pregrado. Entre sus cargos administrativos destacan haber sido Presidente y Consejero de Biología en el Consejo Superior de Ciencias, CONICYT, Presidente de la Sociedad Chilena de Bioquímica y Biología Molecular, integrante del Consejo de Evaluación, Vice-Rector de Investigación y actualmente senador de la Universidad de Chile. El Prof. Lavandero es miembro de número de la Academia Chilena de Ciencias, presidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile e integrante de la Academia de Ciencias de América Latina.

La investigación del Dr. Lavandero aborda distintos aspectos de los mecanismos moleculares y de comunicación celular asociados a la génesis y progresión de enfermedades cardíacas, así como también diabetes. Destacan sus trabajos enfocados en como la disfunción o daño mitocondrial son un factor de relevancia que contribuye a un amplio número de enfermedades crónicas no transmisibles.

Premio Tito Ureta

El Directorio de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Chile presidido por la Dra. Victoria Guixé, instauró el Premio Dr. Tito Ureta, como una manera de reconocer la gran labor científica y académica de este destacado socio. El premio reconoce la excelencia científica en el campo de la bioquímica y biología molecular y pretende honrar a aquellos que hayan alcanzado distinguidos logros en esta área y hayan hecho contribuciones destacadas en cuanto a liderazgo, docencia y entrega a la sociedad. Este año es un honor para la SBBMCh entregar este premio a la **Dra. María Cecilia Hidalgo**.

María Cecilia Hidalgo Tapia obtuvo en enero de 1965 el título de Bioquímica, Universidad de Chile, y en 1969 fue la primera mujer en obtener el Doctorado en Ciencias, mención Biología, otorgado por la Facultad de Ciencias de la misma Universidad. Realizó a continuación (1969-1972) una estadía postdoctoral en el Instituto Nacional de Salud (NIH) en Estados Unidos. Desde 1974 a 1983 integró primero como Research Fellow y luego como Staff Scientist el Boston Biomedical Research Institute, Boston, MA, Estados Unidos y desde 1978 a 1986 tuvo un nombramiento como Associate en Harvard Medical School. Desde 1984 es académica de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, y desde 1986 ostenta la jerarquía de Profesora Titular. En 1993 recibió una beca Guggenheim. Entre 2001 y 2003 se desempeñó como Directora del Programa de Biología Celular y Molecular del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile y actualmente integra el Departamento de Neurociencia de esta Facultad.

Entre 1995 y 2001 formó parte de la Comisión Asesora Presidencial en Materias Científicas, creada por el Presidente Eduardo Frei Ruiz-Tagle y en 2015 integró la Comisión Presidencial “Ciencia para el Desarrollo de Chile” creada por la Presidenta Michelle Bachelet Jeria. El año 2004, la Universidad de Chile le otorgó la Medalla al Mérito Amanda Labarca, que la universidad otorga a mujeres que han hecho contribuciones sobresalientes al país. El año 2006 fue la primera mujer en recibir el Premio Nacional en Ciencias Naturales.

Ha sido presidenta de la Sociedad Chilena de Biología y de la Sociedad de Biofísicos Latinoamericanos y ha integrado los Consejos de la Biophysical Society, de la International Union for Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) y de la International Union of Physiological Sciences (IUPS). Es miembro de número de la Academia Chilena de Ciencias y fue elegida Presidenta de la Academia para el periodo 2019-2021.

Su área actual de trabajo es la neurociencia. Estudia la comunicación entre neuronas y la plasticidad neuronal mediada por el ion calcio y como los aumentos de la oxidación neuronal, que ocurren en el envejecimiento y en enfermedades neurodegenerativas, afecta este proceso. Ha publicado 130 artículos en revistas ISI de circulación internacional, que a la fecha han sido citados más de 6800 veces en la literatura científica internacional (factor h: 48).



Medalla Herman Niemeyer

Desde hace 27 años, la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de Chile otorga la Medalla Hermann Niemeyer a un estudiante de los Programas de Doctorado del país, en las áreas de Bioquímica, Biología Molecular y Biología Celular que destaca por su excelencia académica y trayectoria científica.

El estudiante galardonado con este reconocimiento será dado a conocer en la ceremonia el Miércoles 25 de noviembre.

Charlas

Charla Inaugural Dr. Pablo Manavella

After obtaining a degree in biochemistry, at Universidad de Córdoba, Dr. Manavella moved to Santa Fe to study the plant response to abiotic and biotic stresses as well as hormone signaling. After completing his Ph.D. thesis, he joined the laboratory of Detlef Weigel at the Max-Planck Institute for developmental biology as a postdoc to investigate micro RNA biogenesis in plants. In 2014 he returned to Argentina and become head of the small RNA Biology Lab (SBL), at Instituto de Agrobiotecnología del Litoral.

His group is focused on understanding the mechanism regulating miRNA biogenesis in plants. Using a variety of molecular and cell biology, biochemical, and genetic approaches, the SBL has identified numerous factors involved in the production of miRNAs as well as the impact of the environment over this process.

Progressively, his group has also incorporated the study of other types of small RNAs among his research lines. In particular, he is interested in the impact that small RNAs have over the genome structure, integrity, and evolution.

Over the last 15 years Dr. Manavella has published over 35 research articles in journals such as Cell, Developmental Cell, PNAS, among others. He is currently a research member of CONICET, head of laboratory at Instituto de Agrobiotecnología del Litoral, associate professor at Universidad Nacional del Litoral, vice-president of the Argentinean Society of Plant Physiology (SAFV), member of the Plant Global Council advisory board and guest editor in several journals.



Charla de Clausura Dra. Carrie Partch

Dr. Partch graduated from the University of North Carolina Chapel Hill with a Ph.D. in Biochemistry and Biophysics, where she worked with Aziz Sancar to study the molecular basis of circadian rhythmicity. During her postdoctoral fellowship, she trained in biophysical techniques including solution NMR spectroscopy at UT Southwestern Medical Center. She worked with Kevin Gardner to identify novel structural regulatory motifs on the hypoxia-inducible transcription factor, HIF, and with Joe Takahashi, to study the related bHLH-PAS transcription factor that drives circadian rhythmicity, CLOCK:BMAL1. Her laboratory is focused into address these questions: How do animals measure time and use it to control biology on a daily basis?

Her laboratory works to identify the structural and biochemical underpinnings of biological timekeeping by circadian clocks, which synchronize physiology and behavior with the day/night cycle. By developing a mechanistic understanding of how molecular circadian clocks function, we aim to capitalize on the temporal regulation on of physiology and behavior to develop innovative strategies to treat a broad spectrum of human diseases.

Simposios

Simposio 1: *Ciencia hecha en Chile para combatir la pandemia COVID-19*

1. **Miguel L. Allende** es Biólogo de la Pontificia Universidad Católica y Doctor de la Universidad de Pennsylvania. Realizó un postdoctorado en el Massachusetts Institute of Technology y actualmente es profesor titular en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. Sus líneas de investigación se centran en la genética del desarrollo del pez cebra con un foco en la regeneración neuronal y la inmunidad innata. Desde 2010, dirige el Centro de Regulación del Genoma (CRG) donde trabaja en la genómica de peces ciprinodontiformes sudamericanos. En 2015 se convirtió en Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias de Chile y durante la pandemia COVID-19 generó, junto a otros investigadores, el Consorcio de Genomas de SARS-CoV-2, CoV2.cl

2. **Gloria Arriagada** es Bioquímico y Doctor en Ciencias Biológicas de la Universidad de Concepción. Realizó un postdoctorado en la Universidad de Columbia y actualmente es profesor asociado e investigador principal del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Universidad Andres Bello, su investigación se enfoca en el estudio de elementos virales endógenos y la relación retrovirus-hospederos. Durante la pandemia, la Dra. Arriagada es la directora técnica del laboratorio de diagnóstico de SARS- CoV2- de la UNAB, uno de los 33 laboratorios de la red de diagnóstico universitario.

3. **Carolina Beltrán-Pavez** es Doctora y Magíster en Biotecnología por la Universidad de Barcelona y Bioquímica de la Universidad de Santiago de Chile. Actualmente es investigadora postdoctoral del Laboratorio de Virología Celular y Molecular de la Universidad de Chile. Las principales líneas de investigación se enfocan en la caracterización de respuestas neutralizantes durante la infección de patógenos como VIH-1 y SARS-CoV-2, y la utilización de esta información en el desarrollo de inmunógenos.

4. **Karina Cereceda** es Bioquímico y Doctora en Ciencias Mención Biología Celular y Molecular de la Universidad Austral de Chile. Actualmente se desempeña como investigadora postdoctoral en el Laboratorio de Medicina Traslacional en la Fundación Arturo López Pérez. Desde el comienzo de la pandemia su trabajo se ha enfocado en la caracterización de la respuesta inmune humoral en pacientes recuperados de COVID-19.

5. **Franz Villarroel-Espíndola**, es Bioquímico y Doctor en Ciencias mención Biología Celular y Molecular de la Universidad Austral de Chile. Previamente se desempeñó como Investigador Científico Asociado al Departamento de Patología humana de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale en Estados Unidos. Actualmente es Investigador Principal y Jefe del Laboratorio de Medicina Traslacional (Unidad de Investigación e Innovación) del Instituto Oncológico de la Fundación Arturo López Pérez.

Simposio 2: *From single molecule to the cells.*

1. **Layla Hirsh Martinez**, Qualified as CONCYTEC Researcher Peru. Ph.D. in Bioscience and Biotechnology at the University of Padua, Italy. Computer Engineer, with a Master's Degree in Computer Science. Associate Professor of the Pontifical Catholic University of Peru (PUCP). Collaborates with the European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI) and research laboratories in Argentina, Italy, Germany, France and Serbia among others; She has publications in high-impact journals such as *Nucleic Acids Research* and *Bioinformatics* and focused her research on repetitive protein structures and developed a predictor for repeated units that was used to update RepeatsDB, a database of structures of repeated proteins.

2. **Maira Rivera** está actualmente realizando su postdoctorado en el laboratorio de Biofísica, Bioquímica y Bioinformática de proteínas a cargo del profesor César Ramírez-Sarmiento en la Pontificia Universidad Católica de Chile. Estudió bioquímica en su pregrado en la Universidad Andrés Bello, realizando su tesis con la Dra. Lee Meisel en genética de *Arabidopsis thaliana*. Posteriormente realizó su doctorado en Bioquímica de la Universidad de Chile, con el Dr. Mauricio Baez estudiando el plegamiento de una proteína anudada. Ha realizado pasantías de investigación en el extranjero, específicamente en el laboratorio de Susan Marqusee en UC Berkeley, en el laboratorio de Rodrigo Maillard en Georgetown University y de Elizabeth Komives en UC San Diego. Maira es experta mundial en la técnica de pinzas ópticas, donde ha publicado del tema recientemente y actualmente está estudiando el mecanismo de plegamiento de una proteína metamórfica a nivel *in multiplo* y computacional. Participa en difusión de la ciencia a través de EXPLORA en actividades como "mil científicos mil aulas".

3. **Alejandro Buschiazzo** obtained a PhD in Chemistry in 1999 at the Institute Leloir (Universidad de Buenos Aires, Argentina). His early biochemistry background was further expanded to Structural Biology approaches during his postdoctoral training (2000-2003) and then tenured Research Scientist position (2003) at the Department of Structural Biology & Chemistry in the Pasteur Institute (Paris). Becoming Principal Investigator with a double appointment at the Institut Pasteur Montevideo (2006), the Buschiazzo lab (<http://pasteur.uy/en/research/labs/molecular-and-structural-microbiology-lab/>) performs Structural Biology, Molecular Microbiology and Biochemistry research with the aim of understanding the molecular mechanisms of bacterial signaling and regulation, with emphasis in pathways involved in pathogenicity. *Leptospira* biology has led the lab into an exciting novel field: flagellar structure and function in Spirochete bacteria.

4. **Lía I. Pietrasanta** es Investigadora Independiente de CONICET, Coordinadora del Centro de Microscopías Avanzadas (CMA) y Profesora Asociada en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (FCEN-UBA), con lugar de trabajo en el Instituto de Física de Buenos Aires (UBA-CONICET). Graduada en Química y Bioquímica, realizó el doctorado en Bioquímica bajo la dirección del Dr. Thomas Jovin (MPIbpc, Alemania) y el Dr. Francisco Barrantes (INIBIBB, Argentina) continuando su formación posdoctoral en Estados Unidos (UCSB) y en Argentina. Sus proyectos de investigación están enfocados en el estudio, la caracterización y en la visualización de interacciones moleculares con alta resolución espacial y temporal. La Dra. Pietrasanta es pionera en su país en las aplicaciones biológicas de microscopía y espectroscopía de fuerza avanzadas habiendo

realizado estudios de las propiedades estructurales y funcionales de moléculas individuales, la organización de complejos de ADN y proteínas, biomateriales y el estudio de interacciones entre moléculas con alta especificidad química. Además, tiene amplia experiencia en el empleo de microscopía de fluorescencia multidimensional, en la visualización y en el análisis de datos tridimensionales y de series temporales. Actualmente, su investigación se enfoca en el análisis de algunos aspectos de la mecanotransducción celular como la estructura, mecánica y dinámica de las proteínas de adhesiones focales en respuesta a un estímulo mecánico, en células vivas, mediante una combinación de técnicas biofísicas, bioquímicas y espectroscópicas. Es la Presidente saliente de la Sociedad Argentina de Biofísica y Coordinadora del Consejo Asesor del Sistema Nacional de Microscopía (SNM, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación).

5. **Luka Robeson** es licenciado en Bioquímica de la Universidad de Chile. Hace alrededor 3 años comenzó a trabajar en el laboratorio de Bioquímica de la Universidad de Chile a cargo del profesor Christian A.M. Wilson. Luka está terminando su magíster en este laboratorio, especializándose en técnicas de pinzas ópticas y otras de biofísica de proteínas. Su estudio se basa en diseñar nuevas metodologías de medir interacción entre diferentes componentes del sistema de translocación reticular, en particular está estudiando la interacción entre el péptido señal de translocación y el translocón. Luka ha tomado cursos de formación para diversas técnicas de estudio *in singulo*, destacando el curso de Posgrado Latinoamericano de Biofísica (POSLATAM), organizado por la Sociedad Argentina de Biofísica (SAB) y patrocinado por la Unión Internacional de Biofísica Pura y Aplicada (IUPAB). Ha presentado en diversos congresos, destacando su participación en el congreso de Biofísica de Moléculas Individuales que se realizó en Lima, Perú, ganando el premio a mejor póster otorgado por la Sociedad de Biofísica de EEUU.

Simposio 3: *Nuevos blancos moleculares para combatir el cáncer*

1. **Ariel Castro** se graduó como bioquímico de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y obtuvo un doctorado en Ciencias de la misma institución. Realizó estudios postdoctorales en la University of Texas Medical Branch donde investigó sobre los mecanismos que regulan a proteínas involucradas en la resistencia a multidroga en cáncer. Luego, inició su investigación independiente en Indiana Purdue University donde identificó a la GTPasa Rheb como el vínculo molecular clave entre los factores de crecimiento y la quinasa mTOR, enzima que cumple un rol central en el control del metabolismo celular y que se encuentra hiperactiva en múltiples tipos de cáncer. En el año 2005 y hasta el 2010 se desempeñó como Profesor Asistente en la Universidad de California en San Francisco, donde continuó sus estudios sobre la asociación de Rheb con enfermedades genéticas proliferativas y cáncer, financiado por el Programa Médico del Departamento de Defensa de USA. Desde el año 2010 es Profesor Asociado del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Concepción, y actualmente es Director del Programa de Doctorado en Ciencias Biológicas de la misma institución. En Chile, su investigación ha sido financiada continuamente por FONDECYT. Su principal interés de investigación son los mecanismos de transducción de señales en la biología del cáncer.

2. **Claudia Quezada** es Profesora Titular e investigadora Senior del Instituto de Bioquímica y Microbiología de la Facultad de Ciencias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile. Es egresada de Bioquímica de la Universidad Austral de Chile y Doctora en Biociencias Moleculares de la Universidad Andrés Bello. El interés en investigación de la Dra. Quezada se ha centrado en el estudio de variados mecanismos de resistencia tumoral, desde la investigación básica hasta ensayos clínicos y ha publicado en variadas revistas nacionales e internacionales. La Dra. Quezada ha contribuido directamente a la formación de 25 estudiantes pregrado, 4 doctores y varios postdoctorados. La Dra. Quezada tiene responsabilidades docentes de pre y postgrado en la Universidad Austral de Chile, coordinando varios cursos en el área de oncología. Ha participado en diversas sociedades científicas y fue Directora de la Zona Sur de la SBBMCh. El año 2013 obtuvo el Premio Nacional a la Investigación Científica Universitaria “Cura y prevención del Cáncer” y se ha convertido en líder de varios proyectos de I+D+i. En la actualidad, está investigando la función de adenosina y sus receptores de baja afinidad como moduladores endógenos de mecanismos de resistencia al tratamiento en tumores cerebrales como el glioblastoma y la búsqueda de biomarcadores inmunológicos y de resistencia a drogas en cáncer de vesícula biliar, en colaboración con centros de salud a nivel nacional y el Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia (IMII).

3. **Verónica A. Burzio** es Investigadora Senior de la Fundación Ciencia & Vida y Andes Biotechnologies SpA, y Profesora Asociada de la Facultad de Ciencias de la Vida de la Universidad Andrés Bello en Santiago. Bioquímica de la Universidad Austral de Chile y Doctora en Biología Molecular y Celular y Neurociencia de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. Durante varios años la Dra. Burzio ha realizado investigación en el área de las bases moleculares del cáncer, incluyendo señalización y biología molecular, y es la autora de varias patentes y aplicaciones de patentes internacionales en el área del cáncer. Su línea de investigación se centra en la función de la familia de los RNAs no codificantes mitocondriales en cáncer, su aplicación como blancos moleculares del cáncer y los mecanismos moleculares que subyacen la muerte selectiva de células tumorales al interferir los miembros antisentido de estos transcritos.



4. **Julio C. Tapia** es Bioquímico y Doctor en Ciencias Biomédicas, es Profesor Asociado de la Universidad de Chile y está adscrito al Programa de Biología Celular y Molecular del Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM) de la Facultad de Medicina. Actualmente es director por Santiago de la SBBMCh. Miembro de varios claustros de Doctorado y Magister, ha dirigido diecisiete tesis de postgrado, trece de pregrado y un postdoctorado. Es revisor permanente de manuscritos en revistas internacionales y editor asociado en Gene. Ha sido evaluador de proyectos internacionales y de distintos programas de CONICYT, director alterno del grupo G1 y revisor de panel B3 en Fondecyt. Su línea de investigación es biología molecular y celular del cáncer, específicamente los mecanismos regulados por la proteína kinasa CK2 que promueven la agresividad del cáncer de colon. Como investigador responsable ha desarrollado un proyecto internacional y seis nacionales, y otros nueve como coinvestigador. Sus resultados han sido publicados en revistas como PNAS USA, Cancer Lett, Cell Death Dis y Mol Oncol, entre otras, donde ha mostrado la relación de CK2 con las vías de señalización Wnt/ β -catenina, PI3k/Akt y, más recientemente, el eje Endotelina-1.

Simposio 4: *Nuevos avances en la comunicación celular y sus proyecciones fisiopatológicas.*

1. **Elisa Villalobos** has been active in the field of nutrition studies since 2003 when she commenced her undergraduate studies at Universidad Mayor, Chile, gaining a BSc Nutrition and Dietetics in 2007. During this time, she developed expertise in a number of *in vivo* and *in vitro* models centered on obesity-associated co-morbidities. This has resulted in 12 high quality peer-reviewed publications of which she is first author on 1, and 4 are in field-leading journals. After a period of working and teaching in the field of nutrition, she obtained a MSc degree in Human Nutrition from the University of Chile in 2013, focusing on the pro-inflammatory profile of cytokines in obesity with Dr Mariana Cifuentes. Then she joined the research group of Dr. Sergio Lavandero, at the University of Chile, to study the role of diet-induced obesity in the development of cardiac fibrosis and was awarded a PhD in Nutrition Science in 2017. In Sept 2017, she undertook a Postdoctoral position with Dr Joseph Hill at the University of Texas Southwestern to investigate the molecular mechanisms of cardiac fibrosis. In April 2019, she was recruited to the University of Edinburgh as a Postdoctoral Research Fellow with Prof. Brian Walker and Dr Mark Nixon to evaluate the contribution of ABC transporters in the central regulation of the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA)-axis.

2. **Pablo Rivera-Mejias** is a postdoctoral scientist at Max Planck Institute for Biology of Aging, Cologne, Germany. His research is focused on how cells respond to the impairment of mitochondrial inter-organelle communication. As a bachelor student, he worked in the relationship between mitochondrial fragmentation, mitochondrial-Endoplasmic reticulum (ER) communication and the development of cardiac hypertrophy using a model of neonatal cardiomyocytes. He contributed to the discovery that the small peptide Angiotensin-(1-9) prevents cardiomyocyte hypertrophy by regulating mitochondrial morphology and mitochondrial-ER communication. During his Ph.D. thesis at Universidad de Chile, he worked in the mechanism that regulates mitochondrial-lysosomal communication and its impact over cell viability. He discovered that loss of lysosomal acidification decreases iron availability, leading to the decrease of iron-sulfur cluster (ISC) binding proteins. Additionally, he found that the inner mitochondrial membrane protease OMA1 plays a pro-survival role in those conditions. Currently, his work is focused on understanding the mechanism of the pro-survival role of OMA1 upon iron depletion.

3. **Camila López-Crisosto** is Biochemist, Ms. in Toxicology and Molecular Diagnostics and Doctor in Biochemistry from Universidad de Chile. Currently she is a postdoc at the Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Faculty of Chemical and Pharmaceutical Sciences, University of Chile. Her research is focused on the study of the role of mitochondrial function and quality control in a cardiovascular context. Her undergraduate research was focused on insulin resistance induced by ceramides and its correlation with mitochondrial fragmentation in cardiomyocytes. The research group has demonstrated that insulin promotes a fused mitochondrial network. In this context, she studied how manipulation of mitochondrial dynamics alters insulin sensitivity in neonatal rat cardiomyocytes. Her doctoral research was focused on the regulation of ER-mitochondria contacts as an adaptive response to mitochondrial stress in HeLa cells. Moreover, she collaborated with several works of the group related with the study of mitochondrial dynamics in cardiac and skeletal muscle physiopathology. Her current research is focused on the role of mitochondrial UPR on the

phenotypic change of pulmonary artery smooth muscle cells in a model of pulmonary hypertension.

4. **Jaime Riquelme** is a Veterinarian from Universidad Católica de Temuco, Doctor in Pharmacology from Universidad de Chile, he did a postdoctoral training at University College in London and at Universidad de Chile. Currently he is an Assistant Professor, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile. His research is related to endothelial extracellular vesicles and their role in cardioprotection. His work is also associated to the study of new cardioprotective strategies -such as peptides, drugs and ischemic preconditioning- in order to limit myocardial ischemia/reperfusion injury.

5. **Sergio Lavandero** is Professor in Biochemistry & Molecular Biology, at the Faculty of Chemical & Pharmaceutical Sciences, University of Chile, Santiago, Chile, Professor in Cell & Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile and Adjunct Professor, Cardiology Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA. His research is focused on the study of Non-communicable chronic diseases, Cardiovascular diseases, Role of angiotensin-(1-9), ACE2 and AT2 receptor in chronic diseases, Molecular mechanisms in the genesis and development of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and Molecular mechanisms in the development of diabetic cardiomyopathy. He is the director of the Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), funded by FONDDAP.

Simposio 5: *Insights into molecular mechanisms of genome function from genomics, transcriptomics and epigenomics studies.*

1. **Carla Daniela Robles Espinoza** is an Assistant Professor at the National Autonomous University of Mexico (UNAM), where she leads the Cancer Genetics and Bioinformatics group at the International Laboratory for Human Genome Research. She obtained a BSc in Genome Sciences at UNAM, Mexico in 2009 and a Ph.D. in 2015 from the University of Cambridge, UK under the supervision of Dr. David Adams. Her research group focuses on studying the causes, molecular drivers and potential therapeutic targets of acral lentiginous melanoma, the most common type of melanoma in Mexico, as well as the interplay between genetic ancestry and tumour clinical characteristics. Her other interests lie in the development of software tools to visualize genome sequencing data, the biological interpretation of GWAS hits, and the functional testing of candidate melanoma-predisposing variants. Daniela holds appointments as International Fellow at the Wellcome Sanger Institute and Newton Advanced Fellow from the Academy of Medical Sciences, UK.

2. **Jüri Reimand** is a PI at the Ontario Institute for Cancer Research (OICR) and assistant professor at the University of Toronto, Canada. His lab focuses on computational biology, cancer genomics and development of statistical and machine-learning methods. Areas of interest include interpretation of the non-coding cancer genome, integrative pathway and multi-omics analyses, and discovery of molecular biomarkers for multiple cancer types. He received his PhD in computer science at the University of Tartu, Estonia, and completed post-doctoral training at the Donnelly Centre of the University of Toronto.

3. **Alejandra Medina-Rivera** is an Assistant Professor at the National Autonomous University of Mexico (UNAM), where she leads the Regulatory Genomics and Bioinformatics Laboratory. She obtained her Ph.D. in 2012 from the Biomedical Sciences Program at the National University of Mexico (UNAM) and did her postdoc at The Sick Children's Hospital in Toronto with Dr. Michel Wilson. Since her Ph.D., she has been focused on developing bioinformatic tools, and strategies to study gene regulatory mechanisms, most of the developed tools are now part of the Regulatory Sequence and Analysis Tools suite (RSAT, <http://rsat.eu/>). Currently, using computational approaches, her research will incorporate functional genomics data into Genome Wide Association Studies (GWAS), aiming to identify variants that lead to misregulation of gene expression.

4. **Liis Uusküla-Reimand** is a research associate at the Hospital for Sick Children (Canada) in the program of Genetics and Genome Biology. She earned her PhD in human genetics at University of Tartu (Estonia), followed by post-doctoral training in genomics at the Hospital for Sick Children (Canada), and industry post-doctoral training on antisense oligonucleotide therapies at Deep Genomics Inc (Canada). Her current research focuses on understanding the regulation of chromatin architecture, and how it contributes to pathogenesis of human cancers.

5. **Guillermo E. Parada** works at the Wellcome Sanger Institute as a postdoctoral researcher at Martin Hemberg group. He obtained a BSc in Biochemistry in 2012 at Pontificia Universidad Católica de Chile and he will soon graduate from his PhD in Biological Sciences at University of Cambridge, UK, under the supervision of Dr. Martin Hemberg and Dr. Eric Miska. Since his early research as an undergraduate, Guillermo has been studying alternative splicing through the analysis of high-throughput RNA sequencing data sets. During his



graduate work, Guillermo conducted computational analyses to characterise non-canonical architectural and structural features associated with alternative splicing, with a particular focus on unusual secondary DNA/RNA structures at splice sites and the influence of exon size. Guillermo's current research aims to analyse single-cell RNA-seq experiments to deeply characterize alternative splicing events across neuronal subtypes and study their potential implications for neuropsychiatric disorders. Next year Guillermo will continue his work on alternative splicing as a postdoctoral researcher at the University of Toronto under the supervision of Dr. Benjamin Blencowe.

Resúmenes

Charla inaugural:

Regulation of the genome topology by small RNAs.

Pablo A. Manavella. Instituto de Agrobiotecnología del Litoral (CONICET-UNL), Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, 3000 Santa Fe, Argentina. pablomanavella@ial.santafe-conicet.gov.ar

Small interfering RNAs (siRNAs) of 24 nucleotides in length are the most abundant type of small RNAs in plants. These siRNAs, derived from double-stranded RNA, play a critical role in controlling transposable elements (TEs) in a process known as transcriptional gene silencing (TGS). This process, which involves de novo methylation of targeted loci DNA, usually triggers nucleosome condensation and a permanent silencing of the affected loci. We found that a TE-derived inverted repeat (IR) element, inserted near the sunflower HaWRKY6 locus, dynamically regulates the expression of the gene by altering chromatin topology. The transcripts of this IR element are processed into 24-nt siRNAs, triggering DNA methylation on its locus. These epigenetic marks stabilize the formation of tissue-specific loops in the chromatin changing transcriptional activity, termination, and promoter directionality. We are currently exploring genome-wide how small-RNA producing IR sequences, particularly Miniature Inverted-repeat Transposable Elements (MITEs), inserted nearby coding genes affect local chromatin topology and gene expression in Arabidopsis. Our results suggest that MITEs may have strong evolutionary implication during adaptation of Arabidopsis natural ecotypes by differentially shaping the genome topology. Our results provide evidence that TEs can act as active and dynamic regulatory elements within coding loci in a mechanism that combines RNA silencing, epigenetic modification, and chromatin remodelling machinery.



Towards the systematization of the science communication

Vania Figueroa Ipinza. Centro de Comunicación de las Ciencias, Universidad Autónoma de Chile.

Science must be communicated, this is an unavoidable role of the people dedicated to it, of the institutions and by the State. For many years the circulation of knowledge in society was a slow and linear process, knowledge was accumulated in encyclopedias whose access was limited to the general public and which became indexed journals later. Although today scientific communication is typically understood in terms of scientific literacy, where an experts circles disseminates specialized knowledge to non expert audiences, a quick look at alternative metrics shows us that knowledge circulates in different ways and contributes to opinion formation, beyond from expert circles. This social impact of science must be studied from the various forms that scientific communication and dissemination take. Hence the need for the creation of the Sci Comm Report, which, following the steps of other referent, that are promoting research in the field of scientific dissemination, plans to become in an interdisciplinary dialogue space for all those who communicate science.

Simposio 1: *Ciencia hecha en Chile para combatir la pandemia COVID-19*

1. Creación de un repositorio de secuencias genómicas del virus SARS-CoV-2.

Miguel L Allende

Director Centro de Regulación del Genoma (CRG), Universidad de Chile, Coordinador del Consorcio Genomas CoV2 (CGC).

Los gobiernos de un gran número de países del mundo han incorporado a sus comunidades científicas de diversas áreas para enfrentar la pandemia COVID-19. Entre las disciplinas convocadas a esta tarea esta la genómica, ciencia que busca comprender los fenómenos biológicos desde el punto de vista de la organización y función del material genético que poseen todos los organismos. El genoma de virus SARS-CoV-2 fue secuenciado a los pocos días de aparecer el primer paciente infectado y a la fecha, hay más de 100.000 secuencias genómicas obtenidas desde muestras de todo el mundo. Esta información ha servido para realizar filogenómica y epidemiología, para seguir las rutas de transmisión de la infección y para validar los métodos diagnósticos y terapéuticos. En Chile, los científicos del área de la genómica se han auto-convocado para generar información local respecto a las variantes del virus que circulan y para consolidar la información en una plataforma de acceso público. Se creó el Consorcio Genomas CoV2 (CGC) que ha recopilado los datos de los diversos grupos que han secuenciado genomas virales, se han analizado desde el punto de vista filogenómico y se han catalogado las variaciones genéticas encontradas. La información ha sido depositada en una base de datos y puede ser visualizada en una plataforma de libre acceso: www.cov2.cl. Se espera que este recurso sea útil para las autoridades de salud y para los grupos que realizan investigación en la biología del virus SARS-CoV-2.

2. Incidencia de SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud asintomáticos de una clínica privada en Santiago

Claudio Olmos^{4,5}, Gonzalo Campaña^{4,5}, Victor Monreal^{4,5}, Paola Pidal⁴, Nannet Sanchez⁴, Constanza Airola⁴, Dayan Sanhueza³, Patricio Tapia^{2,3}, Ana María Muñoz⁴, Felipe Corvalan⁴, Sebastian Hurtado⁴, Claudio Meneses^{2,3}, Ariel Orellana^{2,3}, Martin Montecino^{1,2}, Gloria Arriagada¹ and Fernando J. Bustos¹.

1. Institute of Biomedical Sciences, Faculty de Medicina y Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andres Bello; 2. FONDAP Center for Genome Regulation; 3. Centro de Biotecnología Vegetal, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Andres Bello; 4. Clinica INDISA, Santiago, Chile. 5Universidad Andres Bello, Facultad de Medicina, Santiago, Chile.

La infección asintomática por SARS-CoV2 de los trabajadores de la salud (TS) es un factor clave en la propagación nosocomial de COVID19. La detección temprana de los TS infectados puede prevenir la propagación del virus en los hospitales entre los trabajadores y los pacientes. Para determinar si la correcta aplicación de los protocolos y el uso de EPP juegan un papel importante en el control de la incidencia del SARS-CoV2, investigamos la infección asintomática de TS en una clínica privada de la ciudad de Santiago, Chile. Nuestro estudio se realizó durante un período de 5 semanas en el *peak* de transmisión del SARS-CoV2 en Chile.

Se obtuvieron muestras nasofaríngeas de 413 TS y se analizaron para detectar la presencia de SARS-CoV2 utilizando RT-qPCR. Encontramos que un 3,14% de los trabajadores sanitarios dieron positivo a la presencia de SARS-CoV2 (14/413). De estos, 7/14 eran completamente asintomáticos y no desarrollaron síntomas dentro de las 3 semanas posteriores a la prueba. La secuenciación de los genomas virales mostró el predominio del clado GR; sin embargo, la comparación de secuencias demostró diferencias significativas entre ellos, lo que sugiere que la infección comunitaria es el foco principal de transmisión entre los TS. Nuestro estudio demuestra que los protocolos aplicados para proteger a los TS y a los pacientes han sido eficaces. Además, nuestros resultados están de acuerdo con otros informes que indican que el desarrollo de síntomas no está directamente asociado con la carga viral en el momento del diagnóstico. Finalmente, estos datos sugieren que la infección por el SARS-CoV2 entre los trabajadores sanitarios de este centro de salud no es nosocomial.

3. Desarrollo de un sistema para la detección y cuantificación de anticuerpos neutralizantes frente SARS-CoV-2 en Chile.

Carolina Beltrán-Pavez, Universidad de Chile.

La caracterización de las respuestas de anticuerpos neutralizantes (AcNs) en la población es fundamental para comprender la inmunidad a frente al nuevo coronavirus SARS-CoV-2. Debido a la falta de vacunas y terapias efectivas, el SARS-CoV-2 silvestre debe manejarse en condiciones de nivel de bioseguridad 3. Sin embargo, en nuestro país existe una escasa disponibilidad de este tipo de instalaciones, generando la necesidad de contar con herramientas alternativas que permitan su estudio. Para solucionar este problema, nuestro equipo desarrolló, caracterizó e implementó un pseudotipo viral basado en VIH-1, el cual fue modificado para expresar la luciferasa de luciérnaga y que posee la proteína spike (S) de SARS-CoV-2 en su envoltura (pseudotipo VIH-Luc-S). También generamos una línea celular basada en células HEK-293T modificadas genéticamente para expresar el receptor ACE2 en su superficie (HEK-ACE2). Demostramos que este sistema recrea de manera fidedigna la entrada del SARS-CoV-2 mediada por la interacción de la proteína viral S y el receptor celular ACE2 pudiendo ser utilizado en un laboratorio de bioseguridad nivel 2. Además, el sistema ha sido miniaturizado para su uso en un formato de placas de 96-pocillos permitiéndonos contribuir con la cuantificación de anticuerpos neutralizantes en muestras de pacientes asociadas a ensayos clínicos de respuesta humoral en curso en nuestro país.

4. Antígenos dominantes de SARS-CoV-2, seroconversión y seroprevalencia en pacientes recuperados de COVID-19.

Karina Cereceda¹, Roxana González-Stegmaier¹, Adam Aguirre-Ducler¹, Guillermo Valenzuela², Alejandro Rojas^{1, 2}. Investigadores Estudio Clínico NCT04384588³, Franz Villarroel-Espindola ^{1,2, 3}.

1. Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Rancagua 795, Providencia, Santiago, Chile. 2. Universidad Austral de Chile, Medicina, Campus Isla teja, Valdivia, Chile. 3. Red Colaborativa: Fundación Arturo López Pérez (FALP); Universidad de Chile, ICBM; Pontificia Universidad Católica de Chile, Medicina; Hospital El Carmen de Maipú; Instituto Nacional del Cáncer; Hospital Dipreca; Hospital Clínico de Magallanes; Hospital Regional de Talca; Hospital Naval de Viña del Mar; Red Salud UC Christus; Clínica Dávila; RedSalud Tabancura; Hospital del Trabajador ACHS; Clínica Alemana de Temuco; Sanatorio Alemán de Concepción.

COVID-19 es causada por SARS-CoV-2, un beta coronavirus. Las proteínas Spike (S) y Nucleocápside son 2 proteínas estructurales claves con un rol en la entrada y replicación del virus respectivamente y ambas proteínas han sido descritas como importantes determinantes antigénicos, promoviendo la seroconversión y producción de anticuerpos neutralizantes. En Chile, más de medio millón de personas han sido infectadas por SARS-CoV-2 y más de 14000 pacientes han fallecido de COVID-19. Como parte del estudio clínico NCT04384588, el objetivo de este trabajo fue evaluar la presencia y especificidad de anticuerpos contra antígenos relevantes de SARS-Cov-2 presentes en el suero, basado en epítopes expuestos de manera lineal y estructural, esto mediante Western Blot y el desarrollo de un ensayo de ELISA. Los análisis permitieron determinar la presencia de los 3 isotipos (IgM, IgA e IgG) de anticuerpos contra las proteínas S y N, con una mayor especificidad para Spike y una sensibilidad comparable entre ambos antígenos. Asimismo, mediante el ensayo de ELISA cuantificamos los niveles de IgG anti-RBD en suero de pacientes donantes de plasma convaleciente, confirmando que la mayoría del grupo de chilenos estudiado desarrolló anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en comparación con un grupo de estudio de pacientes no expuestos, con niveles cuantificables incluso de aquellos pacientes con nivel de IgG 1:320 negativo. Al mismo tiempo pudimos determinar que no existen diferencias en los niveles IgG anti-RBD con respecto al género, edad y días posteriores al término de los síntomas en pacientes recuperados de COVID-19.

5. Plasma COVID Chile (estudio clínico NCT04384588): aprendizajes y resultados de un proyecto colaborativo.

Franz Villarroel^{1,2}, Investigadores Estudio Clínico NCT04384588 1

1. Proyecto Colaborativo Donante Plasma COVID-19, Rancagua 795, Providencia, Santiago, Chile. 2 Fundación Arturo López Pérez, Medicina Traslacional, Rancagua 795, Providencia, Santiago, Chile

La terapia pasiva con anticuerpos ha sido empleada en múltiples crisis sanitarias, tales como gripe española, poliomielitis, el sarampión, más recientemente SARS, influenza-H1N1, MERS, y el ébola. El SARS-CoV-2 es causante del COVID-19, enfermedad que se ha transformado en pandemia con más de 45 millones de infectados a nivel mundial. Aunque cada enfermedad y patógeno fueron diferentes, las experiencias previas utilizando plasma convaleciente permitieron que la agencia americana para Administración de Drogas y Alimentos (FDA) autorice su uso para tratar enfermos de COVID-19. Dada la ausencia de un tratamiento o vacuna para mitigar los estragos causados por el SARS-CoV-2 en Chile, instituciones públicas y privadas se unieron en marco del estudio NCT04384588 para el uso investigacional-compasivo de plasma convaleciente en pacientes graves de COVID-19 con o sin factores del riesgo. A lo largo del país, 36 instituciones han tratado más de 500 chilenos con plasma, y más de 1.500 unidades producidas con el más alto estándar de calidad y seguridad. Se observó una seroconversión cercana al 74% en población convaleciente, con suficiente título de inmunoglobulinas para donar. Actualmente, 252 receptores están siendo caracterizados a nivel de inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2, perfil de citoquinas pro- y anti-inflamatorias, y actividad neutralizante, incluyendo el plasma transfundido. El uso de plasma es seguro, 5,7% de efectos adversos relacionados (11/511), y sólo 2.1% fueron serios. El estudio sigue en curso, y prontamente se podrá definir una firma funcional del plasma convaleciente capaz de otorgar beneficio a su receptor, y así mismo predecir el desenlace de los receptores.

Financiado por “Fondo de Adopción tecnológica SIempre” SOFOFA y CPC Chile. Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo ANID-Chile. Todos los participantes del programa Donantes Plasma COVID. www.donantecovid.cl; Red de Bancos de Sangre Plasma COVID-19; Donaciones FALP; Universidad de Chile, ICBM; Red de Colaboración Público-Privada para Uso Compasivo y para Investigación.

Simposio 2: *From single molecule to the cells.*

1. Automatic annotation of HMM for repeat proteins.

Layla Hirsh Martinez. Pontificia Universidad Católica del Perú. Departamento de Ingeniería.

Sequences of repeat proteins are very degenerated while the structure is more conserved. In the case of this type of proteins, the repeat units are easy to identify in the structure (3D) while in the sequence this does not happen. RepeatsDB (Paladin et al, 2016) is a database that contains unit's information for some proteins chains, and allow us to see the repeat unit in the structure and the sequence, it identifies the repeat region and give us usefull information, all based on the protein 3D structure. On the other hand the annotation of repeat proteins families is usually a complex task, in general the annotation of protein families is. The process for the creation of HMM that characterize a protein family is based on the sequence and as the sequence for repeat proteins is really degenerated this process requieres many iteration and a lot of knowledge. This is the reason why we propose an automatic process, that will reduce the number of needed iteration, by using the structural information gathered from RepeatsDB, in this way we would be able to make more accurate annotations of repeat protein families into PFAM (El-Gebali et al, 2019).

The Pfam protein families database in 2019: S. El-Gebali, J. Mistry, A. Bateman, S.R. Eddy, A. Luciani, S.C. Potter, M. Qureshi, L.J. Richardson, G.A. Salazar, A. Smart, E.L.L. Sonnhammer, L. Hirsh, L. Paladin, D. Piovesan, S.C.E. Tosatto, R.D. Finn *Nucleic Acids Research* (2019) doi: 10.1093/nar/gky995

RepeatsDB 2.0: improved annotation, classification, search and visualization of repeat protein structures. Paladin L, Hirsh L, Piovesan D, Andrade-Navarro MA, Kajava AV, Tosatto SC. *Nucleic Acids Research* 2016

2. Decoding the fold-switch mechanism of the cyanobacterial metamorphic protein KaiB.

Maira Rivera, Pablo Galaz-Davison, Elizabeth A. Komives and César A. Ramírez-Sarmiento. Pontificia Universidad Católica de Chile.

The question about how proteins acquire their native and biologically active state has been approached from the biophysics and structural biology fields over several years. While most proteins reach a unique native state that represents the global energy minimum of the system, metamorphic proteins are paramount as they can reach two native states, each with its own biological role. In this context, the metamorphic KaiB from cyanobacteria undergoes a structural change involving 50% of its structure, which allows it to control the periodicity of the biological clock in its host. During the virtual day, KaiB forms a tetramer that is stable in solution (gsKaiB), whereas its structure changes to form a thioredoxin-like fold during virtual night (fsKaiB).

Here we evaluated the differential local stability between the two KaiB folds by comparing their local flexibility via experimental hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry (HDXMS) and free-energy calculations derived from thermodynamic integration of molecular dynamics (MD) simulations in implicit solvent. These simulations estimate that each monomer forming the gsKaiB tetramer is 3 kcal/mol more stable than the same protein in its alternate fsKaiB fold. By estimating a per-residue contribution to this free energy, well-defined regions appear as differentially stabilizing gs- or fsKaiB, specifically within residues 51-100 that undergo the deepest structural change. Furthermore, regions predicted to stabilize each structure match the differential stability determined by HDX-MS experiments. Some disagreement is observed in regions that are related to the tetramer interface and are currently being further explored through MD.

Funding

Projects FONDECYT 3190731, FONDECYT 1201684, REDI170624 and PROLAB fellow

3. Signal-transmitting bacterial sensors: watch them as they move.

Alejandro Buschiazzo. Lab of Molecular & Structural Microbiology, Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay

Bacteria use different protein machineries as a means to sense environmental and intracellular signals, and to respond adaptively. These sensory transduction systems include one-component systems (OCS), two-component systems (TCS), phosphotransferase systems (PTS) and extra-cytoplasmic function (ECF) sigma factors. Our work has contributed to showing that protein malleability is a critical element to allow for signal sensing and output control regulation in TCSs. We have recently extended this general principle studying one-component systems as well. *Mycobacterium tuberculosis* FasR, is a TetR-like OCS that works as a signal-dependent transcriptional activator of the gene encoding fatty acid synthase I. The crystal structure of FasR was solved in complex with acyl effector ligands and with DNA, uncovering its molecular sensory and switching mechanisms. A tunnel enables long- and very long-chain fatty acyl effectors to bind. Only when the tunnel is entirely occupied, FasR adopts a rigid configuration with its DNA-binding domains in an open state, leading to DNA dissociation. A continuous hydrophobic spine connects the sensory and effector domains within FasR. Conserved in a large number of TetR-like regulators, such transmission spine uncovers an effector-triggered allosteric control mechanism, showcasing the functional relevance and universality of protein dynamics features.

4. Mechanotransduction: where Biophysics and Biology meet.

Lorena Sigaut^{1,2}, Micaela Bianchi², Catalina von Bilderling² and Lía I. Pietrasanta^{1,2}

1. Departamento de Física and IFIBA (CONICET-UBA). 2. Centro de Microscopías Avanzadas, FCEN-UBA Pabellón 1. Ciudad Universitaria 1428 Buenos Aires, Argentina
lia@df.uba.ar.

Mechanotransduction, the mechanism by which cells convert mechanical stimuli into biochemical signals, is an essential component of many physiological and disease-related cellular processes, including cell adhesion, differentiation and migration. Focal adhesions are specialized structures in which many of the biological responses to external forces are originated. These large and dynamic multiprotein complexes mechanically link the extracellular matrix to the cytoskeleton via integrin membrane receptors. They exhibit mechanosensitive properties: their formation, development and disassembly are force-dependent and they have been postulated as signaling organelles in the cell mechanotransduction process. One of the challenges we face to study mechanotransduction is to integrate and combine different techniques that allow us to analyze the intracellular dynamics, the biomechanics of the cell/substrate, the detection of the forces generated in/by the cell, and also to observe the response of the cell in different conditions. In this context, I will describe the strategy used to study the mechanics and dynamics of focal adhesions proteins in response to a controlled local/global mechanical stimulus, and the results obtained by multi-parametric live cell microscopy.

5. Studying the interaction between the Sec61 translocon and the signal peptide for reticular translocation at the single molecule level using optical tweezers.

Luka Robeson, Nathalie Casanova-Morales, Francesca Burgos-Bravo, Hilda M. Alfaro-Valdés, Carolina Ramírez-Álvarez, Christian A.M. Wilson. Universidad de Chile.

The protein-conducting channel Sec61, found in the membrane of the endoplasmic reticulum, allows the translocation of proteins from the cytosol to the reticular lumen and insertion into the ER membrane, a decisive step in the biosynthesis of most extracellular and transmembrane proteins respectively. These secretory proteins possess a "signal peptide" (SP) at their N-terminus, which interacts with the translocon and begins translocation. Mutations in the signal peptide can preclude translocation and cause diseases related to the intracellular accumulation of these proteins, suggesting an essential role for this SP-Sec61 interaction; however, the binding parameters that characterize these interactions remain to be defined. Using miniaturized optical tweezers, we have measured the biophysical parameters of the interaction between Sec61 and the SP of Prepro-alpha-factor (Pp α F) WT and a translocation-deficient mutant (Ala13Glu), via rupture force spectroscopy experiments. The kinetic parameters of dissociation (lifetime τ and distance to the transition state Δx^\ddagger) for both proteins were obtained by fitting our rupture force data to the Dudko-Hummer-Szabo models. Our results hint that the Ala13Glu mutation hinders translocation by making the SP-Sec61 interaction stiffer and less frequent, with surprisingly no obvious effect on the dissociation rate. We propose a combined mechanism of dissociation and association deficiencies to explain the lower translocation rate.

This work is supported by the Fondo Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (Fondecyt n° 1181361)

Simposio 3: *Nuevos blancos moleculares para combatir el cáncer*

1. NUAK1 y reprogramación metabólica. Posibles implicancias terapéuticas en cáncer de mama y colon

Ariel F. Castro. Universidad de Concepción

La adaptación metabólica de las células cancerosas frente a diferentes contextos, proceso conocido como reprogramación metabólica, contribuye a la transformación y progresión tumoral. El desarrollo de terapias eficientes en cáncer requiere entonces de la identificación y comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la reprogramación metabólica. NUAK1, una quinasa miembro de la familia de la subunidad catalítica de AMPK, se ha asociado a la promoción de varios procesos celulares involucrados en cáncer, incluida la supervivencia celular bajo estrés metabólico u oxidativo. NUAK1 adquiere un significado especial por su asociación con Myc, un factor de transcripción desregulado en múltiples tumores y que controla procesos como la proliferación celular, el metabolismo o la apoptosis. De particular interés, NUAK1 presenta una distribución subcelular diferencial en muestras clínicas de cáncer. Sin embargo, se desconoce cómo las funciones de NUAK1 se asocian con su localización subcelular y su implicancia en la adaptación metabólica durante la progresión del tumor. Mostraré estudios recientes que nos han permitido identificar el mecanismo molecular que determina la distribución subcelular de NUAK1. Además, estudios que demuestran que NUAK1 citosólico se asocia con una mejor capacidad metabólica y homeostasis mitocondrial de las células cancerosas. Mientras que NUAK1 nuclear permitiría la adaptación glicolítica cuando la actividad mitocondrial se encuentra inhibida. Por último, abordaré algunos estudios aún no publicados, que demuestran la interacción de NUAK1 con la enzima glicolítica fosfofructoquinasa 1 (PFK1) y la posible implicancia de esta interacción con la resistencia a algunas terapias.

2. Subtipos de Glioblastoma Stem-like Cells. Implicancias en el desarrollo de terapias Claudia Quezada. Universidad Austral de Chile.

Las Glioblastoma Stem-like Cells (GSCs) corresponden a una subpoblación celular que exhibe características de células madre como expresión de marcadores troncales, autorenovación y diferenciación en diferentes linajes celulares, lo que les permite sostener el crecimiento tumoral. Estas células son más tumorigénicas y resistentes a la terapia que sus contrapartes celulares diferenciadas, por lo que han sido postuladas como las principales responsables del fracaso terapéutico en el glioblastoma (GBM). Según su perfil de expresión génica, las GSCs pueden ser subclasificadas como proneurales (PN-GSCs) y mesenquimales (Mes-GSCs), las cuales dan origen a tumores con distintos perfiles de crecimiento y respuesta a la terapia, condicionando aún más el éxito de la misma. Por lo tanto, los tratamientos dirigidos a contrarrestar el fenotipo agresivo de las GSCs en el contexto de sus distintos perfiles genéticos, son considerados actualmente como importantes enfoques terapéuticos para combatir el GBM. Nosotros hemos demostrado previamente que la señalización de adenosina, altamente activa en GSCs con respecto a células cancerígenas diferenciadas, es promovida bajo condiciones de hipoxia. A través de sus receptores de baja afinidad A2BAR y A3AR, adenosina promueve la quimioresistencia, migración e invasión y trocalidad de GSCs obtenidas desde líneas celulares, cultivos primarios y modelos in vivo. El rol de esta señalización, así como el impacto de su inhibición sobre variantes PN y Mes, ha sido el objetivo principal de nuestros estudios con la finalidad de proponer terapias personalizadas a pacientes.

3. No todo es núcleo: RNAs no codificantes mitocondriales como blancos terapéuticos contra el cáncer

Verónica A. Burzio. Fundación Ciencia & Vida; Andes Biotechnologies SpA, Universidad Andrés Bello.

Las células humanas y murinas normales expresan 2 tipos de RNAs no codificantes mitocondriales (ncmtRNAs), los transcritos sentido (SncmtRNA) y antisentido (ASncmtRNA). Las células tumorales, en contraste, expresan altos niveles de SncmtRNA en comparación con el ASncmtRNA. Este último ha sido investigado como blanco universal para el cáncer ya que la transfección con un oligonucleótido complementario a estos transcritos (ASO-1537S o Andes-1537) provoca la apoptosis masiva de células tumorales pero sin afectar células normales. En modelos murinos, tanto singénicos como ortotópicos, la inyección de Andes-1537 retrasa o revierte el crecimiento tumoral e inhibe drásticamente la metástasis. A nivel molecular, el tratamiento con Andes-1537 provoca en células tumorales una fuerte disminución de proteínas involucradas en EMT, sobrevivencia y proliferación. Al respecto, hemos identificado factores claves para la progresión del ciclo celular, como ciclinas B1 y D1, CDK1, CDK4 y survivina (también un factor de sobrevivencia). Otro cambio importante es el aumento en los niveles de una serie de miRNAs, entre ellos miR-4485 y miR-1973, que se podrían originar a partir del ASncmtRNA. Actualmente estamos investigando los mRNA blanco de estos miRNAs y hemos identificado a las ciclinas B1 y D1 como blancos de miR-4485-3p. Otros dos miRNAs que aumentan con el tratamiento, miR-3609 y miR-5096, tienen como blanco a CDK1. En base a nuestras evidencias, creemos que los efectos pleiotrópicos generados en las células tumorales por el tratamiento con Andes-1537 se explican, al menos en parte, por una regulación de la traducción mediada por miRNAs.

4. Fosfo-ECE1c como predictor de agresividad y mala sobrevida en cáncer de colon

Julio C. Tapia. Universidad de Chile.

Las células cancerosas acumulan mutaciones genéticas y epigenéticas que luego conducen a un fenotipo agresivo que termina en metástasis. Por ende, es crucial impedir este fenotipo, ya que la mayoría de los pacientes mueren por metástasis. En los últimos años ha cobrado mucha relevancia el papel de las células troncales cancerosas (Cancer Stem Cells o CSCs). Estas células son una población muy pequeña presente en los tumores, las cuales son las responsables de la génesis, resistencia a drogas y metástasis, es decir, de la agresividad del cáncer. En 2015 nuestro grupo publicó por primera vez que la enzima convertidora de endotelina-1c (ECE1c) es fosforilada por la proteína kinasa CK2 en su extremo N-terminal, aumentando su estabilidad y promoviendo invasividad en células de cáncer de colon. Luego, demostramos que los residuos fosforilados por CK2 son la Ser-18 y Ser-20, los que al mutarse por Asp en la proteína fosfomimética ECE1cDD, confieren rasgos adicionales de agresividad. En búsqueda del mecanismo que explicara esto, postulamos a una Lys-6 cercana a las serinas como un sitio putativo de ubiquitinación. En efecto, la mutación de Lys-6 a Arg (ECE1cK6R) produjo una proteína super-estable y, notablemente, la aparición de una población tipo CSC en células de cáncer de colon, las cuales fueron las responsables de muchos rasgos de agresividad observados tanto in vitro como in vivo. Aunque no sabemos cómo la fosforilación de ECE1c lleva a la generación de células tipo CSCs, nuestros resultados sugieren que la detección temprana de fosfo-ECE1c en tumores de pacientes con cáncer de colon podría servir como marcador de mal pronóstico.

Charla Osvaldo Cori:

Nuevos mecanismos de comunicación celular y su papel en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

Sergio Lavandero. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Cardiology Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

El corazón es un órgano que realiza un inagotable trabajo mecánico a lo largo de toda nuestra existencia. Su capacidad de contraerse y relajarse depende de complejos procesos bioquímicos que ocurren en los cardiomiocitos. Aunque sólo representan un tercio de la población de células cardiacas, ellos tienen características biológicas únicas: dos núcleos pero casi nula capacidad proliferativa, una gran cantidad de mitocondrias (que proporcionan ~ 6 kg ATP/día) y un sistema acoplamiento excitación-contracción especializado, integrado por el sarcolema que forma túbulos al interior celular que permite el intercambio iónico, un retículo endoplásmico que regula dinámicamente los niveles intracelulares de calcio, para controlar el funcionamiento de los sarcómeros, los que experimenten ciclos de contracción-relajación. Todos estos procesos bioquímicos dependen de una compleja red de comunicación extra e intracelular, la cual se altera frente a demandas de mayor trabajo. Estos mayores requerimientos se suplen inicialmente por un incremento del número de sarcómeros que expanden el tamaño celular, originando hipertrofia del corazón. Si el estrés es intenso y permanente, el cardiomiocito experimenta muerte por apoptosis, necrosis y autofagia. Todos estos procesos son claves y compartidos en el desarrollo de diversas patologías cardiovasculares, las cuales representan la primera causa de morbi-mortalidad a nivel global. Durante estos 35 años de investigación me he abocado a describir nuevas ideas, conceptos, mecanismos y procesos celulares asociados a la comunicación celular implicados en las patologías cardiovasculares y que desarrollaré en esta presentación. Describiré nuestros hallazgos en la comunicación entre membrana plasmática-núcleo, mitocondria-retículo endoplásmico, retículo plasmático-núcleo, dinámica y función mitocondrial, cilio primario, mecanismos de transducción para nuevos mensajeros extracelulares que operan en el cardiomiocito y las bases moleculares de una nueva patología conocida como insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (HFpEF). Este nuevo conocimiento permite comprender las bases moleculares de estas enfermedades y el desarrollo de nuevos fármacos para su prevención y/o tratamiento.

Financiamiento. FONDAP 15300011, FONDECYT 1200490, ANID, Chile

Simposio 4: Nuevos avances en la comunicación celular y sus proyecciones fisiopatológicas.

1. El cilio primario: un nuevo regulador de la fibrosis cardiaca.

Elisa Villalobos. Postdoctoral research fellow. Queen's Medical Research Institute. Centre for Cardiovascular Science. University of Edinburgh, Edinburgh, UK.

El cilio primario es una estructura en forma de antena presente en varios tipos celulares. Ha sido estudiado en el contexto del desarrollo embrionario de organismos vertebrados, incluyendo órganos como el corazón. El cilio tiene una función clave en el desarrollo cardiaco embrionario, sin embargo, su función (o presencia) en el corazón adulto, no había sido reportada. La existencia de una alta incidencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) en pacientes con enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD), enfermedad generada por la mutación en los genes que codifican las proteínas ciliares Policistina-1 y 2 (Pkd1/2), sugieren relevancia del cilio en ECV. Los resultados de nuestro trabajo identificaron la presencia de cilio en el corazón adulto (humano y roedores), específicamente en los fibroblastos cardiacos. Identificamos su relevancia en la fibrosis cardiaca, usando modelos animales con ausencia de Policistina-1 (cilio no funcional), en los cuales se indujo infarto de miocardio y se evaluó la respuesta fibrótica. Los resultados mostraron que el cilio es necesario para la síntesis y secreción de las proteínas de la matriz extracelular como colágeno I/III, α -SMA y fibronectina. Estos hallazgos y estudios recientes posicionan al cilio primario como un actor clave en el desarrollo de fibrosis cardiaca.

2. Daños colaterales: comunicación lisosoma-mitocondria y su efecto sobre DNA nuclear.

Pablo Rivera-Mejias. Postdoctoral research fellow. Max Planck Institute for Biology of Ageing & Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), University of Cologne, Cologne, Germany.

La mitocondria cumple diversos roles claves para la homeostasis celular, incluyendo la síntesis de ATP, centros hierro-azufre (CHA), lípidos, nucleótidos, entre otros. Una forma de mantener y coordinar estas diversas funciones es a través de la comunicación con otros organelos, entre los que se encuentran los lisosomas. La disfunción lisosomal se asocia a disfunción mitocondrial, por mecanismos que no han sido del todo comprendidos. Descubrimos que la disfunción lisosomal disminuye la disponibilidad de hierro, llevando a la reducción de proteínas que contienen CHA, disminuyendo respiración mitocondrial y viabilidad celular. De forma sorprendente, la disminución directa de proteínas mitocondriales que contienen CHA no afecta a la viabilidad celular, indicando que la pérdida de proteínas cito-nucleares que contienen CHA (claves en mantención del genoma) es la responsable de la muerte celular inducida por disfunción lisosomal. Finalmente, la inhibición de la acidificación lisosomal induce daño al ADN nuclear, efecto que es prevenido por la suplementación con hierro. En resumen, disfunción lisosomal afecta a la síntesis de CHA en la mitocondria, lo cual lleva a daño en el ADN nuclear.

3. UPR mitocondrial: cómo las mitocondrias se comunican con otros organelos en condiciones de estrés.

Camila Lopez-Crisosto^{1,2}, Alexis Díaz-Vegas³, Sergio Lavandero^{1,4}

1. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmaceuticas & Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. 2. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. 3. Charles Perkins Centre, School of Life and Environmental Sciences, The University of Sydney, Camperdown, 2050, Sydney, NSW, Australia. 4. Department of Internal Medicine (Cardiology Division), University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA.

La acumulación de proteínas mal plegadas en las mitocondrias genera una respuesta transcripcional adaptativa, denominada UPR mitocondrial. A través de esta respuesta, las mitocondrias se comunican con el núcleo regulando la expresión de genes y restaurando la homeostasis proteica y el metabolismo. Sin embargo, se desconoce si, además de esta respuesta genética, existen otras respuestas que involucren la comunicación con otros organelos celulares. El acoplamiento físico-funcional del retículo endoplásmico (RE) con las mitocondrias es reconocido como uno de los principales reguladores de diversas funciones celulares, permitiendo el traspaso de metabolitos y segundos mensajeros y regulando el metabolismo, la morfología y la replicación del ADN mitocondrial. No obstante, no existen reportes sobre cambios en el acoplamiento mitocondria-RE durante estrés mitocondrial. Por esto, planteamos como objetivo estudiar los posibles cambios en estos contactos y el metabolismo en condiciones de estrés mitocondrial. Se trabajó con células HeLa tratadas con doxiciclina, un inhibidor de la traducción mitocondrial, y se evaluaron parámetros metabólicos y contactos físico-funcionales con el RE. Pudimos observar un aumento en dichos contactos, tanto físicos como funcionales, y en el metabolismo mitocondrial. Nuestros resultados sugieren que el estrés mitocondrial podría estimular el acoplamiento mitocondria-RE y el metabolismo celular favoreciendo la adaptación celular.

4. Vesículas extracelulares en isquemia/reperfusión cardiaca.

Jaime Riquelme. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS) & Facultad Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Santiago, Chile

El tratamiento actual del infarto del miocardio ha presentado importantes avances en las últimas décadas, reduciendo considerablemente la mortalidad que genera esta enfermedad, sin embargo, su prevalencia a nivel mundial continúa siendo considerable y aún existe la necesidad de generar nuevas terapias que limiten el daño del miocardio para prevenir la consecuente insuficiencia cardiaca. En dicho contexto, las vesículas extracelulares han emergido como una nueva estrategia cardioprotectora. Nanovesículas aisladas de distintos tipos celulares han protegido frente al infarto del miocardio. En este sentido, nuestros trabajos muestran que vesículas extracelulares aisladas de endotelio -un componente central en la cardioprotección- han mostrado reducir la muerte celular de cardiomiocitos sometidos a isquemia/reperfusión in vitro. Recientemente, hemos observado que las vesículas extracelulares endoteliales también pueden mediar parcialmente la cardioprotección farmacológica ejercida por el agonista alfa2-adrenérgico, dexmedetomidina. Esta nueva evidencia sugiere el posible uso de agentes terapéuticos para controlar farmacológicamente la producción de vesículas extracelulares protectoras frente a isquemia/reperfusión cardiaca.

5. Papel de los factores transcripción FoxO1 y xbp1 en la génesis y desarrollo de patologías cardíacas.

Sergio Lavandero, Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Universidad de Chile, Santiago, Chile & Cardiology Division, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA.

La principal causa de muerte en pacientes obesos y diabéticos es la insuficiencia cardíaca con función sistólica reducida (HFrEF), caracteriza por resistencia a la insulina y alteraciones en la morfología y función del corazón. El factor de transcripción FoxO1 es blanco de las vías de señalización de insulina. Nuestros estudios mostraron que FoxO1 se activa de forma persistente en el tejido cardíaco de ratones con diabetes inducida genéticamente o por una dieta alta en grasas (HFD). La actividad de FoxO1 se vinculó con el desarrollo de HFrEF dado que su delección específica en el cardiomiocito previno la disminución de la función sistólica inducida por HFD y conservó la capacidad de respuesta a la insulina al prevenir la degradación de IRS1 y su fosforilación en residuos de serina. Sin embargo, si estos pacientes son simultáneamente hipertensos (síndrome metabólico) desarrollan una nueva forma de insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada (HFpEF). Esta patología se ha logrado emular tratando ratones con HFD y L-NAME (inhibidor de óxido nítrico sintasa, NOS), observándose reducción de los niveles del factor transcripcional XBP1s en el corazón de ratones y humanos con HFpEF. Este efecto se debe al aumento de la actividad de la NOS inducible (iNOS) y S-nitrosilación y degradación de su regulador IRE1 α . La supresión farmacológica o genética de iNOS, o la sobreexpresión de XBP1 restringida al cardiomiocito previno el desarrollo de HFpEF. Estudios recientes muestran que FoxO1 interacciona con XBP1s, observándose que los niveles reducidos de XBP1s en HFpEF conducen también a un incremento de los niveles de FoxO1 en el corazón. En resumen, estos datos muestran que FoxO1 y XBP1s en el corazón son nuevos blancos farmacológicos para las dos formas de insuficiencia cardíaca.

Financiamiento: FONDAP 15130011, FONDECYT 1200490



Simposio 5: Insights into molecular mechanisms of genome function from genomics, transcriptomics and epigenomics studies.

1. The genomics of acral lentiginous melanoma in Mexican patients.

Carla Daniela Robles Espinoza¹.

1. Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano [LIIGH-UNAM]), Universidad Nacional Autónoma de México-Campus Juriquilla, Querétaro, México

I will talk about our study exploring the genomic drivers, risk variants and potential therapeutic targets of acral lentiginous melanoma, a poorly studied melanoma subtype that is the most common in Mexico but very rare in European-descent populations. We have recruited more than 200 patients to this study, in collaboration with the National Cancer Institute of Mexico, and have performed whole exome and transcriptome sequencing of the tumours of half of these patients, which we are analysing at the moment. We have also started generating patient-derived xenografts for the study of tumour evolution and drug efficacy in collaboration with Dr Patrícia Possik, at the National Cancer Institute of Brazil. We hope that the results of this project will contribute to our knowledge about the causes and molecular drivers of this rare melanoma subtype, as well as suggest potential therapeutic targets that can in the long run help cheapen the reference treatments.



2. Drivers and passengers of the non-coding cancer genome.

Jüri Reimand¹.

1. Computational Biology Program, Ontario Institute for Cancer Research, Toronto, ON, Canada; Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, ON, Canada.

Cancer is driven by somatic mutations however the bulk of mutations in the genome are functionally neutral passengers. Further, the majority of driver mutations affect the protein-coding sections of the genome while less is known about the impact of mutations in the non-coding genome. I will discuss our lab's recent work on non-coding cancer driver discovery and localized mutational processes in gene-regulatory and chromatin architectural elements.

3. Logical modelling of dendritic cells in vitro differentiation from human monocytes unravels novel transcriptional regulatory interactions.

Karen J. Nuñez-Reza¹, Aurélien Naldi², Arantza Sánchez-Jiménez¹, Ana V. Leon-Apodaca¹, M. Angélica Santana³, Morgane Thomas-Chollier², Denis Thieffry^{2*}, Alejandra Medina-Rivera^{1*}.

1. Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano [LIIGH-UNAM]), Universidad Nacional Autónoma de México-Campus Juriquilla, Querétaro, México.
2. Computational Systems Biology team, Institut de Biologie de l'Ecole normale supérieure, Inserm, CNRS, Université PSL, Paris, France.
3. Centro de Investigación en Dinámica Celular (IICBA), Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, México.

Dendritic cells (DCs) are antigen-presenting cells commonly used to develop immunotherapies. In 1994, Sallusto and Lanzavecchia described a protocol to obtain DCs (called moDCs) from monocytes using a culture medium containing IL4 and CSF2 (Sallusto and Lanzavecchia 1994), which are both required for moDC differentiation and maintenance. IL4 and CSF2 activate the signaling pathways JAK/STAT, NF κ B, PI3K, and MAPK, which have been widely studied. The main transcription factors (TFs) targeted by these two signaling cascades in monocytes are known, but how genes specific for DCs are activated remains to be clarified.

In this work, we performed a comprehensive literature search to identify the TFs controlling the differentiation of moDCs from monocytes, and we integrated them together with IL4 and CSF2 signaling pathways in a logical model. To complete this model, we further considered experimentally validated and computationally predicted TF-DNA regulatory interactions inferred from the analysis of ChIP-seq (H3K4me1, H3K4me3, H3K27ac, H3K36me3, H3K9me3, H3K27me3) and RNA-seq data generated by the Blueprint consortium, for monocytes, as well as for monocyte-derived dendritic cells and macrophages. Interestingly, this analysis of Blueprint data enabled us to identify active and poised promoters, as well as the genes up and down-regulated in each cell type. Macrophages were included in our model for DC differentiation since they correspond to an alternative fate when monocytes are incubated with CSF2 but no IL4.

Built with the software GINsim (Naldi, Hernandez, Abou-Jaoudé, et al. 2018), the model was further analysed using the tools integrated into the CoLoMoTo toolbox (Naldi, Hernandez, Levy, et al. 2018). The model gives rise to four stable states, each corresponding to one combination of input cytokines (CSF2 and IL4), and that generate outputs that matches our four expected cellular states. We further challenged our model by performing in silico simulations of nine single gene mutants documented in the literature, which result in stable states matching the outcomes of the corresponding experiments.

In conclusion, our logical model analysis supports the roles of 96 novel regulatory interactions inferred from blueprint data, which should now be assessed experimentally.



4. Enhancer function and Topoisomerase II beta in hepatocellular carcinoma.

Liis Uusküla-Reimand¹.

1. The Hospital for Sick Children, Genetics and Genome Biology program, Toronto, ON, Canada.

Topoisomerase II beta (TOP2B) catalyzes transient DNA double-strand breaks (DSBs), controls chromatin topology during transcription, and promotes translocations in therapy-induced malignancies. Our previous studies in mouse primary liver cells have demonstrated that TOP2B extensively interacts with chromatin architectural proteins CTCF and RAD21 and is frequently recruited to chromatin loop anchors together with CTCF and RAD21. Chromatin loop anchors also serve as hotspots for DNA DSBs and are unusually enriched for somatic cancer mutations especially evident in human hepatocellular carcinoma. In my talk I will discuss our recent efforts deciphering the functions of TOP2B, chromatin conformation and cancer mutations in pathogenesis of hepatocellular carcinoma.

5. Modulation of alternative splicing by G-quadruplexes.

Guillermo E. Parada*^{1,3}, Ilias Georgakopoulos-Soares*^{1,2}, Hei Yuen Wong⁴, Eric A. Miska^{1,3,4}, Chun Kit Kwok⁵, Martin Hemberg**^{1,3}

1. Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton CB10 1SA, UK.
2. Department of Bioengineering and Therapeutic Sciences University of California San Francisco, San Francisco, California 94158, USA.
3. Wellcome Trust Cancer Research UK Gurdon Institute, University of Cambridge, Tennis Court Road, Cambridge CB2 1QN, UK.
4. Department of Genetics, University of Cambridge, Downing Street, Cambridge CB2 3EH, UK.
5. Department of Chemistry, City University of Hong Kong, Kowloon Tong, Hong Kong SAR, China.

* These authors contributed equally. **Corresponding author: mh26@sanger.ac.uk

Alternative splicing is central to metazoan gene regulation, but the regulatory mechanisms involved are only partially understood. Here, we show that G-quadruplex (G4) motifs are enriched ~3-fold both upstream and downstream of splice junctions, and analysis of in vitro G4-seq data corroborates their formation potential. G4s display the highest enrichment at weaker splice sites, which are frequently involved in alternative splicing events. The importance of G4s for RNAs is emphasized by a higher enrichment for the non-template strand. To explore if G4s are involved in dynamic alternative splicing responses to stimuli, we analyzed RNA-seq data from mouse and human neuronal cells treated with potassium chloride. We found an enrichment of G4s associated with exon-skipping after potassium ion treatment, and we validated the formation of stable G4s for three candidates by circular dichroism spectroscopy, UV-melting and fluorescence measurements. Finally, to identify protein factors that might be involved in G4-mediated splicing regulation, we systematically processed eCLIP and knockdown-RNA-seq available in ENCODE for around 150 RNA-binding proteins across two human cell lines.



Charla Clausura:

CRYing all night long—molecular mechanisms of human circadian timing

Carrie Partch. University of California, Santa Cruz, USA.

Our lives are intimately linked to Earth's 24-hour solar cycle via circadian clocks that coordinate our physiology and behavior into rhythms that coincide with the day/night cycle. We are interested in understanding the molecular basis of biological timekeeping because the systemic synchronization of physiology and behavior by circadian rhythms contributes to human health. Using an approach that integrates structural biology, biochemistry, and cell biology, we've been able to identify how dedicated clock proteins interact with one another to establish a deeper understanding of the transcription-based feedback loop that underlies circadian rhythms. Recent insights into the genetic basis of early bird and night owl behavior now shed light on steps that play a particularly powerful role in determining the intrinsic timing of circadian clocks. I'll describe new work from our lab that leverages insight from these genetic studies to define and explore important steps in circadian timekeeping.