

## POSICIÓN DISPONIBLE PARA REALIZACIÓN DE TESIS DOCTORAL

El grupo de **Determinantes de fisiología mitocondrial y transferencia intercelular en sistema nervioso**, liderado por el Dr. Rubén Quintana-Cabrera del Instituto Cajal (CSIC) busca candidato/a motivado/a para realizar una tesis doctoral financiada por la Agencia Estatal de Investigación (contrato FPI. Ref: PID2022-139122NA-I00. Proyecto: *Transferencia mitocondrial intercelular y reconfiguración metabólica como estrategia terapéutica frente a glioblastoma*).

**Tema:** La persona seleccionada se incorporará a nuestro proyecto, que estudiará cómo la **transferencia intercelular de mitocondrias en Sistema Nervioso reprograma el metabolismo y crecimiento tumoral de glioblastomas**.

**Requisitos:** Buscamos a una persona motivada, preferiblemente con experiencia previa en cultivos celulares y técnicas bioquímicas, de microscopía y citometría en biología mitocondrial, de señalización intercelular y/o neural, preferentemente en transferencia organular intercelular. La persona candidata debe de cumplir con los requisitos descritos en la convocatoria.

**¿Qué ofrecemos?:** El nuestro es un laboratorio joven, pero con experiencia (Investigador I3, Ramón y Cajal) en el estudio de la dinámica, metabolismo, redox y bioenergética mitocondrial, en particular en comunicación y transferencia intercelular. En el Instituto Cajal tenemos todos los servicios necesarios, además de un excelente ambiente científico y de trabajo para realizar este proyecto.

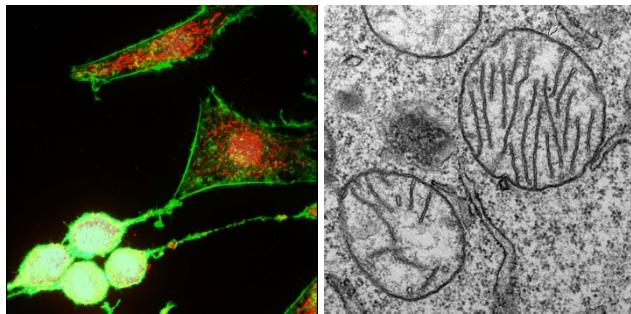
### Publicaciones destacadas:

Quintana Cabrera\* & Scorrano\*, **Molecular Cell**, 2023

Quintana-Cabrera\* et al., **Redox Biology**, 2021 (\*co-corresponding)

Quintana-Cabrera et al., **Nature Communications**, 2018

Quintana-Cabrera et al., **Nature Communications**, 2012



ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0601-349X>

Web: <http://www.cajal.csic.es/departamentos/ruben-quintana/ruben-quintana.html>

Si estás interesado/a, envía tu CV a: [rubenqc@cajal.csic.es](mailto:rubenqc@cajal.csic.es)

Rubén Quintana Cabrera, Ph.D.  
Mitochondrial physiology and dynamics group  
Cajal Institute (CSIC)  
Avda. Doctor Arce, 37  
28002, Madrid (Spain)  
Phone: +34 913907589  
Mail: [rubenqc@cajal.csic.es](mailto:rubenqc@cajal.csic.es)

## Plan de formación predoctoral

### Características generales:

La persona beneficiaria del contrato predoctoral investigará el papel de la transferencia mitocondrial entre célula neurales y gliomas. Objetivos principales:

- Caracterizar procesos de comunicación y transferencia intercelular, por nanotubos de membrana, microvesículas y contenido mitocondrial libre.
- Estudiar qué actores moleculares determinan la dinámica de comunicación y señalización intercelular, transporte e integración funcional mitocondrial por transferencia intercelular.
- Analizar el impacto de mitocondrias exógenas en el metabolismo respiratorio de las células receptoras.

El plan formativo teórico y práctico, incluye:

- **Formación teórica:** Seguridad y buenas prácticas de laboratorio. Técnicas de laboratorio y análisis de datos. Labmeetings.
- **Formación académica:** Programas de excelencia en Neurociencias y Biomedicina, en convenio con Universidades. Seminarios (inter)nacionales y jornadas en el Instituto Cajal (IC) y otros.
- **Experimentación:** Técnicas de vanguardia aplicadas en cultivos primarios neurales, líneas celulares y modelos *in vivo*.
  - Estudios morfométricos: Microscopía confocal, electrónica y super-resolución de ultraestructura mitocondrial y nanotubos de membrana.
  - Enfoques metabólicos: Ensayos enzimáticos, radiométricos, respirométricos (Seahorse) y conformación nativa (BNGE) de (super)complejos respiratorios.
  - Análisis dinámicos y funcionales: Ensayos potenciométricos, redox y bioenergéticos mitocondriales con sondas químicas y genéticas ratiométricas (Hyper, ATeam, roGFP1). Modelos genéticos de fusión/fisión y transporte mitocondrial (KO, siRNA).
  - Caracterización poblacional: Inmunocito/histoquímica. Sorting por citometría de flujo.
  - Estudios *in vivo*: Estereotaxia celular *in vivo*. Inyección retro-orbital de virus. Optogenética. Análisis metabólico y caracterización morfológica organular y celular. Caracterización respiratoria, metabólica y de comunicación intercelular.
- **Formación transversal:** Divulgación y trabajo en red (i.e. Concurso “Yo investigo, soy CSIC”, Jornadas Junior IC, Noche Europea de los Investigadores, 11F, etc.).
- **Comunicación y difusión:** Seminarios en el IC. Presentaciones en congresos para jóvenes (HBP Student Conference, Jornadas jóvenes en fisiología) y nacionales (SEBBM, SENC). Redacción de artículos científicos y divulgativos.

La persona seleccionada seguirá un programa de formación académica reglado, en colaboración con Universidades de la Comunidad de Madrid, entre las que existen convenios con el Instituto Cajal. La persona seleccionada recibirá formación, al menos, en varios cursos formativos entre los que se incluyen: i) el curso de riesgos y prevención para investigadores del Instituto Cajal, ii) el curso de manejo de animales para obtener la licencia para operar con ratones vivos, iii) formación en animales análisis de comportamiento, iv) formación en citometría de flujo y clasificación celular y v) la formación en microscopía y otras técnicas bioquímicas y de biología celular y molecular en el Instituto Cajal, que se implementará con formación adicional en Universidades y otros Institutos.

Además, la persona beneficiaria podrá incorporarse a otros cursos y técnicas disponibles como neuroimagen, genotipado o procesamiento de imágenes en el Instituto Cajal o en Institutos en colaboración. Dominamos los enfoques metabólicos (radiométricos, respirometría, bioquímica), morfométricos (electrónicos, confocales, microscopía de alto contenido), dinámicos y funcionales (potenciométricos, redox, bioenergéticos) que serán adquiridos por el o la doctorando/a. La habilidades horizontales y complementarias implementarán la formación con la redacción científica, comunicación y divulgación a seminarios en el Instituto Cajal, Universidades y presentaciones a reuniones relevantes.

La formación en el Instituto Cajal incluye también la asistencia a seminarios y otras actividades con ponentes nacionales e internacionales. La formación respaldará presentaciones periódicas en seminarios en inglés en el Instituto Cajal y reuniones y talleres (inter)nacionales.

La persona seleccionada será supervisada por el Investigador Principal (IP, Ramón y Cajal). Se considerará la dimensión de género y la integración con otros investigadores internacionales. En conjunto, la persona beneficiaria contará con una excelente formación multidisciplinar y transversal y una participación activa y relevante en los proyectos del IP.

## **Grupo de Determinantes de fisiología mitocondrial y transferencia intercelular en sistema nervioso**

Investigador Principal: Rubén Quintana-Cabrera

Nuestro trabajo busca desentrañar los mecanismos que subyacen una amplia variedad de trastornos neurológicos, en particular neurodegenerativos y oncogénicos, que tienen en común una alteración de la función mitocondrial. Para explorar cómo ocurren, estudiamos la interacción entre la morfología, la ultraestructura y la dinámica de estos orgánulos en la regulación del metabolismo, la respiración, el estado redox y la bioenergética neural.

Centramos nuestro principal interés en la coordinación de la función de las mitocondrias entre células y tejidos, por medio de transferencia intercelular de contenido mitocondrial.

### **Líneas de investigación**

#### **1) Dinámica, metabolismo y bioenergética mitocondrial**

Seguimos los cambios dinámicos en la morfología, ultraestructura, transporte y funcionalidad mitocondrial. Diseccionar qué actores moleculares orquestan estos procesos es clave para su modulación y proporcionar un beneficio terapéutico en enfermedades neurológicas.

#### **2) Comunicación intercelular e intercambio mitocondrial**

La comunicación y tráfico mitocondrial intercelular, particularmente a través de nanotubos de membrana o microtubos tumorales, ha demostrado ser clave para preservar un correcto funcionamiento del sistema nervioso. Abordamos a nivel molecular estos procesos de comunicación, así como la adquisición de mitocondrias libres o incluidas en microvesículas. Nuestro objetivo es describir los mecanismos por los que las mitocondrias y la comunicación intercelular dominan los procesos neurodegenerativos o la progresión oncogénica en sistema nervioso.

#### **3) Transferencia mitocondrial y reconfiguración morfofuncional**

La transferencia intercelular permite que las mitocondrias sanas se integren en la red de la célula receptora. Asimismo, es igualmente posible la transmisión de orgánulos dañados para una degradación o mitofagia subrogada en células vecinas. Abordar cómo ambas formas de transferencia reconfiguran el metabolismo y la bioenergética, para definir la fisio(pato)logía del sistema nervioso, representa para nosotros un objetivo clave hacia nuevos abordajes terapéuticos.

## Publicaciones del grupo de investigación:

1. Quintana-Cabrera, R\* & Scorrano L\*. (1/2. \*Co-corresponding) Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics. **Molecular Cell**, 2023
2. Chemello F, Pozzobon M, Tsansizi LI, Varanita T, Quintana-Cabrera R, Bonesso D, Piccoli M, Lanfranchi G, Giacomello M, Scorrano L, Bean C. (5/11) 2023. Dysfunctional mitochondria accumulate in a skeletal muscle knockout model of SMN1, the causal gene of spinal muscular atrophy. **Cell Death&Disease**
3. Fuertes-Agudo M., Luque-Tévar M, Cucarella C, Brea R, Boscá L, Quintana-Cabrera R, Martín-Sanz P\* and Casado M\*. (6/8) *COX-2 Expression in Hepatocytes Improves Mitochondrial Function after Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury*. **Antioxidants**, 30 Aug, 2022.
4. Lopez-Fabuel I, Garcia-Macia M, Buondelmonte C, Burmistrova O, Bonora N, Alonso-Batan P, Morant-Ferrando B, Vicente-Gutierrez C, Jimenez-Blasco D, Quintana-Cabrera R, Fernández E, Llop J, Ramos-Cabrer P, Sharaireh A, Guevara-Ferrer M, Fitzpatrick L, Thomson C, McKay T, Storch S, Medina D, Mole S, Fedichev P, Almeida A, and Bolaños JP. (10/24) *Aberrant upregulation of the glycolytic enzyme PFKFB3 in CLN7 neuronal ceroid lipofuscinosis*. **Nature Communications**, 2022.
5. Quintana-Cabrera R\*, Manjarrés-Raza I, Vicente-Gutiérrez C, Corrado M, Bolaños JP, Scorrano, L\* (1/6. \*Autor de co correspondencia). 2021. *Opa1 relies on cristae preservation and ATP synthase to curtail reactive oxygen species accumulation in mitochondria*. **Redox Biology**. March, 2021.
6. Zaninello M. Dr. Konstantinos Palikaras , Dr. Deborah Naon , Dr. Keiko Iwata , Dr. Stéphanie Herkenne , Dr. Ruben Quintana-Cabrera , Dr. Martina Semenzato , Dr. Francesca Grespi , Mr. Fred Ross-Cisneros , Dr. Valerio Carelli , Prof. Alfredo Sadun , Prof. Nektarios Tavernarakis, Luca Scorrano. *Inhibition of autophagy curtails visual loss in a model of autosomal dominant optic atrophy*. **Nature Communications**. Aug 12 2020.
7. Vicente-Gutiérrez C, Jiménez-Blasco D, Quintana-Cabrera R. *Intertwined ROS and Metabolic Signaling at the Neuron-Astrocyte Interface*. **Neurochemical Research**. 2020.
8. Quintana-Cabrera, R., Soriano, M.E. *ER stress priming of mitochondrial respiratory suPERKomplex assembly*. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. 2019.
9. Costa R, Peruzzo R, Bachmann M, Montà GD, Vicario M, Santinon G, Mattarei A, Moro E, Quintana-Cabrera R, Scorrano L, Zeviani M, Vallese F, Zoratti M, Paradisi C, Argenton F, Brini M, Cali T, Dupont S, Szabò I, Leanza L. *Impaired Mitochondrial ATP Production Downregulates Wnt Signaling via ER Stress Induction*. **Cell Reports**. 2019.
10. Cseh A, Fábíán Z, Quintana-Cabrera R ,Szabó A, Erős K, Soriano ME, Gallyas F, Scorrano L, Sümegi B. *PARP inhibitor PJ34 protects mitochondria and induces DNA-damage mediated apoptosis in combination with cisplatin or temozolomide in B16F10 melanoma cells*. **Frontiers in Physiology**. 2019.
11. Larrea D, Pera M, Gonelli A, Quintana-Cabrera R, Akman HO, Guardia-Laguarta C, Velasco KR, Area-Gomez E, Dal Bello F, De Stefani D, Horvath R, Shy ME, Schon EA, Giacomello M. *MFN2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease alter mitochondria-associated ER membrane function but do not impair bioenergetics*. **Human Molecular Genetics**. 2019.

12. Quintana-Cabrera, R, Quirin C, Glytsou C, Corrado M, Urbani A, Pellattiero A, Calvo E, Vázquez J, Enríquez JA, Gerle C, Soriano ME, Bernardi P, Scorrano L. The cristae modulator Optic atrophy 1 requires mitochondrial ATP synthase oligomers to safeguard mitochondrial function. **Nature Communications**, 2018.

13. Quintana-Cabrera R, Mehrotra A, Rigoni G, Soriano ME. *Who and how in the regulation of mitochondrial cristae shape and function*. **8T8TBiochem Biophys Res Commun**. 2017 Apr 21. pii: S0006-291X(17)30763-5. **Special Issue: Mitochondrial Biology**.

14. De Mario A, Quintana-Cabrera R, Martinvalet D, Giacomello M. *(Neuro)degenerated Mitochondria-ER contacts*. **8T8TBiochem Biophys Res Commun** 8T8T. 2017. Feb 19; 483(4):1096-1109. **Special Issue: Neurodegeneration. Volume 483, Issue 4, Pages 979-1194**.

15. Managò A., Leanza L., Carraretto L., Sassi N., Grancara S., Quintana-Cabrera R., Trimarco V., Toninello A., Scorrano L., Trentin L., Gulbins E., Zoratti M., Szabò I. *Early effects of the anti-neoplastic agent salinomycin on mitochondrial function*. **Cell Death Dis**. 2015.

16. Varanita T., Soriano M.E., Romanello V., Zaglia T., Quintana-Cabrera R., Semenzato M., Menabò R., Costa V., Civiletto G., Pesce P., Viscomi C., Zeviani M., Di Lisa F., Mongillo M., Sandri M., Scorrano L. *Controlled overexpression of the mitochondria shaping protein Optic Atrophy 1 counteracts cellular damage in vivo*. **Cell Metabolism**. 2015.

17. Cogliati S.; Frezza C.; Soriano ME.; Varanita T.; Quintana-Cabrera R.; Corrado M.; Cipolat S., Costa V., Casarin A., Gomes LC., Perales-Clemente E.; Salviati L.; Fernandez-Silva P.; Enríquez JA.; Scorrano L. *Mitochondrial cristae shape determines respiratory chain supercomplexes assembly and respiratory efficiency*. **Cell**. 2013.

18. Quintana-Cabrera R., Bolaños JP. *Glutathione and  $\gamma$ -glutamylcysteine in hydrogen peroxide detoxification*. **Methods in Enzymology**. 2013; 527:129-44. **Special Issue: Hydrogen Peroxide and cell signaling, Part B. Volume 527, Pages 2-321 (2013). Edited by Enrique Cadenas and Lester Packer**.

19. Quintana-Cabrera R., Bolaños JP. *Glutathione and  $\gamma$ -glutamylcysteine in the antioxidant and survival functions of mitochondria*. **Biochem. Soc. Trans**. 2013

20. Skytt DM; Klawonn AM; Stridh MH; Pajicka K; Patruss Y; Quintana-Cabrera, R.; Bolaños JP; Schousboe A.; Waagepetersen HS. *siRNA knock down of glutamate dehydrogenase in astrocytes affects glutamate metabolism leading to extensive accumulation of the neuroactive amino acids glutamate and aspartate*. **Neurochemistry International**. 2012.

21. Quintana-Cabrera, R.; Fernandez-Fernandez, S.; Bobo-Jimenez, V.; Escobar, J.; Sastre, J; Almeida, A.; Bolaños, J.P.  *$\gamma$ -Glutamylcysteine detoxifies reactive oxygen species by acting as glutathione peroxidase-1 cofactor*. **Nature Communications**. 2012.