

Grupo de investigación en Fisiopatología de la Biogénesis Mitocondrial (FBM)

Responsable del grupo: **Dr. Rafael Garesse Alarcón**

La pertenencia del grupo FBM al Instituto i+12 se fundamenta en su dilatada trayectoria de colaboración con el grupo del Dr. Miguel Ángel Martín Casanueva.

Dicha colaboración comenzó a finales de los años 90 con el grupo del Dr. Joaquín Arenas con el objetivo común de estudiar la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales y en la que cada grupo aportaba su experiencia, reflejo de perfiles complementarios: clínico (Joaquín Arenas) y básico (Rafael Garesse). Nuestro trabajo en común se ha plasmado en la financiación de numerosos proyectos de Planes Nacionales, artículos publicados con autoría compartida y participación en redes temáticas de investigación cooperativa. Actualmente, mantenemos la colaboración dentro del entorno del Instituto i+12, del CIBER de Enfermedades Raras y del consorcio MITOLAB-CM, en los que ambos grupos estamos integrados.

Nuestro grupo está constituido en este momento por once personas, cuatro *senior* (de los que dos compaginan actualmente su actividad en el laboratorio con puestos de responsabilidad como el vicerrectorado de investigación/UAM y la dirección del Departamento de Bioquímica/UAM), una investigadora contratada del CIBERER con dilatada experiencia, cuatro estudiantes predoctorales financiados y dos técnicos de laboratorio. Asimismo, creemos que disfrutamos de una posición afortunada que nos permite enriquecer nuestras capacidades al estar inmersos tanto en el entorno académico de la Universidad como en un buen entorno investigador (CIBER, Mitolab-CM, centros con los que interaccionamos como CNIO, CNIC, CNB, CBM, etc.) como de la colaboración con grupos de trabajo del entorno del SNS (especialmente i+12). En fecha inmediata se incorpora a nuestro grupo la contratada Miguel Servet María Mittelbrunn, con una trayectoria de actividad científica de calidad contrastada durante sus etapas en el laboratorio de Francisco Sánchez Madrid (Hospital de la Princesa) y en el CNIC.

La línea de investigación principal de nuestro grupo se centra en el estudio de la función mitocondrial en situaciones tanto fisiológicas como patológicas, particularmente en su implicación en un amplio abanico de enfermedades raras. El foco de interés es doble: comprender los mecanismos moleculares que subyacen a ellas y tratar de desarrollar

posibilidades terapéuticas que permitan aliviar un tipo de enfermedades virtualmente intratables hasta la fecha.

Los objetivos generales del grupo son los siguientes:

1. Contribuir al conocimiento del papel de la mitocondria en enfermedades humanas.
2. Contribuir al descubrimiento de las bases genéticas, bioquímicas y moleculares de las enfermedades mitocondriales.
3. Contribuir al establecimiento de los medios dirigidos a aliviar las consecuencias derivadas de este tipo de enfermedades tanto a nivel estratégico como tecnológico.

Los objetivos específicos del grupo son los siguientes:

1. Identificar nuevos genes implicados en la función OXPHOS que puedan ser potencialmente responsables de enfermedades mitocondriales (EM) mediante diferentes aproximaciones experimentales.
2. Caracterizar funcionalmente los nuevos genes en sistemas modelo celulares y animales mediante la aplicación de la tecnología de edición genómica CRISPR/Cas.
3. A partir del estudio anterior, generar un panel NGS de genes para tratar de identificar posibles mutaciones en pacientes de EM sin diagnóstico genético-molecular.
4. Desarrollar modelos animales, ratón y *Drosophila*, de EM para profundizar en los mecanismos moleculares que conducen desde el defecto genético a su manifestación patológica.
5. Caracterizar la relación entre la mitocondria y el sistema endolisosomal así como el mecanismo que la modula mediante el estudio de mutantes de ratón con disfunción mitocondrial. Analizaremos su fenotipo a nivel de función lisosomal, biogénesis de exosomas, su papel en la respuesta inflamatoria y en el control de la proteostasis celular.
6. Generar Células Troncales Pluripotentes Inducidas (iPSCs) a partir de fibroblastos obtenidos de pacientes con EM provocadas por mutaciones tanto en genes mitocondriales como nucleares.
7. Caracterizar las consecuencias bioquímicas y fenotípicas de mutaciones responsables de EM en diferentes tipos celulares, resultado de la diferenciación dirigida de células iPSCs.
8. Estudio de la dependencia en la función mitocondrial tanto de la reprogramación de fibroblastos a iPSCs como de la diferenciación de estas a los tipos celulares de interés.
9. Aproximación al desarrollo de un sistema de introducción in vivo de DNA exógeno en la mitocondria de células humanas.
10. En el ámbito de la red MITOLAB (MITOLAB-CM), el grupo está interesado en el desarrollo e implantación de dos plataformas tecnológicas para el análisis molecular del transcriptoma y proteoma de la mitocondria humana en condiciones normales y patológicas.

— Principales publicaciones

- 1** Baixauli, F, Acin-Pérez, R, Villarroya-Beltri, C, Mazzeo, C, Núñez-Andrade, N, Gabande-Rodríguez, E, Ledesma, M. D., Blázquez, A, Martín, M. A., Falcón-Pérez, J. M., Redondo, J. M., Enríquez, J. A., Mittelbrunn, M. Mitochondrial respiration controls lysosomal function during inflammatory T cell responses. *Cell Metab* 2015; in press.
- 2** Cruz-Bermúdez A, Vallejo CG, Vicente-Blanco RJ, Gallardo ME, Fernández-Moreno MA, Quintanilla M, Garesse R. Enhanced tumorigenicity by mitochondrial DNA mild mutations. *Oncotarget* 2015; 6 (15): 13628-43.
- 3** Martínez-Morentín L, Martínez L, Piloto S, Yang H, Schon EA, Garesse R, Bodmer R, Ocorr K, Cervera M, Arredondo JJ. Cardiac deficiency of single cytochrome oxidase assembly factor *scx* induces p53-dependent apoptosis in a *Drosophila* cardiomyopathy model. *Hum Mol Genet* 2015; 24 (13): 3608-22.
- 4** González-Vioque E, Bornstein B, Gallardo ME, Fernández-Moreno MA, Garesse R. The pathogenicity scoring system for mitochondrial tRNA mutations revisited. *Mol Genet Genomic Med.* 2014; 2 (2): 107-14.
- 5** Echevarría L, Clemente P, Hernández-Sierra R, Gallardo ME, Fernández-Moreno MA, Garesse R. Glutamyl-tRNA^{Gln} amidotransferase is essential for mammalian mitochondrial translation in vivo. *Biochem J* 2014; 460 (1): 91-101.
- 6** Zambrano A, García-Carpizo V, Gallardo ME, Villamuera R, Gómez-Ferrería MA, Pascual A, Buisine N, Sachs LM, Garesse R, Aranda A. The thyroid hormone receptor β induces DNA damage and premature senescence. *J Cell Biol* 2014; 204 (1): 129-46.
- 7** Villar P, Bretón B, García-Pavía P, González-Páramos C, Blázquez A, Gómez-Bueno M, García-Silva T, García-Consuegra I, Martín MA, Garesse R, Bornstein B, Gallardo ME. Cardiac dysfunction in mitochondrial disease. Clinical and molecular features. *Circ J* 2013; 77 (11): 2799-806.
- 8** Fernández-Moreno MA, Hernández R, Adán C, Roberti M, Bruni F, Polosa PL, Cantatore P, Matsushima Y, Kaguni LS, Garesse R. *Drosophila* nuclear factor DREF regulates the expression of the mitochondrial DNA helicase and mitochondrial transcription factor B2 but not the mitochondrial translation factor B1. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1829 (10): 1136-46.
- 9** Clemente P, Peralta S, Cruz-Bermúdez A, Echevarría L, Fontanesi F, Barrientos A, Fernández-Moreno MA, Garesse R. hCOA3 stabilizes cytochrome c oxidase 1 (COX1) and promotes cytochrome c oxidase assembly in human mitochondria. *J Biol Chem* 2013; 288 (12): 8321-31.

- 10** Sánchez-Martínez A, Calleja M, Peralta S, Matsushima Y, Hernández-Sierra R, Whitworth AJ, Kaguni LS, Garesse R. Modeling pathogenic mutations of human twinkle in *Drosophila* suggests an apoptosis role in response to mitochondrial defects. *PLoS One* 2012; 7 (8): e43954.