

Curriculum Vitae

Francisco García García

Resumen

Desde hace 11 años estoy formando parte del equipo científico del Centro de Investigación Príncipe Felipe en Valencia (CIPF), donde nuestro objetivo es la investigación básica en biomedicina con orientación traslacional, abarcando campos de interés como la medicina computacional. Además desde el inicio de 2018 estoy liderando la unidad de investigación en Bioinformática y Bioestadística (<http://bioinfo.cipf.es/ubb/>), donde nuestra actividad investigadora está orientada al desarrollo de métodos y recursos computacionales que permitan la resolución de problemas clínicos y biológicos.

Mis principales intereses en investigación se centran en el desarrollo de nuevas metodologías de análisis de datos ómicos y su integración, en el marco de la Biología de Sistemas, incluyendo la siguientes líneas de investigación:

- **Métodos de enriquecimiento funcional en estudios de microARNs** que permiten la interpretación funcional de diferentes abordajes transcriptómicos a nivel de gen, microARN y su integración.
- **Métodos de metaanálisis funcional de estudios ómicos** que proporcionan resultados de interés global en una serie de estudios proteómicos, metabolómicos o transcriptómicos de una determinada enfermedad o un conjunto de ellas.
- **Desarrollo de software** que permita convertir los datos producidos por las nuevas tecnologías de alto rendimiento (NGS, la proteómica, la metabolómica) en **información biomédica útil en el diagnóstico y pronóstico**.
- Diseño e implementación de estas **metodologías en los estudios biomédicos** que permitan la adecuada **perspectiva de género**, aportando calidad en la investigación y en las prácticas profesionales para la salud.

Estoy muy interesado en la comunicación científica y el desarrollo de metodología docente en la enseñanza de la Bioinformática, Biología Computacional y Bioestadística, por ser aspectos fundamentales en la comprensión, integración y desarrollo de estas áreas dentro de grupos científicos multidisciplinares. Por ello participo frecuentemente como colaborador docente en diversas actividades profesionales y universitarias.

Previamente a esta etapa bioinformática, he estado trabajando durante 5 años en diferentes actividades profesionales biomédicas en el ámbito de la Estadística aplicada a la Salud Pública y Epidemiología, participando en proyectos de investigación sobre la evaluación del impacto de riesgos ambientales en la morbilidad y mortalidad de la población.

En estos enlaces se describe detalladamente mi trayectoria científica-técnica:

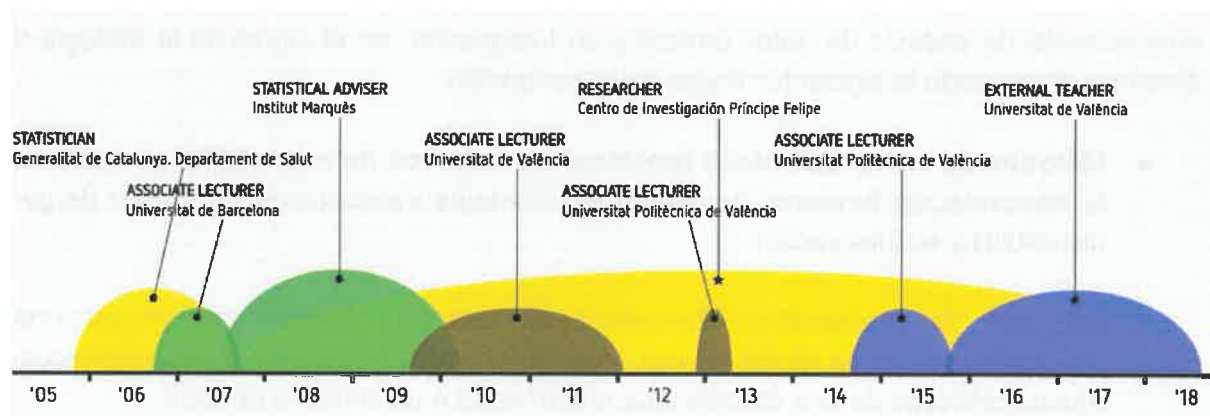
<http://bioinfo.cipf.es/fgarcia>

<http://bioinfo.cipf.es/ubb/>

Formación

- Doctor en Biomedicina y Biotecnología. Universidad de Valencia. 2016.
- Máster en Bioestadística. Universidad de Valencia. 2012.
- Licenciado en Técnicas y Ciencias Estadísticas. Universidad de Valencia. 2005.
- Diplomatura de Estadística. Universidad de Barcelona. 2001.

Experiencia profesional



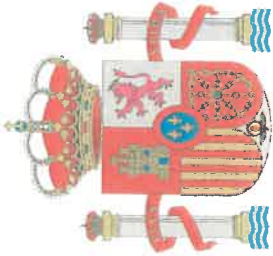
Actuales actividades científicas y profesionales:

- Jefe de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística en el CIPF, desde febrero de 2018.
- Investigador en el CIPF desde septiembre 2007.
- Coordinador docente y profesor en el máster de Bioinformática de la Universidad de Valencia, desde octubre de 2015.
- Miembro de la Comisión de Coordinación Académica del máster en Bioinformática de la Universidad de Valencia, desde octubre de 2017.
- Colaborador docente en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), Generalitat Valenciana, desde febrero de 2005.

Anteriores actividades científicas y profesionales:

- Profesor asociado en el departamento de Estadística y Calidad de la Universidad Politécnica de Valencia, durante los periodos: diciembre 2012 - marzo 2013 y septiembre 2014 - octubre 2015.
- Profesor asociado en el departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Valencia, en el periodo: octubre 2009 - enero 2012.
- Asesor estadístico en el Instituto Marquès de Barcelona, durante el periodo: julio 2007 - marzo 2010.
- Profesor asociado en el departamento de Bioestadística de la Universitat de Barcelona, en el periodo: octubre 2006 - septiembre 2007.
- Estadístico del Registro de Mortalidad de la Generalitat de Catalunya, durante el periodo: noviembre 2005 - agosto 2007.
- Becario de investigación en la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, en el Hospital Universitario "La Fe" y en la Universidad Miguel Hernández de Alicante, durante el periodo: septiembre 2002 - noviembre 2005.

A continuación describo mi trayectoria científica, detallando los principales logros científico-técnicos obtenidos, los intereses y los objetivos científico-técnicos a medio/largo plazo, **organizados en los tres grupos indicados en la estructura de baremación de méritos de la convocatoria.**



Felipe VI, Rey de España



y en su nombre el

**RECTOR DE LA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

i en nom seu el

**RECTOR DE LA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

Considerando que, conforme a las disposiciones y circunstancias previstas por la legislación vigente,

Atès que, d'acord amb les disposicions i circumstàncies previstes per la legislació vigent,

Francisco García García

nacido el día 5 de noviembre de 1968, en Valencia, provincia de Valencia, de nacionalidad española, ha superado en el mes de octubre de 2016 los estudios conducentes al título universitario oficial de

que va nèixer el dia 5 de novembre de 1968, a València, província de València, de nacionalitat espanyola, ha superat en el mes d'octubre de 2016 els estudis conduents al títol universitari oficial de

Doctor por la Universitat de València
con la calificación de sobresaliente y mención "cum laude"

Doctor per la Universitat de València
amb la qualificació d'excèlent i menció "cum laude"

dentro del Programa de Doctorado en Biomedicina y Biotecnología, establecido por Acuerdo de Consejo de Ministros de 23 de mayo de 2014, expide el presente título oficial con validez en todo el territorio nacional, que faculta a la persona interesada para disfrutar los derechos que a este título otorgan las disposiciones vigentes.

dins del Programa de Doctorat en Biomedicina i Biotecnologia, establert per Acord de Consell de Ministres de 23 de maig de 2014, expedeix aquest títol oficial amb validesa en tot el territori nacional, que faculta la persona interessada per gaudir dels drets que les disposicions vigents atorguen a aquest títol.

Dado en Valencia, a 20 de octubre de 2016

Donat a València, el 20 d'octubre de 2016

La persona interesada
La persona interessada

El Rector
El rector

La Jefa del Servicio
La cap del Servei

Francisco García

Esteban Jesús Morcillo Sánchez

Assumpta Marco Pont

018B-003750

Registro Nacional de Títulos | Código de CENTRO | Registro Universitario de Títulos
2016318864 | 46062012 | 252368

CLAVE ALFANUMÉRICA:
018B-003750

Nº REGISTRO REAL DE TÍTULOS:
2018318864

CODIGO DE CENTRO:
48062012

REGISTRO UNIV. DE TÍTULOS:
252388

CODIGO DE UNIVERSIDAD:
018

Reverso del título universitario oficial de Doctor por la Universitat de València,
expedido en Valencia el día 20 de octubre de 2016, a favor de Francisco García
García.

Revers del títol universitari oficial de Doctor per la Universitat de València,
expedit a València el dia 20 d'octubre de 2016, a favor de Francisco García
García.

La Jefa del Servicio
La cap del Servei

Assumpta Marco Pons





REGISTRO DE SOLICITUD DE ADMISIÓN A PRUEBAS SELECTIVAS EN LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA

MODELO
790

Identificación	MINISTERIO: MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES		
	CENTRO GESTOR: SECRETARÍA GENERAL DE COORDINACIÓN DE POLÍTICA CIENTÍFICA	TASA: DERECHOS DE EXAMEN CODIGO: 001	
	Nº DE JUSTIFICANTE: 7900015846852		
	AÑO DE LA CONVOCATORIA: 2 0 1 8		
DATOS PERSONALES			
1. NIF/NIE 52704795L	2. Primer apellido GARCIA	3. Segundo apellido GARCIA	4. Nombre FRANCISCO
5. Fecha Nacim. Día: 0 5 Mes: 1 1 Año: 6 8	6. Sexo Hombre: <input checked="" type="checkbox"/> Mujer: <input type="checkbox"/>	7. Nacionalidad ESPAÑOLA	8. Correo electrónico fgardos@gmail.com
9. Teléfonos de contacto 685149021	10. Domicilio, Calle o plaza y número SANTA CRUZ, 6, 5		11. Código postal 46003
12. Municipio VALENCIA	13. Provincia VALENCIA	14. País ESPAÑA	

CONVOCATORIA

Convocatoria	15. Cuerpo, Escala, Grupo Profesional o Categoría CIENTÍFICOS TITULARES DE OPIS	16. Especialidad, área o asignatura 2017 BIOLOGÍA COMPUTACIONAL,	17. Forma de Acceso L	
	18. Ministerio/Órgano/Entidad convocante MINISTERIO DE CIENCIA, INNOVACIÓN Y UNIVERSIDADES	19. Fecha BOE Día: 1 9 Mes: 0 7 Año: 1 8	20. Provincia examen	
	21. Grado Discapacidad %	0		
	22. Reserva discapacidad	23. En caso de discapacidad, adaptación que se solicita:		
	24. TÍTULOS ACADÉMICOS OFICIALES			
	Exigido en la convocatoria: DOCTOR Otros títulos:			
Consiente verificación de SI				
25. DATOS A CONSIGNAR SEGUN LAS BASES DE LA CONVOCATORIA				
Datos A:				
Datos B:				
Datos C:				

DATOS DE PAGO

Datos de pago	Importe: 30.49	Fecha de pago: 16/09/2018 10:01:41
	Tipo de pago: TARJETA DE CREDITO	NRC: 7900015846852T3CA0FF17
	Causa de exención o reducción:	Entidad: CAIXABANK

DATOS DE REGISTRO

Datos de registro	Número de registro: 20180111658810	Fecha: 16/09/2018
	Oficina: REGISTRO ELECTRÓNICO	Hora: 10:01:48
	FORMULARIO DE SOLICITUD REGISTRADO	
	Documento: 7900015846852.html	Hash: af05cf27ac41a0d23fa5558819fc74b4
	DOCUMENTOS ADJUNTOS A LA SOLICITUD	
	Documento: doctor_fgg.pdf	Hash: bc54418331ec44e6bf3dd2ced0aa3ba0
Documento: CV_garciagarci francisco.pdf	Hash: 1a881c44420ae71fb5ed5e52b72ff4ea	

Aplicación
Inscripción de Pruebas Selectivas

Código CSV
IPS-ae99-e1d4-8642-6258-3d19-b9f2-90e1-7490

Fecha de la consulta
16/09/2018

Expediente
FRANCISCO GARCIA GARCIA

URL de validación
<http://administracion.gob.es/PAG/cotejoCSV>

DNI/NIE del interesado
52704795L



IPS-ae99-e1d4-8642-6258-3d19-b9f2-90e1-7490

Apartado A.

A.1. La participación en proyectos de I+D.

A.1.1. Diseño, planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación con financiación conseguida.

A.1.2. Diseño, planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación, solicitados durante el 2018 y en proceso de resolución.

A.2. La dirección o coordinación científica de grupos, de proyectos de investigación; de equipamientos o de instalaciones singulares.

A.2.1. Coordinación científica de grupos.

A.2.2. Dirección de instalaciones singulares.

A.3. Las contribuciones científicas o tecnológicas realizadas, valorando la calidad y repercusión de los trabajos originales de investigación publicados o de las patentes licenciadas.

A.4. La redacción y publicación de libros o capítulos de libros que sean resultado de un trabajo científico.

A.5. La redacción de artículos publicados en revistas científicas.

A.1. Participación en proyectos de I + D

A.1.1. Colaboración en la planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación

1. *New strategies for molecular target discovery and design of new therapeutic approaches against cancer*. ID project: BIO2014-57291-R. Instituciones: Ministerio de Economía y Competitividad. Financiación: 302.500 euros. Duración: 01/01/2015-31/12/2017. Investigador principal: Joaquín Dopazo.
2. *Understanding the mechanisms of the disease and prioritizing candidate genes under a systems perspective*. ID project: BIO2011-27069. Instituciones: MICINN. Financiación: 272250 euros. Duración: 01/01/2012-31/12/2014. Investigador principal: Joaquín Dopazo.
3. [CIBER Rare Disease](#). Entidad Financiadora: Instituto de Salud Carlos III. Duración: 01-01-2006 hasta 31-12-2009. Investigador principal: Joaquín Dopazo.
4. *Development of tools of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improves GEPAS platform*. Nodo INB. Entidad Financiadora: Genoma España. Instituciones participantes: ISCIII/INB. Duración: 30-09-2007 al 31-12-2013. Investigador principal: Joaquín Dopazo.
5. [Infancia y Medio Ambiente \(INMA\)](#). Entidad Financiadora: Instituto de Salud Carlos III, ISCIII G03/176. Instituto colaborador: Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Generalitat Valenciana. Investigador principal: Ferran Ballester.
6. [Assessment and prevention of acute health effects of weather conditions in Europe \(PHEWE\)](#). Entidad Financiadora: Unión Europea. Instituto colaborador: Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Generalitat Valenciana. Investigadores principales: Ferran Ballester, Carmen Iñiguez.
7. *Environment and Health Information System (ENHIS)*. Entidad Financiadora: Unión Europea y Organización Mundial de la Salud. Instituto colaborador: Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Generalitat Valenciana. Investigadores principales: Ferran Ballester, Carmen Iñiguez.
8. [A European information system on air pollution and health \(APHEIS\)](#). Entidad Financiadora: Unión Europea. Instituto colaborador: Escuela Valenciana de Estudios para la Salud. Generalitat Valenciana. Investigadores principales: Ferran Ballester, Carmen Iñiguez, Santiago Pérez-Hoyos.



PRINCIPE FELIPE CENTRO DE INVESTIGACION

Don Enrique Alborch Domínguez, mayor de edad, con DNI 19.473.597-A actuando en calidad de Director de la Fundación CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE (en adelante, el CIPF), Fundación privada de carácter cultural, naturaleza permanente y sin ánimo de lucro, con domicilio en Valencia, Eduardo Primo Yúfera, nº. 3, CP 46012, con CIF núm. G-46923421,

CERTIFICA

Que el Dr. Francisco Garcia Garcia, con NIF nº 52.704.795L, ha participado desde el 3 de septiembre de 2007 en los siguientes proyectos de investigación dirigidos por el Dr. Joaquín Dopazo Blázquez:

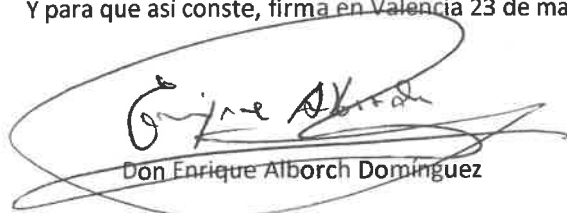
Título del proyecto: CIBER Rare Disease
Entidad Financiadora Instituto de Salud Carlos III
Duración: 01-01-2006 hasta 31-12-2009

Título del proyecto: Development of tools of new generation for gene expression data analysis and implementation in the improves GEPAS platform. Nodo INB.
Entidad Financiadora: Genoma España
Entidad: ISCII/INB. 30-09-2007 al 31-12-2013

Título del proyecto: Understanding the mechanisms of the disease and prioritizing candidate genes under a systems perspective. BIO2011-27069
Entidad financiadora Ministerio de Ciencia e Innovación
Duración: 01-01-2012 hasta: 31-12-2014
Presupuesto: 272.250€

Título del proyecto: New strategies for molecular target discovery and design of new therapeutic approaches against cancer. BIO2014/57291-R
Entidad financiadora Ministerio de Economía y Competitividad
Duración: 01-01-2015 hasta: 31-05-2017
Presupuesto: 302.500€

Y para que así conste, firma en Valencia 23 de mayo de 2017


Don Enrique Alborch Domínguez


PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION
www.cipf.es

D. FERRAN BALLESTER DÍEZ, Técnico de la Unidad de Epidemiología de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES), y como tutor del becario D. Francisco García García

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, es beneficiario de una beca para formación y colaboración en proyectos de investigación de la EVES, desde el día 10 de agosto de 2002, adjudicada por Resolución de 29 de julio de 2002, del Conseller de Sanidad (DOGV núm. 4311 de 9-8-2002), con una dedicación total de 35 horas semanales, realizando las tareas que se detallan a continuación:

- Colaboración en proyectos de investigación de la Unidad (especialmente en los proyectos PHEWE, APHEIS, TEMPRO-EMECAM E INMA).
- Examen de la calidad y análisis descriptivo de otras bases de datos (Diabetes, SIDA, CMBD, Asma,...)
- Mantenimiento del sistema de información bibliográfica de la Unidad (búsqueda, recuperación, gestión de referencias bibliográficas).
- Actividades formativas (participación en cursos de Epidemiología y Estadística) así como en las tareas generales de la Unidad (sesiones, seminarios, talleres...)

Durante el periodo del disfrute de esta beca, que continua en la actualidad, ha demostrado en todo momento gran interés y responsabilidad en las tareas encomendadas.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido este certificado en Valencia a dieciocho de julio de dos mil tres.

VºBº
El Director General de la Escuela
Valencia de Estudios para la Salud



Fdo.: Rafael Peset Pérez

A.1. Participación en proyectos de I + D

A.1.2. Participación en el desarrollo de tareas de captación de recursos para la ejecución de proyectos de investigación

Participación en la elaboración de memorias científicas para la solicitud de ayudas en los siguientes proyectos de investigación:

- *"Caracterización molecular y funcional (modelos celulares) de distrofias retinianas esporádicas o autosómicas dominantes. Estrategia molecular combinada de mapeo y secuenciación exómica"*. Grupos colaboradores: CIBERER U714, U704, U758 y Plataforma BiER (Genómica Computacional del CIPF). Solicitud de ayudas a las Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales (ACCI) del CIBERER durante el año 2016.
- *"Estudio metabolómico en pacientes cistinúricos: Identificación de factores implicados en la litiasis de cistina"*. Grupos colaboradores: CIBERER U730 y Departamento de Genómica Computacional del CIPF. Solicitud de ayuda Merck de investigación durante el año 2016.
- *"Medicina personalizada en la práctica clínica: manejo del big data genómico"*. Grupo solicitante: Departamento de Genómica Computacional del CIPF. Solicitud de ayuda: Premios Educación Médica convocados por la Fundación Lilly-UCM durante el año 2015.

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha participado en la elaboración de memorias científicas para la solicitud de ayudas en los siguientes proyectos de investigación:

"Caracterización molecular y funcional (modelos celulares) de distrofias retinianas esporádicas o autosómicas dominantes. Estrategia molecular combinada de mapeo y secuenciación exómica". Grupos colaboradores: CIBERER U714, U704, U758 y Plataforma BIER (Genómica Computacional del CIPF). Solicitud de ayudas a las Acciones Cooperativas y Complementarias Intramurales (ACCI) del CIBERER durante el año 2016.

"Estudio metabolómico en pacientes cistinúricos: Identificación de factores implicados en la litiasis de cistina". Grupos colaboradores: CIBERER U730 y Departamento de Genómica Computacional del CIPF. Solicitud de ayuda Merck de investigación durante el año 2016.

"Medicina personalizada en la práctica clínica: manejo del big data genómico". Grupo solicitante: Departamento de Genómica Computacional del CIPF. Solicitud de ayuda: Premios Educación Médica convocados por la Fundación Lilly-UCM durante el año 2015.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

A.1. Participación en proyectos de I + D

A.1.2. Diseño, planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación, solicitados durante el 2018 y en proceso de resolución:

Durante el año 2018 estoy participando en la concesión de ayudas a Proyectos de de I+D+i «Retos investigación» del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, como **investigador principal**, en el proyecto “Detección y comprensión de las diferencias de género en salud mediante enfoques big data”.

También de forma **coordinada con otros grupos de investigación**, estamos formando parte de los siguientes procesos competitivos para la obtención de financiación de diversos proyectos:

1. GEN-LUNG. Identification of Gender-specific Markers of Lung Cancer: Tools for Improved Diagnosis, Treatment, and Public Education. Funding organization: <http://gender-net-plus.eu/>
2. CLANS (Consequences of Loneliness Across Nations Study). Loneliness in Europe: approaching health, gender and life circumstances for effective actions in adverse consequences' prevention from West to East. Funding organization: <http://gender-net-plus.eu/>
3. T-CANCEROMICS: Transdisciplinary Precision Medicine in Pediatric and Adult Cancer Patients Employing Integrative Omics. Funding organization: La Caixa. Investigación en Salud.
4. Energy metabolism in inherited peripheral neuropathies. Funding organization: Fundación BBVA.
5. Understanding the role of splicing factor PRPF8 in pathogenesis of retinitis pigmentosa. Funding organization: Fundación Ramón Areces.
6. microARNs procedentes de exosomas, su papel en el diálogo intercelular y como biomarcadores de la neuroinflamación asociada con el consumo de alcohol durante la adolescencia: Diferencias de género. Funding organization: Fundación Ramón Areces.

A.2. La dirección o coordinación científica de grupos, de proyectos de investigación; de equipamientos o de instalaciones singulares.

A.2.1. Coordinación científica de grupos.

Desde febrero de 2018 coordino el grupo de investigación en Bioinformática y Bioestadística del CIPF (<http://bioinfo.cipf.es/ubb/>), que está integrado por:

- 1 jefe de unidad.
- 1 investigadora postdoctoral.
- 2 investigadores predoctorales.
- 7 estudiantes de máster en Bioinformática.
- 1 técnico bioinformático senior.



El **objetivo principal** de esta unidad es la investigación en nuevos métodos y herramientas de análisis computacional en Biomedicina y Biotecnología.

Siendo los **objetivos específicos**:

- Desarrollo de nuevas metodologías de análisis computacional.
- Docencia sobre métodos de análisis de datos y herramientas bioinformáticas.
- Administración y coordinación científica del uso de la infraestructura computacional del CIPF.
- Colaboración científica con el resto de grupos de investigación del CIPF en el ámbito de la Biología Computacional.
- Establecimiento de alianzas en otras áreas de conocimiento con diversas instituciones de investigación, en las que el análisis computacional es la base de la investigación biomédica o biotecnológica.
- Crear sinergias con los objetivos estratégicos y operacionales establecidos por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública.

A.2. La dirección o coordinación científica de grupos, de proyectos de investigación; de equipamientos o de instalaciones singulares.

A.2.2. Dirección de instalaciones singulares.

Mi responsabilidad como jefe de la unidad de investigación en Bioinformática y Bioestadística **incluye la coordinación científica de usos y administración de una instalación singular como es la infraestructura computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe**, cofinanciada por la Conselleria de Sanidad Universal y Salud Pública, y fondos FEDER, cuyo coste total fue de 900.000 euros.

La instalación está formada por un clúster de cómputo compuesto por 44 nodos de computación, con un total de 600 CPU's y con una memoria RAM acumulada de 11 TeraBytes. Utiliza un sistema de almacenamiento de ficheros distribuido denominado Lustre, que cuenta con una capacidad de 1 PetaByte, con disponibilidad para albergar y procesar datos de proyectos de investigación en la Comunidad Valenciana. Además dispone de un segundo clúster de programación distribuida, orientado a investigación en imagen biomédica. Estas infraestructuras son complementarias para la generación de nuevo conocimiento que permita la mejora de los servicios de Salud Pública en sus diversas dimensiones clínicas, asistenciales y científicas, mediante el estudio de grandes volúmenes de datos.

Esta infraestructura es un referente por dos motivos:

1. Desde el **punto de vista técnico** es el centro de procesamiento de datos con mejor dotación computacional para almacenamiento y cómputo de Comunidad Valenciana, orientado específicamente para la investigación biomédica.
2. **Funcionalmente es un referente porque se ha configurado como un recurso compartido** para todas las unidades y centros de investigación que trabajan en Biomedicina en la Comunidad Valenciana. De modo que los investigadores pueden acceder de forma remota a la infraestructura, para ejecutar sus estrategias computacionales de sus estudios de investigación, sin necesidad de disponer de un clúster propio, con su correspondiente administración y mantenimiento de los equipos.

La instalación, administración, promoción y coordinación científica del uso de este equipamiento incorpora las siguientes fases en las que estamos trabajando de forma continuada:

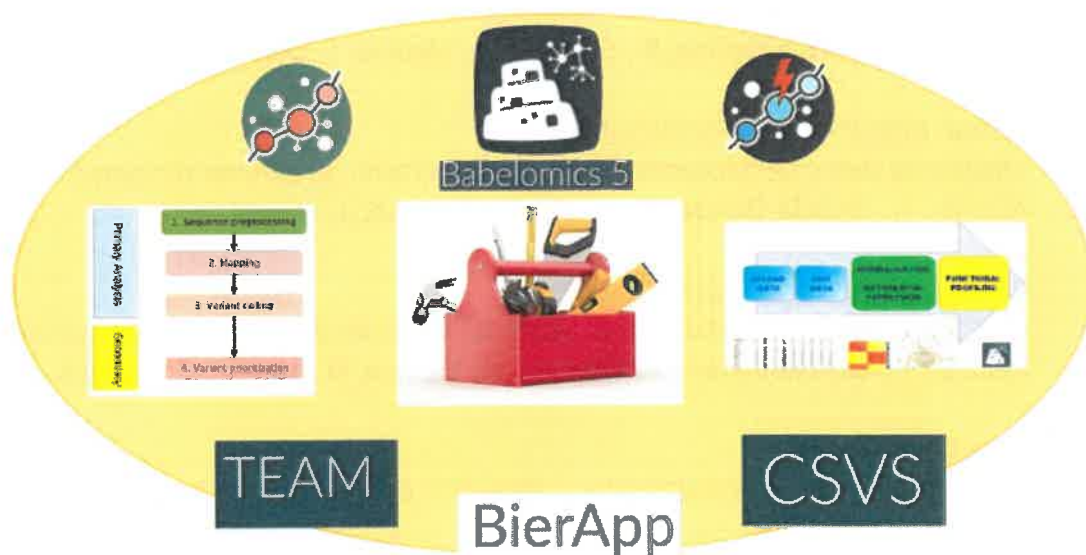
1. Generación de protocolos de solicitud de uso de la infraestructura computacional.
2. Creación de documentos y herramientas para el uso de los recursos computacionales (sistema de colas, configuración de conexiones, jupyter notebook).
3. Actividades de promoción y difusión en institutos de investigación sanitaria, hospitales y otras entidades de investigación biomédica.

En estos enlaces hay disponible información complementaria sobre esta infraestructura singular:

- Kick-off: <http://www.cipf.es/documents/10157/ad3b4f83-d270-43e7-8cbe-cea9e836a2ff>
- Descripción técnica: http://bioinfo.cipf.es/ubb/?page_id=2

A.3. Las contribuciones científicas o tecnológicas realizadas, valorando la calidad y repercusión de los trabajos originales de investigación publicados o de las patentes licenciadas.

Desarrollo de nuevas herramientas web para el análisis de datos genómicos.



- **Descripción.**

Los métodos computacionales tienen un papel fundamental en la resolución de problemas clínicos y biológicos. La generación de grandes cantidades de datos procedentes de tecnologías de alto rendimiento y el incremento de información accesible en bases de datos biológicas, han potenciado la demanda de nuevas metodologías capaces de relacionar ambos elementos.

Para hacer frente a esta necesidad de la comunidad de investigación biomédica, nos planteamos como objetivo el diseño e implementación de métodos de análisis de datos genómicos en **herramientas web** que faciliten de forma accesible y resolutive, el uso de recursos computacionales a todos los investigadores.

- **Resultados científicos:**

Diseño y desarrollo de cinco herramientas web de análisis de datos genómicos, generando 3 publicaciones en revistas científicas y 8 contribuciones en congresos.

Babelomics 5 (<http://babelomics.bioinfo.cipf.es>)

Suite para el análisis de datos ómicos y su caracterización funcional.

Alonso, R., Salavert, F., **Garcia-Garcia, F.**, Carbonell, J., Bleda, M., Garcia-Alonso, L., Sanchis-Juan, A., Pérez-Gil, D., Marin-Garcia, P., Sanchez, R., Cubuk, C., Hidalgo, M., Amadoz, A., Hernansaiz-Ballesteros, R., Alemán, A., Tarraga, J., Montaner, D., Medina, I., Dopazo, J.

BiERapp (<http://bierapp.babelomics.org/>)

Anotación y priorización de variantes en estudios de variación genómica con secuenciación de exomas.

Alemán, A., **Garcia-Garcia, F.**, Salavert, F., Medina, I., Dopazo, J.

TEAM (<http://team.babelomics.org/>)

Análisis de datos de secuenciación dirigida y diseño de paneles de genes.

Alemán, A., **Garcia-Garcia, F.**, Medina, I., Dopazo, J.

CSVS (<http://csvs.babelomics.org/>)

CIBERER Spanish Variant Server. Base de datos de la variación genética española.

Alemán, A., **Garcia-Garcia, F.**, Salavert, F., Medina, M., Medina, I., Dopazo, J.

PanelMaps

Herramienta para la visualización y detección de variación de número de copias en paneles de genes.

Juanes, J. M., **Garcia-Garcia, F.**, Dopazo, J., Arnau, V.

- **Próximas metas.**

1. Desarrollo de nuevas versiones de las herramientas web descritas y preparación de sus respectivas publicaciones.
2. Diseño, implementación y desarrollo de la herramienta **MetaFun** que permitirá la integración y caracterización funcional de estudios ómicos mediante técnicas de metaanálisis, incluyendo la perspectiva de género.

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, **ha contribuido en el diseño, desarrollo, implementación y difusión de nuevas herramientas web para el análisis de datos ómicos**, generando 3 publicaciones en revistas científicas y 8 contribuciones en congresos que se detallan a continuación:

Babelomics 5 (<http://babelomics.bioinfo.cipf.es>)

Suite para el análisis de datos ómicos y su caracterización funcional.

Alonso, R., Salavert, F., Garcia-Garcia, F., Carbonell, J., Bleda, M., Garcia-Alonso, L., Sanchis-Juan, A., Pérez-Gil, D., Marin-Garcia, P., Sanchez, R., Cubuk, C., Hidalgo, M., Amadoz, A., Hernansaiz-Ballesteros, R., Alemán, A., Tarraga, J., Montaner, D., Medina, I., Dopazo, J.

BIERapp (<http://bierapp.babelomics.org/>)

Anotación y priorización de variantes en estudios de variación genómica con secuenciación de exomas.

Alemán, A., Garcia-Garcia, F., Salavert, F., Medina, I., Dopazo, J.

TEAM (<http://team.babelomics.org/>)

Análisis de datos de secuenciación dirigida y diseño de paneles de genes.

Alemán, A., Garcia-Garcia, F., Medina, I., Dopazo, J.

CSVS (<http://csvs.babelomics.org/>)

CIBERER Spanish Variant Server. Base de datos de la variación genética española.

Alemán, A., Garcia-Garcia, F., Salavert, F., Medina, M., Medina, I., Dopazo, J.

PanelMaps

Herramienta para la visualización y detección de variación de número de copias en paneles de genes.

Juanes, J. M., Garcia-Garcia, F., Dopazo, J., Arnau, V.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

A.4. La redacción y publicación de libros o capítulos de libros que sean resultado de un trabajo científico

1. [Web applications in teaching statistics and analysis of genomic data. Teaching statistics. Experiences of innovation.](#) Add Editorial. Pages: 201-209. Feb 2013. **Francisco García-García**, David Montaner González.
2. [Análisis territorial de la mortalidad en Cataluña, 1999-2004.](#) Servei d'Informació i Estudis. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2007. **Francisco García-García**, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert, Jaume Domènech.
3. [Análisis de la mortalidad en Cataluña, 2005.](#) Servei d'Informació i Estudis. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2007. **Francisco García-García**, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert, Jaume Domènech.
4. [Análisis de la mortalidad en Cataluña, 2004.](#) Servei d'Informació i Estudis. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2006. **Francisco García-García**, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert, Jaume Domènech.

EN DOCENCIA EN ESTADÍSTICA Y EXPERIENCIAS DE INNOVACIÓN, profesores del área de Estadística de más de 10 universidades diferentes presentan algunas de las experiencias docentes que han venido implementando en el field contexto socioeconómico y universitario actual, en sus clases de Estadística de titulaciones tan variadas como Biología, Economía, Ingeniería, Matemáticas o Psicología.

La rica variedad de enfoques docentes propuestos permitirá al lector descubrir nuevas vías para hacer partícipes a los alumnos de las ideas, contenidos y procedimientos propios de la disciplina en sus dificultades de transmisión no son exlusiv asde un área o titulación, sino que son un problema transversal que todos los docentes de Estadística y materias afines compartimos.

Por ello, y con la idea de que aunque solo pudieras extraer de este volumen una idea que implantar en el aula ya valdría la pena, en este libro se recogen algunas de las experiencias de innovación docente más interesantes que se han venido desarrollando durante los últimos años en las aulas de Estadística de la universidad española.

DOCENCIA EN ESTADÍSTICA. EXPERIENCIAS DE INNOVACIÓN



DOCENCIA EN ESTADÍSTICA. EXPERIENCIAS DE INNOVACIÓN

JOSE M. PÉREZ • ROSARIO MARTÍNEZ • FRANCISCO G. MORALES • BELEN GARCÍA OLS



<i>asignaturas de Estadística de los grados dentro de las Ciencias Experimentales</i>	117
METODOLOGÍAS DOCENTES INNOVADORAS. HERRAMIENTAS Y MÉTODOS PARA PARA LA DOCENCIA ESTADÍSTICA	129
<i>Innovación educativa en el laboratorio: Una mejora en el rendimiento académico</i>	131
<i>Una propuesta alternativa para el aprendizaje del cálculo de probabilidades en el Grado de Ingeniería Mecánica</i>	141
<i>Mathematica 8 como recurso docente en Estadística Empresarial</i>	153
<i>rkTeaching: un paquete de R para la enseñanza de Estadística</i>	167
<i>La teoría de juegos como herramienta para obtener datos empíricos sobre el comportamiento de los agentes económicos: una aplicación para la enseñanza en Estadística.</i>	181
RECURSOS PARA LA INNOVACIÓN DOCENTE: NUEVAS TECNOLOGÍAS PARA LA DOCENCIA EN ESTADÍSTICA	191
<i>Blog de Estadística por y para los alumnos</i>	193
<i>Aplicaciones web en docencia Estadística y análisis de datos genómicos</i>	201
<i>Tutorials dinàmics per a la docència en assignatures d'estadística: l'apogefament de les TIC davant de la transformació del paradigma docent en el context de l'EES</i>	211
LISTADO DE AUTORES/AS	227

REFLEXIONES Y ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN SOBRE LA INNOVACIÓN DOCENTE EN ASIGNATURAS DE ESTADÍSTICA EN EL CONTEXTO DEL EES

UPD (Unitat per a la Integració de Persones amb Discapacitat) (2012). *Consells pràctics per a la docència: atenció a les persones amb discapacitat*. La Fundació de la Universitat de València: València.

Zañartu, L. (2002). "Aprendizaje colaborativo: Una nueva formación de dialogo interpersonal y en red". *El Principio*. <<http://www.elprincipio.com/academia/el/notas/index55.shtml>>, consultada el 17 d'octubre de 2004.

LISTADO DE AUTORES/AS

(Por orden alfabético según apellido. Los datos aparecen tal como los autores los han hecho constar en sus respectivos artículos)

Alvarez	Elisabeth	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
Aquino Linares	Nieves	Departamento de Economía, Métodos Cuantitativos e Historia Económica.	Universidad Pablo de Olavide
Bentz Májquez	María Dolores	Dpto. de Estadística y Econometría	Universidad de Málaga
Calver	Bernardí	Dpto. Economía Aplicada	Universitat de València
Calatayud	Pablo	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
Escrivà	Maria	LINEEX-ERICES	Universitat de València
Fedriani Marañel	Eugenio M.	Departamento de Economía, Métodos Cuantitativos e Hi. Económica	Universidad Pablo de Olavide
Gallana	Laura	Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento	Universitat de València
García	Laura	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
García-Cárceles	Belen	Dpto. De Análisis económico	Universitat de València
García García	Francisco	Instituto de Ganadería Computacional	Centro de Investigación Principe Felipe
García Pello	Verónica	Dpto. De Análisis económico	Universitat de València
Gómez	Verónica	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
Hortangas	Pedro	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
Iñest	Jesús		
López Tamayo	Jordi	Departamento de Economía, Estadística y Economía Española	Florida Universitat
Martínez	Maria Luisa		Universidad de Barcelona
Martínez Verdú	Rosario	Dpto. de Economía Aplicada	Universitat de València
Mateu	Guillermo		LESSAC - Burgundy School of Business / Universitat de València
Montaner	David	Departamento de Bioinformática / Departamento de Estadística e Investigación Operativa	Centro de Investigación Principe Felipe / Universitat de València
Moreno	Elena	Metodología de las CC del Comportamiento	Universitat de València
Oliver	Amparo	Departamento de Metodología de las	Universitat de València

ANÀLISI TERRITORIAL DE LA MORTALITAT A CATALUNYA, 1999-2004



[Handwritten signature]

5-7-05



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Anàlisi territorial de la mortalitat a Catalunya, 1999-2004

Autors

Francisco García, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert, Jaume Domènech
(Servei d'Informació i Estudis. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut)

Agraïments

Xavier Puig (Universitat Politècnica de Catalunya).
Alfred Gibert, Purificació Molina, Sílvia Zaragoza, Glòria Ribas i Sergi Cruz
(Servei d'Informació i Estudis. Direcció General de Recursos Sanitaris. Departament de Salut)

Referència recomanada

Francisco García, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert, Jaume Domènech. Anàlisi territorial de la mortalitat a Catalunya, 1999-2004. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2007.


Cap del Negociat d'Incidències
5-5-09

ANÀLISI DE LA MORTALITAT A CATALUNYA, 2004

Paula...
5-5-09



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2004

Director General de Recursos Sanitaris
Rafael Manzanera

Subdirector General de Serveis Sanitaris
Lluís Torralba

Responsable de l'edició
Rosa Gispert

Redacció i Anàlisi de les dades
Francisco García
Anna Puigdefàbregas
M^a del Mar Tomé

Assessor clínic
Jaume Domènech

Codificadors
Alfred Gibert
Purificació Molina
Silvia Zaragoza

Processament de dades
Glòria Ribas

Suport a l'edició
Sergi Cruz

Desenvolupament informàtic i mètodes de càlcul
T-Systems
AZERTIA
Xavier Puig

Referència recomanada:
Servei d'Informació i Estudis, Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2004
Barcelona. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2006.

fidèlment l'origina:

[Handwritten signature]

5-1-07

**ANÀLISI DE LA MORTALITAT A
CATALUNYA, 2005**


5-1-07

Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2005

Director General de Recursos Sanitaris

Rafael Manzanera

Subdirector General de Serveis Sanitaris

Lluís Torralba

Responsable de l'edició

Rosa Gispert

Redacció i Anàlisi de les dades

Francisco García

Anna Puigdefàbregas

Assessor

Jaume Domènech

Codificadors

Alfred Gibert

Purificació Molina

Sílvia Zaragoza

Processament de dades

Glòria Ribas

Suport a l'edició

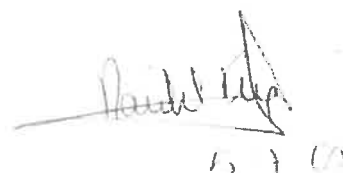
Sergi Cruz

Desenvolupament informàtic i mètodes de càlcul

T-Systems

AZERTIA

Xavier Puig



Rafael Manzanera

Referència recomanada.

Servei d'Informació i Estudis, Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2005
Barcelona. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2007.

A.5. La redacción de artículos publicados en revistas científicas

Mi participación en el desarrollo de nuevos métodos de análisis de datos genómicos, el diseño y la implementación de nuevas herramientas webs bioinformáticas y la actividad desarrollada en diversos proyectos colaborativos con grupos pertenecientes a diversas organizaciones como CIBERER, Instituto Nacional de Bioinformática y otros centros de investigación y clínicos nacionales e internacionales, han producido **44 publicaciones (34 en el primer cuartil). Durante los últimos 5 años se han generado 26 publicaciones.**

Indicadores de producción científica: **índice h 21, índice i10 31, citas 1381** (15 septiembre 2018).

1. *Prognostic value of quantitative ctDNA levels in non small cell lung cancer patients.* M Torrente , V Calvo , D Perez-Callejo , L Gutiérrez , F Franco , C Pérez-Barrios , M Barquín , A Royuela , **F García-García** , C Bueno , A García-Grande , C Camps , B Massuti , E Sotomayor , A Romero. *Oncotarget*. 2018. Oncology, rank: 36/213, Q1, IF: 5.168.
2. *Integration of transcriptomic and metabolic data reveals hub transcription factors involved in drought stress response in sunflower (Helianthus annuus L.)* S Moschen, J Di Rienzo, J Higgins, T Tohge, M Watanabe, S González, M Rivarola, **F García-García**, J Dopazo, HE Hopp, R Hoefgen, A Fernie, N Paniego, P Fernández, R Heinz. *Plant Molecular Biology* (2017). doi:10.1007/s11103-017-0625-5. Agricultural and Biological Sciences, rank:80/289, Q2, IF: 3.905.
3. *Global transcriptome analysis of primary cerebrocortical cells: Identification of genes regulated by triiodothyronine in specific cell types.* Gil-Ibañez P, **García-García F**, Dopazo J, Bernal J, Morte B. *Cereb Cortex*. 2017 Jan 1;27(1):706-717. doi: 10.1093/cercor/bhv273. Neurosciences, rank: 17/256, Q1, IF: 8.285.
4. *Genomic expression differences between cutaneous cells from red hair color individuals and black hair color individuals based on bioinformatic analysis.* P Gimenez-Xavier, A Visconti, J Nsengimana, **F García-García**, G Tell-Marti, MJ Escamez, J Newton-Bishop, V Bataille, M del Río, J Dopazo, M Falchi, Susanna Puig. *Oncotarget*. Dec 2016. Oncology, rank: 36/213, Q1, IF: 5.168.
5. *Mutations in TRAPPC11 are Associated with a Congenital Disorder of Glycosylation.* L Matalonga, M Bravo, C Serra Peinado, E García-Pelegri, O Ugarteburu, S Vidal, M Llambrich, E Quintana, P Fuster-Jorge, MN Gonzalez-Bravo, S Beltran, J Dopazo, **F García-García**, F Foulquier, G Matthijs, P Mills, A Ribes, G Egea, P Briones, F Tort and M Girós. *Human Mutation*. Nov 2016. DOI: 10.1002/humu.23145. Genetics & Heredity, rank: 23/166, Q1, IF: 5.089.

6. *Dysfunctional mitochondrial fission impairs cell reprogramming.* J Prieto, M Leon, X Ponsoda, **F García-García**, R Bort, E Serna, M Barneo-Muñoz, F Palau, J Dopazo, C Lopez, J Torres. *Cell Cycle*. 2016 Oct 18:0. DOI: 10.1080/15384101.2016.1241930. *Cell Biology*, rank: 68/187, Q2, IF: 3.952.
7. *Identification of the Photoreceptor Transcriptional Co-Repressor SAMD11 as Novel Cause of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa.* M. Corton, A. Ávila-Fernández, L. Campello, M. Sánchez, B. Benavides, M. I. López-Molina, L. Fernández-Sánchez, R. Sánchez-Alcudia, L. R. J. da Silva, N. Reyes, E. Martín-Garrido, O. Zurita, P. Fernández-San José, R. Pérez-Carro, **F. García-García**, J. Dopazo, B. García-Sandoval, N. Cuenca & C. Ayuso. *Scientific Reports* 6, Article number: 35370 (2016) doi:10.1038/srep35370. *Multidisciplinary Sciences*, rank: 7/63, Q1, IF: 5.228.
8. *Integrated Gene Set Analysis for microRNA Studies.* **Garcia-Garcia F**, Panadero J, Dopazo J, Montaner D. *Bioinformatics* 2016; doi: 10.1093/bioinformatics/btw334.
9. *The transcriptomics of an experimentally evolved plant-virus interaction.* J Hillung, **F García-García**, J Dopazo, J Cuevas, S Elena. *Sci Rep*. 2016 Apr 26;6:24901. doi: 10.1038/srep24901. *Biotechnology & applied Microbiology*, rank: 15/161, Q1, IF: 5.766. *Substance Abuse*, rank: 2/18, Q1, IF: 4.547.
10. *Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence.* M Pascual, J Montesinos, M Marcos, JL Torres, P Costa-Alba, **F García-García**, FJ Laso, C Guerri. *Addiction Biology*. Oct 2016. *Substance Abuse*, rank: 2/18, Q1, IF: 4.547.
11. *Serum metabolomic profiling facilitates the non-invasive identification of metabolic biomarkers associated with the onset and progression of non-small cell lung cancer.* Puchades-Carrasco, L., Jantus-Lewintre, E., Pérez-Rambla, C., **García-García, F.**, Lucas, R., Calabuig, S., ... & Pineda-Lucena. *Oncotarget*. 2016 Feb 12. doi: 10.18632/oncotarget.7354. *Oncology*, rank: 36/213, Q1, IF: 5.008.
12. *267 Spanish exomes reveal population-specific differences in disease-related genetic variation.* Dopazo J, Amadoz A, Bleda M, Garcia-Alonso L, Alemán A, **García-García F**, Rodriguez JA, Daub JT, Muntané G, Rueda A, Vela-Boza A, López-Domingo FJ, Florido JP, Arce P, Ruiz-Ferrer M, Méndez-Vidal C, Arnold TE, Spleiss O, Alvarez-Tejado M, Navarro A, Bhattacharya SS, Borrego S, Santoyo-López J, Antiñolo G. *Mol Biol Evol*. 2016 Jan 13, doi: 10.1093/molbev/msw005. *Biochemistry & Molecular Biology*, rank: 5/289, Q1, IF: 13.649.
13. *Assessment of targeted next generation sequencing as a tool for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth disease and hereditary motor neuropathy.* V Lupo, **F García-García**, P Sancho, C Tello, M García-Romero, L Villarreal, A Alberti, R Sivera, J Dopazo, S Pascual-Pascual, C Márquez-Infante, C Casasnovas, T Sevilla, C Espinós. *The Journal of Molecular Diagnostics*. Jan 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.10.005>. *Pathology*, rank: 7/79, Q1, IF: 5.201.

14. *Differential features between chronic skin inflammatory diseases revealed in new psoriasis and atopic dermatitis skin-humanized mouse models.* M Carretero, S Guerrero-Aspizua, N Illera, V Galvez, M Navarro, **F García-García**, J Dopazo, J L Jorcano, F Larcher and M del Rio. *J Invest Dermatol.* 2016 Jan;136(1):136-45. doi: 10.1038/JID.2015.362. *Dermatology*, rank: 1/61, Q1, IF: 6.915.
15. *Screening of CD96 and ASXL1 in 11 patients with Opitz C or Bohring-Opitz syndromes.* Urreiziti R, Roca N, Trepast J, **Garcia-Garcia F**, Aleman A, Orteschi D, Marangi G, Neri G, Opitz JM, Dopazo J, Cormand B, Vilageliu L, Balcells S, Grinberg D. *Screening of CD96 and ASXL1 in 11 patients with Opitz C or Bohring-Opitz syndromes.* *Am J Med Genet.* DOI: 10.1002/ajmg.a.37418. *Genetics & Heredity*, rank: 106/166, Q3, IF: 2.082.
16. *Integrating transcriptomic and metabolomic analysis to understand natural leaf senescence in sunflower.* Moschen, Sebastian; Bengoa Luoni, Sofía; Di Rienzo, Julio; Caro, Maria; Tohge, Takayuki; Watanabe, Mutsumi; Hollmann, Julien; González, Sergio; Rivarola, Máximo; **García-García, Francisco**; Dopazo, Joaquin; Hopp, H.; Hoefgen, Rainer; Fernie, Alisdair; Paniego, Norma; Fernández, Paula; Heinz, Ruth. *Plant Biotechnology Journal* 2015 Jul 1. doi: 10.1111/pbi.12422. *Plant Sciences*, rank: 11/209, Q1, IF: 6.090.
17. *Deregulation of key signaling pathways involved in oocyte maturation in FMR1 premutation carriers with Fragile X-associated primary ovarian insufficiency.* Alvarez-Mora MI, Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, **Garcia-Garcia F**, Duran M, Dopazo J, Estivill X, Milà M. *Gene.* 2015 Jun 18. pii: S0378-1119(15)00748-9. doi: 10.1016/j.gene.2015.06.039. *Genetics & Heredity*, rank: 92/166, Q3, IF: 2.319.
18. *Babelomics 5.0: functional interpretation for new generations of genomic data.* Alonso, R; Salavert, F; **Garcia-Garcia, F**; Carbonell, J; Bleda, Marta; Garcia-Alonso, L; Sanchis-Juan, A; Pérez-Gil, D; Marin-Garcia, P; Sanchez, R; Cubuk, C; Hidalgo, Marta; Amadoz, A; Hernansaiz-Ballesteros, R; Aleman, A; Tarraga, J; Montaner, D; Medina, I; Dopazo, J. *Nucl. Acids Res.* (2015) doi: 10.1093/nar/gkv384. *Biochemistry & Molecular Biology*, rank: 18/289, Q1, IF: 9.202.
19. *Whole Exome Sequencing Reveals ZNF408 as a New Gene Associated With Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa with Vitreal Alterations.* A Avila-Fernandez; R Perez-Carro; M Corton; MI Lopez-Molina; L Campello; A Garanto; L Fernandez-Sanchez; L Duijkers; MA Lopez-Martinez; R Riveiro-Alvarez; L Rodrigues Jacy da Silva; R Sanchez-Alcudia; E Martin-Garrido; N Reyes; **F García-García**; J Dopazo; B Garcia-Sandoval; RW Collin; N Cuenca; C Ayuso. *Human Molecular Genetics* 2015; doi: 10.1093/hmg/ddv140. *Genetics & Heredity*, rank: 16/166, Q1, IF: 5.985.
20. *BRCA1 alternative splicing landscape in breast tissue samples.* Atocha Romero, **Francisco García-García**, Irene López-Perolio, Gorka Ruiz Garibay, José A

García-Sáenz, Pilar Garre, Patricia Ayllón, Esperanza Benito, Joaquín Dopazo, Eduardo Díaz-Rubio, Trinidad Caldés, Miguel Hoya. *BMC Cancer*, Apr 2015; 15. DOI: 10.1186/s12885-015-1145-9. Oncology, rank: 85/213, Q2,IF: 3.265.

21. *Permanent Cardiac Sarcomere Changes in a Rabbit Model of Intrauterine Growth Restriction*. Iratxe Torre, Anna González-Tendero, Patricia García-Cañadilla, Fátima Crispi, **Francisco García-García**, Bart Bijmens, Igor Iruretagoyena, Joaquin Dopazo, Ivan Amat-Roldán, Eduard Gratacós. *PLoS ONE* 9(11): e113067. doi:10.1371/journal.pone.0113067, 17 Nov 2014. Multidisciplinary Sciences, rank: 11/63, Q1, IF: 3.234.
22. *The activation of the Sox2 RR2 pluripotency transcriptional reporter in human breast cancer cell lines is dynamic and labels cells with higher tumorigenic potential*. Juan Manuel Iglesias, Olatz Leis Esnaola, Estibaliz Perez Ruiz, Juan Gumuzio Barrie, **Francisco Garcia-Garcia**, Ariane Aduriz, Izaskun Beloqui, Susana Hernandez Garcia, Maria Paz Lopez Mato, Joaquín Dopazo, Atanasio Pandiella, Javier Menendez, Angel Garcia Martin. *Front. Oncol.*, 04 November 2014 | doi: 10.3389/fonc.2014.00308., Nov 2014.
23. *A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications*. Aleman, Alejandro; **Garcia-Garcia, Francisco**; Medina, Ignacio; Dopazo, Joaquin. *Nucleic Acids Res.* 2014 May 26. pii: gku472. *Biochemistry & Molecular Biology*, rank: 20/290, Q1, IF: 9.112.
24. *A web-based interactive framework to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole exome sequencing studies*. Aleman, Alejandro; **Garcia-Garcia, Francisco**; Salavert, Francisco; Medina, Ignacio; Dopazo, Joaquin. *Nucleic Acids Research*. 2014 May 6. PMID: 24803668. *Biochemistry & Molecular Biology*, rank: 20/290, Q1, IF: 9.112.
25. *Programmed cell death activated by Rose Bengal in Arabidopsis thaliana cell suspension cultures requires functional chloroplasts*. Jorge Gutiérrez, Sergio González-Pérez, **Francisco García-García**, Cara T. Daly, Óscar Lorenzo, José L. Revuelta, Paul F. McCabe, Juan B. Arellano. *Journal of Experimental Botany*, April 2014, doi:10.1093/jxb/eru151. April 2014. *Plant Sciences*, rank: 12/204, Q1, IF: 5.526.
26. *Capturing the biological impact of CDKN2A and MC1R genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer*. Joan Anton Puig-Butille, María José Escámez, **Francisco Garcia-Garcia**, Gemma Tell-Marti, Àngels Fabra, Lucía Martínez-Santamaría, Celia Badenas, Paula Aguilera, Marta Pevida, Joaquín Dopazo, Marcela del Río, Susana Puig. *Oncotarget*, Vol 5, No 6, March 2014. *Oncology*, rank: 21/211, Q1, IF: 6.359.

27. *Intrauterine growth restriction is associated with cardiac ultrastructural and gene expression changes related to the energetic metabolism in a rabbit model.* Anna Gonzalez-Tendero, Iratxe Torre, Patricia Garcia-Canadilla, Fatima Crispi, **Francisco Garcia-Garcia**, Joaquin Dopazo, Bart Bijmens, Eduard Gratacos. *Heart and Circulatory Physiology*. Published 4 October 2013 Vol. no. DOI: 10.1152/ajpheart.00514.2013. *Physiology*, rank: 12/81, Q1, IF: 4.012.
28. *Mammosphere Formation in Breast Carcinoma Cell Lines Depends upon Expression of E-cadherin.* Juan Manuel Iglesias, Izaskun Beloqui, **Francisco Garcia-Garcia**, Olatz Leis, Alejandro Vazquez Martin, Arrate Eguiara, Silvia Cufi, Andres Pavon, Javier A. Menendez, Joaquin Dopazo, Angel G. Martin. *PLoS ONE* 8(10): e77281. doi:10.1371/journal.pone.0077281. *Multidisciplinary Sciences*, rank: 8/55, Q1, IF: 3.534.
29. *Role of CPI-17 in restoring skin homeostasis in cutaneous field of cancerization: effects of topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters.* Puig-Butillé JA, Malveyh J, Potrony M, Trullas C, **Garcia-García F**, Dopazo J, Puig S. *Experimental Dermatology*. Volume 22, Issue 7, 2013. *Dermatology*, rank:6/61, Q1, IF: 4.115.
30. *Grape antioxidant dietary fiber (GADF) inhibits intestinal polyposis in ApcMin/+ mice: relation to cell cycle and immune response.* Susana Sanchez-Tena; Daneida Lizarraga; Anibal Miranda; Maria Pilar Vinardell; **Francisco Garcia-Garcia**; Joaquin Dopazo; Josep Lluís Torres; Fulgencio Saura-Calixto; Gabriel Capella; Marta Cascante. *Carcinogenesis* 2013; doi: 10.1093/carcin/bgt140. *Oncology*, rank: 32/203, Q1, IF: 5.226.
31. *Novel genes detected by transcriptional profiling from whole-blood cells in patients with early onset of acute coronary syndrome.* Vivian N. Silbiger, André D. Luchessi, Rosário D.C. Hirata, Lídio G. Lima-Neto, Débora Cavichioli, Angel Carracedo, Maria Brión, Joaquín Dopazo, **Francisco García-García**, Elizabete S. dos Santos, Rui F. Ramos, Marcelo F. Sampaio, Dikran Armaganijan, Amanda G.M.R. Sousa, Mario H. Hirata. *Clin Chim Acta*. 2013 Mar 24. pii: S0009-8981(13)00102-2. doi: 10.1016/j.cca.2013.03.011. *Medical Laboratory Technology*, rank: 7/31, Q1, IF: 2.764.
32. *Maslinic Acid-Enriched Diet Decreases Intestinal Tumorigenesis in ApcMin/+ Mice through Transcriptomic and Metabolomic Reprogramming.* Susana Sánchez-Tena, Fernando J. Reyes-Zurita, Santiago Díaz-Moralli, Maria Pilar Vinardell, Michelle Reed, **Francisco García-García**, Joaquín Dopazo, José A. Lupiáñez, Ulrich Günther, Marta Cascante *PLoS One*. 2013;8(3):e59392. doi: 10.1371/journal.pone.0059392. Epub 2013 Mar 18. *Multidisciplinary sciences*, rank: 8/55, Q1, IF: 3.534.
33. *Expression profiling shows differential molecular pathways and provides potential new diagnostic biomarkers for colorectal serrated adenocarcinoma.* Conesa-Zamora P, García-Solano J, **García-García F**, Del Carmen Turpin M, Trujillo-Santos J, Torres-Moreno D, Oviedo-Ramírez I, Carbonell-Muñoz R, Muñoz-Delgado E,

Rodriguez-Braun E, Conesa A, Pérez-Guillermo M. *Int J Cancer*. Jan 2013. doi: 10.1002/ijc.27674. *Oncology*, rank: 34/203, Q1, IF: 5.007.

34. *Development, Characterization and Experimental Validation of Sunflower (Helianthus annuus L.) Gene Expression Oligonucleotide Microarray*. P. Fernandez, M. Soria, D. Blesa, J. Di Rienzo, S. Moschen, L. Peluffo, M. Rivarola, S. González, B. Clavijo, D. Principi, G. Dosio, L. Aguirrezaba, **F. García-García**, A. Conesa, H.E. Hopp, J. Dopazo, R.A. Heinz and N. Paniego *PLoS ONE* 7(10): e45899, Oct 2012. doi:10.1371/journal.pone.0045899. *Multidisciplinary sciences*, rank: 7/56, Q1, IF: 3.730.
35. *IL-1 β induces migration, cell adhesion and leucocyte chemotaxis in mesenchymal stem cells through NF- κ B signaling pathway*. Rubén Carrero, Inmaculada Cerrada, Elisa Lledó, Joaquín Dopazo, **Francisco García-García**, M. Paz Rubio, César Trigueros, Akaitz Dorronsoro, Amparo Ruiz-Sauri, Jose Anastasio Montero and Pilar Sepúlveda. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2012 Mar 31. *Medicine, Research & Experimental*, rank: 21/121, Q1, IF: 4.523.
36. *Early Peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulated genes involved in expansion of pancreatic beta cell mass*. Yurena Vivas, Cristina Martínez-García, Adriana Izquierdo, **Francisco García-García**, Sergio Callejas, Ismael Velasco, Mark Campbell, Manuel Ros, Ana Dopazo, Joaquín Dopazo, Antonio Vidal-Puig and Gema Medina-Gomez. *BMC Med Genomics*. 2011 Dec 30;4(1):86. *Genetics & Hereditary*, rank: 44/158, Q2, IF: 3.693.
37. *Does singlet oxygen activate cell death in Arabidopsis cell suspension cultures?*. Jorge Gutiérrez, Sergio González-Pérez, **Francisco García-García**, Óscar Lorenzo and Juan B. Arellano. *Plant Signaling & Behavior*. Volume 6, Issue 12, December 2011. IF: 1.47.
38. *Early transcriptional defence responses in Arabidopsis cell suspension culture under high light conditions*. Sergio González-Pérez, Jorge Gutiérrez, **Francisco García-García**, Daniel Osuna, Joaquín Dopazo, Óscar Lorenzo, José L. Revuelta and Juan B. Arellano. *Plant Physiology*. July 2011 vol. 156 no. 3 1439-1456. *Plant Sciences*, rank: 7/190, Q1, IF: 6.535.
39. *Babelomics: an integrative platform for the analysis of transcriptomics, proteomics and genomic data with advanced functional profiling*. Medina, Ignacio; Carbonell, Jose; Pulido, Luis; Madeira, Sara; Götz, Stefan; Conesa, Ana; Tarraga, Joaquín; Pascual-Montano, Alberto; Nogales-Cadenas, Ruben; Santoyo-Lopez, Javier; **García-García, Francisco**; Marba, Martina; Montaner, David; Dopazo, Joaquin. NAR-00461-Web-B-2010.R1. *Biochemistry & Molecular Biology*, rank: 30/286, Q1, IF: 7.836.
40. *Functional assessment of time course microarray data*. María José Nueda, Patricia Sebastián, Sonia Tarazona, **Francisco García-García**, Joaquín Dopazo, Alberto

Ferrer and Ana Conesa. BMC Bioinformatics 2009, 10(Suppl 6):S9 doi:10.1186/1471-2105-10-S6-S9. Mathematical & Computational Biology, rank:4/37, Q1, IF: 3.428.

41. *Direct functional assessment of the composite phenotype through multivariate projection strategies*. Ana Conesa, Rasmus Bro, **Francisco García-García**, José Manuel Prats-Montalbán, Stefan Goetz, Karin Kjeldahl, David Montaner. Genomics. Volume 92, Issue 6. December 2008, pages 373-383. Biotechnology & Applied Microbiology, rank: 35/144, Q1, IF: 3.075.
42. *GEPAS, web based tool for microarray data analysis and interpretation*. Joaquín Tárrega, Ignacio Medina, José Carbonell, Jaime Huerta-Cepas, Pablo Minguez, Eva Alloza, Fátima Al-Shahrour, Stefan Goetz, Pablo Escobar, **Francisco García-García**, Ana Conesa, David Montaner and Joaquín Dopazo. NAR-00221-Web-B-2008.R1. Biochemistry & Molecular Biology, rank: 33/275, Q1, IF: 6.878.
43. *Prevalence of exposure to occupational risks in pregnant Spanish workers (the INMA Project-Valencia)*. M. Carmen González-Galarzo, Ana M. García, Marisa Estarlich, **Francisco García-García**, Ana Esplugues, Paz Rodríguez, Marisa Rebagliato, Ferran Ballester. Gaceta Sanitaria, 2009; 23(5): 420-426. Public, Environmental & Occupational Health, rank: 84/122, Q3, IF: 1.172.
44. *Health impact evaluation of particle air pollution in five Spanish cities. European APHEIS Project*. Eva Alonso Fustel, Antonio Daponte Codina, Inmaculada Aguilera Jiménez, Silvia Toro Cárdenas, Carmen Iñiguez Hernández, Ferran Ballester Díez, **Francisco García-García**, Antoni Plasencia Taradach, Lucía Artazcoz Lazcano y Silvia Medina. Revista Española de Salud Pública, volume 79, number 2, 297, March-April 2005. Public, Environmental & Occupational Health, rank: 127/143, IF: 0.6.

Información bibliométrica detallada de la actividad investigadora publicada:
[ResearchGate](#), [NCBI](#), [Google scholar](#)

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Identification of the Photoreceptor Transcriptional Co-Repressor *SAMD11* as Novel Cause of Autosomal Recessive Retinitis Pigmentosa

Received: 22 April 2016
Accepted: 28 September 2016
Published: 13 October 2016

M. Corton^{1,2}, A. Avila-Fernández^{1,2}, L. Campello³, M. Sánchez^{1,2}, B. Benavides^{1,2}, M. I. López-Molina⁴, L. Fernández-Sánchez³, R. Sánchez-Alcudia^{1,2}, L. R. J. da Silva^{1,2,5}, N. Reyes^{1,2}, E. Martín-Garrido^{1,2}, O. Zurita^{1,2}, P. Fernández-San José^{1,2}, R. Pérez-Carro^{1,2}, F. García-García^{6,7}, J. Dopazo^{6,7,8}, B. García-Sandoval⁴, N. Cuenca³ & C. Ayuso^{1,2}

Retinitis pigmentosa (RP), the most frequent form of inherited retinal dystrophy is characterized by progressive photoreceptor degeneration. Many genes have been implicated in RP development, but several others remain to be identified. Using a combination of homozygosity mapping, whole-exome and targeted next-generation sequencing, we found a novel homozygous nonsense mutation in *SAMD11* in five individuals diagnosed with adult-onset RP from two unrelated consanguineous Spanish families. *SAMD11* is ortholog to the mouse major retinal SAM domain (mr-s) protein that is implicated in CRX-mediated transcriptional regulation in the retina. Accordingly, protein-protein network analysis revealed a significant interaction of *SAMD11* with CRX. Immunoblotting analysis confirmed strong expression of *SAMD11* in human retina. Immunolocalization studies revealed *SAMD11* was detected in the three nuclear layers of the human retina and interestingly differential expression between cone and rod photoreceptors was observed. Our study strongly implicates *SAMD11* as novel cause of RP playing an important role in the pathogenesis of human degeneration of photoreceptors.

Retinitis Pigmentosa (RP, [MIM #268000]) is the most frequent cause of inherited retinal dystrophy (IRD), with an estimated global incidence of 1:4000 individuals¹. This condition is characterized by progressive loss of photoreceptor function and viability, ultimately leading to blindness. Subjects diagnosed with RP initially complain of night blindness and progressive peripheral constriction of their visual field due to primary rod photoreceptor dysfunction. Central vision loss is also frequently presented as a secondary outcome in advanced disease course due to cone photoreceptor involvement. Large phenotypic variations have been reported between individuals, with a variable onset of the disease from childhood to adulthood².

RP is inherited in most cases as a Mendelian trait: autosomal recessive in 30% of patients, autosomal dominant in 20% and X-linked in 10%. Approximately 40% of RP patients represent isolated cases^{3,4}. A remarkable characteristic of RP is their enormous allelic and genetic heterogeneity. To date, more than 3,000 mutations in at least 60 genes have been reported to cause non-syndromic autosomal recessive RP (arRP)⁵, most of which are mutated only in a small fraction of patients. Combining Sanger sequencing and targeted-capture next-generation

¹Department of Genetics & Genomics, Health Research Institute–Jiménez Díaz Foundation University Hospital (IIS-FJD), Madrid, Spain. ²Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Madrid, Spain. ³Department of Physiology, Genetics and Microbiology, University of Alicante, Alicante, Spain. ⁴Department of Ophthalmology, Health Research Institute–Jiménez Díaz Foundation University Hospital (IIS-FJD), Madrid, Spain. ⁵Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brazil. ⁶Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain. ⁷Bioinformatics in Rare Diseases (BIER), Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), Valencia, Spain. ⁸Functional Genomics Node (INB), Valencia, Spain. Correspondence and requests for materials should be addressed to M.C. (email: mcorton@fjd.es) or C.A. (email: cayuso@fjd.es)

Mutations in *TRAPPC11* are associated with a congenital disorder of glycosylation

Leslie Matalonga,^{1†} Miren Bravo,^{1†} Carla Serra-Peinado,² Elisabeth García-Pelegri,¹ Olatz Ugarteburu,¹ Silvia Vidal,¹ Maria Llambrich,¹ Ester Quintana,¹ Pedro Fuster-Jorge,³ Maria Nieves Gonzalez-Bravo,³ Sergi Beltran,^{4,5} Joaquin Dopazo,⁶ Francisco Garcia-Garcia,⁶ François Foulquier,⁷ Gert Matthijs,⁸ Philippa Mills,⁹ Antonia Ribes,¹ Gustavo Egea,² Paz Briones,¹ Frederic Tort,^{1*} and Marisa Girós^{1*}

¹Secció d'Errors Congènits del Metabolisme -IBC, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, Spain; ²Departament Biomedicina, Universitat de Barcelona and Institut d'Investigacions Mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain; ³Neonatologia Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Sta Cruz de Tenerife, Canarias, Spain; ⁴CNAG-CRG, Centre for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Institute of Science and Technology (BIST), Baldori i Reixac 4, Barcelona, Spain; ⁵Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain; ⁶Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIFP, CIBERER), c/Eduardo Primo Yufera 3, Valencia; ⁷Université de LilleCNRS, UMR 8576 – UGSF – Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle F., Lille, France; ⁸Centre for Human GeneticsKU Leuven, Leuven, Belgium; ⁹Genetics and Genomic Medicine, UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, 30 Guilford Street, London, United Kingdom

Communicated by Elizabeth F. Neufeld

Received 24 August 2016; accepted revised manuscript 1 November 2016.

Published online in Wiley Online Library (www.wiley.com/humanmutation). DOI: 10.1002/humu.23145

ABSTRACT: Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a heterogeneous and rapidly growing group of diseases caused by abnormal glycosylation of proteins and/or lipids. Mutations in genes involved in the homeostasis of the endoplasmic reticulum (ER), the Golgi apparatus (GA), and the vesicular trafficking from the ER to the ER–Golgi intermediate compartment (ERGIC) have been found to be associated with CDG. Here, we report a patient with defects in both N- and O-glycosylation combined with a delayed vesicular transport in the GA due to mutations in *TRAPPC11*, a subunit of the TRAPPIII complex. TRAPPIII is implicated in the anterograde transport from the ER to the ERGIC as well as in the vesicle export from the GA. This report expands the spectrum of genetic alterations associated with CDG, providing new insights for the diagnosis and the understanding of the physiopathological mechanisms underlying glycosylation disorders.

Hum Mutat 00:1–4, 2016. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

KEY WORDS: CDG; TRAPPC11; Golgi; endoplasmic reticulum; vesicle trafficking

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a heterogeneous and rapidly growing group of diseases caused by abnormal

glycosylation of proteins and/or lipids. Human CDG include mutations in genes involved in the homeostasis of the endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi apparatus (GA) machinery. CDG patients show a highly heterogeneous clinical phenotype, usually presenting with symptoms during the neonatal period or infancy. The course of the disease is generally severe and the affected individuals show multiorgan involvement including central nervous system, muscle, liver, endocrine system, and coagulation abnormalities [Willett et al., 2013; Freeze et al., 2015]. Although the altered glycoconjugates are diverse, the diagnosis of these individuals relies on the analysis of the glycosylation pattern of serum proteins. Serum transferrin (Tf) is the N-glycoprotein most widely used as a tool to detect N-glycosylation defects. In addition, apoCIII analysis, a mucin-type O-glycoprotein, is also useful to detect O-glycosylation defects. In fact, the aberrant glycosylation patterns of these proteins are reliable biomarkers that point to the potential molecular defects underlying these diseases: defects of N-glycan assembly (CDG-I), N-glycan processing (CDG-II), or combined defects of N- and O-glycosylation.

Mutations in genes involved in the homeostasis of the ER and the GA as well as those implicated in the vesicle trafficking from the ER to the ER–Golgi intermediate compartment (ERGIC) have been found to be associated with CDGs. Indeed, mutations in genes encoding for proteins implicated in vesicular Golgi transport, such as the Conserved Oligomeric Golgi (COG) complex subunits [*COG1* (MIM# 606973), *COG2* (MIM# 606974), *COG3* (MIM# 606975), *COG4* (MIM# 606976), *COG5* (MIM# 606821), *COG6* (MIM# 606977), *COG7* (MIM# 606978), and *COG8* (MIM# 606979)] were first described as a cause of N-glycosylation type II and O-glycosylation defects [Rosnoble et al., 2013]. In recent years, the implementation of next-generation sequencing technologies has contributed decisively to the description of new CDGs and allowed the identification of new disease-causing mutations in genes encoding for proteins implicated in the homeostasis of the GA [*ATP6V0A2* (MIM# 611716), *TMEM165* (MIM# 614726), and *TMEM199* (MIM# 616815)].

Using whole-exome sequencing, we have identified a CDG patient with a defect in N- and O-glycosylation combined with a delayed ER to Golgi trafficking due to mutations in *TRAPPC11* (MIM# 614138), a subunit of the TRAPP III complex.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

†These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Marisa Girós, Secció d'Errors Congènits del Metabolisme -IBC, Servei de Bioquímica i Genètica Molecular, Hospital Clínic, IDIBAPS, CIBERER, Barcelona, Spain. E-mail: mgiros@clinic.ub.es; Frederic Tort, C/Mejía Lequerica s/n, Edifici Helios III, planta baixa, 08028 Barcelona, Spain. E-mail: ftort@ciberer.es

Contract Grant Sponsors: Instituto de Salud Carlos III (PI11/01096); Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER); Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación, Spain); Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) (2014: SGR 393); Great Ormond Street Hospital (GOSH) Children's Charity Leadership Award; National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at GOSH for Children NHS Foundation Trust and University College London.

Genomic expression differences between cutaneous cells from red hair color individuals and black hair color individuals based on bioinformatic analysis

Joan Anton Puig-Butille¹, Pol Gimenez-Xavler², Alessia Visconti³, Jérémie Nsengimana⁴, Francisco Garcia-García⁵, Gemma Tell-Martí², María José Escamez⁶, Julia Newton-Bishop⁴, Veronique Batallie³, Marcela del Río⁶, Joaquín Dopazo^{5,7,8}, Mario Falchi³, Susana Puig²

¹Biochemistry and Molecular Genetics Department, Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain

²Dermatology Department, Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain

³Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, King's College London, London, UK

⁴Section of Epidemiology and Biostatistics, Leeds Institute of Cancer and Pathology, University of Leeds, Leeds, UK

⁵Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain

⁶Departamento de Biología, Universidad Carlos III de Madrid, CIEMAT, IIS-Fundación Jiménez Díaz, CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain

⁷Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, Spain

⁸CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

Correspondence to: Joan Anton Puig-Butille, email: jantonpuig@gmail.com; japuig@clinic.ub.es

Keywords: MC1R, red hair phenotype, melanocyte, melanoma, autophagy

Received: July 28, 2016

Accepted: November 21, 2016

Published: December 24, 2016

ABSTRACT

The *MC1R* gene plays a crucial role in pigmentation synthesis. Loss-of-function *MC1R* variants, which impair protein function, are associated with red hair color (RHC) phenotype and increased skin cancer risk. Cultured cutaneous cells bearing loss-of-function *MC1R* variants show a distinct gene expression profile compared to wild-type *MC1R* cultured cutaneous cells. We analysed the gene signature associated with RHC co-cultured melanocytes and keratinocytes by Protein-Protein interaction (PPI) network analysis to identify genes related with non-functional *MC1R* variants. From two detected networks, we selected 23 nodes as hub genes based on topological parameters. Differential expression of hub genes was then evaluated in healthy skin biopsies from RHC and black hair color (BHC) individuals. We also compared gene expression in melanoma tumors from individuals with RHC versus BHC. Gene expression in normal skin from RHC cutaneous cells showed dysregulation in 8 out of 23 hub genes (*CLN3*, *ATG10*, *WIPI2*, *SNX2*, *GABARAPL2*, *YWHA*, *PCNA* and *GBAS*). Hub genes did not differ between melanoma tumors in RHC versus BHC individuals. The study suggests that healthy skin cells from RHC individuals present a constitutive genomic deregulation associated with the red hair phenotype and identify novel genes involved in melanocyte biology.

INTRODUCTION

Human cutaneous pigmentation is dependent on melanin pigment production (eumelanin and pheomelanin) by epidermal and follicular melanocytes.

Melanin synthesis is controlled by the melanocortin receptor type 1 (*MC1R*) which encodes a 7-pass transmembrane G-protein-coupled receptor. In wild-type *MC1R* melanocytes, activation of the receptor by the α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) promotes

REPORT

Dysfunctional mitochondrial fission impairs cell reprogramming

Javier Prieto^{a,*}, Marian León^{a,*}, Xavier Ponsoda^{b,c}, Francisco García-García^{b,c}, Roque Bort^d, Eva Serna^e,
Manuela Barneo-Muñoz^{b,c,f}, Francesc Palau^{c,f}, Joaquín Dopazo^{b,c}, Carlos López-García^g, and Josema Torres^{b,d}

^aDepartment of Biología Celular, Biología Funcional y Antropología Física, Universitat de València, Burjassot, Spain; ^bComputational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain; ^cCIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Valencia, Spain; ^dUnidad de Hepatología Experimental, CIBEREHD, IIS La Fe, Valencia, Spain; ^eUnidad Central de Investigación-INCLIVA, Universidad de Valencia, Valencia, Spain; ^fInstitut de Recerca Pediàtrica Hospital San Joan de Déu, Barcelona, Spain

ABSTRACT

We have recently shown that mitochondrial fission is induced early in reprogramming in a Drp1-dependent manner; however, the identity of the factors controlling Drp1 recruitment to mitochondria was unexplored. To investigate this, we used a panel of RNAi targeting factors involved in the regulation of mitochondrial dynamics and we observed that *MiD51*, *Gdap1* and, to a lesser extent, *Mff* were found to play key roles in this process. Cells derived from *Gdap1*-null mice were used to further explore the role of this factor in cell reprogramming. Microarray data revealed a prominent down-regulation of cell cycle pathways in *Gdap1*-null cells early in reprogramming and cell cycle profiling uncovered a G2/M growth arrest in *Gdap1*-null cells undergoing reprogramming. High-Content analysis showed that this growth arrest was DNA damage-independent. We propose that lack of efficient mitochondrial fission impairs cell reprogramming by interfering with cell cycle progression in a DNA damage-independent manner.

ARTICLE HISTORY

Received 16 August 2016
Revised 9 September 2016
Accepted 22 September 2016

KEYWORDS

cell reprogramming; *Gdap1*;
iPS cells; mitochondrial
fission; pluripotency

Introduction

Mitochondria join by fusion and divide by fission. The balance between mitochondrial fission and fusion determines the shape and function of these organelles. Given the importance of mitochondria for cell homeostasis, these 2 processes play an active role in the regulation of cell growth, survival and cell death. Importantly, mutations in genes encoding for proteins controlling mitochondrial fusion and fission have been linked to a wide range of human diseases, underscoring the importance of understanding the regulation of mitochondrial dynamics in different biological processes.^{1–6}

Mitofusin-1 and -2 (*Mfn1* and *Mfn2*) and Optic atrophy 1 (*Opa1*) proteins located in the outer and inner mitochondrial membranes, respectively, are known to mediate the fusion of this organelle. The Dynamin related protein-1, *Drp1* is a key factor which mediates mitochondrial fission.^{7–11} Mitochondrial fission starts with the formation of an initial constriction in the mitochondria at contact sites with the endoplasmic reticulum.^{12,13} Activated *Drp1* is then recruited to the constricted mitochondrial membrane, forming a ring that eventually fragments mitochondria in a GTPase-dependent manner.^{4,6} Recruitment of activated *Drp1* to the mitochondrial surface is mediated by accessory proteins located at the external membrane of these organelles and include Mitochondrial fission factor, *Mff*,^{14,15} Mitochondrial fission protein 1, *Fis1*^{15,16} and Mitochondrial elongation factor 1 and 2, *Mief1/MiD45* and


Mief2/MiD51,^{15,17,18} respectively, though the exact details of the interplay between activated *Drp1* and the different factors on the mitochondrial surface are not completely known. The *GDAP1* gene (MIM #606598) is linked to Charcot-Marie-Tooth disease¹⁹ and has been shown to play a role in regulating mitochondrial dynamics in human.²⁰ Although the mechanisms whereby *GDAP1* participates in the regulation of mitochondrial dynamics are not fully understood, its overexpression led to the fragmentation of the mitochondrial network in human cells whereas knockdown of *GDAP1* enhanced the tubular aspect of these organelles in mammalian^{21–23} and insect²⁴ cells.

Somatic cells from mouse or human origin can be reprogrammed to induced-Pluripotent Stem (iPS) cells by forced expression of *Oct4* (also known as *Pou5f1*), *Klf4*, *Sox2* and *cMyc*^{25–27} (named as OSKM herein). Our previous work has uncovered the importance of mitochondrial fission controlled by a *Drp1*-ERK axis in cell reprogramming.²⁷ Here, we have investigated the importance of the factors involved in *Drp1* recruitment to mitochondria in OSKM-induced cell reprogramming using an RNAi approach and found that *MiD51* and *Gdap1* were the factors whose reduction affected both processes the most. By exploring in detail the role of *Gdap1* in cell reprogramming, we found that dysfunctional mitochondrial fission caused by lack of this protein impairs cell reprogramming by interfering with cell cycle progression in a DNA damage-independent manner.

CONTACT Josema Torres  Josema.torres@uv.es  Depto. Biología Celular, Biología Funcional y Antr. Física; Fac. CC Biológicas Ed-B; C/ Dr. Moliner, 50; Burjassot 46100; Valencia; Spain.

Color versions of one or more of the figures in the article can be found online at www.tandfonline.com/kccy.

*These authors contributed equally to this work.

 Supplemental data for this article can be accessed on the publisher's website

© 2016 Taylor & Francis

Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence

María Pascual¹, Jorge Montesinos¹, Miguel Marcos², Jorge-Luis Torres², Pilar Costa-Alba³, Francisco García-García⁴, Francisco-Javier Laso² & Consuelo Guerri¹

Department of Molecular and Cellular Pathology of Alcohol, Príncipe Felipe Research Center, Spain¹, Alcoholism Unit, Department of Internal Medicine, University Hospital of Salamanca, Institute of Biomedical Research of Salamanca (IBSAL), Spain², Emergency Department, University Hospital of Salamanca-IBSAL, Spain³ and Computational Genomics Department, Príncipe Felipe Research Center, Spain⁴

ABSTRACT

Heavy binge drinking in adolescence can cause long-term cognitive and behavioral dysfunctions. Recent experimental evidence indicates the participation of immune system activation in the effects of ethanol in the adolescent brain and suggests gender differences. The present study aims to assess plasma cytokine and chemokine levels in male and female adolescents and young adults during acute alcohol intoxication and to correlate these results with the toll-like receptor 4 (TLR4) response. The potential role of the TLR4 signaling response was also assessed in plasma and prefrontal cortex (PFC) of adolescent wild-type and TLR4-knockout male and female mice with binge ethanol treatment. The results showed that alcohol intoxication increased the plasma levels of several cytokine and chemokine [interferon- γ , interleukin (IL)-10, IL-17A, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, fractalkine, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α)] and the upregulation of TLR4 mRNA levels occurred in intoxicated females, while elevation of colony-stimulating factor was only observed in the plasma of males. In wild-type female adolescent mice, intermittent ethanol treatment increased the levels of several cytokines (IL-17A and IL-1 β) and chemokines (MCP-1, MIP-1 α and fractalkine) in PFC and in serum (IL-17A, MCP-1 and MIP-1 α), but significant differences in the fractalkine levels in PFC were observed only in male mice. No changes in serum or prefrontal cortex cytokine and chemokine levels were noted in ethanol-treated male or female TLR4-knockout mice. Our findings revealed that females are more vulnerable than males to inflammatory effects of binge ethanol drinking and suggested that TLR4 is an important target of ethanol-induced inflammation and neuroinflammation in adolescence.

Keywords: Adolescent humans, adolescent mice, gender difference, inflammation, TLR4.

Correspondence to: Consuelo Guerri, Department of Molecular and Cellular Pathology of Alcohol, Príncipe Felipe Research Center, C/Eduardo Primo Yúfera 3, Valencia 46012, Spain. E-mail: cguerri@cipf.es

INTRODUCTION

Heavy alcohol binge drinking is increasing in adolescents from different European countries (Danielsson, Wennberg, Hibell, & Romelsjö 2012), including some Mediterranean ones where a shift from natural moderate wine alcohol consumption to heavy binge drinking has been noted (Peretti-Watel, Beck, & Legleye 2006; Tur, Puig, Pons, & Benito 2003), which can lead to many alcohol-related problems among adolescents (Danielsson *et al.* 2012). Evidence obtained from human and experimental animals has shown the harmful consequences of

alcohol binge drinking during a developmental stage of adolescent brain maturation. Thus, alterations in cortical and white matter structure (Squeglia, Jacobus, & Tapert 2014), deficits in memory, poor academic performance (Hanson, Cummins, Tapert, & Brown 2011), as well as visual learning (Sanhueza, Garcia-Moreno, & Exposito 2011) and executive function impairments (Goudriaan, Grekin, & Sher 2007; Scaife & Duka 2009) have been reported in adolescents with alcohol abuse. Alcohol consumption in adolescence continues into adulthood and is also associated with later alcohol problems and alcohol dependence (Hermos, Winter, Heeren, & Hingson 2008).



Gene expression

Integrated gene set analysis for microRNA studies

Francisco Garcia-Garcia¹, Joaquin Panadero², Joaquin Dopazo^{1,3,4,*} and David Montaner^{1,*}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigacion Principe Felipe (CIPF), Valencia, Spain, ²Genometra S.L., Valencia, Spain, ³Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain and ⁴Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, Spain

*To whom correspondence should be addressed.

Associate Editor: Ivo Hofacker

Received on May 8, 2015; revised on May 22, 2016; accepted on May 23, 2016

Abstract

Motivation: Functional interpretation of miRNA expression data is currently done in a three step procedure: select differentially expressed miRNAs, find their target genes, and carry out gene set *overrepresentation analysis*. Nevertheless, major limitations of this approach have already been described at the gene level, while some newer arise in the miRNA scenario.

Here, we propose an enhanced methodology that builds on the well-established *gene set analysis* paradigm. Evidence for differential expression at the miRNA level is transferred to a *gene differential inhibition score* which is easily interpretable in terms of gene sets or pathways. Such *transferred indexes* account for the additive effect of several miRNAs targeting the same gene, and also incorporate cancellation effects between cases and controls. Together, these two desirable characteristics allow for more accurate modeling of regulatory processes.

Results: We analyze high-throughput sequencing data from 20 different cancer types and provide exhaustive reports of gene and Gene Ontology-term deregulation by miRNA action.

Availability and Implementation: The proposed methodology was implemented in the Bioconductor library *mdgsa*. <http://bioconductor.org/packages/mdgsa>. For the purpose of reproducibility all of the scripts are available at <https://github.com/dmontaner-papers/gsa4mirna>

Contact: david.montaner@gmail.com

Supplementary information: Supplementary data are available at *Bioinformatics* online.

1 Introduction

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules which participate in post-transcriptional gene regulation (He and Hannon, 2004). They bind to target mRNAs with partial complementarity, causing translational repression or target degradation (Wick et al., 2013). Aberrant miRNAs expression has been reported to be linked to disease (Jiang et al., 2009) and so many genomic experiments are now being conducted with the aim of clarifying the relationship between miRNA levels and phenotype. These experiments generally use microarrays or high-throughput sequencing to record miRNA expression between different biological conditions, followed by differential-expression analysis to evaluate the association of each

miRNA to phenotype. It is common in such analyses to first select the significantly different miRNAs, and then explore their target genes to infer possible functional consequences of the deregulation of these miRNAs. Gene function databases, such as the Gene Ontology (GO) (Ashburner et al., 2000), KEGG (Kanohda and Goto, 2006) or Reactome (Jabri-Tepic et al., 2005) are commonly used in this second step. Some authors prefer to first annotate miRNAs onto the functions of their target genes, and then do the functional interpretation at the miRNA level (Bleazard et al., 2015; Godard and van Hyl, 2015). Despite being less instinctive or intuitive, this approach has been shown to reduce the effect of biased database information. This two-step paradigm, known as *over representation analysis* (ORA),

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN The transcriptomics of an experimentally evolved plant-virus interaction

Received: 19 October 2015

Accepted: 07 April 2016

Published: 26 April 2016

Julia Hillung¹, Francisco García-García², Joaquín Dopazo^{2,3,4}, José M. Cuevas^{1,†} & Santiago F. Elena^{1,5}

Models of plant-virus interaction assume that the ability of a virus to infect a host genotype depends on the matching between virulence and resistance genes. Recently, we evolved tobacco etch potyvirus (TEV) lineages on different ecotypes of *Arabidopsis thaliana*, and found that some ecotypes selected for specialist viruses whereas others selected for generalists. Here we sought to evaluate the transcriptomic basis of such relationships. We have characterized the transcriptomic responses of five ecotypes infected with the ancestral and evolved viruses. Genes and functional categories differentially expressed by plants infected with local TEV isolates were identified, showing heterogeneous responses among ecotypes, although significant parallelism existed among lineages evolved in the same ecotype. Although genes involved in immune responses were altered upon infection, other functional groups were also pervasively over-represented, suggesting that plant resistance genes were not the only drivers of viral adaptation. Finally, the transcriptomic consequences of infection with the generalist and specialist lineages were compared. Whilst the generalist induced very similar perturbations in the transcriptomes of the different ecotypes, the perturbations induced by the specialist were divergent. Plant defense mechanisms were activated when the infecting virus was specialist but they were down-regulated when infecting with generalist.

Emerging viruses are recognized as a threat not only to human health but also for crops, livestock and even for endangered wild species. Most RNA viruses are characterized by their high genetic variability due to replication without error proof, short generation times and very large populations^{1–5}. It is difficult to predict and, even more, to control the amount and fate of RNA virus genetic diversity during outbreaks and seasonal epidemics, and certainly RNA viruses are of main pathological, epidemiological, ecological, and evolutionary interest. Emerging viruses are the result of the complex interaction of host pathogen dynamics and environmental factors such as the number of reservoir and potentially susceptible hosts and transmission vectors^{2,3,5–7}. As generally accepted, host genetic diversity is a significant factor in the emergence, spread, and prevalence of infectious diseases, but it is not clear how much of such diversity is required to change the evolutionary fate of a virus⁸. Consequently, to better understand the evolution of viruses as obligate cellular parasites, it is essential to study them through a different perspective, focusing on where they thrive. Most evolution experiments performed with plant viruses to address the role of host diversity in the evolutionary fate of viral populations have focused in the use of different host species^{9–19}. By contrast, very few studies have experimentally explored the role of within-host species diversity in resistance and susceptibility genes into the evolution of plant viral pathogens.

Arabidopsis thaliana L. is an excellent experimental system to study the role of intraspecific variability in the evolution of viral pathogens. *A. thaliana* ecotypes have a unique ecology and are adapted to specific environments, as opposed to differing only in genotype from other varieties²⁰. Susceptibility to viral infection varies among ecotypes²¹: while some allow for long-distance movement out from the inoculated to non-inoculated leaves, other only support replication in inoculated leaves but not systemic movement. In the well studied case

¹Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas-UPV, Campus UPV CPI 8E, Ingeniero Fausto Elio s/n, 46022 València, Spain. ²Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Eduardo Primo Yúfera 3, 46012 València, Spain. ³Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), 46012 València, Spain. ⁴Functional Genomics Node, INB at CIPF, 46012 València, Spain. ⁵The Santa Fe Institute, 1399 Hyde Park Road, Santa Fe NM 87501, USA. [†]Present address: Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València, 46980 València, Spain. Correspondence and requests for materials should be addressed to S.F.E. (email: santiago.elena@cscic.es)

Serum metabolomic profiling facilitates the non-invasive identification of metabolic biomarkers associated with the onset and progression of non-small cell lung cancer

Leonor Puchades-Carrasco¹, Eloisa Jantus-Lewintre², Clara Pérez-Rambía^{1,2,3}, Francisco García-García⁴, Rut Lucas², Silvia Calabuig², Ana Blasco⁵, Joaquín Dopazo^{4,6,7}, Carlos Camps^{2,5,8} and Antonio Pineda-Lucena^{1,3}

¹ Structural Biochemistry Laboratory, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

² Molecular Oncology Laboratory, Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario, Valencia, Spain

³ Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Hospital Universitario I Politécnico La Fe, Valencia, Spain

⁴ Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

⁵ Department of Medical Oncology, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, Spain

⁶ Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER)

⁷ Functional Genomics Node, Instituto Nacional de Bioinformática / Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

⁸ Department of Medicine, Universitat de València, Valencia, Spain

Correspondence to: Antonio Pineda-Lucena, email: pineda_ant@gva.es

Keywords: NSCLC, metabolomics, biomarkers, early diagnosis, prognosis

Received: January 07, 2015

Accepted: January 27, 2016

Published: February 12, 2016

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is responsible for most cancer deaths. One of the main factors contributing to the lethality of this disease is the fact that a large proportion of patients are diagnosed at advanced stages when a clinical intervention is unlikely to succeed. In this study, we evaluated the potential of metabolomics by ¹H-NMR to facilitate the identification of accurate and reliable biomarkers to support the early diagnosis and prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC).

We found that the metabolic profile of NSCLC patients, compared with healthy individuals, is characterized by statistically significant changes in the concentration of 18 metabolites representing different amino acids, organic acids and alcohols, as well as different lipids and molecules involved in lipid metabolism. Furthermore, the analysis of the differences between the metabolic profiles of NSCLC patients at different stages of the disease revealed the existence of 17 metabolites involved in metabolic changes associated with disease progression.

Our results underscore the potential of metabolomics profiling to uncover pathophysiological mechanisms that could be useful to objectively discriminate NSCLC patients from healthy individuals, as well as between different stages of the disease.

INTRODUCTION

Lung cancer (LC) is the most common cause of cancer death worldwide, accounting for approximately 12% of all cases of cancer, with an incidence of almost two million new cases annually worldwide [1]. The average five-year LC survival rate in early-stage, operable, non-small cell lung cancer (NSCLC) is approximately 50-70%. However, the five-year survival rate drops to 2-5% for patients diagnosed after their tumors have spread

distantly [2]. At present, the diagnosis is primarily based on symptoms and detection often occurs at late stages, thus resulting in a very poor prognosis. If the diagnosis could be shifted to early stages, then the overall morbidity for this disease could be dramatically altered.

Recent studies have shown that LC screening using Low Dose Computed Tomography (LDCT) is effective in reducing mortality [3]. However, the large proportion of individuals with indeterminate nodules, the high costs involved and the limited resources available, demand the

267 Spanish Exomes Reveal Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation

Joaquín Dopazo,^{*,1,2,3,4} Alicia Amadoz,¹ Marta Bleda,^{1,3} Luz Garcia-Alonso,¹ Alejandro Alemán,^{1,3} Francisco García-García,¹ Juan A. Rodríguez,⁵ Josephine T. Daub,⁵ Gerard Muntané,⁵ Antonio Rueda,² Alicia Vela-Boza,² Francisco J. López-Domingo,² Javier P. Florido,² Pablo Arce,² Macarena Ruiz-Ferrer,^{2,6,7} Cristina Méndez-Vidal,^{6,7} Todd E. Arnold,^{1,8} Olivia Spleiss,⁹ Miguel Alvarez-Tejado,¹⁰ Arcadi Navarro,^{11,12,13} Shomi S. Bhattacharya,^{2,14} Salud Borrego,^{6,7} Javier Santoyo-López,^{‡,2} and Guillermo Antiñolo^{*,2,6,7}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain

²Medical Genome Project, Genomics and Bioinformatics Platform of Andalusia (GBPA), Sevilla, Spain

³Bioinformatics in Rare Diseases (BIER), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

⁴Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics (INB), Valencia, Spain

⁵Institut De Biologia Evolutiva, Consejo Superior de Investigaciones Científicas - Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

⁶Department of Genetics, Reproduction and Fetal Medicine, Institute of Biomedicine of Seville, University Hospital Virgen del Rocío/ Consejo Superior de Investigaciones Científicas/University of Seville, Sevilla, Spain

⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Sevilla, Spain

⁸Research and Development, 454 Life Sciences, a Roche Company, Branford, CT, USA

⁹Roche Pharma Research and Early Development, Pharmaceutical Sciences, Roche Innovation Center Basel, Basel, Switzerland

¹⁰Roche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès, Spain

¹¹Department of Experimental and Health Sciences, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

¹²Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Barcelona Biomedical Research Park (PRBB), Barcelona, Spain

¹³Center for Genomic Regulation (CRG), Barcelona Biomedical Research Park (PRBB), Barcelona, Spain

¹⁴Andalusian Molecular Biology and Regenerative Medicine Centre (CABIMER), Sevilla, Spain

^{*}Present address: Icahn Institute for Genomics and Multiscale Biology, Department of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Branford, CT, USA

[‡]Present address: Edinburgh Genomics, the University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom

Corresponding author: E-mail: jdopazo@cipf.es; gantinolo@us.es.

Associate editor: Joel Dudley

Abstract

Recent results from large-scale genomic projects suggest that allele frequencies, which are highly relevant for medical purposes, differ considerably across different populations. The need for a detailed catalog of local variability motivated the whole-exome sequencing of 267 unrelated individuals, representative of the healthy Spanish population. Like in other studies, a considerable number of rare variants were found (almost one-third of the described variants). There were also relevant differences in allelic frequencies in polymorphic variants, including ~10,000 polymorphisms private to the Spanish population. The allelic frequencies of variants conferring susceptibility to complex diseases (including cancer, schizophrenia, Alzheimer disease, type 2 diabetes, and other pathologies) were overall similar to those of other populations. However, the trend is the opposite for variants linked to Mendelian and rare diseases (including several retinal degenerative dystrophies and cardiomyopathies) that show marked frequency differences between populations. Interestingly, a correspondence between differences in allelic frequencies and disease prevalence was found, highlighting the relevance of frequency differences in disease risk. These differences are also observed in variants that disrupt known drug binding sites, suggesting an important role for local variability in population-specific drug resistances or adverse effects. We have made the Spanish population variant server web page that contains population frequency information for the complete list of 170,888 variant positions we found publicly available (<http://spv.babelomics.org/>). We show that it is fundamental to determine population-specific variant frequencies to distinguish real disease associations from population-specific polymorphisms.

Key words: population variability, exome sequencing, disease variants, pharmacogenomic variants.



Assessment of Targeted Next-Generation Sequencing as a Tool for the Diagnosis of Charcot-Marie-Tooth Disease and Hereditary Motor Neuropathy

Vincenzo Lupo,^{††} Francisco García-García,^{‡‡} Paula Sancho,^{¶¶} Cristina Tello,[¶] Mar García-Romero,[¶] Liliana Villarreal,^{||} Antonia Alberti,^{**} Rafael Sivera,^{††} Joaquín Dopazo,^{†‡†} Samuel I. Pascual-Pascual,[¶] Celedonio Márquez-Infante,^{||} Carlos Casasnovas,^{**} Teresa Sevilla,^{†,†,§§} and Carmen Espinós^{†,†}

Q1 Q2 From the Unit of Genetics and Genomics of Neuromuscular Disorders,* Program in Rare and Genetic Diseases and IBVCSIC Associated Unit, the Department of Genomics and Translational Genetics,[†] and the Unit of Systems Biology,[‡] Program in Computational Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia; the Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras,[§] Valencia; the Department of Neuropediatrics,[¶] Hospital Universitario La Paz, Madrid; the Department of Neurology,^{||} Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville; the Department of Neurology,^{**} Hospital de Bellvitge, Barcelona; the Department of Neurology,^{††} Hospital Universitari i Politècnic La Fe and Instituto de Investigación Sanitario-La Fe, Valencia; the Functional Genomics Node,^{‡‡} Spanish National Institute of Bioinformatics, Valencia; and the Department of Medicine,^{§§} Universitat de València, Valencia, Spain

Accepted for publication October 14, 2015.

Address correspondence to Carmen Espinós, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), c/ Eduardo Primo Yúfera, 3, 46012 Valencia, Spain. E-mail: cespinos@cipf.es.

Charcot-Marie-Tooth disease is characterized by broad genetic heterogeneity with >50 known disease-associated genes. Mutations in some of these genes can cause a pure motor form of hereditary motor neuropathy, the genetics of which are poorly characterized. We designed a panel comprising 56 genes associated with Charcot-Marie-Tooth disease/hereditary motor neuropathy. We validated this diagnostic tool by first testing 11 patients with pathological mutations. A cohort of 33 affected subjects was selected for this study. The *DNAJB2* c.352+1G>A mutation was detected in two cases; novel changes and/or variants with low frequency (<1%) were found in 12 cases. There were no candidate variants in 18 cases, and amplification failed for one sample. The *DNAJB2* c.352+1G>A mutation was also detected in three additional families. On haplotype analysis, all of the patients from these five families shared the same haplotype; therefore, the *DNAJB2* c.352+1G>A mutation may be a founder event. Our gene panel allowed us to perform a very rapid and cost-effective screening of genes involved in Charcot-Marie-Tooth disease/hereditary motor neuropathy. Our diagnostic strategy was robust in terms of both coverage and read depth for all of the genes and patient samples. These findings demonstrate the difficulty in achieving a definitive molecular diagnosis because of the complexity of interpreting new variants and the genetic heterogeneity that is associated with these neuropathies. (*J Mol Diagn* 2016, ■: 1–10; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.10.005>)

Q8 Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most frequently inherited neurological disorder and has a prevalence of 1 in 2500 population. CMT displays broad genetic heterogeneity with a common clinical phenotype. Because both motor and sensory nerves are affected, CMT is also categorized as a hereditary motor and sensory neuropathy. When only motor nerves are affected, it is called a hereditary motor neuropathy (HMN), which corresponds to the pure motor forms. CMT can be subclassified into three types. The first is

This collaborative joint project was awarded by the International Rare Diseases Research Consortium and funded by grants IR11/TREAT-CMT and PI12/00453 from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)—Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación within the framework of the National R + D + I Plan, cofunded by the European Regional Development Fund. C.E. has a “Miguel Servet” contract funded by grant CPII14/00002 from the ISCIII and the Centro de Investigación Príncipe Felipe. The Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras is an initiative of the ISCIII. Disclosures: None declared.

Copyright © 2016 American Society for Investigative Pathology and the Association for Molecular Pathology. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.



Differential Features between Chronic Skin Inflammatory Diseases Revealed in Skin-Humanized Psoriasis and Atopic Dermatitis Mouse Models

Marta Carretero^{1,2,3}, Sara Guerrero-Aspizua^{2,3,4}, Nuria Illera^{1,2,3}, Victoria Galvez^{1,2,3}, Manuel Navarro⁵, Francisco García-García⁶, Joaquin Dopazo^{2,6,7}, Jose Luis Jorcano^{1,4}, Fernando Larcher^{1,2,3} and Marcela del Rio^{1,2,3,4}

Psoriasis and atopic dermatitis are chronic and relapsing inflammatory diseases of the skin affecting a large number of patients worldwide. Psoriasis is characterized by a T helper type 1 and/or T helper type 17 immunological response, whereas acute atopic dermatitis lesions exhibit T helper type 2-dominant inflammation. Current single gene and signaling pathways-based models of inflammatory skin diseases are incomplete. Previous work allowed us to model psoriasis in skin-humanized mice through proper combinations of inflammatory cell components and disruption of barrier function. Herein, we describe and characterize an animal model for atopic dermatitis using similar bioengineered-based approaches, by intradermal injection of human T helper type 2 lymphocytes in regenerated human skin after partial removal of stratum corneum. In this work, we have extensively compared this model with the previous and an improved version of the psoriasis model, in which T helper type 1 and/or T helper type 17 lymphocytes replace exogenous cytokines. Comparative expression analyses revealed marked differences in specific epidermal proliferation and differentiation markers and immune-related molecules, including antimicrobial peptides. Likewise, the composition of the dermal inflammatory infiltrate presented important differences. The availability of accurate and reliable animal models for these diseases will contribute to the understanding of the pathogenesis and provide valuable tools for drug development and testing.

Journal of Investigative Dermatology (2016) 136, 136–145; doi:10.1016/j.jid.2015.07.027

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) and psoriasis (PS) are the most common chronic inflammatory diseases of the skin. Both pathologies are associated with a skin barrier defect that correlates in degree with the severity of the lesions, although they present

unique characteristics regarding immune cell involvement and gene expression patterns (Segre, 2005). AD is characterized by an immunological imbalance leading to the predominance of T helper type 2 (Th2) cells in acute skin lesions, whereas T helper type 1 (Th1) and T helper type 17 (Th17) constitute the main lymphocyte subpopulations found in psoriatic plaques. During chronification of atopic skin disease, the immunologic response switches toward the Th1 type. The involvement of Th17 and/or Th22 lymphocyte subpopulations in AD disease has also been discussed (Koga et al., 2008; Nogales et al., 2009). For both inflammatory skin diseases, several animal models have been developed, most of them based on transgenic and knockout mice (Danilenko, 2008; Gudjonsson et al., 2007; Jin et al., 2009). However, differences between mouse and human skin architecture and immune function reveal major limitations in the use of these animal models for drug discovery and pathophysiological studies. Moreover, manipulating a single gene usually does not recapitulate the full phenotype of such complex inflammatory skin diseases. In this regard, the xenotransplantation model recreates more accurately the microenvironment found in human skin diseases (Boehncke et al., 1996; Wrone-Smith and Nickoloff, 1996). Nonetheless, a major drawback to the use of xenotransplantation models is the limited number of animals that can be obtained harboring large and homogeneous skin samples. In our laboratory, we have developed a

¹Epithelial Biomedicine Division, Basic Research Department, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, Spain; ²Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Valencia, Spain; ³Fundación Jiménez Díaz Healthcare Research Institute (IIS FJD), Madrid, Spain; ⁴Department of Bioengineering, Carlos III University (UC3M), Madrid, Spain; ⁵Molecular Oncology Unit, Basic Research Department, Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, Spain; ⁶Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain; and ⁷Functional Genomics Node, Instituto Nacional de Bioinformática (INB), CIPF, Valencia, Spain

Correspondence: Marcela del Rio, Bioengineering Department, Carlos III University (UC3M), CIEMAT-CIBERER, Avda. de la Universidad, 30, 28911, Leganés, Madrid, Spain. E-mail: marcela.delrio@uc3m.es or Fernando Larcher, Epithelial Biomedicine Division, CIEMAT-CIBERER, Avda. de la Complutense, 40, 28040, Madrid, Spain. E-mail: fernando.larcher@ciemat.es

Abbreviations: AD, atopic dermatitis; AMP, antimicrobial peptide and protein; IHC, immunohistochemistry; IL, interleukin; IVL, involucrin; KRT, keratin; LOR, loricrin; PS, psoriasis; Th1, T helper type 1; Th2, T helper type 2; Th17, T helper type 17; TS, tape stripping; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

Received 13 November 2014; revised 4 August 2015; accepted 17 August 2015; accepted manuscript published online 23 September 2015

Screening of *CD96* and *ASXL1* in 11 Patients with Opitz C or Bohring-Opitz Syndromes

Roser Urreiziti,¹ Neus Roca-Ayats,¹ Judith Trepát,¹ Francisco Garcia-Garcia,^{2,3} Alejandro Aleman,³ Daniela Orteschi,⁴ Giuseppe Marangi,⁴ Giovanni Neri,⁴ John M. Opitz,⁵ Joaquin Dopazo,^{2,3} Bru Cormand,¹ Lluïsa Vilageliu,¹ Susana Balcells,¹ and Daniel Grinberg^{1*}

¹Department of Genetics, Faculty of Biology, Universitat de Barcelona, CIBERER, IBUB, Barcelona, Spain

²Department of Computational Genomics, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

³BIER, CIBERER, Valencia, Spain

⁴Istituto Genetica Medica, Università Cattolica Sacro Cuore, Policlinico A Gemelli, Roma, Italy

⁵Pediatrics, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah

Manuscript Received: 16 October 2014; Manuscript Accepted: 23 September 2015

Opitz C trigonocephaly (or Opitz C syndrome, OTCS) and Bohring-Opitz syndrome (BOS or C like syndrome) are two rare genetic disorders with phenotypic overlap. The genetic causes of these diseases are not understood. However, two genes have been associated with OTCS or BOS with dominantly inherited de novo mutations. Whereas *CD96* has been related to OTCS (one case) and to BOS (one case), *ASXL1* has been related to BOS only (several cases). In this study we analyze *CD96* and *ASXL1* in a group of 11 affected individuals, including 2 sibs, 10 of them were diagnosed with OTCS, and one had a BOS phenotype. Exome sequences were available on six patients with OTCS and three parent pairs. Thus, we could analyze the *CD96* and *ASXL1* sequences in these patients bioinformatically. Sanger sequencing of all exons of *CD96* and *ASXL1* was carried out in the remaining patients. Detailed scrutiny of the sequences and assessment of variants allowed us to exclude putative pathogenic and private mutations in all but one of the patients. In this patient (with BOS) we identified a de novo mutation in *ASXL1* (c.2100dupT). By nature and location within the gene, this mutation resembles those previously described in other BOS patients and we conclude that it may be responsible for the condition. Our results indicate that in 10 of 11, the disease (OTCS or BOS) cannot be explained by small changes in *CD96* or *ASXL1*. However, the cohort is too small to make generalizations about the genetic etiology of these diseases.

© 2015 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: Opitz C, trigonocephaly, Bohring-Opitz, *CD96*, *ASXL1*, whole exome sequencing, developmental disease, molecular diagnosis, rare disease

INTRODUCTION

Opitz C syndrome (OTCS, also known as the C trigonocephaly syndrome, MIM #211750) is a rare disorder of trigonocephaly and

How to Cite this Article

Urreiziti R, Roca-Ayats N, Trepát J, Garcia-Garcia F, Aleman A, Orteschi D, Marangi G, Neri G, Opitz JM, Dopazo J, Cormand B, Vilageliu L, Balcells S, Grinberg D. 2016. Screening of *CD96* and *ASXL1* in 11 patients with Opitz C or Bohring-Opitz syndromes.

Am J Med Genet Part A 170A:24–31.

associated hypertelorism, multiple buccal frenula, limb defects, wide alveolar ridges, visceral anomalies, redundant skin, hypotonia, psychomotor, and mental retardation. Less than 60 cases are known worldwide [Opitz et al., 2006].

Although the molecular basis of OTCS and its inheritance are unknown, this disorder was recently associated with mutations in the *CD96* gene (Cluster of Differentiation 96, also called *TACTILE* for “T cell activation increased late expression,” MIM *606037) [Kaname et al., 2007]. In an OTCS individual, these authors

Susana Balcells and Daniel Grinberg are Co-last authors.

Conflict of interest: None.

Grant sponsor: Associació Síndrome Opitz C, Terrassa, Spain;

Grant sponsor: Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación;

Grant numbers: SAF2011-25431, SAF2014-56562-R, FECYT-PRECIPI-

TA; Grant sponsor: Catalan Government; Grant numbers: 2009SGR971,

2014SGR932; Grant sponsor: CIBERER; Grant number: U720.

*Correspondence to:

Daniel Grinberg, Departament de Genètica, Facultat de Biologia,

Universitat de Barcelona, Av. Diagonal 643, 08028 Barcelona, Spain.

E-mail: dgrinberg@ub.edu

Article first published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com): 7 October 2015

DOI 10.1002/ajmg.a.37418



ORIGINAL ARTICLE

Global Transcriptome Analysis of Primary Cerebrocortical Cells: Identification of Genes Regulated by Triiodothyronine in Specific Cell Types

Pilar Gil-Ibañez^{1,2}, Francisco García-García³, Joaquín Dopazo^{3,4,5}, Juan Bernal^{1,2} and Beatriz Morte²

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain, ²Center for Biomedical Research on Rare Diseases, Madrid, Spain, ³Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain, ⁴Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain and ⁵Functional Genomics Node, INB at CIPF, Valencia, Spain

Address correspondence to Beatriz Morte and Juan Bernal. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Arturo Duperier 4, 28029 Madrid, Spain. Email: jbernal@iib.uam.es (J.B.); bmorte@iib.uam.es (B.M.)

Abstract

Thyroid hormones, thyroxine, and triiodothyronine (T3) are crucial for cerebral cortex development acting through regulation of gene expression. To define the transcriptional program under T3 regulation, we have performed RNA-Seq of T3-treated and untreated primary mouse cerebrocortical cells. The expression of 1145 genes or 7.7% of expressed genes was changed upon T3 addition, of which 371 responded to T3 in the presence of cycloheximide indicating direct transcriptional regulation. The results were compared with available transcriptomic datasets of defined cellular types. In this way, we could identify targets of T3 within genes enriched in astrocytes and neurons, in specific layers including the subplate, and in specific neurons such as prepronociceptin, cholecystokinin, or cortistatin neurons. The subplate and the prepronociceptin neurons appear as potentially major targets of T3 action. T3 upregulates mostly genes related to cell membrane events, such as G-protein signaling, neurotransmission, and ion transport and downregulates genes involved in nuclear events associated with the M phase of cell cycle, such as chromosome organization and segregation. Remarkably, the transcriptomic changes induced by T3 sustain the transition from fetal to adult patterns of gene expression. The results allow defining in molecular terms the elusive role of thyroid hormones on neocortical development.

Key words: development, gene regulation, subplate, transcriptomics, thyroid hormones

Introduction

The thyroid hormones (TH) thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T3) exert important actions during vertebrate development, for example, amphibian metamorphosis (Brown and Cai 2007; Denver 2013) and are crucial for mammalian brain development (Bernal 2005, 2007). TH deficiency during maturation

alters cognitive development and causes profound neurological impairment (Serbel et al. 2014; Bernal et al. 2015). An example is the dramatic phenotype caused by mutations of the specific TH transporter MCT8 (monocarboxylate transporter 8). MCT8 mutations impair T4 and T3 transport through the blood-brain barrier causing the profound intellectual deficit and neurological

Integrating transcriptomic and metabolomic analysis to understand natural leaf senescence in sunflower

Sebastián Moschen^{1,2}, Sofía Bengoa Luoni³, Julio A. Di Rienzo⁴, María del Pilar Caro⁵, Takayuki Tohge⁶, Mutsumi Watanabe⁶, Julien Hollmann⁷, Sergio González^{1,2}, Máximo Rivarola^{1,2}, Francisco García-García^{8,9}, Joaquín Dopazo^{8,9}, Horacio Esteban Hopp^{1,10}, Rainer Hoefgen⁶, Alisdair R. Fernie⁶, Norma Paniago^{1,2}, Paula Fernández^{1,2,3,t} and Ruth A. Heinz^{1,2,10*,†}

¹Instituto de Biotecnología, Centro de Investigaciones en Ciencias Agronómicas y Veterinarias, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Hurlingham, Argentina

²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Argentina

⁴Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

⁵Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina

⁶Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam-Golm, Germany

⁷Institute of Botany, Christian-Albrechts-University of Kiel, Kiel, Germany

⁸Department of Bioinformatics and Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

⁹Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

¹⁰Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Received 28 January 2015;

revised 12 May 2015;

accepted 25 May 2015.

*Correspondence (Tel +54 11 4621 1447/

1676/1278, int. 122;

fax +54 11 4621 0199;

email heinz.ruth@inta.gob.ar)

†These authors equally contributed to this work and share last authorship.

Summary

Leaf senescence is a complex process, which has dramatic consequences on crop yield. In sunflower, gap between potential and actual yields reveals the economic impact of senescence. Indeed, sunflower plants are incapable of maintaining their green leaf area over sustained periods. This study characterizes the leaf senescence process in sunflower through a systems biology approach integrating transcriptomic and metabolomic analyses: plants being grown under both glasshouse and field conditions. Our results revealed a correspondence between profile changes detected at the molecular, biochemical and physiological level throughout the progression of leaf senescence measured at different plant developmental stages. Early metabolic changes were detected prior to anthesis and before the onset of the first senescence symptoms, with more pronounced changes observed when physiological and molecular variables were assessed under field conditions. During leaf development, photosynthetic activity and cell growth processes decreased, whereas sucrose, fatty acid, nucleotide and amino acid metabolisms increased. Pathways related to nutrient recycling processes were also up-regulated. Members of the NAC, AP2-EREBP, HB, bZIP and MYB transcription factor families showed high expression levels, and their expression level was highly correlated, suggesting their involvement in sunflower senescence. The results of this study thus contribute to the elucidation of the molecular mechanisms involved in the onset and progression of leaf senescence in sunflower leaves as well as to the identification of candidate genes involved in this process.

Keywords: sunflower, leaf senescence, transcriptomics, metabolomics, data integration, candidate genes.

Introduction

Leaf senescence is a complex process, controlled by multiple genetic and environmental variables, which has strong impact on crop yield (Gregersen *et al.*, 2013). In sunflower, the fourth most important oil crop worldwide, the senescence process reduces the capacity of plants to maintain their green leaf area for longer periods, thus leading to economic losses (Aguirrezábal *et al.*, 2003; Dosio *et al.*, 2000). In different crops, including sunflower, a delay in leaf senescence thus has an important impact on yield, by maintaining photosynthetic leaf area especially during the reproductive stage (DelaVega *et al.*, 2011; Gregersen *et al.*, 2013; Kusaba *et al.*, 2013; Sadras *et al.*, 2000a,b). During leaf

senescence, a massive degradation of photosynthetic proteins takes place. In addition, Martínez *et al.* (2008) and Carrión *et al.* (2013) demonstrated that the accumulation of small 'senescence-associated vacuoles' (SAVs) with intense proteolytic activity in senescing leaves of soya bean and *Arabidopsis thaliana* is associated with chloroplast protein breakdown. This finding suggests autophagy is involved in the process. Considering the complexity and dynamic nature of these processes, embarking on an experimental systems biology approach is crucial in understanding the leaf senescence process (Guo, 2013). At the transcriptional level, the regulation of senescence has been well studied in model species such as *A. thaliana* (Gepstein *et al.*, 2003; Lim *et al.*, 2003; Lin and Wu, 2004). Furthermore, this

Please cite this article as: Moschen, S., Bengoa Luoni, S., Di Rienzo, J.A., Caro, M.P., Tohge, T., Watanabe, M., Hollmann, J., González, S., Rivarola, M., García-García, F., Dopazo, J., Hopp, H.E., Hoefgen, R., Fernie, A.R., Paniago, N., Fernández, P. and Heinz, R.A. (2015) Integrating transcriptomic and metabolomic analysis to understand natural leaf senescence in sunflower. *Plant Biotechnol. J.*, doi: 10.1111/pbi.12422



Contents lists available at ScienceDirect

Gene

journal homepage: www.elsevier.com/locate/gene

Research paper

Deregulation of key signaling pathways involved in oocyte maturation in *FMR1* premutation carriers with Fragile X-associated primary ovarian insufficiency

M.I. Alvarez-Mora^{a,b,c}, L. Rodríguez-Revena^{a,b,c}, I. Madrigal^{a,b,c}, F. García-García^d, M. Duran^e, J. Dopazo^{d,f,g}, X. Estivill^{h,i,j,k,l}, M. Milà^{a,b,c,s}

^a CIBER de Enfermedades Raras, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

^b Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

^c Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) 08036 Barcelona, Spain

^d Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe, 46012 Valencia, Spain

^e Obstetrics and Gynecology Department Hospital Clínic, 08036 Barcelona, Spain

^f Funcional Genomics Node, INB, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

^g CIBER de Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, 46012 Valencia, Spain

^h Bioinformatics and Genomics Program, Centre for Genomic Regulation (CRG), 08003 Barcelona, Spain

ⁱ Universitat Pompeu Fabra (UPF), 08005 Barcelona, Spain

^j Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain

^k CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Centre for Genomic Regulation, 08003 Barcelona, Spain

^l Genomics and Personalized Medicine Section, Dexous Woman's Health, 08028 Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 March 2015

Received in revised form 12 May 2015

Accepted 16 June 2015

Available online xxxxx

Keywords:

FMR1 premutation

FXPOI

Female infertility

Oocyte maturation

ABSTRACT

FMR1 premutation female carriers are at risk for Fragile X-associated primary ovarian insufficiency (FXPOI). Insights from knock-in mouse model have recently demonstrated that FXPOI is due to an increased rate of follicle depletion or an impaired development of the growing follicles. Molecular mechanisms responsible for this reduced viability are still unknown. In an attempt to provide new data on the mechanisms that lead to FXPOI, we report the first investigation involving transcription profiling of total blood from *FMR1* premutation female carriers with and without FXPOI. A total of 16 unrelated female individuals (6 *FMR1* premutated females with FXPOI; 6 *FMR1* premutated females without FXPOI; and 4 no-FXPOI females) were studied by whole human genome oligonucleotide microarray (Agilent Technologies). Fold change analysis did not show any genes with significant differential gene expression. However, functional profiling by gene set analysis showed large number of statistically significant deregulated GO annotations as well as numerous KEGG pathways in FXPOI females. These results suggest that the impairment of fertility in these females might be due to a generalized deregulation of key signaling pathways involved in oocyte maturation. In particular, the vasoendotelial growth factor signaling, the inositol phosphate metabolism, the cell cycle, and the MAPK signaling pathways were found to be down-regulated in FXPOI females. Furthermore, a high statistical enrichment of biological processes involved in cell death and survival were found deregulated among FXPOI females. Our results provide new strategic approaches to further investigate the molecular mechanisms and potential therapeutic targets for FXPOI not focused in a single gene but rather in the set of genes involved in these pathways.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

Abbreviations: POI, primary ovarian insufficiency; POF, premature ovarian failure; FSH, follicle-stimulating hormone; FXPOI, Fragile X-associated primary ovarian insufficiency; FMRP, Fragile X mental retardation protein; FXS, Fragile X syndrome; FXTAS, Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome; GO, Gene Ontology; KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; FDR, False Discovery Rate; VEGF, vasoendotelial growth factor.

* Corresponding author at: Biochemistry and Molecular Genetics Department, Hospital Clínic, C/Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain.

E-mail addresses: misabel_alvarez@hotmail.com (M.I. Alvarez-Mora), lbod@clinic.ub.es (L. Rodríguez-Revena), imadbajo@clinic.ub.es (I. Madrigal), fgarcia@cipf.es (F. García-García), mduran@clinic.ub.es (M. Duran), jdopazo@cipf.es (J. Dopazo), xavier.estivill@crpg.eu (X. Estivill), mmilla@clinic.ub.es (M. Milà).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.039>
0378-1119/© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Primary ovarian insufficiency (POI), previously referred as premature ovarian failure (POF), is defined as the occurrence of amenorrhea for at least 4 months, before the age of 40 in women, accompanied with alteration of specific serum markers levels (follicle-stimulating hormone (FSH) >40 IU/L and estradiol <50 pg/mL) (Nelson, 2009).

Genetic factors affecting the ovary and the uterus are common causes of infertility. In fact it is reported that 7% of POI cases have a genetics etiology (Bachelot et al., 2009), involving genes with various

Please cite this article as: Alvarez-Mora, M.I., et al., Deregulation of key signaling pathways involved in oocyte maturation in *FMR1* premutation carriers with Fragile X-associated primary ovarian insufficiency..., *Gene* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.039>

Babelomics 5.0: functional interpretation for new generations of genomic data

Roberto Alonso^{1,2}, Francisco Salavert^{1,3}, Francisco Garcia-Garcia¹, Jose Carbonell-Caballero¹, Marta Bleda⁴, Luz Garcia-Alonso¹, Alba Sanchis-Juan⁵, Daniel Perez-Gil⁵, Pablo Marin-Garcia⁵, Ruben Sanchez^{1,6}, Cankut Cubuk¹, Marta R. Hidalgo¹, Alicia Amadoz¹, Rosa D. Hernansaiz-Ballesteros¹, Alejandro Alemán^{1,3}, Joaquin Tarraga¹, David Montaner¹, Ignacio Medina⁷ and Joaquin Dopazo^{1,2,3,6,*}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, 46012, Spain, ²Computational Genomics Chair, Bull-CIPF, Valencia, 46012, Spain, ³Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, 46012, Spain, ⁴Department of Medicine, University of Cambridge, School of Clinical Medicine, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK, ⁵Fundación Investigación Clínico de Valencia-INCLIVA, Valencia, 46010, Spain, ⁶Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, 46012, Spain and ⁷HPC Services, University of Cambridge, Cambridge, CB3 0RB UK

Received January 31, 2015; Revised April 9, 2015; Accepted April 11, 2015

ABSTRACT

Babelomics has been running for more than one decade offering a user-friendly interface for the functional analysis of gene expression and genomic data. Here we present its fifth release, which includes support for Next Generation Sequencing data including gene expression (RNA-seq), exome or genome re-sequencing. Babelomics has simplified its interface, being now more intuitive. Improved visualization options, such as a genome viewer as well as an interactive network viewer, have been implemented. New technical enhancements at both, client and server sides, makes the user experience faster and more dynamic. Babelomics offers user-friendly access to a full range of methods that cover: (I) primary data analysis, (II) a variety of tests for different experimental designs and (III) different enrichment and network analysis algorithms for the interpretation of the results of such tests in the proper functional context. In addition to the public server, local copies of Babelomics can be downloaded and installed. Babelomics is freely available at: <http://www.babelomics.org>.

INTRODUCTION

Babelomics is an integrative web-based platform for the functional analysis of transcriptomic and genomic data. Named after the tale 'The Babel library' (1), a masterpiece by the famous Argentinean writer Jorge Luis Borges that describes an infinite library containing all the possible books, Babelomics has been running for more than 10 years, becoming rapidly a classic in the field of functional analysis. Its first version, published in 2005 (2), consisted of a collection of methods for functional enrichment analysis (3,4) based on different biologically relevant terms (GO; Gene Ontology, KEGG, etc.). Since then, Babelomics has released new versions that incorporated transcriptomics primary data analysis methods from the GEPAS (5–9) (a web tool discontinued by the end of 2012). The functionality of these new versions was complemented with more functional analyses, such as network analysis (10,11), or text-mining (12). Also, the possible data types were expanded to single nucleotide polymorphisms (SNPs) and thus Genome Wide Association Analysis (GWAS) could be carried out in Babelomics (13–15). In terms of software, Babelomics has evolved by adopting increasingly efficient web technologies. Thus, from the plain HTML of the initial versions (2,14), Babelomics was re-engineered to use SOAP web services and Web 2.0 technology features, such as AJAX in the 2008 release (13). Later, in the 2010 release (15), the backend was rewritten in Java while an extensive use of JavaScript at the client side was made. The continuous adoption of new

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +34 963289680; Fax: +34 9632 9701; Email: jdopazo@cipf.es

Present addresses:

Luz Garcia-Alonso, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), European Molecular Biology Laboratory, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, UK.

Alicia Amadoz, Regulation of Gene Expression Laboratory, CIMA, Pamplona, Spain.

Rosa D. Hernansaiz-Ballesteros, Faculty of Life Sciences & Medicine, King's College London, London, UK.

© The Author(s) 2015. Published by Oxford University Press on behalf of Nucleic Acids Research.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



ORIGINAL ARTICLE

Whole-exome sequencing reveals ZNF408 as a new gene associated with autosomal recessive retinitis pigmentosa with vitreal alterations

Almudena Avila-Fernandez^{1,3,†}, Raquel Perez-Carro^{1,3,†}, Marta Corton^{1,3}, Maria Isabel Lopez-Molina², Laura Campello⁵, Alejandro Garanto^{6,7}, Laura Fernandez-Sanchez⁵, Lonneke Duijkers⁶, Miguel Angel Lopez-Martinez^{1,3}, Rosa Riveiro-Alvarez^{1,3}, Luciana Rodrigues Jacy Da Silva^{1,3,8}, Rocío Sanchez-Alcudia^{1,3}, Esther Martin-Garrido^{1,3}, Noelia Reyes^{1,3}, Francisco Garcia-Garcia^{9,4}, Joaquin Dopazo^{9,4,10}, Blanca Garcia-Sandoval², Rob W.J. Collin^{6,7}, Nicolas Cuenca⁵ and Carmen Ayuso^{1,3,*}

¹Department of Genetics, IIS-Fundacion Jimenez Diaz University Hospital (IIS-FJD, UAM), Madrid, Spain, ²Department of Ophthalmology, IIS-Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain, ³Centre for Biomedical Network Research on Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Madrid, Spain, ⁴Bioinformatics in Rare Diseases (BIER), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain, ⁵Department of Physiology, Genetics and Microbiology, University of Alicante, Alicante, Spain, ⁶Department of Human Genetics, ⁷Radboud Institute for Molecular Life Sciences (RIMLS), Radboud University Medical Center, Nijmegen 6525 GA, The Netherlands, ⁸Universidade de Mogi das Cruzes, São Paulo, Brazil, ⁹Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain and ¹⁰Functional Genomics Node (INB), Valencia, Spain

*To whom correspondence should be addressed at: University Hospital Fundación Jiménez Díaz, UAM (IIS-Fundacion Jimenez Diaz), Av. Reyes Católicos No 2. Madrid 28040, Spain. Tel: +34 609612728; Fax: +34 915504849; Email: cayuso@fjd.es

Abstract

Retinitis pigmentosa (RP) is a group of progressive inherited retinal dystrophies that cause visual impairment as a result of photoreceptor cell death. RP is heterogeneous, both clinically and genetically making difficult to establish precise genotype-phenotype correlations. In a Spanish family with autosomal recessive RP (arRP), homozygosity mapping and whole-exome sequencing led to the identification of a homozygous mutation (c.358_359delGT; p.Ala122Leufs*2) in the ZNF408 gene. A screening performed in 217 additional unrelated families revealed another homozygous mutation (c.1621C>T; p.Arg541Cys) in an isolated RP case. ZNF408 encodes a transcription factor that harbors 10 predicted C2H2-type fingers thought to be implicated in DNA binding. To elucidate the ZNF408 role in the retina and the pathogenesis of these mutations we have performed different functional studies. By immunohistochemical analysis in healthy human retina, we identified that ZNF408 is expressed in both cone and rod photoreceptors, in a specific type of amacrine and ganglion cells, and in retinal blood vessels. ZNF408 revealed a

[†] These authors contributed equally to this work.

Received: February 19, 2015. Revised and Accepted: April 13, 2015

© The Author 2015. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

RESEARCH ARTICLE

Open Access

BRCA1 Alternative splicing landscape in breast tissue samples

Atocha Romero^{1,2,4*}, Francisco García-García^{3,4}, Irene López-Perolio^{1,4}, Gorka Ruiz de Garibay⁴, José A García-Sáenz^{4,5}, Pilar Garre^{1,4}, Patricia Ayllón^{1,4}, Esperanza Benito^{4,6}, Joaquín Dopazo^{3,4,7,8}, Eduardo Díaz-Rubio^{1,4,5}, Trinidad Caldés^{1,4} and Miguel de la Hoya^{1,4*}

Abstract

Background: *BRCA1* is a key protein in cell network, involved in DNA repair pathways and cell cycle. Recently, the ENIGMA consortium has reported a high number of alternative splicing (AS) events at this locus in blood-derived samples. However, *BRCA1* splicing pattern in breast tissue samples is unknown. Here, we provide an accurate description of *BRCA1* splicing events distribution in breast tissue samples.

Methods: *BRCA1* splicing events were scanned in 70 breast tumor samples, 4 breast samples from healthy individuals and in 72 blood-derived samples by capillary electrophoresis (capillary EP). Molecular subtype was identified in all tumor samples. Splicing events were considered *predominant* if their relative expression level was at least the 10% of the full-length reference signal.

Results: 54 *BRCA1* AS events were identified, 27 of them were annotated as *predominant* in at least one sample. $\Delta 5q$, $\Delta 13$, $\Delta 9$, $\Delta 5$ and $\nabla 1aA$ were significantly more frequently annotated as *predominant* in breast tumor samples than in blood-derived samples. *Predominant* splicing events were, on average, more frequent in tumor samples than in normal breast tissue samples ($P = 0.010$). Similarly, *likely inactivating* splicing events (PTC-NMDs, Non-Coding, $\Delta 5$ and $\Delta 18$) were more frequently annotated as *predominant* in tumor than in normal breast samples ($P = 0.020$), whereas there were no significant differences for *other* splicing events (No-Fs) frequency distribution between tumor and normal breast samples ($P = 0.689$).

Conclusions: Our results complement recent findings by the ENIGMA consortium, demonstrating that *BRCA1* AS, despite its tremendous complexity, is similar in breast and blood samples, with no evidences for tissue specific AS events. Further on, we conclude that somatic inactivation of *BRCA1* through splicing mutations is, at best, a rare mechanism in breast carcinogenesis, albeit our data detects an excess of *likely inactivating* AS events in breast tumor samples.

Keywords: BRCA1, Splicing, Breast cancer

Background

Germ-line inactivating mutations in the breast cancer susceptibility gene *BRCA1* (OMIM#113705) confer a marked hereditary predisposition to breast and ovarian cancer (HBOC). Yet, the role of *BRCA1* as a driving gene in sporadic breast cancer is, at best, far from clear. Early studies identified a very low proportion of somatically acquired

BRCA1 inactivating mutations in sporadic breast cancer [1]. Recent efforts aimed at elucidating the cancer genome have confirmed this view. According to the COSMIC database (<http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>; last accessed 08/01/2015), *BRCA1* somatic mutations are very rare, regardless of the breast cancer subtype analyzed (0.61% of breast cancer samples overall, 0.44% of basal-like breast cancers). While the analysis of somatic mutations does not support a major role for *BRCA1* in sporadic breast carcinogenesis, other evidences suggest that altered transcriptional regulation, rather than

* Correspondence: atocha10@hotmail.com; mdhoya@hotmail.com

¹Molecular Oncology Laboratory, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos. Center affiliated to the Red Temática de Investigación Cooperativa (RD12/0036/006), Instituto Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, 28040 Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



Permanent Cardiac Sarcomere Changes in a Rabbit Model of Intrauterine Growth Restriction

Iratxe Torre¹, Anna González-Tendero¹, Patricia García-Cañadilla^{1,2}, Fátima Crispí¹, Francisco García-García^{3,4}, Bart Bijnens⁶, Igor Iruetagoiena¹, Joaquin Dopazo^{3,4,5}, Ivan Amat-Roldán¹, Eduard Gratacós^{1*}

1 BCNatal – Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine (Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Deu), IDIBAPS, University of Barcelona, and Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER), Barcelona, Spain, **2** Physense, Departament de Tecnologies de la Informació i les Comunicacions (DTIC), Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain, **3** Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain, **4** Functional Genomics Node, INB, CIPF, Valencia, Spain, **5** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), CIPF, Valencia, Spain, **6** ICREA, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain

Abstract

Background: Intrauterine growth restriction (IUGR) induces fetal cardiac remodelling and dysfunction, which persists postnatally and may explain the link between low birth weight and increased cardiovascular mortality in adulthood. However, the cellular and molecular bases for these changes are still not well understood. We tested the hypothesis that IUGR is associated with structural and functional gene expression changes in the fetal sarcomere cytoarchitecture, which remain present in adulthood.

Methods and Results: IUGR was induced in New Zealand pregnant rabbits by selective ligation of the utero-placental vessels. Fetal echocardiography demonstrated more globular hearts and signs of cardiac dysfunction in IUGR. Second harmonic generation microscopy (SHGM) showed shorter sarcomere length and shorter A-band and thick-thin filament interaction lengths, that were already present *in utero* and persisted at 70 postnatal days (adulthood). Sarcomeric M-band (GO: 0031430) functional term was over-represented in IUGR fetal hearts.

Conclusion: The results suggest that IUGR induces cardiac dysfunction and permanent changes on the sarcomere.

Citation: Torre I, González-Tendero A, García-Cañadilla P, Crispí F, García-García F, et al. (2014) Permanent Cardiac Sarcomere Changes in a Rabbit Model of Intrauterine Growth Restriction. PLoS ONE 9(11): e113067. doi:10.1371/journal.pone.0113067

Editor: Christopher Torrens, University of Southampton, United Kingdom

Received: May 21, 2014; **Accepted:** October 19, 2014; **Published:** November 17, 2014

Copyright: © 2014 Torre et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. The raw microarray data is deposited in the Gene Expression Omnibus database under accession number GSE37860. The rest of relevant data are within the paper.

Funding: This study was supported by grants from Ministerio de Economía y Competitividad PN de I+D+I 2008-2011 (ref. SAF2009_08815, SAF2012-37196, and BIO2011-27069); Instituto de Salud Carlos III (ref. PI11/00051, PI11/01709, PI12/00801) cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la Unión Europea "Una manera de hacer Europa"; Centro para el Desarrollo Técnico Industrial (ref. cvREM0D 2009-2012) apoyado por el Ministerio de Economía y Competitividad y Fondo de Inversión local para el empleo, Spain; The Cerebra Foundation for the Brain Injured Child (Carmarthen, Wales, UK); Obra Social "La Caixa" (Spain); Fundació Mutua Madrileña (Spain); Fundació Agrupació Mutua (Spain); AGAUR 2009 SGR grant n° 1099; and Red Temática de Investigación Cooperativa en cancer (ref. RD06/0020/1019). I.T. was supported by a post-doctoral fellowship from Carlos III Institute of Health, Spain (CD08/00176) during the time these studies were performed. P.G.C. acknowledges grant support to the Programa de Ayudas Predoctorales de Formación en Investigación en Salud del Instituto Carlos III, Spain (PI12/00362). A.G.T. was supported by an IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer) pre-doctoral fellowship. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: gratacos@clinic.ub.es

Introduction

Intrauterine growth restriction (IUGR) is a major cause of perinatal mortality and long term morbidity [1] affecting up to 7–10% of pregnancies. IUGR results in low birth weight, which has been epidemiologically associated with an increased risk of cardiovascular disease in adulthood [2]. This association is thought to be mediated through fetal cardiovascular programming. Fetuses with IUGR suffer from chronic oxygen and nutrients restriction [3], which triggers an adaptive hemodynamic cardiovascular adaptation [4,5] associated with *in utero* volume and pressure overload [6]. Consequently, IUGR fetuses and newborns show signs of cardiovascular remodelling and dysfunction, including reduced annular peak velocities [7] and increased carotid intima-media thickness [8]. These fetal changes persist postnatally, as shown in human children [9] and in adult animal models [10,11].

Although the effects of IUGR on cardiac organ remodelling have been characterized, the features of cardiac fetal programming at subcellular scale are poorly documented. Identifying cellular and molecular pathways involved in the fetal cardiac programming may provide a better understanding into the pathogenesis of the disease and could be an opportunity to design therapeutic interventions reducing the burden of cardiovascular disease from early life.

The sarcomere is the basic functional unit of the cardiac contractile machinery. Changes in sarcomere structure and its key proteins have been observed in experimental models of cardiac dysfunction and failure [12–14]. In a previous study, we demonstrated that chronic pre-natal hypoxia induced permanent post-natal changes in the content and isoforms of sarcomeric proteins, including titin and myosin [10]. Interestingly, in another recent study in human hearts, we have demonstrated that severe



The activation of the Sox2 RR2 pluripotency transcriptional reporter in human breast cancer cell lines is dynamic and labels cells with higher tumorigenic potential

Juan Manuel Iglesias^{1,2}, Olatz Leis^{1,3}, Estibaliz Pérez Ruiz¹, Juan Gumuzio Barrie^{1,3}, Francisco Garcia-Garcia^{4,5}, Ariane Aduriz¹, Izaskun Beloqui¹, Susana Hernandez-Garcia⁶, Maria Paz Lopez-Mato¹, Joaquin Dopazo^{4,5,7}, Atanasio Pandiella⁸, Javier A. Menendez^{8,9} and Angel Garcia Martin^{1,3*}

¹ Regulation of Cell Growth Laboratory, Fundación Inbiomed, San Sebastian, Spain

² Synpromics Ltd, Edinburgh, UK

³ StemTek Therapeutics, Bilbao, Spain

⁴ Computational Genomics Institute, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain

⁵ Functional Genomics Node, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Spanish National Institute of Bioinformatics (INB), Valencia, Spain

⁶ Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Salamanca, Spain

⁷ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

⁸ Translational Research Laboratory, Catalan Institute of Oncology (ICO), Girona, Spain

⁹ Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain

Edited by:

Pilar Blancafort, The University of Western Australia, Australia

Reviewed by:

Deborah Stroke, University of Bern, Switzerland

Daniel Christian Hoessli, International Center for Chemical and Biological Sciences, Switzerland

*Correspondence:

Angel Garcia Martin, StemTek Therapeutics, Rodríguez Arias 23 3^o dpto. 2-3, Bilbao 48011, Spain
e-mail: agmartin@stemtektherapeutics.com

The striking similarity displayed at the mechanistic level between tumorigenesis and the generation of induced pluripotent stem cells and the fact that genes and pathways relevant for embryonic development are reactivated during tumor progression highlights the link between pluripotency and cancer. Based on these observations, we tested whether it is possible to use a pluripotency-associated transcriptional reporter, whose activation is driven by the SRR2 enhancer from the Sox2 gene promoter (named S4+ reporter), to isolate cancer stem cells (CSCs) from breast cancer cell lines. The S4+ pluripotency transcriptional reporter allows the isolation of cells with enhanced tumorigenic potential and its activation was switched on and off in the cell lines studied, reflecting a plastic cellular process. Microarray analysis comparing the populations in which the reporter construct is active versus inactive showed that positive cells expressed higher mRNA levels of cytokines (IL-8, IL-6, TNF) and genes (such as ATF3, SNAI2, and KLF6) previously related with the CSC phenotype in breast cancer.

Keywords: Sox2, breast cancer stem cell, pluripotency, reporter, EMT

INTRODUCTION

Cancer stem cells (CSCs) play a central role in tumor progression and recurrence, but our knowledge of their biology and origin is still limited. The lack of good CSC markers in solid tumors could explain our limited understanding of its biology and hampers the development of more efficient chemotherapy treatments. In breast cancer, fluorescent substrates (like Aldefluor), DNA dyes (such as Hoechst 33342 or Rhodamine 123 for the isolation of the side population) or different combinations of surface markers (CD24, CD44, CD133, CD49f, CD29, CD90, CD14) can be used to isolate little overlapping cell populations displaying enhanced tumor-initiating potential. To better understand the origin and dynamics of breast CSCs and to be able to use this knowledge to develop novel therapeutic approaches, new isolation methods and/or more specific combinations of markers are needed.

Cancer and developmental biology scientists realized over a century ago that genes and pathways relevant to cancer overlap with fetal development as reflected in the reactivation of embryonic genes during tumor progression. Consequently, the question was raised of whether tumors could arise from transformation of tissue stem cells or “retro-differentiation” of more differentiated

cells (1). Nearly 40 years later, these ideas and questions are still hot spots in cancer research. The “retro-differentiation” concept can be now translated as cellular plasticity, a process by which non-stem differentiated cells can spontaneously acquire stem cell-like characteristics (2). This phenomenon has important implications for cancer therapy and a big impact on our current view of the CSC hypothesis. The CSC model holds that tumors are organized in a cellular hierarchy in which CSCs are the only cells with unlimited proliferation potential and responsible for tumor growth and propagation. Originally, the CSC hypothesis was a linear model with the CSC on the top of the hierarchy and the more differentiated cells on the bottom, but the concept of cellular plasticity and experimental observations are challenging this model (3).

It is striking that the similarity observed at the mechanistic level between tumorigenesis and the generation of induced pluripotent stem (iPS) cells from fibroblasts as described by Takahashi and Yamanaka (4). The production of these iPS cells required the overexpression of four transcription factors, Oct4, Sox2, Klf4, and c-Myc, although Klf4 and c-Myc can be replaced by Lin28 and Nanog (5) and may even be dispensable. The efficiency of this reprogramming process is extremely low and remains so far an *in vitro*

A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications

Alejandro Alemán^{1,2}, Francisco Garcia-Garcia¹, Ignacio Medina¹ and Joaquín Dopazo^{1,2,3,*}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, 46012, Spain,

²Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, 46012, Spain and

³Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, 46012, Spain

Received March 1, 2014; Revised May 01, 2014; Accepted May 13, 2014

ABSTRACT

Disease targeted sequencing is gaining importance as a powerful and cost-effective application of high throughput sequencing technologies to the diagnosis. However, the lack of proper tools to process the data hinders its extensive adoption. Here we present TEAM, an intuitive and easy-to-use web tool that fills the gap between the predicted mutations and the final diagnostic in targeted enrichment sequencing analysis. The tool searches for known diagnostic mutations, corresponding to a disease panel, among the predicted patient's variants. Diagnostic variants for the disease are taken from four databases of disease-related variants (HGMD-public, HUMSAVAR, ClinVar and COSMIC.) If no primary diagnostic variant is found, then a list of secondary findings that can help to establish a diagnosis is produced. TEAM also provides with an interface for the definition of and customization of panels, by means of which, genes and mutations can be added or discarded to adjust panel definitions. TEAM is freely available at: <http://team.babelomics.org>.

INTRODUCTION

Precision medicine relies on the transition from conventional to molecular biomarker-based diagnostics for treatment decisions. The recent development of the new generation of sequencing technologies makes rapid and economical genome sequencing possible and, consequently accelerates the ratio of biomarker discovery. However, although exome- and genome-sequencing are increasingly affordable for research, disease-targeted testing presents a number of advantages that makes it an invaluable tool in the diagnosis

evaluation (1). Actually, the American College of Medical Genetics and Genomics recommends that exome or genome sequencing approaches should only be applied to those cases in which disease-targeted testing is unlikely to return a positive result in a timely and cost-effective manner or is directly negative. Along these lines, a few months ago the first Food and Drug Administration (FDA) authorization for next-generation sequencer for clinical applications was granted (2). Looking for known diagnostic variants in known disease genes optimizes the resources in a clinical context which drastically reduces the risk of occurrence of unsolicited, incidental findings (3), especially when these are not actionable (which is often the case) (4). Multiplexing assays with panels of disease genes allows high precision diagnostic of cancer subtypes or hereditary diseases at quite affordable prices.

To our knowledge, despite the increasing use of this type of diagnostic tools (see <http://www.genetests.org>), there are no open bioinformatic tools available to deal with the results of such tests (beyond the conventional, general-purpose commercial software provided by the instrument manufacturers). Here we present Targeted Enrichment Analysis and Management (TEAM), a web-based solution for the definition, analysis and management of panels of genes for targeted enrichment sequencing for diagnostic purposes. TEAM allows users to define their own panels of genes and use them for diagnostic in an intuitive and easy-to-use environment. Moreover, despite TEAM being a web application, the entire patient's sequencing information is managed locally thus avoiding any problem of data privacy or confidentiality.

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +34 96 328 96 80; Fax: +34 96 328 97 01; Email: jdopazo@cipf.es

Present address:

Ignacio Medina, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), European Molecular Biology Laboratory, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge CB10 1SD, UK.

© The Author(s) 2014. Published by Oxford University Press on behalf of Nucleic Acids Research.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

A web-based interactive framework to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole-exome sequencing studies

Alejandro Alemán^{1,2}, Francisco Garcia-Garcia¹, Francisco Salavert^{1,2}, Ignacio Medina¹ and Joaquín Dopazo^{1,2,3,*}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia 46012, Spain,

²Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia 46010, Spain and

³Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia 46012, Spain

Received February 22, 2014; Revised April 27, 2014; Accepted April 28, 2014

ABSTRACT

Whole-exome sequencing has become a fundamental tool for the discovery of disease-related genes of familial diseases and the identification of somatic driver variants in cancer. However, finding the causal mutation among the enormous background of individual variability in a small number of samples is still a big challenge. Here we describe a web-based tool, BIERapp, which efficiently helps in the identification of causative variants in family and sporadic genetic diseases. The program reads lists of predicted variants (nucleotide substitutions and indels) in affected individuals or tumor samples and controls. In family studies, different modes of inheritance can easily be defined to filter out variants that do not segregate with the disease along the family. Moreover, BIERapp integrates additional information such as allelic frequencies in the general population and the most popular damaging scores to further narrow down the number of putative variants in successive filtering steps. BIERapp provides an interactive and user-friendly interface that implements the filtering strategy used in the context of a large-scale genomic project carried out by the Spanish Network for Research in Rare Diseases (CIBERER) in which more than 800 exomes have been analyzed. BIERapp is freely available at: <http://bierapp.babelomics.org/>

INTRODUCTION

Recent advances in high-throughput sequencing technologies have made it possible to sequence whole genomes or

exomes at unprecedented speeds and low costs. In particular, targeted sequencing of exomes has been extensively and successfully used to discover disease genes in Mendelian disorders (1,2) or in cancer (3,4). However, with more than 30 000 variants found per exome (1), finding disease-causing genes is a cumbersome, time-consuming task that often requires intensive human intervention (5).

In spite of the obvious need for tools that facilitate the gene prioritization process, there are no many open solutions currently available (6). Most of the available tools cover the primary analysis (QC, alignment and variant calling) (7–9) that ends up in a list of variants found in sequencing experiments (VCF file) that can be annotated with different programs, such as VARIANT (10), ANNOVAR (11), etc.

In the case of inherited diseases or *de novo* syndromes, the availability of sequencing data of parents, siblings or close relatives can significantly help in the process of finding candidate disease genes. Actually, more sophisticated tools can use such information to help in the detection of disease-causing variants segregating along family pedigrees (12,13) or somatic mutations in cancer (14). These tools increase the precision of the calling process but lack, in some cases, user-friendliness and fail to provide other filtering steps. The only tool that enables more filtering steps, KGGSeq (15), is a command line application.

BIERapp fills the gap that leads from the list of predicted variants (VCF file) to the final candidate disease-gene list by providing an interactive, web-based, easy-to-use framework. The tool allows for the consecutive application of filters that include segregation in familial cases (with different inheritance modes that can be easily defined), allelic frequencies in the general population, mutational consequences and other that narrow down the number of putative variants to a small number of promising candidate variants.

* To whom correspondence should be addressed. Tel: +34 963 289 680; Fax: +34 963 288 701; Email: jdopazo@cipf.es

Present address:

Ignacio Medina, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), European Molecular Biology Laboratory, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge CB10 1SD, UK.

© The Author(s) 2014. Published by Oxford University Press on behalf of Nucleic Acids Research.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

RESEARCH PAPER

Programmed cell death activated by Rose Bengal in *Arabidopsis thaliana* cell suspension cultures requires functional chloroplasts

Jorge Gutiérrez^{1,2*}, Sergio González-Pérez^{1,*}, Francisco García-García³, Cara T. Daly^{4,5}, Óscar Lorenzo⁶, José L. Revuelta⁷, Paul F. McCabe⁵ and Juan B. Arellano^{1,†}

¹ Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (IRNASA-CSIC), Cordel de merinas 52, 37008 Salamanca, Spain

² Department of Nutritional Sciences, School of Biosciences and Medicine, Faculty of Health and Medical Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK

³ Functional Genomics Node, INB, Computational Medicine, Prince Felipe Research Centre, Av. Autopista del Saler 16, Camino de las Moreras, 46012 Valencia, Spain

⁴ School of Science, Department of Chemical and Life Sciences, Waterford Institute of Technology, Cork Road, Waterford, Ireland

⁵ School of Biology and Environmental Science, University College Dublin, Belfield, Dublin 4, Ireland

⁶ Departamento de Fisiología Vegetal, Centro Hispano-Luso de Investigaciones Agrarias, Facultad de Biología, Universidad de Salamanca, C/ Río Duero 12, 37185 Salamanca, Spain

⁷ Departamento de Microbiología y Genética, Universidad de Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, E-37007 Salamanca, Spain

* These authors contributed equally to this work.

† To whom correspondence should be addressed. E-mail: juan.arellano@irnasa.csic.es

Received 24 January 2014; Revised 25 February 2014; Accepted 12 March 2014

Abstract

Light-grown *Arabidopsis thaliana* cell suspension culture (ACSC) were subjected to mild photooxidative damage with Rose Bengal (RB) with the aim of gaining a better understanding of singlet oxygen-mediated defence responses in plants. Additionally, ACSC were treated with H₂O₂ at concentrations that induced comparable levels of protein oxidation damage. Under low to medium light conditions, both RB and H₂O₂ treatments activated transcriptional defence responses and inhibited photosynthetic activity, but they differed in that programmed cell death (PCD) was only observed in cells treated with RB. When dark-grown ACSC were subjected to RB in the light, PCD was suppressed, indicating that the singlet oxygen-mediated signalling pathway in ACSC requires functional chloroplasts. Analysis of up-regulated transcripts in light-grown ACSC, treated with RB in the light, showed that both singlet oxygen-responsive transcripts and transcripts with a key role in hormone-activated PCD (i.e. ethylene and jasmonic acid) were present. A co-regulation analysis proved that ACSC treated with RB exhibited higher correlation with the conditional fluorescence (*flu*) mutant than with other singlet oxygen-producing mutants or wild-type plants subjected to high light. However, there was no evidence for the up-regulation of *EDS1*, suggesting that activation of PCD was not associated with the EXECUTER- and EDS1-dependent signalling pathway described in the *flu* mutant. Indigo Carmine and Methylene Violet, two photosensitizers unable to enter chloroplasts, did not activate transcriptional defence responses in ACSC; however, whether this was due to their location or to their inherently low singlet oxygen quantum efficiencies was not determined.

Key words: *Arabidopsis* cell cultures, photosensitizers, programmed cell death, reactive oxygen species, Rose Bengal, singlet oxygen, transcriptional defence responses.

Abbreviations: ACSC, *Arabidopsis thaliana* cell suspension cultures; Chl, chlorophyll; DAB, 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride; DNPH, 2,4-dinitrophenylhydrazine; ET, ethylene; EX, EXECUTER; FDA, fluorescein diacetate; HL, high light; IC, indigo carmine; JA, jasmonic acid; LL, low light; MV, Methylene Violet; OPDA, 12-oxyphytyldienol acid; PCD, programmed cell death; Pchl_{id}, protochlorophyllide; RB, Rose Bengal; ROS, reactive oxygen species; SA, salicylic acid.

© The Author 2014. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Experimental Biology.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Capturing the biological impact of *CDKN2A* and *MC1R* genes as an early predisposing event in melanoma and non melanoma skin cancer.

Joan Anton Puig-Butille^{1,2}, María José Escámez^{3,4,5}, Francisco Garcia-Garcia^{6,7}, Gemma Tell-Martí¹, Àngels Fabra⁸, Lucía Martínez-Santamaría^{3,4,5}, Celia Badenas^{1,2}, Paula Aguilera^{1,2}, Marta Pevida^{5,9}, Joaquín Dopazo^{6,7,10}, Marcela del Río^{3,4,5}, Susana Puig^{1,2}

¹ Melanoma Unit, Hospital Clínic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer), Barcelona, Spain

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain.

³ Regenerative Medicine Unit. Epithelial Biomedicine Division. Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), Madrid, Spain.

⁴ Department of Bioengineering. Universidad Carlos III (UC3M), Madrid, Spain.

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain

⁶ Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, CIPF Valencia, Spain

⁷ Department of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

⁸ Biological Clues of the Invasive and Metastatic Phenotype Group. Molecular Oncology Lab, IDIBELL, Barcelona, Spain

⁹ Tissue Engineering Unit. Centro Comunitario de Sangre y Tejidos del Principado de Asturias (CCST), Oviedo, Spain

¹⁰ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain.

Correspondence to: Susana Puig, email: suspuig@gmail.com

Keywords: Familial Melanoma, *CDKN2A*, *MC1R*, gene expression, p16, mutations

Received: September 25, 2013 Accepted: December 16, 2013 Published: December 16, 2013

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ABSTRACT:

Germline mutations in *CDKN2A* and/or red hair color variants in *MC1R* genes are associated with an increased susceptibility to develop cutaneous melanoma or non melanoma skin cancer.

We studied the impact of the *CDKN2A* germline mutation p.G101W and *MC1R* variants on gene expression and transcription profiles associated with skin cancer. To this end we set-up primary skin cell co-cultures from siblings of melanoma prone-families that were later analyzed using the expression array approach.

As a result, we found that 1535 transcripts were deregulated in *CDKN2A* mutated cells, with over-expression of immunity-related genes (*HLA-DPB1*, *CLEC2B*, *IFI44*, *IFI44L*, *IFI27*, *IFIT1*, *IFIT2*, *SP110* and *IFNK*) and down-regulation of genes playing a role in the Notch signaling pathway. 3570 transcripts were deregulated in *MC1R* variant carriers. In particular, genes related to oxidative stress and DNA damage pathways were up-regulated as well as genes associated with neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer and Huntington.

Finally, we observed that the expression signatures identified in phenotypically normal cells carrying *CDKN2A* mutations or *MC1R* variants are maintained in skin cancer tumors (melanoma and squamous cell carcinoma). These results indicate that transcriptome deregulation represents an early event critical for skin cancer development.

Intrauterine growth restriction is associated with cardiac ultrastructural and gene expression changes related to the energetic metabolism in a rabbit model

Anna Gonzalez-Tendero,¹ Iratxe Torre,^{1,2} Patricia Garcia-Canadilla,^{1,3} Fátima Crispi,^{1,2,4} Francisco García-García,^{5,6,7} Joaquín Dopazo,^{5,6,7} Bart Bijlens,³ and Eduard Gratacós^{1,2,4}

¹Fetal and Perinatal Medicine Research Group, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Hospital Clinic-University of Barcelona, Barcelona, Spain; ³ICREA-PhySense, N-RAS, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain; ⁴Department of Maternal-Fetal Medicine, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Barcelona, Spain; ⁵Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain; ⁶Functional Genomics Node, INB, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain; and ⁷Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

Submitted 3 July 2013; accepted in final form 28 September 2013

Gonzalez-Tendero A, Torre I, Garcia-Canadilla P, Crispi F, García-García F, Dopazo J, Bijlens B, Gratacós E. Intrauterine growth restriction is associated with cardiac ultrastructural and gene expression changes related to the energetic metabolism in a rabbit model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 305: H1752–H1760, 2013. First published October 4, 2013; doi:10.1152/ajpheart.00514.2013.— Intrauterine growth restriction (IUGR) affects 7–10% of pregnancies and is associated with cardiovascular remodeling and dysfunction, which persists into adulthood. The underlying subcellular remodeling and cardiovascular programming events are still poorly documented. Cardiac muscle is central in the fetal adaptive mechanism to IUGR given its high energetic demands. The energetic homeostasis depends on the correct interaction of several molecular pathways and the adequate arrangement of intracellular energetic units (ICEUs), where mitochondria interact with the contractile machinery and the main cardiac ATPases to enable a quick and efficient energy transfer. We studied subcellular cardiac adaptations to IUGR in an experimental rabbit model. We evaluated the ultrastructure of ICEUs with transmission electron microscopy and observed an altered spatial arrangement in IUGR, with significant increases in cytosolic space between mitochondria and myofibrils. A global decrease of mitochondrial density was also observed. In addition, we conducted a global gene expression profile by advanced bioinformatics tools to assess the expression of genes involved in the cardiomyocyte energetic metabolism and identified four gene modules with a coordinated over-representation in IUGR: oxygen homeostasis (GO: 0032364), mitochondrial respiratory chain complex I (GO:0005747), oxidative phosphorylation (GO: 0006119), and NADH dehydrogenase activity (GO:0003954). These findings might contribute to changes in energetic homeostasis in IUGR. The potential persistence and role of these changes in long-term cardiovascular programming deserves further investigation.

cardiomyocyte intracellular organization; energetic metabolism; fetal cardiac programming; intracellular energetic units; intrauterine growth restriction

INTRAUERINE GROWTH RESTRICTION (IUGR), due to placental insufficiency, affects up to 7–10% of pregnancies and is a major cause of perinatal mortality and long-term morbidity (1). Low birth weight, most likely due to IUGR, is strongly associated with increased risk of cardiovascular mortality in adulthood (7). This association is thought to be mediated through fetal cardiovascular programming. IUGR fetuses suffer from a

chronic restriction of oxygen and nutrients (47), which triggers the initiation of a variety of adaptive structural (12, 14, 46, 51) and metabolic responses (25) due to a pressure/volume overload and, subsequently, with the objective of providing a more efficient myocardial performance. As a consequence, IUGR fetuses and newborns show signs of cardiovascular remodeling and altered function (21, 13, 14).

The effect of hypoxia and nutrient restriction during pregnancy in cardiac development and function has been previously studied, demonstrating the association of IUGR to a cardiac remodeling. Maternal hypoxia has been related to changes in cardiac structure and function (37, 38, 49), increased cardiac collagen content (50), and changes in cardiomyocyte proliferation and apoptosis (6, 28) and to long-term effects increasing cardiac susceptibility to ischemia-reperfusion injury by causing changes on myocardial energetic metabolism (39, 55). However, the underlying events of cardiac remodeling in IUGR at subcellular scale still remain poorly understood. The heart is an organ with high-energy requirements in the form of ATP to ensure proper functioning (29). Efficient energetic homeostasis depends on the correct arrangement of subcellular organelles. A close spatial interaction between mitochondria and the sarcomere contractile filaments is essential to ensure adequate and quick transportation of ATP. This is reached by the intracellular energetic units (ICEUs), which are structural and functional units, consisting of mitochondria located at the level of the sarcomeres between Z-lines interacting with surrounding myofibrils, sarcoplasmic reticulum, cytoskeleton, and cytoplasmic enzymes, that promote an endogenous cycling of adenine nucleotides between mitochondria and ATPases (40, 44, 45). Alterations in ICEUs arrangement together with an impaired local energetic regulation of the main cardiac ATPases have been described in cardiac pathophysiological processes (24). In addition, cardiomyocyte energetic homeostasis is regulated by a complex interaction of molecular pathways, mainly involving energy production through oxidative phosphorylation in the mitochondria (48). It has been widely described that disruption of mitochondrial oxidative phosphorylation plays a critical role in the development of heart failure (26, 35, 52). The oxidative phosphorylation takes place in the mitochondrial electron transport chain. It is composed of five complexes; in the complex I the enzyme NADH dehydrogenase catalyzes the reaction (2). Deficiencies in complex I

Address for reprint requests and other correspondence: E. Gratacós, Dept. of Maternal-Fetal Medicine, ICGON, Hospital Clinic, Sabino de Arana, 1 08028 Barcelona, Spain (e-mail: gratacos@clinic.ub.es).

Mammosphere Formation in Breast Carcinoma Cell Lines Depends upon Expression of E-cadherin

Juan Manuel Iglesias¹, Izaskun Beloqui¹, Francisco Garcia-Garcia^{2,3}, Olatz Leis¹, Alejandro Vazquez-Martin^{4,5}, Arrate Egulara¹, Silvia Cufi^{4,5}, Andres Pavon¹, Javier A. Menendez^{4,5}, Joaquin Dopazo^{2,3,6}, Angel G. Martin¹

1 Regulation of Cell Growth Laboratory, Fundacion Inbiomed, San Sebastián, Gipuzkoa, Spain, **2** Computational Genomics Institute, Centro de Investigación Principe Felipe (CIPF), Valencia, Spain, **3** Functional Genomics Node, INB, CIPF, Valencia, Spain, **4** Translational Research Laboratory, Catalan Institute of Oncology (ICO), Girona, Spain, **5** Girona Biomedical Research Institute (IDIBGI), Girona, Spain, **6** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

Abstract

Tumors are heterogeneous at the cellular level where the ability to maintain tumor growth resides in discrete cell populations. Floating sphere-forming assays are broadly used to test stem cell activity in tissues, tumors and cell lines. Spheroids are originated from a small population of cells with stem cell features able to grow in suspension culture and behaving as tumorigenic in mice. We tested the ability of eleven common breast cancer cell lines representing the major breast cancer subtypes to grow as mammospheres, measuring the ability to maintain cell viability upon serial non-adherent passage. Only MCF7, T47D, BT474, MDA-MB-436 and JIMT1 were successfully propagated as long-term mammosphere cultures, measured as the increase in the number of viable cells upon serial non-adherent passages. Other cell lines tested (SKBR3, MDA-MB-231, MDA-MB-468 and MDA-MB-435) formed cell clumps that can be disaggregated mechanically, but cell viability drops dramatically on their second passage. HCC1937 and HCC1569 cells formed typical mammospheres, although they could not be propagated as long-term mammosphere cultures. All the sphere forming lines but MDA-MB-436 express E-cadherin on their surface. Knock down of E-cadherin expression in MCF-7 cells abrogated its ability to grow as mammospheres, while re-expression of E-cadherin in SKBR3 cells allow them to form mammospheres. Therefore, the mammosphere assay is suitable to reveal stem like features in breast cancer cell lines that express E-cadherin.

Citation: Manuel Iglesias J, Beloqui I, Garcia-Garcia F, Leis O, Vazquez-Martin A, et al. (2013) Mammosphere Formation in Breast Carcinoma Cell Lines Depends upon Expression of E-cadherin. PLoS ONE 8(10): e77281. doi:10.1371/journal.pone.0077281

Editor: Noriko Gotoh, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Japan

Received May 22, 2013; Accepted August 30, 2013; Published October 4, 2013

Copyright: © 2013 Iglesias et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The Regulation of Cell Growth Laboratory is supported by grants from Obra Social Kutxa, Fundación Médica Mutua Madrileña, Gobierno Vasco (Saiotek program and Consejería de Educación PI2010-25) and Instituto de Salud Carlos III Acción Estratégica en Salud (PI2010-01035). This work is partly supported by grant BIO2011-27069, MICINN and PROMETEO/2010/001 from the GVA-FEDER to J. Dopazo. Alejandro Vazquez-Martin received the Sara Borrell post-doctoral contract (CD08/00283, Ministerio de Sanidad y Consumo, Fondo de Investigación Sanitaria [FIS], Spain). Silvia Cufi received a Research Fellowship (Formación de Personal Investigador [FPI]; SAF2009-11578) from the Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, Spain). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: kelfox@me.com

Introduction

The cancer stem cell model of tumor growth gives us a framework to explain the intra-tumor heterogeneity observed in tumors and is supported by the fact that only a specific subset of cancer cells within the original tumor are able to propagate tumor growth, when transplanted into immunosuppressed mice, resembling the heterogeneity displayed by the original tumor [1]. In many ways cancer stem cells (CSCs) are similar to normal stem cells: both types of cells share the self-renewal ability and they are able to generate differentiated descendants. CSCs are likely responsible for tumor growth, metastatic expansion of the tumor and relapse after surgery or

chemotherapy. Despite their role as central players in cancer biology, our knowledge about their biology and origin is still very limited. CSCs may arise from normal tissue stem cells harboring transforming mutations or from more differentiated cells that during tumor progression acquire stem cell traits [2]. Breast cancer cells with a CD44⁺/CD24^{low} surface phenotype were found to have tumor-initiating properties with stem-cell like features and invasive ability [3], however it is unclear whether their presence in a tumor has clinical implications [4]. Furthermore, CD44⁺/CD24^{low} cells are more frequent in basal breast tumors (and particularly high in BRCA1 mutated tumors) suggesting that the cancer stem cells are not restricted to those markers [5]. Although there is no definitive consensus on the

Letter to the Editor

- 20 Dasgupta B, Milbrandt J. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 7217–7222.
 21 Puissant A, Robert G, Fenouille N *et al.* *Cancer Res* 2010; **70**: 1042–1052.
 22 Puissant A, Auberger P. *Autophagy* 2010; **6**: 655–657.

- 23 Aymard E, Barruche V, Naves T *et al.* *Exp Dermatol* 2011; **20**: 263–268.
 24 Kang H T, Lee K B, Kim S Y *et al.* *PLoS ONE* 2011; **6**: e23367.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:
 Appendix S1. Materials and methods.
 Appendix S2. Figures.

DOI: 10.1111/exd.12177

www.wileyonlinelibrary.com/journal/EXD

Letter to the Editor

Role of *CPI-17* in restoring skin homeostasis in cutaneous field of cancerization: effects of topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters

Joan Anton Puig-Butillé^{1,2}, Josep Malvehy^{2,3}, Miriam Potrony^{1,2}, Carles Trullas⁴, Francisco Garcia-García^{5,6}, Joaquin Dopazo^{5,6,7} and Susana Puig^{2,3}

¹Melanoma Unit, Biochemistry and Molecular Genetics Service, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain; ²CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain; ³Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain; ⁴ISDIN, Barcelona, Spain; ⁵Department of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain; ⁶Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, CIPF, Valencia, Spain; ⁷CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

Correspondence: Susana Puig, MD, Consultant, Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clinic Barcelona, Villarroel 170. 08036 Barcelona, Spain, Tel.: +34-93-2275400 ext 2893, Fax: +34-93-2275438, e-mails: suspuig@gmail.com; spuig@clinic.ub.es

Abstract: Cutaneous field of cancerization (CFC) is caused in part by the carcinogenic effect of the cyclobutane pyrimidine dimers CPD and 6-4 photoproducts (6-4PPs). Photoreactivation is carried out by photolyases which specifically recognize and repair both photoproducts. The study evaluates the molecular effects of topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters on the precancerous field in AK from seven patients. Skin improvement after treatment was confirmed in all patients by histopathological and molecular assessment. A gene set analysis showed that skin recovery was associated with biological processes involved in tissue

homeostasis and cell maintenance. The CFC response was associated with over-expression of the *CPI-17* gene, and a dependence on the initial expression level was observed ($P = 0.001$). Low *CPI-17* levels were directly associated with pro-inflammatory genes such as *TNF* ($P = 0.012$) and *IL-1B* ($P = 0.07$). Our results suggest a role for *CPI-17* in restoring skin homeostasis in CFC lesions.

Key words: actinic keratoses – *CPI-17* – cutaneous field of cancerization – expression array – *PPPIR14A*

Accepted for publication 20 May 2013

Background

Cutaneous field of cancerization (CFC) is associated with genomic alterations due to the carcinogenic effect of sun exposure (1) and comprises actinic keratoses (AKs) and squamous cell carcinomas (SCCs) (2). UV radiation, particularly UVB, promotes the production of cyclobutane pyrimidine dimers (CPDs) and 6-4 photoproducts (6-4PPs) which subsequently interfere with biological processes that are critical for cell viability (3). The nucleotide excision repair (NER) system is employed by mammal cells to remove UV-induced DNA damage (4). However, whereas 6-4PPs are efficiently recognized and removed by the NER system, CPDs recognition and removal is poor (5,6). Many organisms have an additional repair mechanism named photoreactivation, which is carried out by photolyases which specifically recognize and repair either CPDs or 6-4PPs (7). The potential of DNA photolyases in skin cancer prevention has been increasingly recognized. Beneficial effects after transferring a CPD photolyase into mammals have been obtained in transgenic mice (8). Transgenic expression of

photolyases showed a 40% increase in CPD lesion repair, improved resistance against UV-induced effects suppressing the formation of skin carcinomas. Furthermore, topical application of liposome formulations with CPD photolyases onto human skin provides protection against UVB-induced damage (9).

Questions addressed

We explored the molecular effects of topical application of Eryfotona[®] AK-NMSC (Eryf-AK; ISDIN, Barcelona, Spain), a film-forming medical device containing Repairsomes[®] (photolyase in liposomes and UV filters), in patients with CFC.

Experimental design

For experimental design and procedures see Data S1.

Results

Three of seven patients with CFC (AK Pretreatment biopsies) presented a complete histological clearance, one patient presented histological clearance in more than 80% of the sample, and three additional cases presented partial histological improvement associated with inflammation. Based upon the histopathology

Grape antioxidant dietary fiber inhibits intestinal polyposis in *Apc^{Min/+}* mice: relation to cell cycle and immune response

Susana Sánchez-Tena^{1,2}, Daneida Lizárraga¹,
Anibal Miranda^{1,2}, Maria P. Vinardell¹, Francisco
García-García^{3,4,5}, Joaquín Dopazo^{3,6,7}, Josep L. Torres⁸,
Fulgencio Saura-Calixto⁹, Gabriel Capellà¹⁰ and
Marta Cascante^{1,2,3*}

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, IBUB, Faculty of Biology, Universitat de Barcelona and Unit Associated with CSIC, 08028 Barcelona, Spain, ²Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), 08036 Barcelona, Spain, ³Department of Health Risk Analysis and Toxicology, Maastricht University, 6200 Maastricht, The Netherlands, ⁴Department de Fisiologia, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, 08028 Barcelona, Spain, ⁵Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics and ⁶Department of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, E46013 Valencia, Spain, ⁷CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), E46013 Valencia, Spain, ⁸Institute for Advanced Chemistry of Catalonia (IQAC-CSIC), 08034 Barcelona, Spain, ⁹Department of Metabolism and Nutrition, Institute of Food Science and Technology and Nutrition (ICTAN-CSIC), 28040 Madrid, Spain and ¹⁰Translational Research Laboratory, IDIBELL-Catalan Institute of Oncology, E08908 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

*To whom correspondence should be addressed. Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biology, Universitat de Barcelona, Àvinguda Diagonal 643, 08028 Barcelona, Spain. Tel: +34 934021593; Fax: +34 934021559; Email: martacascante@ub.edu

Epidemiological and experimental studies suggest that fiber and phenolic compounds might have a protective effect on the development of colon cancer in humans. Accordingly, we assessed the chemopreventive efficacy and associated mechanisms of action of a lyophilized red grape pomace containing proanthocyanidin (PA)-rich dietary fiber [grape antioxidant dietary fiber (GADF)] on spontaneous intestinal tumorigenesis in the *Apc^{Min/+}* mouse model. Mice were fed a standard diet (control group) or a 1% (w/w) GADF-supplemented diet (GADF group) for 6 weeks. GADF supplementation greatly reduced intestinal tumorigenesis, significantly decreasing the total number of polyps by 76%. Moreover, size distribution analysis showed a considerable reduction in all polyp size categories [diameter <1 mm (65%), 1–2 mm (67%) and >2 mm (87%)]. In terms of polyp formation in the proximal, middle and distal portions of the small intestine, a decrease of 76, 81 and 73% was observed, respectively. Putative molecular mechanisms underlying the inhibition of intestinal tumorigenesis were investigated by comparison of microarray expression profiles of GADF-treated and non-treated mice. We observed that the effects of GADF are mainly associated with the induction of a G₁ cell cycle arrest and the downregulation of genes related to the immune response and inflammation. Our findings show for the first time the efficacy and associated mechanisms of action of GADF against intestinal tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice, suggesting its potential for the prevention of colorectal cancer.

Introduction

Most grape dietary fiber and phenolics accumulate in the fruit skins, seed and pulp, which after the manufacture of grape juice and wine remains as pomace. After production, this processed raw material becomes a by-product and is used as fertilizer, animal feed or disposed in dumps, being a great waste of health-promoting compounds.

Abbreviations: *Apc*, adenomatous polyposis coli; FC, fold change; GADF, grape antioxidant dietary fiber; KEGG, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes; PA, proanthocyanidin.

As there is some evidence suggesting that dietary intake of vegetables and fruits, rich in fiber and phenolic compounds, is associated with a decrease in the risk of developing colorectal cancer (1), further study of these by-products may help to define their application as colon cancer chemopreventive agents.

Grape antioxidant dietary fiber (GADF), here in the form of lyophilized red grape pomace, is a wine processing by-product from red grape that is rich in dietary fiber and phenolics. It contains a large amount (13% w/w) of non-extractable polymeric PA, mainly (epi)catechin-based polymers that are part of the dietary fiber fraction together with lignins and polysaccharides. During its transit along the intestinal tract, the small soluble phenolics are absorbed and the remaining PA progressively release (epi)catechin units that are then absorbed and metabolized. The remaining polymeric PA is cleaved by the intestinal microbiota into smaller species such as phenolic acids, which in turn are absorbed and metabolized (2). Previous studies in male Wistar rats have shown that GADF reduces mucosal apoptosis, probably due to modulation of the glutathione redox system and endogenous antioxidant enzymes (3). Recently, Lizárraga *et al.* (4) reported that the inclusion of GADF in the mouse diet protects the normal colon tissue against polyp development through alterations in the expression of tumor suppressor genes and proto-oncogenes as well as the modulation of enzymes pertaining to the xenobiotic detoxifying system and endogenous antioxidant cell defenses. Together, these results suggest that GADF could be an effective chemopreventive agent against colorectal cancer. However, the efficacy of GADF as a chemopreventive agent needs to be established in well-defined preclinical models of colon cancer before embarking on clinical trials.

The *Apc^{Min/+}* mouse is a model of colon cancer that harbors a dominant germ-line mutation at codon 850 of the homolog of the human adenomatous polyposis coli (*Apc*) gene, which results in a defective protein product that predisposes the mice to spontaneously develop preneoplastic intestinal polyps (5). APC function is linked to the Wnt signaling pathway, in which it operates by activating β -catenin degradation. Therefore, mutation of the *Apc* gene produces cytosolic accumulation and an increase in the nuclear translocation of β -catenin. In the nucleus, β -catenin activates the transcription factor T cell factor/lymphoid enhancer factor, giving rise to an increase in the expression of genes regulating cell proliferation and predisposing the cells to the formation of tumors. Mutations in the *Apc* gene have been directly implicated in the development of both human familial adenomatous polyposis and sporadic colorectal cancer (6). Hence, the *Apc^{Min/+}* mouse model is considered an analog of human intestinal tumorigenesis and has been widely used to study the effects of dietary and pharmaceutical agents on human colon cancer prevention. Here, we assessed the efficacy and associated molecular mechanisms of action of GADF consumption on spontaneous intestinal tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice.

Materials and methods

Grape antioxidant dietary fiber

GADF was obtained from red grapes (the *Cencibel* variety) harvested in the vintage year 2005 in *La Mancha* region in Spain, as described in the Spanish patents registered under the numbers 2259258 and 2130092. The percentage composition of GADF used in this work was as follows: dietary fiber, 73 ± 0.8 (58 ± 0.8 comprising an indigestible fraction of insoluble compounds such as lignin and PAs and 16 ± 0.1 of a soluble fraction constituted by pectins and hemicellulose); polymeric PAs associated with insoluble dietary fiber, 15 ± 0.2; fat, 8 ± 0.5; protein, 11 ± 0.5 and ash, 5 ± 0.2. More than 100 phenolic compounds (not associated with dietary fiber) such as phenolic acids, anthocyanidins, catechins and other flavonoids have been detected in GADF (7).

Animals and diet

We used male *Apc^{Min/+}* mice aged 5 weeks from Jackson Laboratories (Bangor, ME). Animals were housed in plastic cages at 22°C and 50% humidity, with



Novel genes detected by transcriptional profiling from whole-blood cells in patients with early onset of acute coronary syndrome



Vivian N. Silbiger^{a,b,*}, André D. Luchessi^a, Rosário D.C. Hirata^a, Lídio G. Lima-Neto^a, Débora Cavichioli^a, Angel Carracedo^c, María Brión^{c,d}, Joaquín Dopazo^e, Francisco García-García^e, Elizabete S. dos Santos^f, Rui F. Ramos^f, Marcelo F. Sampaio^f, Dikran Armaganijan^g, Amanda G.M.R. Sousa^f, Mario H. Hirata^a

^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Sao Paulo, Brazil

^b Department of Clinical and Toxicologic Analyses, Federal University of Rio Grande do Norte, Brazil

^c Group of Genomic Medicine, Galician Foundation of Genomic Medicine, CIBERER-University of Santiago, Spain

^d Genetics of Cardiovascular and Ophthalmologic Diseases, Hospital-University Complex of Santiago (CHUS), Spain

^e Functional Genomics Node National Institute for Bioinformatics (INB), Centro de Investigación Príncipe Felipe, Spain

^f Institute Dante Pazzanese of Cardiology, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2012

Received in revised form 17 February 2013

Accepted 6 March 2013

Available online 25 March 2013

Keywords:

Myocardial infarction

Acute coronary syndrome

Biomarker

Transcriptome

ABSTRACT

Background: Genome-wide expression analysis using microarrays has been used as a research strategy to discover new biomarkers and candidate genes for a number of diseases. We aim to find new biomarkers for the prediction of acute coronary syndrome (ACS) with a differentially expressed mRNA profiling approach using whole genomic expression analysis in a peripheral blood cell model from patients with early ACS.

Methods and results: This study was carried out in two phases. On phase 1 a restricted clinical criteria (ACS-Ph1, n = 9 and CG-Ph1, n = 6) was used in order to select potential mRNA biomarkers candidates. A subsequent phase 2 study was performed using selected phase 1 markers analyzed by RT-qPCR using a larger and independent casuistic (ACS-Ph2, n = 74 and CG-Ph2, n = 41). A total of 549 genes were found to be differentially expressed in the first 48 h after the ACS-Ph1. Technical and biological validation further confirmed that *ALOX15*, *AREG*, *BCL2A1*, *BCL2L1*, *CA1*, *COX7B*, *ECHDC3*, *IL18R1*, *IRS2*, *KCNE1*, *MMP9*, *MYL4* and *TREML4*, are differentially expressed in both phases of this study.

Conclusions: Transcriptomic analysis by microarray technology demonstrated differential expression during a 48 h time course suggesting a potential use of some of these genes as biomarkers for very early stages of ACS, as well as for monitoring early cardiac ischemic recovery.

© 2013 Elsevier B.V. Open access under the [Elsevier OA license](http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/)

1. Introduction

Cardiovascular diseases, including acute coronary syndrome (ACS), are the leading cause of death in developed countries. Inappropriate diagnosis of ACS, particularly acute myocardial infarction (AMI), may lead to high mortality rates, while unnecessary admissions to cardiac care units may waste financial and medical resources [1]. The identification of new circulating biomarkers that provide early and specific diagnosis of acute cardiac injury has been proposed to improve diagnosis [2,3].

Genomic wide expression analysis using microarray has become a useful tool for the detection of new biomarkers, with multiple applications, such as the classification of different subtypes of ovarian

cancer [4], the definition of transcriptional changes associated with smoking [5] and the evaluation of drug response [6].

Microarray studies of human disease are often limited by challenges in obtaining human tissues and by the lack of models that effectively capture clinically relevant disease features [7]. In this context, transcriptional profiling from whole-blood cells by microarray analysis has become an alternative in a search for genetic biomarkers of heart failure [8]. The dynamic and interactive properties of blood give rise to the possibility that subtle changes occurring within the body, such as changes in association with a disease process or in response to an injury, may leave 'footprints' in blood [7]. This approach has emerged in recent years as surrogate markers of several complex diseases including inflammatory process and malignant diseases [9].

In this study, our main goal was to identify new biomarkers with a differentially expressed mRNA profiling approach using whole genomic expression analysis in a peripheral blood cell model from patients with early ACS followed-up over the first 48 hour-period after admission in a hospital emergency room.

* Corresponding author at: Federal University of Rio Grande do Norte, Av. General Cordeiro de Faria s/n, 59012-570, Natal, RN, Brazil. Tel.: +55 84 3342 9824; fax: +55 84 3342 9833.

E-mail addresses: viviansilbiger@hotmail.com, viviansilbiger@ufrnet.br (V.N. Silbiger).

Maslinic Acid-Enriched Diet Decreases Intestinal Tumorigenesis in $Apc^{Min/+}$ Mice through Transcriptomic and Metabolomic Reprogramming

Susana Sánchez-Tena^{1,2}, Fernando J. Reyes-Zurita³, Santiago Díaz-Moralli^{1,2}, María Pilar Vinardell⁴, Michelle Reed⁵, Francisco García-García^{6,7,8}, Joaquín Dopazo^{6,7,8}, José A. Lupiáñez³, Ulrich Günther⁵, Marta Cascante^{1,2*}

¹ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biology, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain, ² Institute of Biomedicine, Universitat de Barcelona and CSIC-Associated Unit, Barcelona, Spain, ³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Granada, Granada, Spain, ⁴ Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, University of Barcelona, Barcelona, Spain, ⁵ Henry Wellcome Building for Biomolecular NMR Spectroscopy, CR UK Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom, ⁶ Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain, ⁷ Department of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain, ⁸ Centro de Investigación Biomédica En Red de Enfermedades Raras, Valencia, Spain

Abstract

Chemoprevention is a pragmatic approach to reduce the risk of colorectal cancer, one of the leading causes of cancer-related death in western countries. In this regard, maslinic acid (MA), a pentacyclic triterpene extracted from wax-like coatings of olives, is known to inhibit proliferation and induce apoptosis in colon cancer cell lines without affecting normal intestinal cells. The present study evaluated the chemopreventive efficacy and associated mechanisms of maslinic acid treatment on spontaneous intestinal tumorigenesis in $Apc^{Min/+}$ mice. Twenty-two mice were randomized into 2 groups: control group and MA group, fed with a maslinic acid-supplemented diet for six weeks. MA treatment reduced total intestinal polyp formation by 45% ($P < 0.01$). Putative molecular mechanisms associated with suppressing intestinal polyposis in $Apc^{Min/+}$ mice were investigated by comparing microarray expression profiles of MA-treated and control mice and by analyzing the serum metabolic profile using NMR techniques. The different expression phenotype induced by MA suggested that it exerts its chemopreventive action mainly by inhibiting cell-survival signaling and inflammation. These changes eventually induce G1-phase cell cycle arrest and apoptosis. Moreover, the metabolic changes induced by MA treatment were associated with a protective profile against intestinal tumorigenesis. These results show the efficacy and underlying mechanisms of MA against intestinal tumor development in the $Apc^{Min/+}$ mice model, suggesting its chemopreventive potential against colorectal cancer.

Citation: Sánchez-Tena S, Reyes-Zurita FJ, Díaz-Moralli S, Vinardell MP, Reed M, et al. (2013) Maslinic Acid-Enriched Diet Decreases Intestinal Tumorigenesis in $Apc^{Min/+}$ Mice through Transcriptomic and Metabolomic Reprogramming. PLoS ONE 8(3): e59392. doi:10.1371/journal.pone.0059392

Editor: Manlio Vinciguerra, University College London, United Kingdom

Received: November 15, 2012; **Accepted:** February 14, 2013; **Published:** March 18, 2013

Copyright: © 2013 Sánchez-Tena et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Financial support was provided by grant SAF2011-25726 and personal financial support (FPU program) from the Spanish government and also from the Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer, Instituto de Salud Carlos III, Spanish Ministry of Science and Innovation & European Regional Development Fund "Una manera de hacer Europa" (ISCIII-RTICC grants RD06/0020/004 and RD06/0020/1019 and BIO2011-27069, MICINN). The authors have also received financial support from the AGAUR-Generalitat de Catalunya (grant 2009SGR1308, 2009 CTP 00026 and Icrea Academia Award 2010 granted to M.C.) and the European Commission (FP7) ETHERPATHS KBBE-grant agreement no. 22263. The authors thank the Bio-NMR EU project (Contract # 261863) for providing NMR access to the HWB-NMR facility. Finally, the authors are grateful for the financial support from Biomáslin: S.L. (Granada, Spain). Biomáslin also supplied the Maslinic Acid required for the investigation purpose. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: martacascante@ub.edu

Introduction

Chemoprevention based on the use of bioactive plant compounds has emerged as a practical approach to decrease the risk of various cancers, including colorectal cancer, which is one of the most frequent malignancies and one of the leading causes of cancer-related death in western countries. Familial adenomatous polyposis (FAP), a hereditary colorectal cancer predisposition syndrome, is caused by a mutated adenomatous polyposis coli (*Apc*) gene. FAP patients develop numerous colonic adenomas progressing to colorectal cancer and small intestinal adenomas in most cases. Interestingly, the $Apc^{Min/+}$ mouse, a common animal model of intestinal tumorigenesis, harbors a mutation in the same gene

that causes FAP and, like FAP patients, develops large numbers of intestinal tumors at an early age [1]. Therefore, the $Apc^{Min/+}$ mouse model is considered to be an analog of human intestinal tumorigenesis and is extensively used to study chemotherapeutic agents for humans.

Natural products have been exploited for treatment of human diseases for thousands of years. Maslinic acid (MA), a natural pentacyclic triterpene, is widely present in dietary plants, especially in olive fruit skins. This compound has attracted much interest due to its proven pharmacologic safety and its many biological activities, such as anti-viral [2] and antidiabetogenic [3] functions. More recently, some studies have shown that MA has anti-cancer

Development, Characterization and Experimental Validation of a Cultivated Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Gene Expression Oligonucleotide Microarray

Paula Fernandez^{1,6,9}, Marcelo Soria², David Blesa³, Julio DiRienzo⁴, Sebastian Moschen^{1,5}, Maximo Rivarola⁶, Bernardo Jose Clavijo¹, Sergio Gonzalez⁷, Lucila Peluffo⁶, Dario Principi⁶, Guillermo Dosio^{5,6}, Luis Aguirrezabal^{5,6}, Francisco Garcia-Garcia^{3,10}, Ana Conesa³, Esteban Hopp^{1,8}, Joaquín Dopazo^{3,10}, Ruth Amelia Heinz^{1,6,8}, Norma Paniego^{1,6*}

1 Instituto de Biotecnología, Centro de Investigaciones en Ciencias Agronómicas y Veterinarias, Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Hurlingham, Buenos Aires, Argentina, **2** Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, **3** Department of Bioinformatics and Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España, **4** Cátedra de Estadística y Biometría, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina, **5** Laboratorio de Fisiología Vegetal, Unidad Integrada Universidad Nacional de Mar del Plata, Estación Experimental Agropecuaria INTA Balcarce, Balcarce, Buenos Aires, Argentina, **6** Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, **7** Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, **8** Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, **9** Escuela de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de San Martín, San Martín, Buenos Aires, Argentina, **10** Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain

Abstract

Oligonucleotide-based microarrays with accurate gene coverage represent a key strategy for transcriptional studies in orphan species such as sunflower, *H. annuus* L., which lacks full genome sequences. The goal of this study was the development and functional annotation of a comprehensive sunflower unigene collection and the design and validation of a custom sunflower oligonucleotide-based microarray. A large scale EST (>130,000 ESTs) curation, assembly and sequence annotation was performed using Blast2GO (www.blast2go.de). The EST assembly comprises 41,013 putative transcripts (12,924 contigs and 28,089 singletons). The resulting Sunflower Unigen Resource (SUR version 1.0) was used to design an oligonucleotide-based Agilent microarray for cultivated sunflower. This microarray includes a total of 42,326 features: 1,417 Agilent controls, 74 control probes for sunflower replicated 10 times (740 controls) and 40,169 different non-control probes. Microarray performance was validated using a model experiment examining the induction of senescence by water deficit. Pre-processing and differential expression analysis of Agilent microarrays was performed using the Bioconductor limma package. The analyses based on p-values calculated by eBayes ($p < 0.01$) allowed the detection of 558 differentially expressed genes between water stress and control conditions; from these, ten genes were further validated by qPCR. Over-represented ontologies were identified using FatScan in the Babelomics suite. This work generated a curated and trustable sunflower unigene collection, and a custom, validated sunflower oligonucleotide-based microarray using Agilent technology. Both the curated unigene collection and the validated oligonucleotide microarray provide key resources for sunflower genome analysis, transcriptional studies, and molecular breeding for crop improvement.

Citation: Fernandez P, Soria M, Blesa D, DiRienzo J, Moschen S, et al. (2012) Development, Characterization and Experimental Validation of a Cultivated Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Gene Expression Oligonucleotide Microarray. PLoS ONE 7(10): e45899. doi:10.1371/journal.pone.0045899

Editor: Cynthia Gibas, University of North Carolina at Charlotte, United States of America

Received: December 31, 2011; **Accepted:** August 23, 2012; **Published:** October 26, 2012

Copyright: © 2012 Fernandez et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grants from Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA, Argentina) PPR241001/245001, PE245711/245732; Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT, Argentina), Proyecto de Areas Estratégicas PAE 2007 37100, PME 023, PID 073, PICT 15-32905; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET, Argentina), Proyectos de Investigación Plurianuales, PIP 5788; Universidad Nacional de Mar del Plata (UNMdP, Argentina) AGR212/AGR260; Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID, Spain) D/016099/08, D/A024562/09, D/031348/10. Dr. LP holds a fellowship from CONICET, Ing. SG holds a fellowship from AECID and Lic. SM holds an ANPCyT fellowship. Dr. PF, Dr. RAH, Dr. NP, Dr. MR, Dr. GD and Dr. LA are career members of the CONICET. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: npaniego@cniia.inta.gov.ar

Introduction

Sunflower (*Helianthus annuus* L.) is an important source of edible oil and its uses have expanded to include new markets like biofuels, biolubricants and biopharmaceuticals [1]. Sunflower breeding for agronomic trait improvement, including yield, resistance to herbicide, abiotic and biotic stresses, has contributed to yield maintenance counteracting the competition for favorable agro-

ecological environments imposed during the last 10 years by increasing soybean and maize production. Advances in sunflower genomics since 1995 have greatly enhanced the development and application of new tools for crop improvement [2,3,4], and promoted the expansion of sunflower uses. However, sunflower genome sequencing was not approached until the advent of next-generation sequencing technologies [5] and is still in progress. In this context, providing new insights into the sunflower genome is

IL1 β Induces Mesenchymal Stem Cells Migration and Leucocyte Chemotaxis Through NF- κ B

Rubén Carrero · Inmaculada Cerrada · Elisa Lledó ·
Joaquín Dopazo · Francisco García-García ·
Mari-Paz Rubio · César Trigueros ·
Akaitz Dorronsoro · Amparo Ruiz-Sauri ·
José Anastasio Montero · Pilar Sepúlveda

Published online: 31 March 2012

© The Author(s) 2012. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Mesenchymal stem cells are often transplanted into inflammatory environments where they are able to survive and modulate host immune responses through a poorly understood mechanism. In this paper we analyzed the responses of MSC to IL-1 β : a representative inflammatory mediator. Microarray analysis of MSC treated with IL-1 β

revealed that this cytokine activated a set of genes related to biological processes such as cell survival, cell migration, cell adhesion, chemokine production, induction of angiogenesis and modulation of the immune response. Further more detailed analysis by real-time PCR and functional assays revealed that IL-1 β mainly increases the production of chemokines such as CCL5, CCL20, CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11 and CX₃CL1, interleukins IL-6, IL-8, IL23A, IL32, Toll-like receptors TLR2, TLR4, CLDN1, metalloproteins MMP1 and MMP3, growth factors CSF2 and TNF- α , together with adhesion molecules ICAM1 and ICAM4. Functional analysis of MSC proliferation, migration and adhesion to extracellular matrix components revealed that IL-1 β did not affect proliferation but also served to induce the secretion of trophic factors and adhesion to ECM components such as collagen and laminin. IL-1 β treatment enhanced the ability of MSC to recruit monocytes and granulocytes *in vitro*. Blockade of NF- κ B transcription factor activation with I κ B kinase beta (IKK β) shRNA impaired MSC migration, adhesion and leucocyte recruitment, induced by IL-1 β demonstrating that NF- κ B pathway is an important downstream regulator of these responses. These findings are relevant to understanding the biological responses of MSC to inflammatory environments.

Supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III for the Regenerative Medicine Program to Centro de Investigación Príncipe Felipe, from the FIS (PI07/784, CP08/80) and from Kutxa.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s12015-012-9364-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

R. Carrero · I. Cerrada · J. A. Montero · P. Sepúlveda (✉)
Fundación para la Investigación Hospital Universitario La Fe,
Avda Campanar 21,
Valencia 46009, Spain
e-mail: pilar.sepulveda.sanchis@gmail.com

I. Cerrada · E. Lledó
Universidad Cardenal Herrera-CEU,
Valencia, Spain

J. Dopazo · F. García-García
Functional Genomics Node, National Institute for Bioinformatics,
Valencia, Spain

J. Dopazo · F. García-García · M.-P. Rubio
Centro de Investigación Príncipe Felipe,
Valencia, Spain

C. Trigueros · A. Dorronsoro
Fundación Inbiomed,
San Sebastián, Spain

A. Ruiz-Sauri
Universidad de Valencia,
Valencia, Spain

Keywords Mesenchymal stem cells · Interleukin 1 β · Chemotaxis · Migration and adhesion

Introduction

Mesenchymal stem cells have become a therapeutic option for several pathologies like myocardial infarction, osteogenesis

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Early peroxisome proliferator-activated receptor gamma regulated genes involved in expansion of pancreatic beta cell mass

Yurena Vivas¹, Cristina Martínez-García¹, Adriana Izquierdo¹, Francisco Garcia-Garcia², Sergio Callejas³, Ismael Velasco¹, Mark Campbell⁴, Manuel Ros¹, Ana Dopazo³, Joaquin Dopazo², Antonio Vidal-Puig⁴ and Gema Medina-Gomez^{1*}

Abstract

Background: The progression towards type 2 diabetes depends on the allostatic response of pancreatic beta cells to synthesise and secrete enough insulin to compensate for insulin resistance. The endocrine pancreas is a plastic tissue able to expand or regress in response to the requirements imposed by physiological and pathophysiological states associated to insulin resistance such as pregnancy, obesity or ageing, but the mechanisms mediating beta cell mass expansion in these scenarios are not well defined. We have recently shown that ob/ob mice with genetic ablation of PPAR γ 2, a mouse model known as the POKO mouse failed to expand its beta cell mass. This phenotype contrasted with the appropriate expansion of the beta cell mass observed in their obese littermate ob/ob mice. Thus, comparison of these models islets particularly at early ages could provide some new insights on early PPAR γ dependent transcriptional responses involved in the process of beta cell mass expansion

Results: Here we have investigated PPAR γ dependent transcriptional responses occurring during the early stages of beta cell adaptation to insulin resistance in wild type, ob/ob, PPAR γ 2 KO and POKO mice. We have identified genes known to regulate both the rate of proliferation and the survival signals of beta cells. Moreover we have also identified new pathways induced in ob/ob islets that remained unchanged in POKO islets, suggesting an important role for PPAR γ in maintenance/activation of mechanisms essential for the continued function of the beta cell.

Conclusions: Our data suggest that the expansion of beta cell mass observed in ob/ob islets is associated with the activation of an immune response that fails to occur in POKO islets. We have also identified other PPAR γ dependent differentially regulated pathways including cholesterol biosynthesis, apoptosis through TGF- β signaling and decreased oxidative phosphorylation.

Background

Although the hallmark of obesity associated type 2 diabetes (T2D) is the decrease in insulin sensitivity, the development of hyperglycemia requires the failure of the allostatic response of the β -cells to respond by producing enough insulin to overcome the functional defect in insulin action [1]. One of the strategies the endocrine pancreas uses to adapt to changes in insulin resistant requirements associated with different physiological

states, such as pregnancy, obesity, or ageing, is to expand the β -cell mass. Thus, in all these states insulin resistance leads to an increased production of insulin to maintain euglycemia [2]. Despite the increased requirements, the majority of individuals remain euglycemic by adequately increasing their β -cell mass and by adjusting their stimulated insulin secretion. However, when the allostatic β -cell adaptation fails, hyperglycemia will develop. Under conditions of allostatic overload, there is an association between pregnancy with gestational diabetes and obesity and ageing with T2D [3].

In humans and animal models, it has been widely recognised that β -cell failure is an essential factor

* Correspondence: gema.medina@urjces

¹Universidad Rey Juan Carlos. Dpto. de Bioquímica, Fisiología y Genética Molecular. Avda. de Atenas s/n. 28922. Alcorcón. Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Does singlet oxygen activate cell death in *Arabidopsis* cell suspension cultures?

Analysis of the early transcriptional defense responses to high light stress

Jorge Gutiérrez,¹ Sergio González-Pérez,¹ Francisco García-García,² Óscar Lorenzo³ and Juan B. Arellano^{1,*}

¹Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (IRNASA-CSIC); Salamanca, Spain; ²Functional Genomics Node; National Institute for Bioinformatics; Centro de Investigación Príncipe Felipe; Valencia, Spain; ³Departamento de Fisiología Vegetal; Centro Hispano-Luso de Investigaciones Agrarias; Facultad de Biología; Universidad de Salamanca; Salamanca, Spain

Keywords: acclimation, *Arabidopsis* cell culture, cell death, chloroplast, defense responses, hormone stimulus, OPDA (12-oxophytodienoic acid), oxylipins, reactive oxygen species, singlet oxygen, transcriptional profiling, high light, photosystem II

Can *Arabidopsis* cell suspension cultures (ACSC) provide a useful working model to investigate genetically-controlled defense responses with signaling cascades starting in chloroplasts? In order to provide a convincing answer, we analyzed the early transcriptional profile of *Arabidopsis* cells at high light (HL). The results showed that ACSC respond to HL in a manner that resembles the singlet oxygen (1O_2)-mediated defense responses described for the conditional *fluorescent (flu)* mutant of *Arabidopsis thaliana*. The *flu* mutant is characterized by the accumulation of free protochlorophyllide (Pchl_{ide}) in plastids when put into darkness and the subsequent production of 1O_2 when the light is on. In ACSC, 1O_2 is produced in chloroplasts at HL when excess excitation energy flows into photosystem II (PSII). Other reactive oxygen species are also produced in ACSC at HL, but to a lesser extent. When the HL stress ceases, ACSC recovers the initial rate of oxygen evolution and cell growth continues. We can conclude that chloroplasts of ACSC are both photosynthetically active and capable of initiating 1O_2 -mediated signaling cascades that activate a broad range of genetically-controlled defense responses. The upregulation of transcripts associated with the biosynthesis and signaling pathways of OPDA (12-oxophytodienoic acid) and ethylene (ET) suggests that the activated defense responses at HL are governed by these two hormones. In contrast to the *flu* mutant, the 1O_2 -mediated defense responses were independent of the upregulation of *EDS1* (enhanced disease susceptibility) required for the accumulation of salicylic acid (SA) and genetically-controlled cell death. Interestingly, a high correlation in transcriptional expression was also observed between ACSC at HL, and the *aba1* and *max4* mutants of *Arabidopsis*, characterized by defects in the biosynthesis pathways of abscisic acid (ABA) and strigolactones, respectively.

1O_2 Photoproduction In Thylakoids of Wild-Type Plants and the *flu* Mutant of *Arabidopsis thaliana*

Plants exposed to HL produce reactive oxygen species (ROS) in chloroplasts when the electron transport chain of thylakoid membranes becomes over-reduced and the ground state molecular oxygen participates as an electron or energy acceptor of photosystem I (PSI) and PSII.¹ The antioxidant systems in chloroplasts can cope with ROS production if the light stress is moderate or does not perdure; however, ROS can have a detrimental effect on cells if the ROS production eventually overwhelms the antioxidant systems. Out of all ROS, 1O_2 has been proposed to be the major ROS produced at HL.^{2,3} In the conditional *fluorescent (flu)* mutant of *Arabidopsis thaliana*, the chlorophyll precursor Pchl_{ide} accumulates in thylakoids and low/medium light irradiance catalyzes the 1O_2 production at high amounts.^{4,5} Interestingly,

1O_2 can be both a very cytotoxic ROS and a signaling molecule. Thanks to several research studies on the *flu* mutant over the last decade,⁶⁻⁸ a better understanding of the 1O_2 -mediated defense responses in plants has emerged. On the one extreme, a genetically acclimatory response is proposed when the 1O_2 production is low in the *flu* mutant. With a greater rate of 1O_2 production, programmed cell death (PCD) is activated, a defense process that is genetically controlled by two chloroplast-located proteins denoted Executer1 (EX1) and Executer2 (EX2).⁹ On the other extreme, when free Pchl_{ide} is highly concentrated in plastid membranes 1O_2 is produced massively during illumination, causing chemical oxidative damage. In this latter case, cell death is no longer under genetic control.

In wild type plants, although 1O_2 is constitutively produced in chloroplasts, its production can be enhanced in PSII, through the radical pair mechanism,¹⁰ when its acceptor side becomes

*Correspondence to: Juan B. Arellano; Email: juan.arelano@irnasa.csic.es
Submitted: 08/31/11; Revised: 09/28/11; Accepted: 09/29/11
DOI: 10.4161/psb.6.12.18264

Early Transcriptional Defense Responses in Arabidopsis Cell Suspension Culture under High-Light Conditions¹[C][W][OA]

Sergio González-Pérez, Jorge Gutiérrez, Francisco García-García, Daniel Osuna, Joaquín Dopazo, Óscar Lorenzo, José L. Revuelta, and Juan B. Arellano*

Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (IRNASA-CSIC), 37071 Salamanca, Spain (S.G.-P., J.G., J.B.A.); Functional Genomics Node, National Institute for Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Camino de las Moreras, 46012 Valencia, Spain (F.G.-G., J.D.); Departamento de Fisiología Vegetal, Centro Hispano-Luso de Investigaciones Agrarias, Facultad de Biología, Universidad de Salamanca, 37185 Salamanca, Spain (D.O., O.L.); and Departamento de Microbiología y Genética, Instituto de Microbiología Bioquímica, Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 37007 Salamanca, Spain (J.L.R.)

The early transcriptional defense responses and reactive oxygen species (ROS) production in Arabidopsis (*Arabidopsis thaliana*) cell suspension culture (ACSC), containing functional chloroplasts, were examined at high light (HL). The transcriptional analysis revealed that most of the ROS markers identified among the 449 transcripts with significant differential expression were transcripts specifically up-regulated by singlet oxygen (¹O₂). On the contrary, minimal correlation was established with transcripts specifically up-regulated by superoxide radical or hydrogen peroxide. The transcriptional analysis was supported by fluorescence microscopy experiments. The incubation of ACSC with the ¹O₂ sensor green reagent and 2',7'-dichlorofluorescein diacetate showed that the 30-min-HL-treated cultures emitted fluorescence that corresponded with the production of ¹O₂ but not of hydrogen peroxide. Furthermore, the in vivo photodamage of the D1 protein of photosystem II indicated that the photogeneration of ¹O₂ took place within the photosystem II reaction center. Functional enrichment analyses identified transcripts that are key components of the ROS signaling transduction pathway in plants as well as others encoding transcription factors that regulate both ROS scavenging and water deficit stress. A meta-analysis examining the transcriptional profiles of mutants and hormone treatments in Arabidopsis showed a high correlation between ACSC at HL and the *fluorescent* mutant family of Arabidopsis, a producer of ¹O₂ in plastids. Intriguingly, a high correlation was also observed with *ABA deficient1* and *more axillary growth4*, two mutants with defects in the biosynthesis pathways of two key (apo)carotenoid-derived plant hormones (i.e. abscisic acid and strigolactones, respectively). ACSC has proven to be a valuable system for studying early transcriptional responses to HL stress.

Oxygenic photosynthesis is the biological process that sustains life on Earth. In this light-driven reaction, water is split and molecular oxygen is released as a by-product. The molecular oxygen that accumulates in the atmosphere is vital for aerobic organisms, but it can also become a precursor of (undesirable) reactive oxygen

species (ROS) that can induce oxidative damage in cells and therefore place the life of aerobic organisms in jeopardy (Halliwell, 2006). In plants, ROS can be generated during photochemical energy conversion. High light (HL) is a stress factor responsible for direct inhibition of the photosynthetic electron transport chain in chloroplasts, leading to the generation of ROS in several locations: singlet oxygen (¹O₂) in PSII, superoxide radical (O₂^{•-}) in PSI, and hydrogen peroxide (H₂O₂) in the chloroplast stroma and also in peroxisomes through the photorespiratory cycle (Niyogi, 1999; Asada, 2006). Consequently, plants are obliged to cope with ROS generation in order to maintain plastid redox homeostasis. Together with the ROS detoxification pathways in chloroplasts, there are other active ROS fronts in organelles such as mitochondria and peroxisomes as well as in other plant cell compartments such as the cytosol, the apoplast, and the cell wall that also require strict control (Apel and Hirt, 2004; Gechev et al., 2006). Although all these detoxification pathways seem to indicate that ROS play a detrimental role in plant cells, ROS generation can become an advantage rather than a

¹ This work was supported by the Junta de Castilla y León (grant nos. CSI03A07 and CSI002A10-2 to J.B.A., SA048A10-2 to O.L., and GR147 to J.L.R.) and the Ministerio de Ciencia e Innovación de España (grant nos. BIO2008-04698 and CSD2007-00057 [TRANSPLANTA] to O.L. and BIO-2008-00194 to J.L.R.).

* Corresponding author; e-mail juan.arellano@irnasa.csic.es.

The author responsible for distribution of materials integral to the findings presented in this article in accordance with the policy described in the Instructions for Authors (www.plantphysiol.org) is: Juan B. Arellano (juan.arellano@irnasa.csic.es).

[C] Some figures in this article are displayed in color online but in black and white in the print edition.

[W] The online version of this article contains Web-only data.

[OA] Open Access articles can be viewed online without a subscription.

www.plantphysiol.org/cgi/doi/10.1104/pp.111.177766

Babelomics: an integrative platform for the analysis of transcriptomics, proteomics and genomic data with advanced functional profiling

Ignacio Medina^{1,2}, José Carbonell¹, Luis Pulido^{1,2}, Sara C. Madeira^{3,4}, Stefan Goetz^{1,2}, Ana Conesa¹, Joaquín Tárraga^{1,5}, Alberto Pascual-Montano⁶, Ruben Nogales-Cadenas⁶, Javier Santoyo^{1,2}, Francisco García^{1,5}, Martina Marbà^{1,5}, David Montaner¹ and Joaquín Dopazo^{1,2,5,*}

¹Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Autopista del Saler 16, ²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain, ³Knowledge Discovery and Bioinformatics (KDBIO) group, INESC-ID, Lisbon, Portugal, ⁴Instituto Superior Técnico, Technical University of Lisbon, Lisbon, Portugal, ⁵Functional Genomics Node, INB, CIPF, Valencia, Spain and ⁶National Center for Biotechnology-CSIC, Madrid, Spain

Received February 21, 2010; Revised April 16, 2010; Accepted April 24, 2010

ABSTRACT

Babelomics is a response to the growing necessity of integrating and analyzing different types of genomic data in an environment that allows an easy functional interpretation of the results. Babelomics includes a complete suite of methods for the analysis of gene expression data that include normalization (covering most commercial platforms), pre-processing, differential gene expression (case-controls, multiclass, survival or continuous values), predictors, clustering; large-scale genotyping assays (case controls and TDTs, and allows population stratification analysis and correction). All these genomic data analysis facilities are integrated and connected to multiple options for the functional interpretation of the experiments. Different methods of functional enrichment or gene set enrichment can be used to understand the functional basis of the experiment analyzed. Many sources of biological information, which include functional (GO, KEGG, Biocarta, Reactome, etc.), regulatory (Transfac, Jaspar, ORegAnno, miRNAs, etc.), text-mining or protein–protein interaction modules can be used for this purpose. Finally a tool for the *de novo* functional annotation of sequences has been included in the system. This provides support for the functional analysis of non-model species. Mirrors of Babelomics or command line execution of their individual

components are now possible. Babelomics is available at <http://www.babelomics.org>.

INTRODUCTION

High-throughput technologies such as transcriptomics (microarrays) proteomics, large-scale genotyping [genome wide association studies (GWAS)], next generation sequencing, etc., produce huge amounts of data of unfeasible interpretation without the application of automatic procedures for functional profiling (1). The idea behind this new version of Babelomics is to integrate primary (normalization, calls, etc.) and secondary [signatures, predictors, associations, Transmission/disequilibrium tests (TDTs), clustering, etc.] analysis tools within a multiple-purpose platform that allows relating some of these genomic data and/or interpreting them by means of different functional enrichment or gene set methods. Such interpretation is made not only using functional definitions [GO (2), KEGG (3), Biocarta, Interpro (4), reactome (5)] but also regulatory information [Transfac (6), Jaspar (7), ORegAnno (8)] protein–protein interactions (9), text-mining module definitions (10) and the possibility of producing *de novo* annotations through the Blast2GO system (11).

Babelomics (12,13) as well as Gene Expression Pattern Analysis Suite (GEPAS) (14,15) have been uninterruptedly running for more than 8 years. Currently, Babelomics have an average of more than 200 experiments analyzed per day, respectively, (<http://bioinfo.cipf.es/webstats/babelomics/awstats.babelomics.bioinfo.cipf.es.html>), distributed among many different countries (<http://bioinfo.cipf.es/>

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +34 96 328 96 80; Fax: +34 96 328 97 01; Email: jdopazo@cipf.es

© The Author(s) 2010. Published by Oxford University Press.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Proceedings

Functional assessment of time course microarray data

María José Nueda¹, Patricia Sebastián², Sonia Tarazona³, Francisco García-García², Joaquín Dopazo^{2,4,5}, Alberto Ferrer³ and Ana Conesa^{*2}

Address: ¹Department of Statistics and Operation Research, University of Alicante, Ctra. San Vicente del Raspeig, S/N 03690 Alicante, Spain, ²Bioinformatics and Genomics Department, Centro de Investigaciones Príncipe Felipe, Avda. Autopista Saler 16, 46012 Valencia, Spain, ³Department of Applied Statistics and Operations Research, Universidad Politécnica of Valencia, Cno. vera s/n, Edificio 7A, 46022 Valencia, Spain, ⁴Functional Genomics Node (INB), Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain and ⁵GIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Spain

Email: María José Nueda - mj.nueda@ua.es; Patricia Sebastián - psebastian@cipf.es; Sonia Tarazona - starazona@cipf.es; Francisco García-García - fgarcia@cipf.es; Joaquín Dopazo - jdopazo@cipf.es; Alberto Ferrer - aferrer@eio.upv.es; Ana Conesa* - aconesa@cipf.es

* Corresponding author

from European Molecular Biology Network (EMBNet) Conference 2008: 20th Anniversary Celebration
Martina Franca, Italy. 18–20 September 2008

Published: 16 June 2009

BMC Bioinformatics 2009, 10(Suppl 6):S9 doi:10.1186/1471-2105-10-S6-S9

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2105/10/S6/S9>

© 2009 Nueda et al.; licensee BioMed Central Ltd.

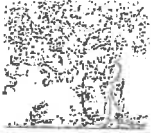
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Motivation: Time-course microarray experiments study the progress of gene expression along time across one or several experimental conditions. Most developed analysis methods focus on the clustering or the differential expression analysis of genes and do not integrate functional information. The assessment of the functional aspects of time-course transcriptomics data requires the use of approaches that exploit the activation dynamics of the functional categories to where genes are annotated.

Methods: We present three novel methodologies for the functional assessment of time-course microarray data. i) maSigFun derives from the maSigPro method, a regression-based strategy to model time-dependent expression patterns and identify genes with differences across series. maSigFun fits a regression model for groups of genes labeled by a functional class and selects those categories which have a significant model. ii) PCA-maSigFun fits a PCA model of each functional class-defined expression matrix to extract orthogonal patterns of expression change, which are then assessed for their fit to a time-dependent regression model. iii) ASCA-functional uses the ASCA model to rank genes according to their correlation to principal time expression patterns and assess functional enrichment on a GSA fashion. We used simulated and experimental datasets to study these novel approaches. Results were compared to alternative methodologies.

Results: Synthetic and experimental data showed that the different methods are able to capture different aspects of the relationship between genes, functions and co-expression that are biologically meaningful. The methods should not be considered as competitive but they provide different insights into the molecular and functional dynamic events taking place within the biological system under study.



Direct functional assessment of the composite phenotype through multivariate projection strategies

Ana Conesa^{a,*}, Rasmus Bro^b, Francisco García-García^a, José Manuel Prats^c, Stefan Götz^{a,d}, Karin Kjeldahl^e, David Montaner^a, Joaquín Dopazo^{a,d,e}

^a *Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain*

^b *Department of Dairy and Food Science, Faculty of Life Sciences, Copenhagen University, Denmark*

^c *Department of Applied Statistics, Technical University of Valencia, Valencia, Spain*

^d *Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER)*

^e *Functional Genomics Node (National Institute for Bioinformatics, INB), Valencia, Spain*

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 February 2008

Accepted 28 May 2008

Available online xxxx

Keywords:

Data integration

Functional genomics

Multivariate regression

Gene ontology

Phenotype

Gene annotation

Partial least squares

Principal component analysis

ABSTRACT

We present a novel approach for the analysis of transcriptomics data that integrates functional annotation of gene sets with expression values in a multivariate fashion, and directly assesses the relation of functional features to a multivariate space of response phenotypical variables. Multivariate projection methods are used to obtain new correlated variables for a set of genes that share a given function. These new functional variables are then related to the response variables of interest. The analysis of the principal directions of the multivariate regression allows for the identification of gene function features correlated with the phenotype. Two different transcriptomics studies are used to illustrate the statistical and interpretative aspects of the methodology. We demonstrate the superiority of the proposed method over equivalent approaches.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Gene expression profiling is used to study the gene regulatory basis of phenotypic or developmental characteristics. Statistical analysis of transcriptomics data is normally addressed through a two-step process: first, a statistical test is performed to derive a P value for the association of individual gene expression values to the phenotype or experimental condition(s), and a number of "significant genes" are selected on the basis of an arbitrary P value threshold. Most commonly used methods apply modifications of the t statistics or ANOVA to generate hypothesis testing of differential expression [1–4]. Secondly, selected genes are further analyzed to identify their relevant association to cellular functionalities [5,6]. Fisher's exact test, the Kolmogorov-Smirnov test, or the chi-squared are common statistics to identify functional classes with a significant enrichment within the pool of differentially expressed genes [7]. This widely used approach presents a number of drawbacks. On one hand, the univariate nature of the by-gene statistical assessments implies that any informative correlation pattern within gene expression will be ignored. On the other hand, strong P value corrections need to be applied to deal with

the concomitant multiple testing scenarios and this can seriously hamper the identification of significant features on large datasets [8]. Furthermore, as functional assessments—which paradoxically have their foundation on the correlated nature of gene activity—are performed after univariate gene selection, results are dependent on the P value cutoff of choice, which can be problematic. Thus, too strict P value thresholds may lead to univariately nonsignificant genes (that are in fact significant in the multivariate space, but remain undetected) while too permissive cutoffs may result in multivariate important features getting lost among irrelevant information. Finally, when the target phenotype is not composed by a single variable but a space of different measurements (e.g., age, gender, different clinical parameters), the evaluation of differential expression under a univariate strategy can imply multiple and difficult assessments.

Multivariate approaches to gene expression analysis try to overcome these limitations. Principal component analysis (PCA), factor analysis, and multiple correspondence analysis are multivariate space reduction methodologies that exploit the correlation structure in the data to identify relevant patterns of variation [9–10]. These approaches have been applied to the analysis of transcriptomics data and have showed their potential in capturing relevant associations in the multivariate expression space that would escape to univariate analysis [11–13]. Several authors have proposed different strategies for deriving gene-associated

* Corresponding author. Fax: +34 96 328 97 01

E-mail address: aconesa@cipfe.es (A. Conesa).

GEPAS, a web-based tool for microarray data analysis and interpretation

Joaquín Tárraga^{1,2}, Ignacio Medina^{1,3}, José Carbonell¹, Jaime Huerta-Cepas^{1,2}, Pablo Minguez^{1,3}, Eva Alloza¹, Fátima Al-Shahrour¹, Susana Vegas-Azcárate⁴, Stefan Goetz^{1,3}, Pablo Escobar¹, Francisco Garcia-Garcia^{1,2}, Ana Conesa¹, David Montaner^{1,2} and Joaquín Dopazo^{1,2,3,*}

¹Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Autopista del Saler 16, E46013, ²Functional Genomics Node, INB, CIPF, Autopista del Saler 16, E46013, ³Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER), CIPF, Autopista del Saler 16, E46013, Valencia and ⁴Department of Statistics, Universidad Carlos III, E28903, Madrid, Spain

Received January 31, 2008; Revised April 29, 2008; Accepted April 30, 2008

ABSTRACT

Gene Expression Profile Analysis Suite (GEPAS) is one of the most complete and extensively used web-based packages for microarray data analysis. During its more than 5 years of activity it has continuously been updated to keep pace with the state-of-the-art in the changing microarray data analysis arena. GEPAS offers diverse analysis options that include well established as well as novel algorithms for normalization, gene selection, class prediction, clustering and functional profiling of the experiment. New options for time-course (or dose-response) experiments, microarray-based class prediction, new clustering methods and new tests for differential expression have been included. The new *pipeliner* module allows automating the execution of sequential analysis steps by means of a simple but powerful graphic interface. An extensive re-engineering of GEPAS has been carried out which includes the use of web services and Web 2.0 technology features, a new user interface with persistent sessions and a new extended database of gene identifiers. GEPAS is nowadays the most quoted web tool in its field and it is extensively used by researchers of many countries and its records indicate an average usage rate of 500 experiments per day. GEPAS, is available at <http://www.gepas.org>.

INTRODUCTION

Since its introduction in the mid 1990s (1), microarrays have revolutionized the way in which the research

community addresses biological problems. Its success relays on its application to classify types of tumours (2), predicting disease outcome (3) or even the response to treatments (4). These practical applications of microarrays, despite them not being free of criticisms (5), have definitively fuelled the use of the methodology. In this scenario, the real bottleneck in the use of microarray technologies comes from the data analysis step (6). The web-based package Gene Expression Profile Analysis Suite (GEPAS) has been growing during the last 5 years (7–10) trying to keep pace with the state-of-the-art in algorithms for high-throughput gene expression data analysis as well as responding to the demands of the microarray community.

Although originally designed to analyse microarray data, the most important modules of GEPAS are not tied to the technology or to the microarray platforms used to extract the data on gene expression. GEPAS is rather oriented to analyse high-throughput gene expression data and to test different types of genome-scale hypotheses.

GEPAS is not a web server of a simple tool, but it constitutes one of the largest resources for integrated microarray data analysis available over the web. GEPAS is used by researchers worldwide as can be seen in the usage map, where all the sessions are mapped to its geographic location (http://bioinfo.cipf.es/access_map/map.html). By the end of year 2007, an average of 500 experiments per day were being analysed in GEPAS. The recent release 4.0 presented here includes new modules, new tests in already existent modules, technical improvements (GEPAS is now based on web services technology and includes Web 2.0 features) and a more powerful and intuitive interface which includes graphical tools to define workflows and persistent private sessions.

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +34 96 328 96 80; Fax: +34 96 328 97 01; Email: jdopazo@cipf.es

© 2008 The Author(s)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/uk/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Original

Prevalencias de exposición a riesgos laborales en trabajadoras embarazadas (proyecto INMA-Valencia)

M. Carmen González-Galarzo^{a,b,*}, Ana M. García^{a,c,d}, Marisa Estarlich^{a,b}, Francisco García García^e, Ana Esplugues^{a,b}, Paz Rodríguez^{a,b}, Marisa Rebagliato^{a,f} y Ferran Ballester^{a,b,g,h}

^a CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^b Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), Conselleria de Sanidad, Generalitat Valenciana, Valencia, España

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Universidad de Valencia, España

^d Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud (ISTAS), Valencia, España

^e Departamento de Bioinformática, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

^f Departamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández, Elche, España

^g Centre Superior d'Investigació en Salut Pública (CSISP), Valencia, España

^h Unidad de Salud Pública, Departamento de Enfermería, Universidad de Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2008

Aceptado el 9 de enero de 2009

On-line el 28 de mayo de 2009

Palabras clave:

Exposición maternal

Riesgos laborales

Prevalencia

Mujeres embarazadas

Factores de riesgo

RESUMEN

Objetivo: Describir las prevalencias de exposición declarada a riesgos laborales en mujeres embarazadas y analizar su relación con características sociodemográficas y laborales a partir de la información recogida en la cohorte INMA-Valencia.

Métodos: La cohorte INMA-Valencia se inicia en 2004 con 855 mujeres embarazadas residentes en la provincia de Valencia. En la semana 32 de gestación se recogió información, mediante entrevista personal con cuestionario estructurado, sobre características sociodemográficas (edad, nivel de estudios, país de nacimiento), condiciones de empleo (actividad, ocupación, tipo de contrato, tipo de jornada) y exposición laboral autorreferida a carga física y riesgos psicosociales, físicos, químicos y biológicos, en las mujeres con un trabajo remunerado durante el embarazo (n = 649).

Resultados: Las prevalencias de exposición laboral declarada a carga física, riesgos psicosociales y riesgos físicos (incluyendo radiaciones no ionizantes) fueron, respectivamente, del 56%, 63% y 62%. La prevalencia de exposición declarada a riesgos químicos (incluyendo productos de limpieza) fue del 22%, y del 6% a los riesgos biológicos. En general, la exposición referida a riesgos laborales fue más frecuente en las mujeres más jóvenes, con nivel educativo bajo, no españolas y trabajadoras temporales y autónomas.

Conclusiones: En este estudio se cuantifica por primera vez en España la prevalencia de exposición declarada a riesgos laborales en una muestra de base poblacional de mujeres embarazadas. Según los datos obtenidos parece necesario reforzar las medidas de vigilancia y control de estas exposiciones, algunas de ellas asociadas consistentemente con efectos negativos sobre la reproducción y el desarrollo.

© 2008 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence of exposure to occupational risks in pregnant Spanish workers (the INMA Project-Valencia)

ABSTRACT

Keywords:

Maternal exposure

Occupational risk

Prevalence

Pregnant women

Risk factors

Objective: To describe the prevalence of exposure to occupational risks among pregnant women and analyze its relationship with personal and occupational characteristics using information collected in the Childhood and Environment (Infancia y Medio Ambiente [INMA])-Valencia cohort study.

Methods: The INMA-Valencia cohort study started in 2004 with 855 pregnant women living in Valencia, Spain. Data on sociodemographic variables (age, education and country of birth) and occupational conditions (activity, occupation, type of contract, working hours and self-reported occupational exposure to physical load and psychosocial, physical, chemical and biological risks) in women with paid employment during pregnancy (n = 649) were collected through face-to-face interviews with a structured questionnaire in week 32 of pregnancy.

Results: The prevalences of reported exposure to physical and psychosocial load and to physical pollutants (including non-ionizing radiations) were 56%, 63% and 62%, respectively. The prevalence of reported exposure to chemicals (including cleaning products) and biological pollutants was 22% and 6%, respectively. In general, the characteristics most closely associated with exposure to occupational risks were younger age, non-Spanish nationality, lower education, having a temporary contract or being self-employed.

Conclusions: This study is the first to quantify the prevalence of exposure to occupational risks during pregnancy in a Spanish population-based sample. According to the data observed, surveillance and control actions should be intensified in pregnant workers, as some of the observed occupational exposures have been consistently associated with detrimental reproductive and developmental effects.

© 2008 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalez_margal@gva.es (M.C. González-Galarzo).



EVALUACIÓN EN CINCO CIUDADES ESPAÑOLAS DEL IMPACTO EN SALUD
DE LA CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA POR PARTÍCULAS.
PROYECTO EUROPEO APHEIS (*)

Eva Alonso Fustel (1), Teresa Martínez Rueda (1), Koldo Cambra Contín (1), Laura Lopez Carrasco (2), Elena Boldo Pascua (2), Belén Zorrilla Torras (2), Antonio Daponte Codina (3), Inmaculada Aguilera Jiménez (3), Silvia Toro Cárdenas (3), Carmen Iñiguez Hernandez (4), Ferrán Ballester Díez (4), Francisco García García (4), Antoni Plasencia Taradach (5), Lucía Artazcoz Lazcano (5) y Silvia Medina (6)

- (1) Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco
- (2) Instituto de Salud Pública, Madrid
- (3) Escuela Andaluza de Salud Pública
- (4) Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES)
- (5) Agència de Salut Pública de Barcelona
- (6) Instituto Nacional de Vigilancia de Salud Pública de Francia (InVS)

(*) El proyecto APHEIS está cofinanciado por el Programa de Enfermedades Relacionadas con la Contaminación CG SANCO de la Comisión (contracts n.º SI2.131174 [99CVF2-604], SI2.297300 [2000CVG2-607] and SI2.326507 [2001CVG2-602]) y los centros participantes. Más información en <http://www.apheis.net/>.

† Elena Boldo disfrutó de una beca de la Consejería de Sanidad y Consumo, Comunidad de Madrid (Orden 566/2001).

RESUMEN

Fundamento: Los efectos de la contaminación atmosférica sobre la salud han sido objeto en los últimos años de numerosos estudios que han permitido cuantificar la asociación entre ambas. El objetivo de este trabajo es llevar a cabo la Evaluación del Impacto en Salud (EIS) calculando los beneficios que se obtendrían al cumplir los objetivos establecidos por la Directiva 1999/30/CE en relación con las partículas en suspensión.

Métodos: Se ha valorado el impacto en salud de la contaminación atmosférica por partículas en suspensión, para lo que se han utilizado dos indicadores distintos: Humos Negros (HN) (Barcelona, Bilbao, Valencia) y partículas en suspensión menores de 10 µm (PM₁₀) (Bilbao, Madrid y Sevilla). Los indicadores de salud fueron la mortalidad por todas las causas, por causa respiratoria y por causa cardiovascular, e ingresos hospitalarios urgentes por causa respiratoria y cardiovascular. El EIS se ha realizado mediante el cálculo de la fracción atribuible a la contaminación por partículas. En el caso de PM₁₀ se ha calculado el impacto debido a efectos de la contaminación a corto plazo, los acumulados hasta 40 días después, y a largo plazo. Para HN únicamente se han calculado efectos a corto plazo.

Correspondencia:
Eva Alonso Fustel.
Unidad de Vigilancia Epidemiológica
Subdirección de Salud Pública de Bizkaia
C/ M^º Diaz de Haro n.º 60 48010 Bilbao
Correo electrónico: tepidebi-san@ej-gv.es

ABSTRACT

Health Impact Evaluation of Particle Air Pollution in Five Spanish Cities. European APHEIS Project

Background: The health effects of air pollution have been analyzed in numerous studies over recent years, thus having made it possible to quantify the relationship between the two. This study is aimed at analyzing the theoretical benefits which would be achieved by meeting the air quality objectives set forth under EC Directive 1999/30/EC with regard to suspended particles.

Methods: The exposure measurement was taken for Black Smoke (Barcelona, Bilbao, Valencia) and suspended particles under 10 µm (PM₁₀) (Bilbao, Madrid y Sevilla). The health indicators calculated were the mortality due to all causes and respiratory and cardiovascular causes, and emergency hospital admissions and mortality due to respiratory and cardiovascular causes. In the case of PM₁₀ the impact has been calculated because its effects to short-term, within a period of up to 40 days following exposure, and to long-term. For Black Smoke the effects only has been calculated to short-term.

Results: The daily levels of PM₁₀ from exceeding 50 µg/m³ in Bilbao, Madrid and Sevilla cause the earlier death of 1.4/100,000 individuals per year because its effects. The effect within a period of up to 40 days following exposure is of 2.8 deaths/100,000. The total number of deaths per year which may be later due to long-term exposure if the yearly average is lowered to 20 µg/m³ is 68/100,000.

Expression profiling shows differential molecular pathways and provides potential new diagnostic biomarkers for colorectal serrated adenocarcinoma

Pablo Conesa-Zamora^{1*}, José García-Solano^{1*}, Francisco García-García², María del Carmen Turpin^{1,3}, Javier Trujillo-Santos⁴, Daniel Torres-Moreno¹, Isabel Oviedo-Ramírez¹, Rosa Carbonell-Muñoz⁵, Encarnación Muñoz-Delgado⁶, Edith Rodríguez-Braun⁷, Ana Conesa² and Miguel Pérez-Guillermo¹

¹ Department of Pathology, Santa Lucía General University Hospital (HGUSL), Cartagena, Spain

² Department of Bioinformatics and Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain

³ Francisco de Vitoria University, Madrid, Spain

⁴ Department of Internal Medicine, HGUSL, Cartagena, Spain

⁵ Department of Clinical Analysis, HGUSL, Cartagena, Spain

⁶ Department of Biochemistry and Molecular Biology-A, University of Murcia, Murcia, Spain

⁷ Department of Clinical Oncology, HGUSL, Cartagena, Spain

Serrated adenocarcinoma (SAC) is a recently recognized colorectal cancer (CRC) subtype accounting for 7.5 to 8.7% of CRCs. It has been shown that SAC has a poorer prognosis and has different molecular and immunohistochemical features compared with conventional carcinoma (CC) but, to date, only one previous study has analyzed its mRNA expression profile by microarray. Using a different microarray platform, we have studied the molecular signature of 11 SACs and compared it with that of 15 matched CC with the aim of discerning the functions which characterize SAC biology and validating, at the mRNA and protein level, the most differentially expressed genes which were also tested using a validation set of 70 SACs and 70 CCs to assess their diagnostic and prognostic values. Microarray data showed a higher representation of morphogenesis-, hypoxia-, cytoskeleton- and vesicle transport-related functions and also an overexpression of *fascin1* (actin-bundling protein associated with invasion) and the antiapoptotic gene *hippocalcin* in SAC all of which were validated both by quantitative real-time PCR (qPCR) and immunohistochemistry. *Fascin1* expression was statistically associated with *KRAS* mutation with 88.6% sensitivity and 85.7% specificity for SAC diagnosis and the positivity of *fascin1* or *hippocalcin* was highly suggestive of SAC diagnosis (sensitivity = 100%). Evaluation of these markers in CRCs showing histological and molecular characteristics of high-level microsatellite instability (MSI-H) also helped to distinguish SACs from MSI-H CRCs. Molecular profiling demonstrates that SAC shows activation of distinct signalling pathways and that immunohistochemical *fascin1* and *hippocalcin* expression can be reliably used for its differentiation from other CRC subtypes.

Serrated adenocarcinoma (SAC) has been recently recognized in the latest WHO classification of tumors of the digestive system as a new subtype of colorectal cancer (CRC).¹ Criteria for its histological diagnosis have been proposed^{2,3} and

recently validated in a series of 81 cases,⁴ its frequency ranges from 7.5 to 8.7% of all CRCs^{4,5} and it has been shown to have a worse prognosis than conventional carcinoma (CC).⁴ Accordingly, SAC displays a higher frequency of adverse

Key words: serrated adenocarcinoma, microarray analysis, *fascin*, *hippocalcin*, colorectal cancer, microsatellite instability

Abbreviations: AUC-ROC: area under receiver operating characteristic curve; CC: conventional carcinoma; CIMP: CpG island methylation phenotype; CRC: colorectal carcinoma; EMT: epithelial-mesenchymal transition; GO: gene ontology; GSA: gene set enrichment analysis; hMSI-H CRC: colorectal carcinoma displaying histological features of high-level microsatellite instability; HR: hazard ratio; IHC: immunohistochemistry; MSI: microsatellite instability; MSI-H: high-level MSI; MSI-L: low-level MSI; MSS: microsatellite stability; qPCR: quantitative polymerase chain reaction; SAC: serrated adenocarcinoma; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

*P.C.-Z. and J.G.-S. contributed equally to this work

Grant sponsor: Seneca Foundation; **Grant number:** 08768/PI/08; **Grant sponsor:** Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad, Spain;

Grant number: P1081210; **Grant sponsor:** MICINN; **Grant number:** BIO2009-10799

DOI: 10.1002/ijc.27674

History: Received 26 Mar 2012; Accepted 1 Jun 2012; Online 14 Jun 2012

Correspondence to: Pablo Conesa-Zamora, Department of Pathology, Santa Lucía General University Hospital (HGUSL), C/Mezquita s/n. 30202, Cartagena, Spain, Tel.: +34-96-812-8600, Fax: +34-96-832-6389, E-mail: pablo.conesa@carm.es

Apartado B.

B.1. Las comunicaciones, ponencias o paneles aceptados en congresos o reuniones científicos nacionales o internacionales.

B.1.1. Biología Computacional y Bioinformática.

B.1.2. Salud Pública, Epidemiología y Estadística.

B.2. La dirección de tesis doctorales o de maestría, así como de tesinas.

B.3. La tutoría de becarios del Programa de Formación de Personal Investigador o de otros programas de formación similares.

B.4. La dirección de cursos de postgrado o cursos de especialización.

B.5. La experiencia en centros de investigación nacionales o extranjeros.

B.1. Comunicaciones, ponencias o paneles aceptados en congresos o reuniones científicas nacionales o internacionales

Participación en 90 contribuciones a congresos o reuniones científicas, de las cuales 69 se han generado en estudios de investigación en Biología Computacional y Bioinformática y 21 comunicaciones están enmarcadas en el área de la Salud Pública y Epidemiología.

B.1.1. Biología Computacional y Bioinformática (69 contribuciones)

1. *Integrative Meta-Analysis of Transcriptomic and Metabolomic Data from Oncological Studies*. 3rd European Conference on Translational Bioinformatics: Biomedical Big Data Supporting Precision Medicine, April 16th-17h, 2018. Al Rojas-Benedicto, A Albors-Vaquer, A Pineda-Lucena, L Puchades-Carrasco, F García-García.
2. *Functional Meta-Analysis of Breast Cancer Methylation Studies*. 3rd European Conference on Translational Bioinformatics: Biomedical Big Data Supporting Precision Medicine, April 16th-17h, 2018. AM Trassierra-Fresco, D Crespo-Belenguer, F García-García.
3. *Characterization of neuronal molecular mechanisms underlying CMT2Z neuropathy*. 15th International Congress on Neuromuscular Diseases (6-10 Jul 2018). Vienna (Austria) Sancho P, Bartesaghi L, Miossec O, García-García F, Ramírez-Jiménez L, Lupo V, Chrast R, Espinós C.
4. *Functional genomic meta-analysis identifies similarities between endometrial-related subfertilities*. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE 2018. Barcelona 1-4 Jul 2018. A. Devesa-Peiro, P. Sebastian-Leon, F. Garcia-Garcia, V. Arnau, A. Pellicer, P. Díaz-Gimeno.
5. *Gender Differences in Health: Big Data Approaches*. Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Marta R Hidalgo, José Fco. Catalá Senent, Irene Pérez Díez, Pablo M. Malmierca Merlo, Franc Casanova Ferrer, Rubén Sánchez García, Marina Berenguer, María Pascual, Consuelo Guerri, Atocha Romero, Rosa Farràs, María de la Iglesia-Vayá, Francisco García-García.
6. *Understanding gender differences in non-alcoholic fatty liver disease from an omics approach*. Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. José F Català-Senent, Marta R Hidalgo, Marina Berenguer, Francisco García-García.
7. *Comparison of computational tools for prioritizing candidate genes in Usher Syndrome studies*. Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018.

Sandra Alandes Esteve, Gema García-García, José María Millán,, Francisco García-García.

8. *Classification of the Drosophila melanogaster gene sets according to the level of expression in the different tissues, for the understanding of molecular processes.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Paula Navarrete López, José F Catalá Senent, Marta R Hidalgo, Francisco García-García, Máximo I Galindo.
9. *Characterization of neuronal molecular mechanisms underlying CMT2Z neuropathy.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Sancho P, Bartesaghi L, Miossec O, García-García F, Ramírez-Jiménez L, Lupo V, Chrast R, Espinós C.
10. *Proteomic study of brain-derived exosomes induced by binge ethanol treatment in adolescent mice.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. F. Ibáñez, M. Pascual, J. Montesinos, F. García-García, C. Guerri.
11. *Deep sequencing and miRNAs profiles in alcoholic's mice cerebral cortex.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Carlos Manuel Cuesta Díaz, Chelo Guerri.
12. *Functional Meta-Analysis of Breast Cancer Methylation Studies.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. AM Trassierra-Fresco, D Crespo-Belenguer, F García-García.
13. *Integrative Meta-Analysis of Transcriptomic and Metabolomic Data from Oncological Studies.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Al Rojas-Benedicto, A Albors-Vaquer, A Pineda-Lucena, L Puchades-Carrasco, F García-García.
14. *Comparison analysis of pipelines for type 2 diabetes mellitus exome studies.* Bioinformatics@Valencia, CIPF Valencia (Spain), July 12th, 2018. Verónica Lendínez-Tortajada, Azahara Fuentes-Trillo, Carolina Monzó, Marta R Hidalgo, Ana Bárbara García-García, Francisco García-García, F. Javier Chaves-Martínez.
15. *Global transcriptome analyses reveal a key role for MORC2 in the axonal metabolism.* Journal of the Peripheral Nervous System. Vol: 22, number: 3, pages: 376. Peripheral Nerve Society Meeting July 8–12, 2017 Sitges, Barcelona, Spain. Sancho P, Lupo V, García-García F, Ramírez-Jiménez L, Sevilla T, Charast R, Espinós C.
16. *Common mechanisms and signaling pathways in fibroblasts of cancer-prone genodermatoses.* 47th Annual ESDR Meeting. Salzburg, Austria, 27-30 Sep 2017. Journal of Investigative Dermatology, V:137, N: 10, pages: S295. F Díaz, F

García-García, C León, E Chacón-Solano, F Larcher, J Carbonell, JA Puig, S Puig, J Dopazo, M del Río.

17. *Diagnóstico molecular de neuropatías periféricas hereditarias: ¿panel de genes o secuenciación de exoma?*. Congreso Interdisciplinar de Genética Humana. 25-28 Apr, 2017 Madrid. Vincenzo Lupo; Ana Sánchez Monteagudo; Francisco García García; Marisa Barreiro; Mar García Romero; Antonia Alberti; Sophia Derdak; Enric Serra; Sergi Beltran; Celedonio Márquez; Carlos Casasnovas; Samuel Ignacio Pascual; Marina Frasset; Teresa Sevilla; Carmen Espinós.
18. *Genomic expression differences between cutaneous cells from red hair color individuals and black hair color individuals based on bioinformatic analysis*. X Symposium on Rare Diseases. Mar, 23th – 24th 2017 Madrid. Gimenez-Xavier P, Puig-Butille JA, Tell-Marti G, Visconti A, Nsengimana J, Garcia-García F, Escamez MJ, Newton-Bishop J, Bataille V, Del Río M, Dopazo J, Falchi M, Mila M, Puig S.
19. *BiER collaborative projects in 2016*. X Symposium on Rare Diseases. Mar, 23th – 24th 2017 Madrid. Francisco García-García, Alejandro Alemán, Francisco Salavert Torres, Joaquin Dopazo.
20. *Common and specific transcriptomic profile, molecular pathways and signaling circuits in three rare skin disorders: XPC, KS and RDEB*. X Symposium on Rare Diseases. Mar, 23th – 24th 2017 Madrid. Francisco Díaz, Carlos León, Francisco García-García, Esteban Chacón, María José Escámez, Sara Guerrero, Claudio Conti, Marta García, Adela García, Fernando Larcher, Blanca Duarte, Ángeles Mencía, Almudena Holguín, José Bonafont, Sara Llamas, Marta Pévida, José Carbonell, Álvaro Meana, Joaquín Dopazo, Marcela del Río.
21. *Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence*. Suchtkongress 2016, Berlin. SUCHT 2016; 62: Suppl. 1. Montesinos J, Pascual M, Marcos M, García-García F, Torres JL, Costa-Alba P, Laso FJ, Guerri C.
22. *RNA-seq data analysis in the miR96 mutant mouse Diminuendo reveals the nasal epithelium as a target tissue to explore drug-based therapeutic approaches*. 10th Molecular Biology of Hearing and Deafness conference, Cambridge, UK, 17-20 May 2016. Authors: Morin, M., Lewis, M., García-García, F., Borreguero, L., Barca, V., Ajenjo, M., Dopazo, J., Steel, K.P., Moreno-Pelayo, M.A.
23. *Spanish Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation*. XIII Symposium on Bioinformatics. May, 10th – 13th 2016 Valencia. Authors: Alicia Amadoz, Marta Bleda, Luz Garcia-Alonso, Alejandro Alemán, Francisco García-García, Juan A. Rodríguez, Josephine T. Daub, Gerard Muntané, Antonio Rueda, Alicia Vela-Boza, Francisco J. López-Domingo, Javier P. Florido, Pablo Arce, Arcadi Navarro, Salud Borrego, Javier Santoyo-López, Guillermo Antiñolo and Joaquín Dopazo.

24. *PanelMaps: a web tool for detection and visualization of altered regions for targeted sequencing*. XIII Symposium on Bioinformatics. May, 10th – 13th 2016 Valencia. Authors: José M. Juanes, Francisco García-García, Joaquin Dopazo and Vicente Arnau.
25. *Functional Meta-Analysis for Genomic Studies*. XIII Symposium on Bioinformatics. May, 10th – 13th 2016 Valencia. Authors: Francisco García-García, Iván Ansari Toledano, Cristina Escribano, Joaquin Dopazo and David Montaner.
26. *BiER collaborative projects*. XIII Symposium on Bioinformatics. May, 10th – 13th 2016 Valencia. Authors: Francisco García-García, Alejandro Alemán, Francisco Salavert Torres, Mercedes Medina García, Julen Mendieta Esteban and Joaquin Dopazo.
27. *Web tools for the analysis of genomic data and the discovery new disease genes*. XIII Symposium on Bioinformatics. May, 10th – 13th 2016 Valencia. Authors: Alejandro Alemán, Francisco Salavert-Torres, Mercedes Medina, Francisco García-García, José Carbonell, Marta Hidalgo, Alicia Amadoz, Cankut Çubuk, Asunción Gallego and Joaquín Dopazo.
28. *BiER: Bioinformatics Platform for Rare Diseases*. I Congress Translational Research on Rare Diseases, 25,26 Feb 2016, Valencia. Authors: García-García F.
29. *Soluciones bioinformáticas para diagnóstico mediante paneles y descubrimiento de nuevas variantes de enfermedad*. IX CIBERER (Rare Diseases) Annual Meeting, 7-8 Mar 2016, Castelldefels, Barcelona. Alemán, A., Salavert, F., García-García, F., Dopazo, J.
30. *El CIBERER Spanish Variant Server y la importancia de la variación local en la investigación en enfermedades raras*. IX CIBERER (Rare Diseases) Annual Meeting, 7-8 Mar 2016, Castelldefels, Barcelona. Alemán, A., Salavert, F., García-García, F., Dopazo, J.
31. *Actividad colaborativa de la plataforma BiER desde la U715.*. IX CIBERER (Rare Diseases) Annual Meeting, 7-8 Mar 2016, Castelldefels, Barcelona. García-García F., Alemán A., Salavert F., Dopazo J.
32. *Integrated Gene Set Analysis for microRNA Studies*. II Biotechnology Conference, 26-27 Nov 2015, Valencia. Authors: García-García F, Panadero J, Montaner D, Dopazo J.
33. *Exome analysis for peripheral neuropathies diagnosis*. II Biotechnology Conference, 26-27 Nov 2015, Valencia. Authors: Ana Sánchez-Monteaugudo, Vincenzo Lupo, Francisco García-García, Joaquín Dopazo, Teresa Sevilla, Carmen Espinós.

34. *Gene Panel for the Diagnosis of COP Charcot-Marie Tooth and Distal Spinal Atrophy*. National Congress of Human Genetics. Palma de Mallorca, 14-15 May, 2015. Authors: Lupo V, García-García F, Sancho P, Tello C, García-Romero M, Villarreal L, Alberti MA, Sivera R, Dopazo J, Pascual-Pascual S, Márquez-Infante C, Casasnovas C, Sevilla T, Espinós C.
35. *BIER platform: analyzing and understanding genomic and biomedical data* . VIII congress CIBERER. Madrid 12-13 Mar, 2015. Authors: García-García F, Alemán A, Salavert F, Dopazo J.
36. *Bioinformatics solutions for diagnosis by panels and discovery of new variants of disease*. VIII congress CIBERER. Madrid 12-13 Mar, 2015. Authors: Alemán A, Salavert F, García-García F, Dopazo J.
37. *Molecular characterization of 44 Fanconi anemia patients by whole exome sequencing*. VIII congress CIBERER. Madrid 12-13 Mar, 2015. Authors: Bogliolo M, Pujol R, Casado JA, García-García F, Dopazo J, Bueren J, Surrales J.
38. *Metabolomics by NMR Facilitates the Non-Invasive Diagnosis and Staging of NSCLC*. Journal of Thoracic Oncology. 2015. Vol:10, 9, S489-S489 Authors: Pérez-Rambla, C., Puchades-Carrasco, L., Jantus-Lewintre, Eloisa., Garcia-Garcia, F., Lucas, Rut., Calabuig, Silvia., Blasco, Ana., Dopazo, J., Camps, Carlos., Pineda-Lucena, Antonio.
39. *Herramientas estadísticas en Medicina del Trabajo*. II Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Apr 2015. Autor: Francisco García-García.
40. *Web tools to analyze and prioritize genes or mutations for diseases*. I Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Apr 2015. Autores: Francisco García-García, Alejandro Alemán, Joaquín Dopazo.
41. *Panel of genes for the diagnosis of Charcot-Marie-Tooth and Distal Spinal Atrophy*. . Annual Meeting of the Spanish Society of Neurology, Nov 2014. Authors: Lupo V, Tello C, García-García F, García-Romero C, Espinós C.
42. *BIER platform: analyzing and understanding genomic and biomedical data*. XII Symposium on Bioinformatics. Sevilla 21-24 Sep, 2014. Authors: García-García F, Alemán A, Dopazo J.
43. *Integrated Gene Set Analysis for microRNA Studies*. XII Symposium on Bioinformatics. Sevilla 21-24 Sep, 2014. Authors: García-García F, Panadero J, Montaner D, Dopazo J.
44. *TEAM: A web tool for the design, analysis and management of panels of genes for clinical applications*. First Conference on Comprehensive Research Omics Science

and Lifestyle. Valencia 11-13 June, 2014. Authors: Alemán A, García-García F, Medina I, Dopazo J.

45. *BiERapp: A web-based interactive framework for the prioritization of disease candidate genes in whole exome sequencing studies*. First Conference on Comprehensive Research Omics Science and Lifestyle. Valencia 11-13 June, 2014. Authors: Alemán A, García-García F, Salavert F, Medina I, Dopazo J.
46. *Differentially expressed functions and genes between serrated adenocarcinoma and sporadic colorectal carcinoma showing histological and molecular features of high level of microsatellite instability*. 23rd Biennial Congress of the European Association for Cancer Research, 5–8 July 2014, Munich, Germany. European Journal of Cancer 2014, 50, Supplement 5, S219. 10.1016/S0959-8049(14)50796-4. Authors: M. Turpín Sevilla R. Carbonell-Muñoz J. Garcia-Solano D. Torres-Moreno F. García-García A. Conesa M. Perez-Guillermo P. Conesa-Zamora.
47. *Role of Erwinia amylovora plasmids pEA29 and pEI70 on the expression of chromosomal genes during symptoms development*. 13th International Fire Blight Workshop 2.-5. July 2013, Zürich, Switzerland. Authors: Barbé S, García-García F, Conesa A, Cock P, Pritchard L, Hedley P, Morris J. López MM, Llop P.
48. *Cell-based therapy for diabetic wounds: from the bench to the patient*. 23rd conference of the European Wound Management Association (EWMA 2013). May 2013, Copenhagen, Denmark. Authors: L Martínez-Santamaría, C Conti, F García-García, S Llamas, E García, L Retamosa, A Holguín, N Illera, JM Llaneza, J Dopazo, F Larcher, A Meana, M Del Río, MJ Escámez.
49. *TiddlyWikiR: an R package for dynamic report writing*. The R User Conference Jul 10-12 2013. D Montaner, F García-García.
50. *Role of CPI-17 gene in reconstitution of skin homeostasis in AK lesions*. 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centres. Nov 2012, Barcelona, Spain. Authors: Potrony Miriam, Puig-Butille Joan Anton, Malvehy Josep, Trullas Carles, Garcia-Garcia Francisco, Dopazo Joaquín, Puig Susana.
51. *Capturing the biological impact of the status of CDKN2A and MC1R genes in cocultured human keratinocytes and melanocytes: identification of deregulated pathways*. 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centres. Nov 2012, Barcelona, Spain. Authors: Puig-Butille JA, Tell Gemma, Escamez MJ, García-García F, Martínez-Santamaría L, Badenas C, Dopazo J, Del Río M, Puig S.
52. *In-silico protein-protein interaction networks in cocultured melanocytes and keratinocytes: evidences of autophagy genes involved in melanogenesis*. 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centres. Nov 2012, Barcelona, Spain. Authors: Tell G, Puig-Butille JA, Escamez MJ, García-García F, Martínez-Santamaría L, Badenas C, Dopazo J, Del Río M, Puig S.

53. *Transcriptome profiling in a delayed wound healing skin-humanized mouse model revealed genes implicated in extracellular matrix remodeling and collagen deposition.* European Society for Dermatological Research. Sep 2012, Venice, Italy. Authors: L Martínez-Santamaría, C Conti, F García-García, S Llamas, L Retamosa, A Holguín. *Journal of Investigative Dermatology* (2012), Volume 132.
54. *Topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters in actinic keratoses: role of CPI-17 gene.* European Society for Dermatological Research. Sep 2012, Venice, Italy. Authors: J Puig-Butille, M Potrony, C Badenas, J Malvehy, C Trullas, F Garcia-García, J Dopazo and S Puig. *Journal of Investigative Dermatology* (2012), Volume 132.
55. *Protein-protein interaction networks in cocultured melanocytes and keratinocytes regarding the genomic status of CDKN2A and MC1R genes.* European Society for Dermatological Research. Sep 2012, Venice, Italy. Authors: JA Puig-Butillé, G Tell, M Escamez, F García-García, L Martínez, C Badenas, J Dopazo, M Del Río, S Puig. *Journal of Investigative Dermatology* (2012), Volume 132.
56. *Web applications in teaching statistics and analysis of genomic data.* III Jornadas de Intercambio de Experiencias de Innovación Educativa en Estadística. Valencia. July 2012. Authors: Francisco García-García, David Montaner.
57. *Sarcomere permanent morphometric changes underlie cardiac programming in intrauterine growth restriction.* FCVB (Frontiers in cardiovascular Biology)-EBAC. April 2012, London. Torre I, Gonzalez-Tendero A, Garcia-Canadilla P, Crispi F, Garcia-Garcia F, Iruretagoyena I, Dopazo J, Amat-Roldan I, Gratacos E. *Cardiovascular Research* (2012) 93 (Suppl.1), S25
58. *Intrauterine growth restriction is associated with a maturation delay of cardiac energetic microdomains.* FCVB (Frontiers in cardiovascular Biology)-EBAC. April 2012, London. A. Gonzalez-Tendero, I. Torre, F. Garcia-Garcia, J. Dopazo, E. Gratacos. *Cardiovascular Research* (2012) 93 (Suppl.1), S109.
59. *Development and validation of a high density sunflower microarray for functional studies on biotic and abiotic stresses?.* 18th International Sunflower Conference; 2012. Fernandez, P.; Dirienzo J.A.; Soria, M.; Peluffo, L.; Moschen, S.; Gonzalez, S.; Clavijo, B.; Rivarola, M.; Lia, V.; Ehrenbolger, F.; Conesa, A.; Garcia-Garcia, F.; Blesa, D.; Hopp, H.E.; Dopazo, J.; Paniego,N.B.; Heinz, R.A.
60. *Using high-throughput technologies to improve stress tolerance characteristics in sunflower.* XIth Spanish Symposium on Bioinformatics. Jan 2012, Barcelona, Spain. Francisco García-García, Paula Fernández, Ana Conesa, Norma Paniego, Ruth Heinz, Lucila Peluffo, Veronica Lia, Laura de la Canal, Karina F. Ribichich, Raquel Chan, Julio Di Rienzo and Joaquín Dopazo.

61. *First application of a high density microarray for Sunflower: Methodological aspects of the design and statistical analysis in the study of the tolerance to Sclerotinia sclerotiorum?*. Segundo Congreso de Bioinformática y Biología Computacional. Cordoba (Argentina), 2011. Di Rienzo J.A.; L. Peluffo; Principi, D.; Fernández, P.; Lia, V.; Ehrenbolger, F.; Conesa, A.; García-García, F.; Blesa, D.; Dopazo, J.; Paniego, N.; Heinz, R.A.
62. *Diseño experimental aplicado al diseño de hibridación en chips multi-arreglo*. 40 Jornadas Argentinas de Agroinformática (Argentina), 2011. Di Rienzo J.A.; L. Peluffo; Blesa, D.; Fernández, P.; García-García, F.; Lia, V.; Principi, D.; Ehrenbolger, F.; Conesa, A.; Dopazo, J.; Paniego, N.; Heinz, R.A.
63. *Transcriptome variation in human keratinocytes and melanocytes regarding the genomic status of CDKN2A and MC1R genes*. European Society for Dermatological Research. Sep 2011, Barcelona, Spain. Puig-Butille, JA, Escamez MJ, Garcia-Garcia F, Badenas C, Aguilera P, Dopazo J, del Río M, Puig S.
64. *Bioinformatic analysis of genes regulating myocardiocyte contractile function in a rabbit model of cardiac dysfunction due to intrauterine growth restriction*. 20th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Prague from 10-14 October 2010. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 10/2010; 36(S1):46-47. E Eixarch, I Torre, M Illa, I Iruretagoyena, I Amat-Roldan, F Crispi, F Figueras, F Garcia, J Dopazo, E Gratacós.
65. *Aplicaciones de la genómica funcional en el descubrimiento e identificación de nuevos genes asociados a la senescencia (SAGs) en girasol mediante el uso de una micromatriz de oligonucleótidos*. Redbio. 5-10 Nov 2010, México. Fernández, P., Di Rienzo, J.A., Soria, M., Moschen, S., Principi, D., Conesa, A., García-García, F., Blesa, D., Dosio G., Aguirrezabal L., Dopazo, J., Heinz, R.A., y Paniego, N.
66. *Singlet oxygen triggers a programmed cell death response in arabidopsis cell culture under high light conditions*. Meeting of Plant Molecular Biology. 8-10 Jul 2010, Valencia, Spain. J.B. Arellano, S. González-Pérez, F. García-García, J.L. Revuelta.
67. *Evaluación experimental de una micromatriz de alta densidad para el girasol*. 1st International Conference on Bioinformatics SolBio 2010, Mexico. Di Rienzo J.A.; Fernández, P.; Moschen, S.; Principi, D.; Conesa, A.; García-García, F.; Blesa, D.; Dosio, G.A.; Aguirrezabal, L.A.; Dopazo, J.; Heinz, R.A.; Paniego, N.
68. *Peripheral blood cells transcriptome to study new biomarkers for myocardial infarction follow up*. AACC Annual Meeting, Jul 2009, Chicago. Clinical Chemistry. Washington: Clinical Chemistry V.55. p.A71 - A71. V.N. Silbiger, A.D. Luchessi, R.D. Hirata, A. Carracedo, M. Brión, L.G. Lima-Neto, C.P. Pastorelli, J. Dopazo, D. Montaner, F. García, M.P. Sampaió, M.P. Pereira, E.S. Santos, D. Armaganijan, M.H. Hirata.

69. *Functional profiling of the peripheral blood cells transcriptome to study cardiovascular biomarkers.* MGED11 (11th International Meeting of the Microarray and Gene Expression Data Society). 1 - 4 Sep 2008, Riva del Garda, Italy. Silbiger, V.N.; Pastorelli, C.P.; Santos, E.S.; Avezum, A.; Piegas, L.; Quitela, I.; Brion, M.; Carracedo, A.; Montaner, D.; Garcia, F.; Dopazo, J.

B.1.2. Salud Pública, Epidemiología y Estadística (21 contribuciones)

1. *Clinical implementation of MOSFET for daily in vivo measurements*. ESTRO27 (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology). 14-18 Sep 2008. Göteborg, Sweden. Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. Volume 88. Supplement 2. Sep 2008. S. Karthikeyan, N. Jornet, P. Carrasco, F. García, Vijay Anand P Reddy, D. Manigandan, T. Eudaldo, M. Ribas.
2. *Differential pattern of mortality occurring outside the region of residence*. Catalonia, 1986-2003. Authors: Puigdefàbregas A, García-García, F, Gispert R, Ribas G, Doménech J, Molina P. XXV Annual Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology. Córdoba, October 2007.
3. *Indicators of child mortality by nationality of the mother, in Catalonia during the period 1999-2005*. Authors: Nora Jareño, Francisco García García, A. Freitas Ramírez, P. Molina, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert. XII Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Gran Canaria, Spain. June 2007.
4. *Mortality road accidents, Catalonia 1999-2004*. Authors: Nora Jareño, Francisco García García, A. Freitas Ramírez, P. Molina, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert. XXIV Annual Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology. Logroño, Spain. 3-6 October 2006.
5. *Differences in mortality from traffic accidents, in the regions of Catalonia during the period 1985-2004*. Authors: Francisco García-García, Anna Puigdefàbregas, Rosa Gispert. XXIV Annual Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology. Logroño, Spain. 3-6 October 2006.
6. *Comparison of the basic cause of death assigned by the IRIS European System and the Spanish System*. Authors: N Jareño, F García-García, A Freitas, A Puigdefàbregas, R Gispert. XXIV Annual Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology. Logroño, Spain. 3-6 October 2006.
7. *Occupational exposures during pregnancy in the general population and immigrant women*. Authors: A.M. García, M.L. Estarlich, F. García-García, R. Ramón, A. Esplugues, M. Rebagliato, F. Ballester. XXIV Annual Scientific Meeting of the Spanish Society of Epidemiology. Logroño, Spain 3-6 October 2006.
8. *Health Impact Assessment of PM10 air Pollution on Postneonatal Mortality in 31 European Cities*. International Conference on Environmental Epidemiology And Exposure, 2-6 September, 2006, París. Cambra Koldo, Alonso Eva, Medina Sylvia, Le Tertre Alain, Cassadou Sylvie, Pascal Laurence, Frank Florian, Díaz de Quijano Estela, Valero Nuria, Knudsen Lisbeth, López-Carrasco Laura, Schumann Michael, Atkinson Richard, García Francisco, Moshammer Hanns, Toro Silvia, Forsberg Bertil, Hurley Fintan, De Saeger Emile, Krzyzanowsky Michal on behalf of the APHEIS and ENHIS networks.

9. *Diferencias en mortalidad en las comarcas de Cataluña durante el período 1999-2004*. III Jornades Científicas de las Sociedades Españolas de Epidemiología y Biometría, celebradas durante el 22 y 23 Junio 2006. Autores: Francisco García García, Anna Puidefàbregas, Rosa Gispert.
10. *Características laborales en una cohorte de mujeres embarazadas en la Comunidad Valenciana*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Gran Canaria. 1-5 noviembre de 2005. Autores: Francisco García García, Ana M^a García García, M^a Carmen González Galarzo, Ferran Ballester Díez, Carmen Iñiguez.
11. *Exposición pasiva al humo del tabaco en mujeres embarazadas: ¿han cambiado las cosas en 15 años?*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Gran Canaria. 1-5 noviembre de 2005. Autores: M Rebagliato, Francisco García García, E Crehuá, F Ballester, A Esplugues, M Estarlich, R Ramón, S Pérez, J Vioque.
12. *Evaluación de la exposición a subproductos de la cloración en el embarazo: resultados INMA-Valencia*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Gran Canaria. 1-5 noviembre de 2005. Autores: E Romero Aliaga, A Esplugues, CM Villanueva, Francisco García-García, ML Estarlich, M Garí, A Cases, M Monzonís, F Ballester.
13. *Exposiciones laborales con riesgo reproductivo en una cohorte de mujeres trabajadoras embarazadas en la Comunidad Valenciana*. XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria. Gran Canaria. 1-5 noviembre de 2005. Autores: M^a Carmen González Galarzo, Ana M^a García García, Ferran Ballester Díez, Francisco García García, Ana Esplugues Cebrián.
14. *Hábito tabáquico durante el embarazo en mujeres de la cohorte INMA-Valencia*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Las Palmas de Gran Canaria, 1-5 Noviembre 2005. Autores: Francisco García García, Ferran Ballester Díez, Fernando Gómez, Rosa Ramón, Marisa Rebagliato Ruso.
15. *Exposición a contaminación atmosférica durante el embarazo: resultados del primer año de seguimiento en la cohorte INMA -Valencia*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Las Palmas de Gran Canaria, 1-5 Noviembre 2005. Autores: Ferran Ballester, Rosalía Fernández-Patier, Ana Esplugues, María Andreu, Carmen Iñiguez, Francisco García, Marina Lacasaña, Joan Grimalt.
16. *Percepción de problemas sobre el medio ambiente y su efecto negativo para la salud según las embarazadas del INMA -Valencia*. XXIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología. Las Palmas de Gran Canaria, 1-5 Noviembre

2005. Autores: Ana Esplugues, Francisco García García, María Andreu, Ferran Ballester.

17. *Exposición a NO₂ durante el embarazo y actividades en la casa*. VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo. 15 al 17 de Junio 2005. Autores: Francisco García García, Ana Esplugues Cebrián, Rosalía Fernández-Patier, María Andreu Martín, Ferran Ballester Díez. Rev. Salud Ambiente. 2005;5.
18. *Evaluación de la exposición a subproductos de la cloración de la agua potable: estudio piloto INMA-Valencia*. VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo. 15 al 17 de Junio 2005. Autores: Elena Romero Aliaga, Ana Esplugues Cebrián, Francisco García García, Daniel Carrizo, Cristina Villanueva, Ferran Ballester. Rev. Salud Ambiente. 2005;5.
19. *Niveles personales de exposición a benceno y patrón de tiempo-actividad en el estudio INMA-Valencia*. VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo. 15 al 17 de Junio 2005. Autores: Ana Esplugues Cebrián, Francisco García García, María Andreu Martín, Rosalía Fernández-Patier, Paz Rodríguez Fernández. Rev. Salud Ambiente. 2005;5.
20. *Imputación de valores perdidos en series de variables meteorológicas*. XXII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología: Cáceres, 27 al 29 de Octubre 2004. Autores: Francisco García García, Carmen Iñiguez Hernández, Ferran Ballester Díez. Gac Sanitaria 2004;18 (Supl 3): 72.
21. *Descripción de las principales especies de polen y de las esporas Alternaria detectadas en Valencia entre 1996 y 1999*. VII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, en Salamanca, 18-20 Junio de 2003. Autores: Fernando Gómez, Ferran Ballester, Loreto Suay, Luis Caballero, Francisco García, Begoña Tortajada, Santiago Pérez-Hoyos. Abstract publicado en Rev. Salud Ambiente. 2003;3(1): 42.
22. *Implantación del sistema de información de la área quirúrgica y su integración en la gestión básica de pacientes*. X Jornadas Nacionales de Documentación Médica: Granada, 13 y 14 de Junio 2002. Autores: Ramón Romero Serrano, Pilar Palacio Muñoz, Ismael Ruiz Mañes, Francisco García García.

ac Markers

ence of potentially interfering substances was examined by adding known dilutions to each of two serum pools with 3.24 and 6.43 mg/dL hsCRP. Intralipid emulsion equivalent concentrations of 600 and 1000 mg/dL caused biases of -6.5% for hsCRP and -3.4% to -8.6% for wrCRP. Dilsuro-bilirubin at dilutions of 20 and 50 mg/dL resulted in biases of 2.4% to 6.6% for hsCRP, and 9.0% for wrCRP. Hemolysate from red blood cells with hemoglobin dilutions of 250 and 500 mg/dL resulted in biases of -0.8% to -3.8% for hsCRP, -3.5 to -5.9% for wrCRP.

In conclusion, the hsCRP assay had acceptable performance for measurement of low concentrations required for cardiac risk assessment. The wrCRP assay exhibited performance at lower concentrations.

5

antibodies for dPAPP-A immunoassays

olovveva¹, A. B. Postnikov¹, D. V. Serebryanaya², N. N. Tamim¹, A. Katrucha¹, A. G. Katrucha¹. ¹HyTest Ltd., Turku, Finland, ²School of Medicine, Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Plasma associated protein (PAPP-A) is a high-molecular weight protein initially identified in blood of pregnant women as heterotetrameric (2:2) x (hiPAPP-A) with proform of eosinophil major basic protein (proMBP). It was revealed that PAPP-A is also expressed in unstable atherosclerotic plaques and can be used as a blood marker of adverse outcome in acute coronary syndrome (ACS) patients. It was shown that atherosclerotic form of PAPP-A was free to MBP and had lower molecular weight than hiPAPP-A. Thus it was suggested that PAPP-A from plaques as well as PAPP-A from blood of ACS patients is a dimeric form of PAPP-A (dPAPP-A). Immunoassays that do not discriminate between PAPP-A and dPAPP-A are used now for dPAPP-A measurements in blood of ACS patients. However, low but appreciable levels of hiPAPP-A in normal and ACS patients' blood could significantly influence dPAPP-A measurements by these non-specific assays. Thus, design of novel dPAPP-A-specific immunoassay seems to be promising for accurate marker quantification.

In our study we to generate monoclonal antibodies (MAb) specific to dPAPP-A and to design the prototype immunoassays suitable for dPAPP-A measurements in ACS patients' blood.

For mice immunization with dPAPP-A purified from human atherosclerotic artery vessels we have obtained nine hybridoma cell lines producing monoclonal antibodies, specific to endogenous dPAPP-A and recombinant dPAPP-A (produced in nanian cell line) and having no cross-reaction with hiPAPP-A. All new antibodies were tested in pairs with panel of PAPP-A antibodies able to recognize all forms of PAPP-A: hiPAPP-A, endogenous dPAPP-A and recombinant dPAPP-A. Out of 300 tested two-site combinations two (pairs: PAPP24-PAPP24 and PAPP52-PAPP52) were selected for the development of dPAPP-A specific sandwich immunoassays. In these assays one antibody (MAb PAPP24 or MAb PAPP52) was specific to dPAPP-A (without cross-reaction with hiPAPP-A), whereas another one (MAb PAPP24 or MAb PAPP52) was able to recognize all three forms of PAPP-A. Monoclonal MAbs PAPP24 and PAPP52 were labeled with stable Eu(3+) chelate.

Both assays recognized endogenous and recombinant PAPP-A and showed very low cross-reactivity (< 1%) with hiPAPP-A. The analytical detection limit of assays was less than 2 mIU/L, when purified recombinant dPAPP-A (HyTest, Finland) was used as a calibrator. dPAPP-A level in plasma samples of 43 ACS patients (acute myocardial infarction, unstable angina, 3-20 hours after chest pain onset) and 34 non-ACS patients control group was measured. dPAPP-A level in plasma from ACS patients being measured by PAPP24-PAPP24 and PAPP52-PAPP52 assays was 2.60-2.54-fold, respectively (p<0.01), higher than in plasma samples of control group. In conclusion: here for the first time we are describing new generation of dPAPP-A-specific MAbs and new type of immunoassay suitable for direct measurement of dPAPP-A in ACS patients' blood.

Tuesday, July 21, 2:00 pm - 4:30 pm

B-66

Peripheral blood cells transcriptome to study new biomarkers for myocardial infarction follow up

V. N. Silbiger¹, A. D. Lucchesi¹, R. D. Hirata¹, A. Carracedo², M. Brito³, L. G. Lima-Neto⁴, C. P. Pastorelli¹, J. Dopazo⁴, D. Montaner⁵, F. Garcia⁴, M. F. Sampaio⁶, M. F. Pereira⁶, E. S. Santos⁴, D. Armanjanjan⁷, M. H. Hirata¹. ¹Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil, ²Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, ³Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain, ⁴Biostatística Department - Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, Spain, ⁵Instituto Dante Pazzanese do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil

Introduction: The main clinical manifestation of atherosclerosis is the acute myocardial infarction (MI), which is a medical emergency that requires a prompt diagnosis and efficient therapy. New markers to predict MI have been scarcely described in the last decade.

Objective: A transcriptomic experiment was carried out to study the global gene expression in peripheral blood cells (PBC) to study surrogate biomarkers for the early diagnosis of myocardial infarction.

Methods: 5 MI patients and 5 healthy individuals were selected in a coronary emergency facility. MI patients were followed up 8h after MI (T1), after angioplasty (T2) and each 12h during 48h (T3 to T6). The control group (GC) was composed by healthy individuals and this 5MI after one year past of the event. RNA was extracted by RNeasy system (Qiagen). PBC mRNA expression profiles were assessed by Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST array. Signals were quantile-normalized using RFLIER algorithm, filtering (IQR, DABG and CROSS HYBR) and bayesian adjusted t-statistics from the linear models for Microarray data (limma) package interfaced on GeneSpringGUI was applied to evaluate the differential gene expression. The comparisons of interest were each time of MI versus GC, and the evolution of the genes selected in the first moment during the time investigated. The functional interpretation in terms of biological process, molecular interaction and disease processes were performed using Ingenuity Systems program.

Results: After normalization and filtering, were available 16869 genes. 25 genes were differently expressed between MI T1 and GC with Benjamini & Hochberg adjusted p-value < 0.05 and fold change 1.5, follow by 396, 138, 24 and 6 in T2, T3, T5 and T6, respectively. No differences were found after 24 hours (T4).

Only 13 genes were common of the first comparison when T2 (after angioplasty) was compared with GC and 3 genes after 12h of MI (T3), which were involved in cellular growth/proliferation and lipid metabolism. Nine genes involved with cell-mediated immune response were selected only in T1.

Conclusions: The PBC transcriptome of MI follow up displayed significant variations on expression of genes involved in immune-mediated response, growth/proliferation and lipid metabolism. Immune response-related genes selected in this study may predict the initial response to the MI lesion.

B-67

New insights into human proBNP processing: the evidence for furin-mediated proBNP processing *in vitro*.

A. G. Semenov¹, A. B. Postnikov¹, N. S. Karpova², K. R. Seferian¹, N. N. Tamim¹, D. V. Serebryanaya², A. G. Katrucha¹. ¹HyTest Ltd., Turku, Finland, ²Department of Biochemistry, Moscow State University, Moscow, Russian Federation

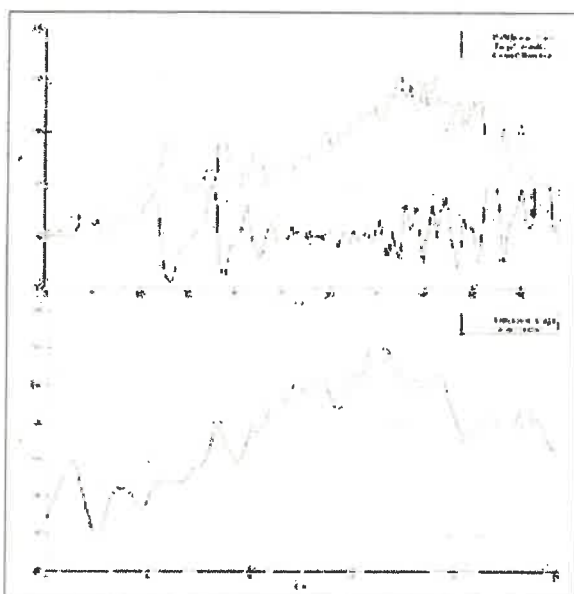
Brain natriuretic peptide (BNP) is a peptide hormone that acts to decrease systemic vascular resistance and central venous pressure and to increase natriuresis. BNP is secreted into the circulation by cardiomyocytes. Active BNP-32 hormone (32 amino acid residues, a.a.r.) is formed from the precursor molecule, proBNP (108 a.a.r.), along with N-terminal fragment (NT-proBNP; 76 a.a.r.), by specific enzymatic cleavage. The cleavage site of the proBNP molecule is located between amino acid residues Arg76 and Ser77.

At present 2 propeptidases, furin and corin, are discussed as possible candidates responsible for proBNP processing, but still it is not clear which of these enzymes is responsible for proBNP cleavage. The data obtained by our group

target volume to receive at least 60.0Gy delivered in 5 fractions. The image set was imported into tomotherapy TPS as a patient image set for treatment planning and as a phantom image set for delivery quality assurance verification. Radiographic film Kodak EDR2 (Kodak, Rochester NY) was placed at the couch table top below the phantom (coronal plane) during irradiation so as to measure the exit dose. Delivery was repeated with the introduction of various lateral shifts and inhomogeneities to the phantom. Calculated exit dose planes were extracted from the DQA analysis software and compared with measured films.

Results: Agreement between calculated and measured exit dose planes for the original setup was shown to be within 10%. This discrepancy may be largely associated with the low absolute doses recorded (< 1Gy). However, good spatial agreement was achieved. Comparison profiles of the calculated and measured exit dose planes between the 2cm lateral shift and original setup indicate insufficient sensitivity of the film measurements to distinguish the expected differences and patterns (see Figure 1). Similar conclusions were reached for 5cm lateral shifts as well as when relatively large inhomogeneities were introduced.

Conclusions: Based on preliminary results, film-based, in vivo dosimetry may be suitable for lung SBRT dose delivery verification but was shown not to be sensitive in the detection of rigid body shifts and inhomogeneities. Further studies different treatment sites are planned to determine if film-based, in vivo dosimetry can be used as a secondary technique for patient setup verification.



1196 poster

CLINICAL IMPLEMENTATION OF DAILY IN VIVO MEASUREMENTS USING MOSFET DETECTORS

S. Karthikeyan¹, N. Jorret², P. Carrasco de Foz², F. Garcia³, V. A. P. Reddy¹, D. Manigandan⁴, T. Eudaldo², M. Ribas²

¹ APOLLO CANCER HOSPITAL, Radiation Oncology, Madras, India

² HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU, Radiofísica y Radioprotección, Barcelona, Spain

³ CENTRO INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE, Bioinformatics Department, Valencia, Spain

⁴ ANNA UNIVERSITY, Physics, Chennai, India

Purpose: In vivo dose measurements during each session are useful to detect random and systematic errors in dose delivery. The use of detectors with build-up caps to accurately measure entrance dose is not recommended as there is a risk to cause a dose reduction in part of the PTV. A method using two MOSFETs on the skin of the patient, with and without a cap, is proposed. Both are used, one next to the other, on the first day for each of the treatment fields. The one used with a cap is calibrated to give entrance dose and placed at field centre. The reading and position of the second detector in mV is recorded. If entrance dose is within tolerances the reading of the second detector is taken as the reference for daily measurements. In case of opposed fields the MOSFET without a cap was not moved, i.e. for the second field it would be placed at the exit side. This method was tested in a Cobalt Unit and can be extended to other units.

Materials: The steps followed were: calibration and study of the intrinsic precision and correction factors, validation of the method in phantoms and

clinical measurements. A study of the perturbation caused by this detector with and without the cap was performed. Calibration and correction factors for a set of TN-502-RD MOSFETs were determined with no cap and with two hemispherical caps of plastic water (pw) and brass with 1 and 0.6 cm radii respectively to give entrance dose. As MOSFET have a limited lifetime Gy, a statistical approach to determine the optimal sample size and irradiation dose was followed. Uncertainty in entrance dose measurements was calculated and tolerance levels were set. Measurements using phantoms of different thickness and A/P fields making controlled set-up errors were performed to check the sensitivity of the procedure. Measurements on a series of patients are presented.

Results: Distributions of readings of 5 MOSFETs alternately irradiated with 0.5 Gy and 1 Gy till they became useless were obtained. For both doses the distribution was normal, the SD was 1.5% and 0.8% for 0.5 and 1Gy respectively and the mean/dose coincided. For calibration purposes a sample of 3 readings with 1 Gy was considered optimal. The mean was calculated and an uncertainty equal to 1.6% was assigned. The correction factors for SSD, field size and wedges for the two different caps were equal to unity within uncertainty. As the brass cap decreased the dose in a 6% at 5cm depth while the pw in 2%, the latter was preferred for patient measurements. Difference in response of the bare MOSFET with field size was 35% higher than that of an i.c. Similar behaviour was found for SSD and wedges. This is convenient for its use as second detector as errors in field size, SSD and wedges are easily detected. This second detector, setting 5% tolerance level, detects differences in field size of 5% of total area, in 2cm SSD and differences in 2cm thickness when placed at the exit. The uncertainty on entrance dose determination in patients is mainly due to the detector's intrinsic precision.

Conclusions: The verification method using a second detector is sensitive enough to detect errors >5% in daily treatment delivery without compromising the dose to the PTV. This study was partially financed by FIS PI041884 and UICC grant ICRET No: ICR07/054.

1197 poster

CLINICAL TRIAL OF A CUSTOMISED PLASTIC SCINTILLATION DOSIMETER FOR HDR BRACHY THERAPY

J. Lambert¹, N. Suchowerska², M. Jackson², Y. B. Yin¹, D. McKenzie¹, S. Law¹

¹ UNIVERSITY OF SYDNEY, School of Physics, Lidcombe, NSW, Australia

² ROYAL PRINCE ALFRED HOSPITAL, Radiation Oncology, Sydney, Australia

Purpose: We have developed a plastic scintillation dosimeter (BrachyFOD™) for QA of HDR brachytherapy. The sensitive volume is 4 x 0.5mm permitting it to be inserted into a urethral catheter to give real time measurements of dose. Readout is achieved in less than 0.5 second intervals. Clinical trials with prostate patients have accrued 12 patients by early 2008. The dosimeter performance is promising. Clinical experience has led to modifications of the dosimeter design in two key areas: self checking for the integrity of the signal pathway and the inclusion of a positive location system.

Materials: Following ethics and TGA approval, 12 patients have been recruited to test the BrachyFOD™ performance in a clinical trial, which commenced in 2007. The BrachyFOD™ was located in the urinary catheter in the urethra for prostate HDR patients. The measured dose to the urethra was compared to the calculated urethral dose as determined by the CT dosimetry treatment plan.

Results: The additional intervention of inserting the BrachyFOD™ into the urinary catheter was well tolerated by patients, with no physical difficulties encountered for insertion. The extra time taken for insertion was no more than 5 minutes. For 70% of patients the measured dose was within 10% of the calculated dose. In the remaining cases the measured and calculated dose were not in agreement. Although the measured dose in these cases may have been real, uncertainty motivated two modifications in the dosimeter design. The first was a self checking protocol of the light signal pathway enabling us to diagnose and correct for any change in signal propagation and coupling. The second was the addition of a radio-opaque marker in the dosimeter design, enabling us to accurately locate it relative to the patient frame of reference. The constraints of ethics approval for this stage of the clinical trial did not permit any changes to the treatment should the measured and calculated doses differ.

Conclusions: The improved design of BrachyFOD™ will give confidence to the clinician that the measured dose is sufficiently reliable to support intervention in the treatment should departures from the prescribed dose be detected. Early results from clinical trials show this dosimeter provides useful information, is easy to use and minimally affects the treatment procedure. **ACKNOWLEDGEMENTS:** The authors acknowledge the following funding in support of this research: NSW Cancer Council Grant RG-06-02 ARC Linkage Grant supported by: Bandwidth Foundation, CMS alphatech, Sydney Cancer Foundation.

FUNCTIONAL PROFILING OF THE PERIPHERAL BLOOD CELLS TRANSCRIPTOME TO STUDY CARDIOVASCULAR BIOMARKERS .

Vivian N. Silbiger

Faculdade de Ciências Farmacêutica, Universidade De São Paulo, Brazil.

viviansilbiger AT hotmail.com

A.D. Luchessi¹, L.G.L. Neto¹, C.P. Pastorelli¹, R.D.C. Hirata¹, E.S. dos Santos², M.F. Sampaio², A. Avezum², L.S. Piegas², I. Quintela³, M. Brión³, A. Carracedo³, D. Montaner⁴, F. Garcia⁴, J. Dopazo⁴, M.H. Hirata¹

1 Faculdade de Ciências Farmacêutica, Universidade de São Paulo, Brazil.

2 Instituto Dante Pazzanese do Estado de São Paulo, Brazil.

3 Centro Nacional de Genotipado (CEGEN), Instituto de Medicina Legal, Universidad de Santiago de Compostela, Spain.

4 Bioinformatics Department- Centro de Investigación Principe Felipe, Valencia, Spain.

A transcriptomic experiment was carried out to study the global gene expression in peripheral blood cells (PBC) to study surrogate biomarkers for the early diagnosis of myocardial infarction (MI). We selected 9 MI patients within 8h after MI event, 5 without prior treatment (1MI) and 4 treated (2MI), and 7 healthy controls (GC). Blood samples were obtained for RNA extraction by PAXgene system (Qiagen). PBC mRNA expression profiles were assessed by Affymetrix GeneChip Human Exon 1.0 ST array. Signals were normalized using iterPLIER algorithm and limma model from oneChannelGUI

package was applied to evaluate the differential gene expression. Comparisons of interest where 1MI versus GC and 2MI versus GC. The functional interpretation of this comparisons in terms Gene Ontology (biological process) were performed using FatiScan methodology implemented in Babelomics. The functional modulest over-expressed in both classes were exploed to get gene signatures that generally identified MI. In this study it was possible to select 14 GO biological processes with adjusted pvalue < 0.05 that were common in both comparisons. The total number of genes selected by functional profiling was 1373. Functional evaluation of the PBC is a useful tool to investigate cardiovascular biomarkers that may be involved in the early stages of MI.

A COMPUTATIONAL APPROACH TO IDENTIFY WHOLE GENOME HOMOZYGOSITY MAPPING ACROSS MULTIPLE SNP MAPPING EXPERIMENTS

Roberta Spinelli

Institute of Biomedical Technologies, Segrate, Milan (ITB-CNR)

roberta.spinelli AT itb.cnr.it

A. Gessi², M.C. Proverbio², E. Mangano², F. Ferrari³, I. Cifola¹, M. Bardini⁴, G. Cazzaniga⁴, A. Salvatoni⁵, C. Battaglia²

1 Institute of Biomedical Technologies, Segrate, Milan (ITB-CNR)

2 Department of Science and Biomedical Technologies (DiSTeB) and PhD School of molecular medicine, University of Milan;

3 Department of Biology, University of

los sistemas de absorción K^+ . Para evitar el efecto tóxico del Na^+ en el citosol las células vegetales presentan mecanismos de extrusión del Na^+ a través de la membrana plasmática y de retención de este catión en el compartimento pre-vacuolar o vacuolar. Estudios previos llevados a cabo en levadura mostraron que Vnx1, un antiportador de la familia CAX, tiene un papel importante en la acumulación de Na^+ y K^+ en la vacuola. Los mutantes *vnx1Δ* mostraban una pérdida total de actividad de antiporte $Na^+(K^+)/H^+$ a nivel de membranas vacuolares aisladas. Sin embargo, al cambiar las condiciones experimentales, hemos demostrado la existencia de actividad antiportadora K^+/H^+ en esta fracción, aunque esta actividad fue mucho menor que la detectada para Vnx1p. Analizando mutantes con disrupciones en genes candidatos para esta actividad hemos identificado Vcx1p como responsable del transporte de potasio. El uso de la levadura como un organismo eucariota modelo, señala claramente el papel de dos intercambiadores Ca^{2+}/H^+ (CAX) en la acumulación de potasio y sodio en la vacuola. Puesto que ambos intercambiadores Ca^{2+}/H^+ son los principales responsables del transporte de Na^+ y K^+ en vacuolas, los mutantes *vnx1Δvcx1Δ* proporcionan una herramienta importante para la expresión heteróloga y la caracterización funcional de antiportadores de plantas. En plantas, también se obtuvieron pruebas indicativas de que algunos miembros de la familia CAX podrían estar involucrados en la homeostasis de iones alcalinos. Así, estudios preliminares de caracterización funcional de transportadores CGXs de *A.thaliana* utilizando mutantes de levadura, sensibles a altas concentraciones de iones (Ca^{2+} , K^+ , o Na^+) demuestran que, contrariamente a resultados previamente publicados, *AtCGX3* es responsable de la acumulación de Na^+ , pero no de K^+ , en vacuolas. Actualmente estamos intentando confirmar estos resultados, midiendo el transporte catalizado por *AtCGX3* en vacuolas aisladas de las levaduras mutantes *nhx1Δvnx1Δvcx1Δ*.

P 05-004: UN SISTEMA DE CHAPERONAS CLOROPLASTÍDICAS PROTEGE AL PRINCIPAL ENZIMA DE LA RUTA DEL MEP

Pulido Gómez, P. - Rodríguez Concepción, M.
Centro de Recerca en Agrigenómica (CRAAG)

Las Hsp70s constituyen una familia de chaperonas moleculares que participan en multitud de procesos tales como plegamiento de proteínas de novo, replegamiento de proteínas que han perdido su conformación nativa, disolución de agregados o translocación de proteínas a orgánulos. Si bien en bacterias existe un amplio número de sustratos conocidos de Hsp70, en plantas apenas se conocen unos pocos candidatos.

La 1-deoxi-D-xilulosa-5-fosfato sintasa (DXS) es el primer enzima de la ruta del MEP para la biosíntesis de isoprenoides en el cloroplasto. DXS constituye uno de los puntos principales de regulación de la ruta existiendo una buena correlación entre los niveles de DXS y los niveles de isoprenoides plastídicos como carotenoides y clorofilas. DXS está sometida a una fuerte regulación postranscripcional, hecho que nos llevó a realizar estudios de doble híbrido para encontrar posibles factores implicados en Arabidopsis thaliana. Una de las proteínas de encontradas con un péptido de tránsito a plastos fue DX11 (DXS-interacting factor 1). A pesar de que análisis de western-blot muestran un acumulo de DXS en el mutante *dx11-1* de Arabidopsis, es probable que la proteína acumulada sea inactiva como sugiere la mayor sensibilidad del mutante a clomazona (CLM), un inhibidor específico de DXS. Además, la velocidad de degradación de DXS tras un choque térmico está incrementada en ausencia de DX11, lo que sugiere que la proteína protege a DXS frente a situaciones de estrés. DX11 tiene un dominio J y se ha descrito que las proteínas con este dominio actúan como cofactores de las Hsp70 uniéndose y transportando los sustratos desnaturalizados siendo, por tanto, el factor que da especificidad al sistema. Mutantes de Arabidopsis para las dos isoformas cloroplastídicas de Hsp70 también mostraron sensibilidad a CLM y mayor

acúmulo de DXS. Para el correcto funcionamiento del sistema que forman las chaperonas Hsp70 a su vez es imprescindible la presencia de un intercambiador de nucleótidos denominado GrpE, que facilita la salida del ADP y permite la liberación del sustrato una vez plegado. Un mutante para una isoforma cloroplastídica, *grpE1-1*, mostró un fenotipo similar a *dx11-1* y a los mutantes de Hsp70 en presencia de CLM, corroborando que el sistema actúa coordinadamente en el cloroplasto.

P 05-005: SINGLET OXYGEN TRIGGERS PROGRAMMED CELL DEATH RESPONSE IN ARABIDOPSIS CELL CULTURE UNDER HIGH LIGHT CONDITIONS

Arellano, J. - González Pérez, S. - García García, F. - Revuelta Doval, J.L. -
* Instituto de Recursos Naturales y Agrobiología de Salamanca (IRNAS-A-CSIC)
‡ Funcional Genomics Node, INB, Centro de Investigación Principe Felipe

The transcriptional profile of Arabidopsis cell suspension culture under high light conditions reveals the activation of a genetic defence response that notably coincides with published transcriptional profiles of whole plants exposed to a variety of adverse external stimuli (pathogen attack, wounding, drought, etc.). The oxygen evolution rate, the chlorophyll *a/b* ratio and the quantum efficiency of primary photochemical reactions indicate that chloroplasts are active and functional organelles in Arabidopsis cell suspension culture. After the dark/high light transition, the analysis of the differential expression by means of Limma and SAM packages shows statistically significant changes in the expression of approximately 300 genes; most of which are upregulated and very few downregulated. The functional genomic analysis by FatiGo and FatiScan (<http://babelomics.bioinfo.cipf.es/>) unveils some of the key components of a general ROS signalling transduction pathway, namely, the generation of calcium signals, the activation of several phospholipases and kinases, and the induction of a list of transcription factors that regulate ROS scavenging. There was no evidence for any increase in ROS signalling involving NADPH oxidases; instead, interplay between singlet oxygen and ethylene is reflected based on the upregulation of a few singlet-oxygen responsive genes such as BAP1 and genes encoding for ethylene-responsive element-binding factors and redox-responsive transcription factors (i.e. ERF and AP2). The results indicate that chloroplasts of Arabidopsis cell culture suspension are effective sensors of adverse external conditions leading to the activation of a wide range of genetic defence responses and that chloroplast-to-nucleus retrograde signalling must play a key role in the initial steps of the genetic response to stress. The ROS signalling network activated by high light in Arabidopsis cell suspension culture starts with the perception of the over-reduction of the photosynthetic electron transport chain and the prompt generation of singlet oxygen at the heart of photosystem II. Finally, we suggest that the integration of singlet oxygen and ethylene signalling pathways can co-regulate a programmed cell death in Arabidopsis cell suspension culture.

P 05-006: ESTUDIO DE LA SEÑALIZACIÓN POR AS(V) EN ARABIDOPSIS THALIANA

Castrillo Molina, G. - Pablo Catarecha Zoldo, P. - Eduardo Sánchez Bermelo, E.
Leo Del Puerto, Y. - Leyva Tejada, A.
Centro Nacional de Biotecnología-CSIC

En los suelos, el arsénico se encuentra fundamentalmente en forma de arseniato [As(V)] (Tamaki and Frankenberger, 1992; Brown et al., 1999). Debido a su similitud química con el fosfato (P⁵⁺), el As(V) es excepcionalmente tóxico para las plantas ya que se incorpora

Evaluación experimental de una micromatriz de alta densidad para el girasol.

Di Rienzo, J.A.¹, Fernández, P.², Moschen, S.^{2,4}, Príncipi, D.³, Conesa, A.⁵, García, F.⁵, Blesa, D.⁵, Dosio G.⁴, Aguirrezabal L.⁴, Dopazo, J.⁵, Heinz, R.A.² y Paniego, N.²

¹ Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba

² Instituto de Biotecnología, CICVyA-INTA Castelar, Buenos Aires.

³ Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires

⁴ Unidad Integrada FCA – INTA Balcarce

⁵ Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

dirienzo@unc.edu.ar

El objetivo de este trabajo fue evaluar el desempeño de una micromatriz de alta densidad (chip) para girasol cultivado (*Helianthus annuus*), de aproximadamente 42K unigenes. Esta micromatriz fue desarrollada recientemente para su utilización en estudios de expresión génica asociados a la respuesta a estreses bióticos y abióticos que tienen lugar en el marco de una red de laboratorios del ámbito público y privado en Argentina [1][2]. La micromatriz incluye asimismo controles negativos y 80 genes previamente caracterizados para respuesta a estreses como controles positivos [3]. En este trabajo se analizaron estadísticamente los resultados de un ensayo experimental para la validación de la micromatriz. Este consistió en la comparación de la expresión génica bajo dos condiciones experimentales: control no estresado (CT) vs estrés hídrico (EH). Se evaluó la consistencia del chip en reconocer tanto las diferencias de expresión entre los tratamientos, como la similitud entre las réplicas biológicas dentro de tratamientos. Se consideraron las correlaciones entre chips para el foreground y el background, los coeficientes de variación dentro de chips para foreground y background y la habilidad para detectar los controles positivos y negativos. El análisis preliminar sugiere una adecuada funcionalidad del chip.

Referencias

1. Fernandez P, Blesa D, Príncipi D, Fusari C, Soria M, Reynares C, Angelone L, Delfino S, Conesa A, Tapia E, et al: **Sunflower Functional Genome Database, a curated unigene database to support functional diversity studies in sunflower**. In *LA-ISCB 2010; 13-16 de marzo; Montevideo, Uruguay*. 2010
2. Fernandez P: **Análisis genómico de girasol: Desarrollo de colecciones de ESTs y de una plataforma bioinformática para estudios de expresión de genes candidatos en respuestas a estreses abióticos**. UBA, FCEyN; 2007.
3. Fernandez P, Di Rienzo J, Fernandez L, Hopp HE, Paniego N, Heinz RA. Transcriptomic identification of candidate genes involved in sunflower responses to chilling and salt stresses based on

Transcriptome variation in human keratinocytes and melanocytes regarding the genomic status of CDKN2A and MC1R genes.

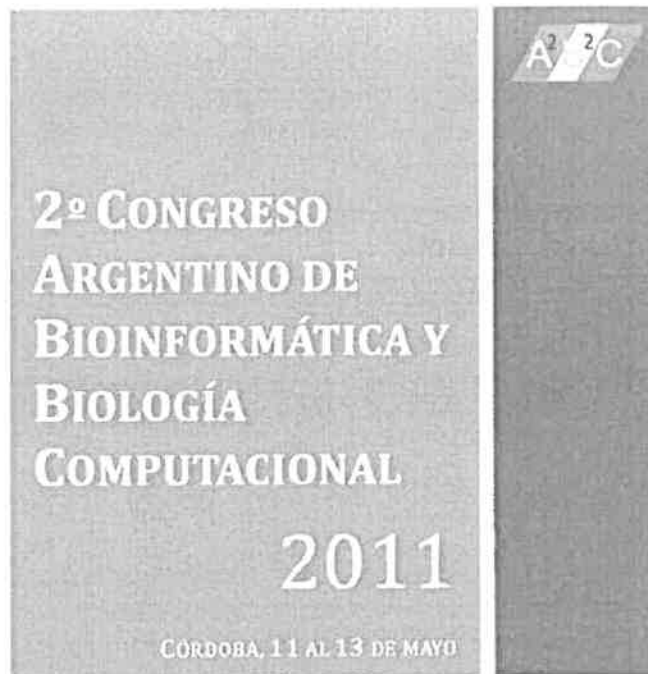
41st Annual ESDR (European Society for Dermatological Research). Sep 2011, Barcelona, Spain.
Puig-Butille, JA, Escamez MJ, Garcia-Garcia F, Badenas C, Aguilera P, Dopazo J, del Río M, Puig S.
Journal of Investigative Dermatology. Sep 2011; 131 (Supplement 2s)

678

Transcriptome variation in human keratinocytes and melanocytes regarding the genomic status of CDKN2A and MC1R genes

Joan Anton Puig-Butille¹, M^o José Escamez², Francisco Garcia-García³, Celia Badenas¹, Pau'a Aguilera¹, Lucía Martínez Santamaría², Joaquín Dopazo¹, Marcela de Río², Susana Puig¹
¹Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer), Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain, ²Department of Bioengineering, UCM. Regenerative Medicine Unit, CIEMAT. Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain, ³Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

To analyze the effect of germinal CDKN2A mutations or MC1R red hair colour variants on the transcriptome of human skin cell types. Keratinocytes and melanocytes were obtained from four families: melanoma patients: two were CDKN2A mutation carriers and two were MC1R variants carriers. RNA from keratinocyte cultures (containing also melanocytes) derived from each patient was extracted and analyzed with the Whole Human Genome Microarray 4x4K Affent. Differential gene expression analysis was carried out using the *limma* package from Bioconductor. Gene set analysis was carried out to the Gene Ontology terms and for the KEGG Pathways using GSEA. Multiple testing adjustments of p-values were done according to False Discovery Rate method. Overall, 1535 transcripts were differentially expressed in CDKN2A mutated cells versus wild-type. Most of them were overexpressed (60.8%) in mutant cells. No pathway or molecular function was overrepresented in this subset of transcripts. In contrast, the downregulated genes group (39.2%) an overrepresentation of transcripts implicated in five molecular functions and Notch signaling pathway was observed. Comparison of MC1R variants carriers and non carriers found differences in 3570 transcripts. Upregulated group of transcripts (1954/3570; 54%) showed overrepresentation of 12 molecular functions and 16 pathways. Analysis of downregulated group of transcripts (1616/3570; 46%) identified three associated pathways. No molecular function was statistically significant in this group. In conclusion, both MC1R and CDKN2A genes modify the transcriptome of human skin cell types. The effect of MC1R variants in transcriptome variation is higher than a CDKN2A mutation.



FDMDÉ: a free software framework for protein structure research using discrete- events molecular dynamics

Ignacio Pérez, María José Martínez, Juan Pablo Rodríguez, María Julia García, Sebastián

Feature analysis for activity identification in p53 protein mutant segments

Ignacio Pérez, María Julia García

First application of a high density microarray for Sunflower: Methodological aspects of the design and statistical analysis in the study of the tolerance to *Sclerotinia sclerotiorum*

Ignacio Pérez, María Julia García, Sebastián Rodríguez, Juan Pablo Rodríguez, María Julia García, Sebastián Rodríguez, Juan Pablo Rodríguez, María Julia García, Sebastián Rodríguez

Functional diversity in plant HD-Zip subfamily I transcription factors: Using phylogenetic and motif discovery approaches to look beyond conserved domains

Ignacio Pérez, María Julia García, Sebastián Rodríguez, Juan Pablo Rodríguez, María Julia García, Sebastián Rodríguez

Fuzzy Multiobjective Optimization for Chemotherapy Schedules

Ignacio Pérez, María Julia García, Sebastián Rodríguez

Gender-specific tumor pathways in colon cancer revealed by ontology analysis of tissue by gender gene interaction patterns

Ignacio Pérez, María Julia García, Sebastián Rodríguez, Juan Pablo Rodríguez, María Julia García, Sebastián Rodríguez



ASOCIACIÓN ARGENTINA
DE BIOINFORMÁTICA
Y BIOLOGÍA COMPUTACIONAL



40 JORNADAS ARGENTINAS DE INFORMATICA (40 JAIIO)

[INICIO](#) [ACERCA DE](#) [ACCEDER](#) [CUENTA](#) [BUSCAR](#) [ARCHIVO](#) [ANUNCIOS](#)

[Inicio](#) > [40ª Jornadas Argentinas de Informática](#) > [Congreso Argentino de AgroInformática 2011](#)

Congreso Argentino de AgroInformática 2011

agosto 29, 2011 – septiembre 2, 2011

El 3º Congreso de Agroinformática (CAI 2011) convoca a investigadores, tecnólogos, desarrolladores y empresas relacionadas a enviar trabajos relativos a los tópicos de interés de estas jornadas. Se podrán presentar papers y posters relacionados con las temáticas mencionadas en el Perfil del Congreso. Estos podrán ser resultados de trabajos de investigación, estados de avance o desarrollos específicos que por su originalidad o potencial aplicación e impacto en la agroindustria o el sector público, resulte de interés de los distintos actores de la innovación tecnológica y la producción.

Título:	"Diseño experimental aplicado al diseño de hibridación en chips multi-arreglo"
Autor/es:	DI RIENZO J.A.; PELUFFO, L.; BLESÁ, D.; FERNANDEZ, P.; GARCIA, F.; LIA, V.; PRINCIPI, D.; EHRENBOLGER, F.; CONESA, A.; DOPAZO, J.; PANIEGO, N.; HEINZ, R.A.
Lugar:	Cordoba
Reunión:	Jornada, 40 Jornadas Argentinas de Agroinformática, 2011
Resumen:	Una iniciativa conjunta del Instituto de Biotecnología, CICVyA, INTA Castelar, Argentina y el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España, permitió el desarrollo de una matriz de alta densidad de oligonucleótidos (chip) para el girasol (<i>Helianthus annuus</i>), incluyendo aproximadamente 42K unigenes. El propósito de esta iniciativa fue el análisis de los perfiles de expresión génica en respuesta a factores bióticos y abióticos. Estos estudios se llevan a cabo en una red de laboratorios financiados a través del proyecto ANPCyT PAE 37100, que representan los sectores públicos, gubernamentales y privados en la Argentina. La disponibilidad de este chip ha dado y dará origen a una serie de proyectos de genómica funcional en girasol. El chip, basado en tecnología Agilent, cuenta con un diseño de cuatro micromatrices (arreglos) por 44 K sondas lo que permite hibridar simultáneamente cuatro muestras. La disponibilidad de cuatro arreglos por chip, representa una ventaja desde el punto de vista del diseño experimental, pero al mismo tiempo introduce una innovación que debe ser considerada tanto al momento del diseño de las hibridaciones como en el análisis estadístico posterior.

18th

Sunflower International Conference



PROGRAM

MAR DEL PLATA & BALCARCE, ARGENTINA
Sheraton Mar del Plata Hotel
February 27 - March 1 / 2012



February, Wednesday 29th

Session 8 - Oil and meal quality, other applications Chair: Guillermo Pozzi, Co Chair: María Candore

08.30 - 13 - From the lab to the market: new challenges for sunflower oil quality research. Leonardo Valsson, Instituto de Agricultura Sostenible, CSIC, Córdoba, Spain.

09.05 - 13 - Association mapping approach for analysis of OIL determining fatty acid composition and oil content in sunflower seeds. Andrés Zambelli, Center for Biotechnology Research, Advanta Semillas, Argentina.

09.25 - 13 - Tocopherol mutations in sunflower. Yakov Demurin, Genetics Laboratory, VNIIMK, Russia.

09.45 - 13 - Identification and Characterization of Genes Confering Reduced Saturated Oil in Sunflower (*Helianthus annuus* L.). J.T. Gerdes, Global Sunflower Breeding Leader, Dow AgroSciences/Mycogen Seeds.

10.05 - 10.15 - SOP - Germination of sunflower genotypes with modified fatty acid composition. Raul González Bela, INTA Balcarce, Argentina.

Session 9 - Genomics Chair: Ruth Heinz, Co Chair: Joel Piquemal

10.15 - Draft Assembly of the Sunflower Genome. Loren Riesberg, Botany Department, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

10.45 - Coffee break

11.15 - 13 - On the Origin of Sunflowers: Fossils, Genes, Genomes, and Hybridization. Loren Riesberg, Botany Department, University of British Columbia, Vancouver, Canada.

11.30 - 13 - SNP diversity, genome mapping, and association genetics in sunflower. John Burke, Department of Plant Biology, University of Georgia, Athens, GA, US.

12.30 - lunch

14.00 - 15.00 - Poster Session Day 3

16.00 - SOP

- Development and validation of a high density sunflower microarray for functional studies on biotic and abiotic stresses. Paula Fernández, CICVyA, INTA Castelar, Argentina.

Using high-throughput technologies to improve stress tolerance characteristics in sunflower

Francisco García-García^{1,2}, Paula Fernández³, Ana Conesa¹, Norma Paniego³, Ruth Heinz³, Lucila Peluffo⁴, Veronica Lia⁴, Laura de la Canal⁵, Karina F. Ribichich⁶, Raquel Chan⁶, Julio Di Rienzo⁷ and Joaquín Dopazo^{1,2}

¹Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, CIPF, Valencia, España

²Department of Bioinformatics, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia, España

³Instituto de Biotecnología, CICVyA-INTA Castelar, Buenos Aires, Argentina

⁴Comisión Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – CONICET, Argentina

⁵Universidad Nacional Mar del Plata, Argentina

⁶Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina

⁷Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Sunflower (*Helianthus annuus* L.) is one of the most relevant crops as a source of edible oil. Advances in sunflower genomics have greatly enhanced the development and application of new tools for crop improvement, and promoted the expansion of sunflower uses to new markets like biofuels, biolubricants and biopharma. In this context, the power of throughput technologies allow us to bring new insights into the genomic information that would become a key tool to afford an efficient system for molecular breeding.

Gene expression chip was designed specifically for sunflower. After its validation, microarray analysis has been performed concerning various stress situations: water deficit as a physiological event that induces senescence, resistance to sclerotinia, application of root-modifying treatments (jasmonic acid, ibuprofen) and application of endogenous transcription factors. Blast2GO [1] has been used to generate the functional annotation and the suite of tools, Babelomics [2], allowed us to analyze microarray data.

RNA-seq assays will include a study of quantification of expression (Illumina) and an observational study with standard libraries (454) to build a catalog of transcripts which will be used to assemble a reference genome for the mapping. The first study will be on different levels of resistance to sclerotinia.

This work generated the first custom sunflower oligonucleotide-based microarray under Agilent technology, validated for its application to transcriptional studies of sunflower subjected to different growth and/or developmental conditions.

The use of high-throughput technologies allow us functional genomic characterization of sunflower. This information is useful to improve the characteristics of tolerance to biotic and abiotic stress.

[1] Babelomics: an integrative platform for the analysis of transcriptomics, proteomics and genomic data with advanced functional profiling. Ignacio Medina et al. NAR-00461-Web-B (2010).

[2] Blast2GO: a universal tool for annotation, visualization and analysis in functional genomics research. Ana Conesa et al. *Bioinformatics*, **21**, pp. 3674-3676 (2005).

Intrauterine growth restriction is associated with a maturation delay of cardiac energetic microdomains.

FCVB (Frontiers in cardiovascular Biology)-EBAC. April 2012, London.

A. Gonzalez-Tendero, I. Torre, F. Garcia-Garcia, J. Dopazo, E. Gratacos

Cardiovascular Research (2012) 93 (Suppl. 1), S109

Abstract: P558

Intrauterine growth restriction is associated with a maturation delay of cardiac energetic microdomains

Authors:

A. Gonzalez-Tendero¹, I. Torre¹, F. Garcia-Garcia², J. Dopazo², E. Gratacos¹, ¹Hospital Clinic, IDIBAPS, Department of Maternal-Fetal Medicine - Barcelona - Spain, ²Department of Bioinformatics and Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe - Valencia - Spain,

Topic(s):

Energetics

Citation:

Cardiovascular Research (2012) 93 (Suppl. 1), S109

Purpose: Intrauterine growth restriction (IUGR) affects 7-10% of pregnancies and is associated with cardiovascular remodelling and dysfunction persisting into adulthood, resulting in dilated and less efficient hearts. However, the precise underlying mechanism is poorly understood. Cardiac muscle is the central organ in the fetal adaptive mechanism to IUGR. Besides, it is among the highest ATP consumer organs. At subcellular level, sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase (SERCA) and myosin-ATPase in the sarcomere thick filaments are the main energy consumers. During heart development, the maturation of an organized spatial arrangement of mitochondrial network around SR and myofilaments, namely energetic microdomains, occurs. Since it is well documented that a close proximity between the mitochondria network and cardiac ATPases enable the quick and efficient energy transference ensuring a proper function, the objective of the present study was to evaluate the state of the energetic microdomains between mitochondria and myofilaments in an animal model of IUGR.

Methods: IUGR was induced in 6 New Zealand pregnant rabbits by a surgical standard protocol. At 30 days of gestation a caesarean section was performed and hearts were obtained. IUGR-gene expression profile was analyzed in 6 paired control and IUGR rabbit fetuses with a gene expression microarray from the rabbit genome. Results were analyzed using a bioinformatic gene set analytic tool, in order to detect coordinated variation in blocks of genes function. Morphometric analysis of energetic microdomains was performed in 3 different left ventricular areas from 3 paired control and IUGR rabbit fetuses, using transmission electron microscopy imaging.

Results: Gene set analysis identified two gene modules with a coordinated over-representation in IUGR: mitochondrial respiratory chain complex I (GO:0005747) and NADH dehydrogenase activity (GO:0003954). Additionally, IUGR fetuses showed an increased area of cytoplasm between mitochondria network and myofibrils (128000 ± 7822 nm²) than the normally growth control fetuses (91010 ± 6072 nm²) (p < 0.05).

Conclusions: Results presented here suggest that mitochondrial energetic state is impaired under IUGR, and this is accompanied by a delayed maturation of cardiomyocyte energetic microdomains between mitochondria network and myofilaments. Together, these results point to a decreased efficiency in the energy supply from mitochondria to the sarcomere myosin-ATPase, contributing to the global contractile dysfunction, previously documented in IUGR.

Sarcomere permanent morphometric changes underlie cardiac programming in Intrauterine growth restriction.

FCVB (Frontiers in cardiovascular Biology)-EBAC. April 2012, London.

Torre I, Gonzalez-Tendero A, Garcia-Canadilla P, Crispi F, Garcia-Garcia F, Iruretagoyena I, Dopazo J, Amat-Roldan I, Gratacos E.

Cardiovascular Research (2012) 93 (Suppl. 1), S25

Abstract: P122

Sarcomere permanent morphometric changes underlie cardiac programming in Intrauterine growth restriction

Authors:

I. Torre¹, A. Gonzalez-Tendero¹, P. Garcia-Canadilla¹, F. Crispi¹, F. Garcia-Garcia², I. Iruretagoyena¹, J. Dopazo², I. Amat-Roldan¹, E. Gratacos¹, ¹Hospital Clinic, IDIBAPS, Department of Maternal-Fetal Medicine - Barcelona - Spain, ²Department of Bioinformatics and Genomics. Centro de Investigacion Principe Felipe - Valencia - Spain,

Topic(s):

Contractile apparatus

Citation:

Cardiovascular Research (2012) 93 (Suppl. 1), S25

Purpose: Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with cardiovascular remodelling and dysfunction persisting into adulthood, resulting in dilated and less efficient hearts. However, evidence of direct fetal programming of cardiac cytoarchitecture is scarce, and the underlying molecular mechanisms remain to be elucidated. Here we show that IUGR is associated with direct changes of Sarcomere morphometry that persist in adulthood and altered fetal gene expression of sarcomere components that are in line with the reported dilation of the heart. These results identify an important mechanism within the process of fetal programming of cardiac disease at the subcellular scale.

Methods: IUGR was induced in 8 New Zealand pregnant rabbits. Puppies were assigned to: i) fetal (30 days of gestation) or ii) young adult (70 days postnatally) groups. Fetal cardiac function was assessed by echocardiography. IUGR-gene expression profile was analyzed by a bioinformatic gene set analytic tool. Sarcomere quantitative morphometric changes were assessed by multiphoton microscopy based on the SHG signal, called second harmonic generation microscopy (SHGM).

Results: Fetal echocardiography showed that ductus venosus and aortic isthmus pulsatility index were increased in IUGR rabbits, revealing a reduced cardiac performance. Additionally, both systolic and diastolic cardiac function was compromised by IUGR, illustrated by a lower systolic ring displacement and annular velocity, and an increased isovolumetric relaxation time. Gene set analysis suggested that the sarcomeric M-band (GO: 0031430) functional term was over-represented in IUGR hearts ($p < 0.001$). Results provided by SHGM showed that resting sarcomere length, defined by the distances between the two Z-discs, was shorter in IUGR fetuses ($p < 0.01$). Distances between intrasarcomeric A-bands was also shorter under IUGR ($p < 0.03$). Additionally, thick-thin filaments overlap was also shorter in IUGR fetuses ($p < 0.05$). We assessed the postnatal persistence of all sarcomere morphometric changes in adult myocardium ($p < 0.05$).

Conclusion: Results reported here suggest that IUGR induces permanent changes of cardiac sarcomeres in fetal life to cope with the adverse intrauterine environment. Importantly, these changes persist postnatally and might explain the stiffer and less contractile hearts of adult IUGRs, resembling hallmarks of high-pressure cardiac disease models. Since sarcomere changes persist in adulthood, this could be one of the molecular mechanisms leading to abnormal cardiac function in IUGR that may explain a proportion of cardiomyopathies with fetal origin.

230

Topical application of a film-forming medical device containing photolyase and UV filters in actinic keratoses: role of CP1-17 gene

J Puig-Butille,¹ M Botrony,¹ C Badenas,¹ J Malvehy,² C Trullas,³ F Garcia-García,⁴ J Dopazo⁴ and S Pulg⁵ ¹ Melanoma Unit, Biochemistry and Molecular Genetics Service, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras-Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain, ² Melanoma Unit, Dermatology Department, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras-Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain, ³ ISDIN, Barcelona, Spain and ⁴ Department of Bioinformatics-Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, CIPF, CIBER de Enfermedades Raras-Instituto de Salud Carlos III, Valencia, Spain

Actinic keratoses (AK) are precancerous lesions which are caused in part by the carcinogenic effect of the UV genotoxic photoproducts cyclobutane pyrimidine dimers CPD and 6-4 photoproducts (6-4PPs). Photoreactivation is a repair mechanism carried out by photolyases which specifically recognize and repair either CPDs or 6-4PPs. Beneficial effect of such enzyme into AK treatment has been recently postulated. The aim of the study was to analyze the molecular effect of photolyase in 7 AK patients by expression array approach and bioinformatics methods. Skin recovery after treatment was confirmed in all patients by histopathological and molecular data which found overrepresentation of genes with biological functions involved in cell-cell communication, cell adhesion and homeostasis. The AK response was associated to overexpression of CP1-17 gene and determined by the initial expression level of the gene (P-value=0.001). Low levels of CP1-17 were directly associated to proinflammatory genes such as TNF (P-value=0.012) and IL-1B (P-value=0.07). Gene set analysis found that skin recovery was associated to biological process involved in tissue homeostasis and cell maintenance. This study suggests a role of CP1-17 gene in reconstitution of skin homeostasis in AK lesions.

232

Mitotic catastrophe is implicated in the resistance of basal carcinoma cells to photodynamic therapy

A Iruaranz,¹ Y Gilaberte,² A Damian,¹ E Carrasco,³ S Lucena,¹ M Calvo,¹ I Dias-Almeida¹ and A Zamarrón¹ ¹ Biology, Universidad Autonoma de Madrid, Madrid, Spain and ² Hospital San Jorge, Huesca, Spain

Basal cell carcinomas (BCC) are frequently observed in white population. Many of them arise as a consequence of a constitutive activation of Sonic Hedgehog pathway due to mutations in the PTCH gene, although other DNA alterations should be also considered. Photodynamic Therapy (PDT) with methyl-aminolevulinic acid (MAL) offers excellent results in the treatment of BCC. MAL, acts as a precursor of protoporphyrin IX (PpIX) and accumulates in tumors tissues. Subsequent irradiation with visible light generates reactive oxygen species, which are responsible of tumoral cell death. However, as it happens in other cancer therapies, PDT is not always effective. Therefore, it is necessary to characterize the BCC response to MAL-PDT in order to optimize it or, eventually, to combine it with other therapies to completely remove the tumour. We have compared the response to MAL-PDT on a human BCC cell line obtained from a tumor located in the face and a cell line obtained from BCC induced by chronic UV-irradiation in a *ptch*^{+/+} mice (AJS7); the histology performed before the stabilisation of the cell culture confirmed that the induced tumors were BCC. We demonstrate that murine cell lines are more sensitive to PDT than the human BCC cells. Lethal conditions for AJS7 (85%) caused death mainly by necrosis. On the opposite, the same conditions induced 50% cell death in the human line. In this case, we identified disorganization of microtubules, increased number of cells in division with altered spindles, heterogeneity both in cell and nucleus size and multinucleated cells. Cell cycle analysis by flow cytometry confirmed the increased number of cells in G2-M and polyploidy 24 and 48 hours after PDT. In parallel, TUNEL assay revealed a high number of cells in apoptosis. These results indicate that PDT caused mitotic catastrophe in BCC human cell line followed, mainly, by apoptosis with DNA disposed in the metaphase plate.

234

Genetic Susceptibility in Familial And Multiple Melanoma Patients in Central Italy

M Fargnoli, C Pellegrini, D Kostaki, M Suppa, A Piccioni, A Antonini and K Peris ^{Department of Dermatology, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy}

Inherited melanoma susceptibility genes can be stratified by risk profile into high-penetrance genes and low-penetrance alleles. High-penetrance factors are expressed in familial clustering of melanoma and include mutations in CDKN2A and CDK4. In addition to high-penetrance genes, variants in the MC1R gene, one of the major determinants of hair and skin pigmentation, have been classified as 'low-risk' melanoma susceptibility alleles. Recently, the MITF gene has been identified as a novel melanoma-predisposing gene with the E318K variant defined as an intermediate risk variant. To determine the contribution of these candidate genes to melanoma genetic predisposition in patients from central Italy, we recruited 52 familial melanoma (FM) patients from 34 kindreds with at least two documented cases and 20 sporadic multiple primary melanoma (MPM) patients. Genetic analysis of CDKN2A (exons 1 alpha, 1 beta, 2 and 3), CDK4 (exon 2), MC1R (entire coding region) and MITF (exon 9) was performed by direct sequencing in all patients. Five germline missense mutations in the CDKN2A gene were identified in 6/52 (11%) FM patients from 5/34 (15%) families and 1/20 (5%) sporadic MPM patient: V59A, N71I, H83Q and P114L, mapping in exon 2 and T31M mapping in exon 1 beta. In addition to disease-associated mutations, 3 polymorphisms in the CDKN2A gene were detected: A148T in exon 2 in 7/52 (13%) FM patients and 1/20 (5%) sporadic MPM patient, IV53+29 3'UTR in 17/52 (33%) FM patients and 4/20 (20%) sporadic MPM patient and IV5+69 in 3/52 (6%) FM patients and 5/20 (25%) sporadic MPM patients. MC1R variants were identified in 30% of patients with the most frequently detected variants being V60L, R151C, Y152X, R160W, and P268R. No germline mutations were identified in the specific hot spot of CDK4 or in MITF exon 9. In conclusions, our results indicate that CDKN2A mutations account for a small proportion of FM and sporadic MPM cases in our population, in line with other Italian studies, suggesting a major role for low-penetrance genes and environmental factors.

231

TLR4 as a negative regulator of keratinocyte proliferation

G Iotzova-Weiss, SN Frelberger, I Kleiber-Schaaf, P Dziunycz, LE French and G Holbauer ^{Dermatology Clinic Zurich, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland}

Proliferation and differentiation are two sequential processes which drive the maturation of normal keratinocytes till they reach their full differentiation status. However, abnormal proliferation of keratinocyte is also a characteristic feature of tumor cells including squamous cell carcinoma (SCC) cells. In this study, we want to delineate the inverse relationship between the proliferation of keratinocytes and the pathogen-associated molecular pattern receptor TLR4. We observed that TLR4 surface expression in normal primary keratinocytes increases with subsequent passages in cell culture. In contrast, the expression of TLR4 in established highly proliferative squamous cell carcinoma (SCC) cell lines was low, similar to the expression in normal keratinocytes at low passage numbers. We found a stimulating effect of TLR4 blockade by a specific antibody on the proliferation rate of keratinocytes. In response to antibody-mediated blockade of TLR4, keratinocyte proliferation increased greatly as assessed by the incorporation of BrdU. As an alternative blocking method, we abrogated the interaction between TLR4 and its accessory protein MDII using a specific blocking peptide. Keratinocytes reacted with increased proliferation, though not to the same degree as achieved by direct blocking of TLR4. Based on our results we hypothesize that TLR4 is a negative regulator of keratinocyte proliferation and may be associated with the progression of SCC of the skin. Such a regulatory function of TLR4 in keratinocyte proliferation has not been investigated yet. This study delineates the regulatory role of TLR4 in keratinocyte proliferation and thus provide important insight into the homeostasis of normal and tumor keratinocytes. Better understanding of a regulatory role for TLR4 is the basis for a later use in a therapeutic setting to stop keratinocyte proliferation such as in squamous cell carcinoma of the skin and to induce keratinocyte proliferation such as in wound healing.

233

Changes in survivin subcellular localization correlates with different stages of differentiation in normal and cancerous skin

K Dallaglio,¹ T Petrachi,¹ A Marconi,¹ P Morandi,¹ A Maiorana² and C Fincelli¹ ¹ Laboratory of Cutaneous Biology, Institute of Dermatology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy and ² Department of Laboratories and Pathologic Anatomy, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

The IAP (Inhibitor of Apoptosis Protein) protein survivin is detected in few adult cells, while it is highly expressed in hyperproliferative conditions, including cancer. Nuclear survivin facilitates cell cycle entry, whereas the cytoplasmic pool protects cells from apoptosis. Survivin is overexpressed in cultured keratinocyte stem cells (K5C), and protects them from anoikis and UVB-induced apoptosis. As stem keratinocytes appear to be at the origin of squamous cell carcinoma (SCC), we evaluated survivin expression in normal and cancerous skin *in vivo*, by using a highly sensitive immunohistochemistry (IHC) assay. We first demonstrated that survivin is not only localized in the cytoplasm but also in the nucleus of normal adult keratinocytes, as also shown by western blotting. Nuclear survivin is detected in basal and in few suprabasal keratinocytes. Nuclear survivin positive cells were detected one every 10/11 basal keratinocytes. Suprabasal keratinocytes displaying nuclear survivin also express CK10. Nuclear, but not cytoplasmic survivin expression dramatically increases in actinic keratosis and in SCC *in situ*, as compared to normal epidermis, and further increases in SCC lesions. In addition, nuclear survivin is highest in poorly differentiated SCC and mostly localized in deep, invasive lesions. Finally, in SCC cells, nuclear survivin positive cells seems to express less CK10 as compared to normal skin. Altogether, these data suggest that survivin subcellular localization correlates with keratinocyte differentiation and is associated with undifferentiated and more invasive SCC phenotype.

235

miRNA-205 in benign, premalignant and malignant skin

SH Omland, CM Lerche, E Biskup and R Gnaniadecki ^{Dermatology, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark}

MicroRNAs (miRNAs) are a group of short non-coding RNA molecules that control gene expression posttranscriptionally. They have emerged as regulators in oncogenesis. The role of miR-205 in cancer is not well established. miR-205 has recently been shown to be downregulated in malignant melanoma and partly effecting its posttranscriptional role by targeting the 3'UTR part of E2f, an important regulator of cell cycle. Moreover miR-205 seemed to be involved in senescence of melanoma cells. The expression of miR-205 in epithelial skin has recently been found to be broadly expressed in nearly all stratified squamous epithelia. The same group found miR-205 highly expressed in aggressive oral squamous cell carcinoma (SCC)-lines with lower levels in minimally invasive SCC, suggesting miR-205 acting as a tumor promoter in aggressive SCC. The purpose of our study was to visualize the expression of miR205 in benign, premalignant and malignant skin by *in situ* hybridization (ISH). The material constituted of formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples from normal skin (6), keratoacanthomas (6), basal cell carcinomas (6), actinic keratoses (6), Bowen's disease (6) and squamous cell carcinomas (12); 6 well differentiated and 6 undifferentiated. We investigated the level of miRNA-205 expression by ISH using a robust one-day protocol based on the use of double digoxigenin-labeled LNA-DNA chimeric probe developed by Exiqon (Vedbaek, Denmark). We used a concentration of has-miR-205 of 50nM. We found a broad expression of miRNA-205 in all stratified squamous epithelia. There was a tendency to upregulation of miR-205 in pre-malignant and malignant epithelia compared to normal epithelia, evaluated as more intense blue staining after ISH. The expression was rather homogenous and we were not able to identify specific cells with higher expression of miRNA-205. Our findings correlate well with previous findings of upregulation of miRNA-205 in aggressive oral SCC. To further evaluate and quantify the levels of miRNA-205 in malignant skin conditions real-time q-PCR will be performed.

058

Soluble Gnt-V shift toward M2 macrophage in transgenic mouse skin
 A.Kato,¹ M.Terao,¹ A.Kimura,¹ M.Yutani,¹ H.Murota,¹ E.Miyoshi² and I.Katayama¹ *Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan and 2 Molecular Biochemistry and Clinical Investigation, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Japan*
 Oligosaccharides are involved in a variety of human diseases. Glycosyltransferases are present in the Golgi apparatus and are released from cells after cleavage in pathological conditions. N-acetylglucosaminyltransferase V (Gnt-V) is involved in the biosynthesis of beta1-6GlcNAc branching on N-glycans and has been implicated in tumor progression and metastasis. Recently, we have found that Gnt-V is also involved in skin homeostasis. In contrast, a secreted type of Gnt-V (soluble Gnt-V) itself is reported to promote angiogenesis, which is completely different from its original function as a glycosyltransferase (JBC 277, 2002), and this might also play a role in tumor invasion, metastasis, and wound healing. In this study, we further explored the novel function of soluble Gnt-V (sGnt-V) by analyzing the skin phenotype of sGnt-V transgenic mice (sGnt-V Tg). We found that the early stage but not mid and late stage wound healing was delayed in sGnt-V Tg mouse skin. Inflammation is a feature of early stage wound healing. As a result from delayed wound healing, mRNA expressions of proinflammatory cytokines such as TNF α , IL-6, and IL-1 β were decreased on day 2 wound skin in sGnt-V Tg mice. Recently it is reported that M1 macrophage plays a role in the early stage of inflammation and M2 macrophage is important in mid to late stage tissue proliferation during wound healing. The expression of arginase I, the marker of M2 macrophage were increased on day2 wound skin and the ratio of (arginase I positive macrophage / total macrophage) were higher in normal skin and day2 wound skin in sGnt-V mice. These results suggest that decrease in early stage wound healing might be the result of dominant M2 macrophage in sGnt-V Tg mouse skin. Increased M2 macrophage might also contribute to tumor expansion in the tumor-microenvironment.

060

Decline of vascular adjustment to pressures in the early stages of aging
 L.Decorps, D.Sigaudo-Roussel and B.Fromy *FRF CNRS 3310, UCBL1, LYON, France*
 In healthy skin, local application of low pressures induces a protective pressure-induced vasodilation (PIV) that is lost in advanced aging. When PIV is absent, skin blood flow directly decreases under low pressures, leading to an early ischemia. Aging is associated with high risk of pressure ulcers (PU) that partly depends on the intrinsic skin properties to withstand mechanical stress, including vascular capacities. Our aim was to test the vascular capacities of the skin to adapt against low and high pressures in the early stages of aging (12-month mature rats compared to 6-month young Wistar rats). Using laser Doppler flowmetry, we measured skin blood flow in response to low pressures applied at 11.1 Pa/s (PIV) and the post-ischemic reactive hyperemia following a 3-min application of 28.8 kPa. Since PIV requires an intact endothelial function, we also evaluated the endothelium-dependent and -independent responses to acetylcholine (ACh) and to sodium nitroprusside (SNP), respectively. PIV was reduced in mature rats compared to young rats, indicating a defective ability to resist to very low pressures. As a consequence, the statistical decrease in skin blood flow was observed for local pressure as low as 2.3 kPa for mature rats, whereas it occurred at 6.3 kPa for young rats. At higher pressures, the post-ischemic reactive hyperemia was also reduced in mature rats compared to young rats, indicating a defective ability of the blood vessels to resume and maintain blood flow when the cause of ischemia is removed. These vascular alterations to pressures were associated with a reduced vasodilation to ACh without changes in vasodilation to SNP, indicating an endothelial dysfunction. In conclusion, the vascular adjustments of the skin to low and high pressures decline in the early stages of aging. It would be interesting to study how this age-related decline of the microvascular adjustments to pressures could participate to the increased PU incidence largely reported in elderly people.

062

Lactobacillus Rhamnosus GG increases the re-epithelialization rate of model wounds by stimulating keratinocyte migration
 W.Mohammedsaeed,¹ C.O'Neil,² A.McBain³ and S.Cruickshank⁴ *1 University of Manchester, Manchester, United Kingdom, 2 University of Manchester, Manchester, United Kingdom, 3 University of Manchester, Manchester, United Kingdom and 4 University of Manchester, Manchester, United Kingdom*
 Many studies have demonstrated the importance of probiotics and their potential therapeutic effects within the gut (Maria, 2008). Recently, the possible therapeutic effects of probiotics in other tissues has also begun to be investigated. Comparatively few studies have evaluated the use of topical probiotics in relation to the skin. In this study, we have conducted preliminary investigations into whether a well known probiotic, Lactobacillus Rhamnosus GG (LGG), can increase the rate of re-epithelialization in a model wound. Primary human keratinocytes (NHEK) were grown in proprietary medium until confluent. A scratch was then made in the monolayer using a sterile 1000- μ l-pipet tip. The rate of re-epithelialization of the scratch was compared in untreated monolayers and monolayers treated with and LGG lysate made using 108CFU/ml bacterial cells. The LGG lysate significantly accelerated re-epithelialisation of the scratches such that by 18 and 24 hours, 92 \pm 1.6% and 97 \pm 1.5% respectively (P=0.02, n=3) of the scratch area was re-epithelialized compared with 71 \pm 1.1% and 81 \pm 1.3% respectively in control monolayers. In vitro proliferation and migration assays using MTT assay and Trans-well migration assay respectively demonstrated that LGG lysate significantly increased NHEK proliferation and migration rates relative to controls. However, the dominant mechanism was migration because scratches in cell cultures treated with the inhibitor of proliferation, mitomycin C still re-epithelialized significantly faster in the presence of the LGG lysate than controls (p=0.02). These data demonstrate that lysates from Lactobacillus Rhamnosus GG increase re-epithelialization by stimulation of keratinocyte migration. The use of probiotic lysates potentially offers new options to develop treatments that could improve wound healing.

059

MALDI mass spectrometry imaging reveals a significantly altered proteome during wound-induced scar formation
 I.L.Shaw, I.Tarig, A.Mitchell, H.L.Byers and G.R.Coulton *Division of Biomedical Sciences, St. George's, University of London, London, United Kingdom*
 Scar formation is the inevitable and currently untreatable consequence of tissue damage, and misregulation can lead to the development of pathological scarring such as keloids. In developed countries alone, it is estimated that ~100 million people each year will be left with a scar following surgery; moreover, there are ~11 million people with keloid scars. Despite the high incidence and debilitating nature of both normal and keloid scars, we still lack effective treatments. The lack of understanding about exactly which molecules are contributing to, or are responsible for, scar formation is impeding progress in developing targeted therapeutics for their treatment. This project used MALDI Mass Spectrometry Imaging to identify a signature of proteins expressed during scar formation. Scars resulting from excisional skin wounds made to the dorsal skin of adult male mice were collected at 7 or 14 days post wounding, freshly frozen, cryosectioned, coated with matrix optimised for the detection of proteins in the 2-20kDa range, and irradiated with a nitrogen laser beam at 80 micron intervals across the tissue sections. The resulting mass spectra revealed a significantly and reproducibly altered proteomic signature in scarred versus normal dermis. Specifically, proteins having mass-to-charge values (m/z; -equivalent to mass in Daltons) of -2797, -4743, -6284 and -6657 were expressed at higher intensities in scar vs normal tissue on Day 7, and the up-regulation of 3 had resolved by Day 14. Peaks at m/z -4970 and -6284 showed a significant up-regulation in scar tissue on Day 14 post wounding. On-going work is focused on: 1) identification of the protein(s) represented by the differentially-expressed peaks; 2) using MALDI imaging and our established "scar signature" to evaluate the anti-fibrotic potential of novel therapies, and; 3) comparison of the "scar signature" observed in skin to other fibrotic tissues. The results of this work are hoped ultimately to be of prognostic, diagnostic, or therapeutic value.

061

Microcirculatory and clinical effects of a new Evodia rutaecarpa fruit extract after topical treatment of human skin
 P.Portes, V.Bardin, V.Charton, G.Passaro, E.Peyrot, F.Dourouset, S.Lopis-Prele and F.Demame *R&D, Gattefosse SAS, Saint Priest, France*
 The aim of this study was first, to modulate the human skin microcirculation with a new plant extract and then, to measure the possible benefits on skin condition, in vivo. Recorded to the Chinese Pharmacopoeia, Evodia rutaecarpa (Rutaceae) is a fast-growing shrub of Asian origin. Its fruit is known to hold small amounts of indolequinazoline and quinolone alkaloids. Among them, rutaecarpine and evodiamine seems interesting for their vasorelaxant properties, described after oral intake. Nitric Oxide (NO) is the most important factor involved in the endothelial regulation of vascular function. Using DAF-FM specific probe, we measured a significant extracellular NO release by human dermal microvascular endothelial cells, after a 24h treatment with the Evodia rutaecarpa fruit extract tested at 1% (+169.2%, p=0.01). Blood vessels relaxation was then studied on human skin explants, after a 24h topical treatment with the plant extract formulated at 1%. After histological preparation, microscopy coupled to digital image analysis revealed a statistically significant increase of the vessels lumen diameter, in papillary and upper part of reticular dermis. This vasodilation was measured either in basal conditions (+275%, p=0.0002) or after preliminary noradrenalin-induced vasoconstriction (+252%, p=0.004). These results illustrated the expected effect of NO on smooth muscle vascular cells. Finally, in a monocentric, randomized, double-blind, dermatologically-controlled clinical trial, the extract formulated at 3% has been compared to its placebo, after twice daily application for 28 days. High resolution Laser Doppler blood perfusion Imager evidenced the increased blood flow (+11.5%, p=0.02) on the cheekbones. Skin texture firmness, brightness and complexion enhancement were also clinically assessed. To our knowledge, that the first time that the use of an Evodia rutaecarpa fruit extract is reported for its efficacy on skin microcirculation and consequently on skin condition.

063

Transcriptome profiling in a delayed wound healing skin-humanized mouse model revealed genes implicated in extracellular matrix remodeling and collagen deposition
 L.Martínez-Santamaría,¹ C.Conil,² F.García-García,³ S.Llames,⁴ L.Retamosa,¹ A.Holgún,¹ N.Illera,¹ J.Dopazo,² M.Del Río¹ and M.Escámez¹ *1 Regenerative Medicine Unit, CIEMAT and Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) U714 Department of Bioengineering, Universidad Carlos III, Madrid, Spain, 2 Department of Molecular and Cellular Medicine, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center TAMU-HSC, College Station, TX, 3 Department of Bioinformatics, CIPI and Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) U715 Funcional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics, Valencia, Spain and 4 Tissue Engineering Unit, Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias (CCST) and Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) U714, Oviedo, Spain*
 Chronic ulcers management remains a major clinical challenge since pathogenic mechanisms responsible for healing impairment are not fully understood. Alterations in the granulation tissue formation appeared as a major cause of the delayed closure in a diabetes-induced delayed humanized wound healing model recently established in our laboratory. Furthermore, the treatment of such diabetic wounds with bioengineered dermis improved the healing response by triggering granulation tissue maturation. Aiming to dissect the molecular mechanisms responsible for the delayed healing in the model, global gene expression studies rendered a total of 49 differentially regulated transcripts. Most of them were related to extracellular matrix remodeling and collagen deposition, as revealed by functional enrichment analysis. Remarkably, microarray data supported granulation tissue alterations observed in the humanized diabetic wound healing model that were in turn, rescued after bioengineered dermis treatment. In conclusion, our data may shed light on the mechanisms involved in wound healing impairment. Therefore, these findings may have a relevant impact in the design of innovative therapeutic approaches for the treatment of diabetic wounds that could also be extended to the management of hard-to-heal wounds of other etiologies.

740

The presence of red hair MC1R variants enhance melanoma sun-induced susceptibility in a CDKN2A skin-humanized mice model of cutaneous familiar melanoma

M Escamez,¹ J Puig-Butillé,² C Badenas,² P Aguilera,² C Carrera,² L Martínez-Santamaría,¹ M Retamosa,¹ ÁLVARO Meana,³ M Del Río¹ and S Puig¹ ¹ Regenerative Medicine Unit, CIEMAT and Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) U714 Department of Bioengineering, Universidad Carlos III, Madrid, Spain, ² Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer) and Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain and ³ Tissue Engineering Unit, Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias (CCST) and Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER) U714, Oviedo, Spain

Melanoma is the leading world cause of death from skin cancer being a polygenic multifactorial disease involving environmental factors and genetic susceptibility. High susceptibility germline mutations in CDKN2A and CDK4 genes combined with low-medium penetrance MC1R gene variants have been associated to melanoma-prone families. The p.G101W, the most common CDKN2A mutation in Mediterranean European Countries is also frequent in USA. Additionally, MC1R variants responsible for red-hair increase melanoma risk in p.G101W melanoma families. We have developed a skin-humanized mouse model by orthotopic transplantation of a bioengineered skin containing keratinocytes/melanocytes and fibroblasts from members of two melanoma-prone families: two were p.G101W carriers and two MC1R red-hair variant carriers. The model faithfully reproduced the physiopathological characteristics of the donor's skin in terms of photo-type, DNA damage (dimers) and UV-response (p53) induction. Consequently, double mutant skin with CDKN2A p.G101W mutation and two red-hair polymorphisms was more susceptible to sun-induced melanoma through the production of pyrimidine dimers and reduction of p53 dependent DNA repair.

742

Detection of prohormone convertase PCS/6 in normal and transformed human melanocytes

N Weiss, A Stegemann, C Weishaupt, T A. Luger and M Böhm Dept. of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany

Prohormone convertases (PCs) are a family of Ca²⁺-dependent serine proteases which include PC1/PC3, PC2, PC4, paired basic amino acid-cleaving enzyme 4, PC5, PC7, subtilisin kexin isoenzyme-1 (SKI-1), and neural apoptosis-regulated convertase-1. Until now, the role of PCs, especially PC1/3 and PC2, in pigment cells has been mainly investigated in the context of processing of proopiomelanocortin, the precursor for alpha-melanocyte-stimulating hormone. However, there is increasing evidence that PCs may play an important role in cellular transformation, acquisition of a tumorigenic phenotype and metastasis in a number of solid tumors. We recently identified SKI-1 as a possible novel target for melanoma therapy. To check if additional members of the PC family could play a role in melanoma biology we performed an in vitro expression analysis of PCS/6 in normal human melanocytes (NHM) and a panel of 8 human melanoma cell lines derived from different stage of disease progression. Expression of PCS/6 was examined by semi-quantitative RT-PCR, real-time RT-PCR, Western immunoblotting and immunofluorescence analysis. PCS/6 expression was significantly increased at mRNA level in 6 out of 8 melanoma cell lines compared to NHM. This could be confirmed at protein level. Immunofluorescence analysis disclosed cytoplasmic localization of PCS/6 in melanoma cells. Via in silico promoter analysis we detected several putative transcription factor binding sites for transcription factors that are typically activated by melanocyte mitogens as well as by extracellular and intracellular stressors. However, only tunicamycin, an endoplasmic reticulum stressor, increased PCS/6 expression in NHM. Our preliminary data indicate that PCS/6 is expressed by human pigment cells in vitro with more abundance of PCS/6 mRNA and protein in melanoma cells. At present we focus on immunohistochemical studies of PCS/6 in melanoma specimens as well as on functional analysis of PCS/6 using gene knock-down. These data should clarify if PCS/6 is a novel target for melanoma therapy.

744

The rs2910164 G>C polymorphism in microRNA-146a is associated with the incidence of malignant melanoma

S Fukushima, T Iwakiri, M Jinnin, J Yamashita, N Honda, Y Inoue and H Ihn Dermatology and Plastic Surgery, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

MicroRNA-146a (miR-146a) is one of the microRNAs (miRNAs) implicated in the pathogenesis of various cancers. Recently, single nucleotide polymorphisms (SNPs) located in miRNAs themselves, so-called MIRS/NPs, have attracted attention for their possible involvement in the pathogenesis of various diseases. Such MIRS/NPs may have functional roles, due to the alteration of miRNAs. In this study, we investigated whether MIRS/NP rs2910164 in miR-146a is involved in the pathogenesis of malignant melanoma (MM). DNAs were collected from 50 patients with MM and 107 controls and genotyped by polymerase chain reaction-restriction fragment. We found significant differences in the frequency of genotype distribution between controls and patients with MM. On the other hand, we could not find any significant difference in relationship between genotype distribution and clinical manifestation. In addition, the minimum free energy between miR-146a and its complementary strand with G allele is estimated at -26.8 kcal/mol while that of C allele is at -24.0 kcal/mol, suggesting that the MIRS/NP rs2910164 is functional. Taken together, miR-146a may be involved in the morbidity of MM, and patients with CG genotype have a higher risk to develop MM.

741

Differential sensitivity of pigmented and non pigmented melanoma cell lines to vitamin D3 analogs

Wasiewicz T, Slominski AT, Kutner A, Zmijewski MA Department of Histology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland Department of Pathology and Laboratory Medicine, UTHSC, Memphis, TN, USA; Pharmaceutical Research Institute, Warsaw, Poland

M Zmijewski,¹ T Wasiewicz,¹ A Slominski² and A Kutner³ ¹ Department of Histology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland, ² Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN and ³ Pharmaceutical Research Institute, Warsaw, Poland

Melanoma cause majority of skin cancer related deaths, but still surgical intervention is preferred method of treatment. Vitamin D was shown to inhibit growth and induce differentiation of melanoma cancer cells, but excessive vitamin D intake leads to hypercalcaemia. Vitamin D analogues with modified side-chain show potentially low calcemic activity, but their antiproliferative properties need to be evaluated. Experiments were performed using mouse melanoma cell line (B16F10) and human melanoma cell lines (SKMEL 188, A 375 and WM 98) and antiproliferative properties of vitamin D analogs: calcipotriol, calcifediol, pD3, 21-OHPD3 viability tests (MTT, SRB) were tested. Expressional analysis of the genes coding proteins responsible for vitamin D metabolism (CYP24A1, CYP2R1, CYP3A4, CYP27B1, CYP27A1) and function (VDR, RXR, Pdx3) was performed using PCR or qPCR and selectively confirmed by Western-blot. It seems that activity of vitamin D analogs depends on the level of expression of vitamin D receptor and co-receptor. In case of human melanoma cell lines, WM 98 and A375 show much higher sensitivity to vitamin D analogs treatment when compared to SKMEL 188. Explanation of this phenomenon could be different pattern of VDR isoforms expressed in those cell lines. There are also indication that short side-chained vitamin D analogues treatment did not resulted in efficient translocation of VDR receptor despite significant antiproliferative activity of those compounds. Summarizing differential gene expression may influence sensitivity of melanoma cells to vitamin D analogues and their activity may not be exclusively dependent on VDR receptor.

743

IL-2 therapy is accompanied with increased number of activated T regulatory lymphocytes in peripheral blood of melanoma patients

A Jallil, A Moser, A Stelmaszczyk-Emmel, M Pashenkov, C Wagner, G Stingl and SN Wagner Department of Dermatology, Medical University of Vienna, DIIAID, Vienna, Austria

Melanoma is the most malignant skin cancer. In opposite to targeted therapies immunotherapies are accompanied with less significant but long lasting clinical responses. Here, regulatory T lymphocytes (Tregs) are shown to be of significant importance deciding for the outcome of clinical responses. The aim of our study was to evaluate the frequency of Tregs in human melanoma patients after IL-2, Interferon, conventional chemotherapies and CpG vaccine treated as compared to untreated patients and healthy controls. Tregs are considered to be CD4+CD25highFoxP3+. CD69 is known as activation and CD62L as LN homing marker. In healthy controls, of PBMCs were 1% CD4+CD25high, 87% of CD4+CD25high were FoxP3+ (Tregs). 73% of CD4+CD25high/FoxP3+ cells were expressing CD62L where expression of the CD69 was 0,2%. The frequency of Tregs in peripheral blood of melanoma patients was comparable to healthy controls. Interestingly, the expression of CD69 by Tregs was significantly higher in melanoma patients as compared to healthy controls, however no difference in the expression of CD62L was observed. IL-2 therapy was accompanied with increased number as well as expression of CD69 by Tregs as compared to untreated as well as interferon or CpG vaccine but not chemotherapy treated patients. In opposite to our expectation, increased frequency of Tregs in IL-2 treated patients was correlated with better clinical response. Our results demonstrate that: a) the frequency of activated Tregs is significantly higher in melanoma patients as compared to healthy controls, b) IL-2 therapy is accompanied with increased frequency of activated Tregs as compared to untreated, interferon or CpG vaccine treated patients and finally, c) increased frequency of activated Tregs in IL-2 treated patients was accompanied with better clinical response and overall survival. Our results demand further exploration of the role of Tregs in melanoma patients treated with different immunotherapeutic strategies.

745

Protein-protein interaction networks in cocultured melanocytes and keratinocytes regarding the genomic status of CDKN2A and MC1R genes

J Puig-Butillé,¹ G Toll,² M Escamez,³ F Garcia,⁴ L Martínez,³ C Badenas,¹ J Dopazo,⁴ M Del Río⁵ and S Puig¹ ¹ Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer), Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain, ² Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer), Barcelona, Spain, ³ Medicina Regenerativa, Div.Biomedicina Eptelial, CIEMAT, Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain and ⁴ Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Centro Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain

To identify molecular networks associated to presence of either germline mutations in CDKN2A or variants in MC1R genes which may be related with the biological impact of both genes into melanoma susceptibility. Expression data from cocultured keratinocytes and melanocytes from CDKN2A mutant melanoma families was extracted and analyzed using Whole Human Genome Microarray 4x44K (Agilent). Two patients were CDKN2A mutation carriers and two were MC1R red hair colour variants carriers. Differential gene expression data (1535 transcripts deregulated in CDKN2A mutated cells and 3570 in MC1R variants carriers) were analyzed by SNOW (a statistical analysis of protein-protein interaction networks). Statistically significant networks were identified among down regulated genes. Overall, 24.7% of them in CDKN2A mutants and 27.8% in MC1R variants carriers were localized in networks. The network cores were genes involved in autophagy process (e.g. GABARAPL2, SQSTM1 and LC3). Moreover, a network formed by 28.5% of upregulated transcripts in MC1R variants cells also reaches the significance. In this case, the network core was composed by genes playing a role in oxidative phosphorylation and mitochondrial ribosome (e.g., CBA5 and CTT1). Our results suggest that variants in both MC1R and CDKN2A gene promote autophagy deregulation in skin cell types. Also, we have identified genes involved in the elevated cellular levels of reactive oxygen species in MC1R variant carriers.

OC26: CARDIAC FUNCTION IN SPECIFIC CONDITIONS

OC26.01

Fetal cardiac output: measurement by four dimensional power Doppler and artificial neural networks. Results from a sheep model

J. Bello-Muñoz^{1,2}, J. Peiró³, P. Oliveros Orozco^{1,2}, F. Soldado¹, E. Carreras Moratónas¹, L. Cabero¹

¹Fetal Medicine, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ²Obstetricia i Ginecologia, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ³Pediatric Surgery, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Objectives: Non invasive measurement of fetal vascular flow remains an elusive matter, accuracy of current tools is very limited and relies mainly in operator skills. The aim of our study was to develop a tool for indirect flow measurement, accurate and repeatable, by using power Doppler signal, Real time three dimensional ultrasound (4DPD) and mathematical image data simulation and adjustment tools based on artificial neural networks (ANN).

Methods: Six pregnant sheep with adequately controlled gestational age of 125 days (near term) were surgically instrumented to access fetal ascending aorta by transventricular catheterization. Cardiac output was measured by Fick thermodilution, as well as by pulsed Doppler. Several sets of 4DPD volumes were taken during the procedure. Measurements were stored in an electronic datasheet. Pearson's correlation coefficient and simple linear regression were obtained. Linear equation matrix were generated and obtained data was evaluated through an error adjustment process by employing an artificial neural network software (ANN).

Results: A total of 30 sets of measurements in controlled conditions were collected during the study period. A mean of six measurements by cardiac cycle were digitally obtained from the velocity curve. A six by six matrix of data was designed for every measurement. Mean velocity at every time was calculated and compared to actual data, intraclass correlation coefficient (95% CI) was 0.9 (0.73–0.99). ANN predicted calculated measurements in 99% of cases.

Conclusions: 4DPD might be a reliable, accurate, non invasive tool for fetal vascular flow measurement.

OC26.02

Maternal hyperglycemia affects first trimester fetal cardiac function in normal hearts

S. Turan, O. M. Turan, A. Desai, J. Miller, C. Harman, A. Baschat

Department of Ob/Gyn and Reproductive Sciences, University of Maryland, Baltimore, MD, USA

Objectives: In vitro animal studies suggest that hyperglycemia impairs fetal cardiac function early in gestation by affecting neural crest signaling. We aimed to study if evidence of first trimester myocardial dysfunction is detectable in fetuses of women with pregestational diabetes mellitus (DM).

Methods: Women with DM had fetal echocardiography at 11–14 weeks' gestation (GA) using a segmental approach. Cardiac preload, diastolic function, global myocardial performance and placental afterload were studied by Doppler of the ductus venosus (DV), mitral and tricuspid E/A ratios, left and right ventricular Tei index and umbilical artery (UA) respectively. DM patients were matched for GA, UA and DV Doppler with normal controls.

Results: After exclusion of structural cardiac anomalies 60 DM and 60 controls were studied at 12.6 weeks (11.1–13.6). UA and DV pulsatility indices (median 2.22 and 0.99) and nuchal translucency was (median 1.5 mm) were similar between cases and

controls. DM patients had lower mitral E/A ratios [0.55 ± 0.08 vs. 0.52 ± 0.08 in controls, $P = 0.03$]. Left and right ventricular Tei indices were significantly higher in diabetics [0.51 ± 0.08 vs. 0.48 ± 0.1 ; 0.51 ± 0.08 vs. 0.45 ± 0.08 in controls, $P < 0.04$ and < 0.001]. This lower global myocardial performance was due to prolonged myocardial relaxation especially in diabetics with a HbA1c > 7 , (0.001 for all parameters). No correlation between cardiac performance parameters and DV and UA indices were observed.

Conclusions: We demonstrate significant differences in first trimester diastolic myocardial performance in fetuses of diabetic mothers compared with non-diabetic controls. The decrease in myocardial performance was more marked with increasing hyperglycemia, and appears independent of preload and afterload. Impaired neural crest signaling offers a biologically plausible explanation and our ability to document these changes this early in pregnancy opens potential new avenues to monitor and modify maternal glycemic control before cardiac remodeling such as myocardial hypertrophy develops.

OC26.03

Bioinformatic analysis of genes regulating myocardiocyte contractile function in a rabbit model of cardiac dysfunction due to intrauterine growth restriction

E. Eixarch¹, I. Torre¹, M. Illa¹, I. Iruretagoyena¹, I. Amar-Roldán¹, F. Crispí¹, F. Figueras¹, F. Garcia², J. Dopazo², E. Gratacós¹

¹Department of Maternal-Fetal Medicine (ICGON), Hospital Clinic-University of Barcelona, Barcelona, Spain;

²Department of Bioinformatics and Genomics, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain

Objectives: To assess the existence of functional differences in blocks of genes regulating key steps in the contractile machinery of the myocardiocyte in a rabbit model of cardiac dysfunction due to fetal growth restriction (FGR).

Methods: A FGR model was created in 5 pregnant rabbits, 40–50% of uteroplacental vessels of one horn were ligated at 25d of gestation, and cesarean section was performed at 30d. Fetal cardiac function assessment was performed in 15 cases and controls before delivery including: ductus venosus (DVPI) and aortic isthmus pulsatility index (AoIPI), left ejection fraction (EF) and isovolumetric relaxation time (IRT). After delivery, hearts of 6 pairs of cases and controls were selected at random and gene expression profile was analyzed with a rabbit DNA microarray in ventricular tissue. Genes involved in key elements of myocardiocyte contractility, including calcium homeostasis and sarcomere contractility were analyzed with two kinds of bioinformatics analysis: differential single-gene expression analysis and FatiScan analysis to assess coordinated differences in blocks of genes involved in complex functions.

Results: DVPI, AoIPI and IRT were significantly increased in FGR (Table 1). FatiScan analysis demonstrated the sarcomeric M-band structure, including critical genes in sarcomere structure and function such as titin, obscuring and myomesin, was significantly over-expressed in FGR versus healthy control hearts.

Conclusions: Cardiac dysfunction in a rabbit model of FGR is associated with functional changes of genes regulating myocardiocyte contractility. Since these genes are also involved in genetic cardiomyopathies, these findings support further research to elucidate the presence of epigenetic changes leading to permanent cardiac dysfunction in FGR.

OC26.03: Table 1. Cardiac function parameters in study groups

	Control	Ligature	p
DVPI	0.75 (0.25)	1.33 (0.75)	0.008
Ao/PI	3.05 (0.45)	3.85 (1.16)	0.019
EF (%)	89.1 (8.2)	82 (24.6)	n.s.
IRT (ms)	38.1 (7.7)	50.1 (12.4)	0.004

OC26.04 Cardiac function between 11 and 35 weeks' gestation and nuchal translucency thickness in trisomy 21 fetuses

S. B. Clur^{1,3}, J. Ottenkamp^{1,3}, C. Bilardo²

¹Pediatric Cardiology, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands; ²Obstetrics and Gynecology, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands; ³CAHAL, Centre for Congenital Heart Anomalies, Amsterdam-Leiden, Netherlands

Objectives: The increased nuchal translucency (NT) is a marker for trisomy 21 (Tri21) and for cardiac defects (CHDs). Cardiac dysfunction has been postulated in Tri21 fetuses. We aimed to study cardiac function throughout gestation in these fetuses.

Methods: Echocardiography was performed on 49 trisomy 21 fetuses and 190 eukaryotic controls with normal hearts, (86 with a normal NT and 104 with a NT $\geq 95^{\text{th}}$ percentile), between 11 and 35 weeks' gestation. Measurements included: E- and A-wave peak velocity, E/A velocity ratio and E/TVI ratio over the atrioventricular valves, myocardial performance index, semilunar valves peak velocity (PVel) and acceleration time (AT), stroke volume (SV) and cardiac output (C) and the ductus venosus pulsatility index for veins at 11–14 weeks' gestation (DVPIV).

Results: 11–13.9 weeks' gestation: In Tri21 fetuses the semilunar valve PVels and tricuspid valve (TV) A-wave velocity were significantly reduced and TV E/A ratio and DVPIV significantly increased compared to normal NT controls. 14 and 21.9 weeks' gestation: Aortic PVel, mitral (MV) and TV E- and A-wave velocities and MV E/TVI were significantly reduced in Tri21 fetuses without CHD compared to controls. 22 and 35 weeks' gestation: In Tri21 fetuses with normal hearts the TV E- and A-wave velocity, right ventricular SV, aortic PVel and left ventricular CO were significantly reduced compared to normal NT controls.

Conclusions: Tri21 fetuses have abnormal cardiac function irrespective of the NT thickness or presence of CHD. We found evidence for increased preload in early gestation with increased afterload thereafter along with biventricular systolic and diastolic dysfunction.

OC26.05 Assessment of longitudinal myocardial function of the right ventricle in fetuses with congestive heart failure using tissue Doppler imaging

E. Sinkovskaya, S. Horton, E. Berkley, A. Abuhamad

Department of Obstetrics and Gynecology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA

Objectives: The aim of this study was to analyze the systolic and diastolic myocardial function of the right ventricle (RV) in fetuses with congestive heart failure (CHF) using tissue Doppler imaging (TDI).

Methods: Myocardial function of the RV was assessed in 42 normal fetuses and 67 fetuses with CHF between 27 and 39 weeks' of gestation. Detailed echocardiography combined with pulse and tissue Doppler was performed in all cases. To determine the degree of CHF, cardiovascular score (CVS) was evaluated on each subject. TDI data was obtained at the level of 4-chamber view by placing the sample

volume at the lateral part of the tricuspid annulus. Pre-ejection (S1), systolic (S2), early diastolic (E') and late diastolic (A') myocardial velocities were assessed. Ratio of peak velocities in early and late diastole (E'/A'), ratio of peak velocities in early diastole measured by pulse and tissue Doppler (E/E') and Tei-index were also calculated. **Results:** The CVS in fetuses with CHF ranged from 8 to 0 (mean 6 ± 1.5). This parameter strongly correlated with TDI-Tei-index ($r = -0.62$; $P < 0.01$). TDI-Tei-index was significantly higher in the group with CHF compared to normal (0.76 ± 0.11 vs. 0.53 ± 0.08 ; $P < 0.001$). Ratio E/E' was also greater in fetuses with CHF (10.5 ± 2.3 vs. 5.8 ± 1.1 ; $P < 0.01$). In subgroup with CHF and CVS > 5 mean E' was significantly lower than in fetuses without CHF (3.8 ± 0.41 vs. 6.2 ± 0.59 ; $P < 0.001$) and S1 was elevated (12.3 ± 1.5 vs. 5.2 ± 1.3 ; $P < 0.01$), however mean S2, A' and E'/A' were within normal limits. In fetuses with CVF ≤ 5 the following changes of myocardial velocities were noted: E' significantly decreased or absent (mean 1.2 ± 0.9), A' significantly increased (mean 15.4 ± 2.3), S2 and E'/A' significantly decreased (mean 2.4 ± 0.8 and 0.38 ± 0.09 respectively). A decrease in all myocardial velocities was associated with poor outcome.

Conclusions: Our results validate the potential clinical applicability of TDI technique in assessment of cardiac function in fetuses with CHF.

OC26.06 Fetal circulatory dynamics in presence of simple TGA

J. Blanc¹, J. Fouron¹, M. Raboisson¹, I. Huggon², S. Sonesson², F. Proulx³, A. Bozio⁴, Y. Ville³, R. Gendron¹

¹Pediatrics, CHU St Justine, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; ²Pediatrics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ³Obstetrics, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy-St-Germain, Poissy, France; ⁴Pediatrics, King's College Hospital, London, United Kingdom; ⁵Pediatric Cardiology, Hôpital Cardiologique Louis-Pradel, Lyon, France

Objectives: To characterize the prenatal circulatory dynamics of simple transposition of the great arteries (TGA).

Methods: A study group of 36 fetuses with TGA was compared to 77 normal fetuses (controls) matched for gestational age. In all cases, Doppler recordings and diameter measurements were available above the aortic and pulmonary valves as well into the ductus arteriosus (DA). Blood flow through the lungs (flow above the pulmonary valve minus net flow through the DA) was calculated. In the TGA group, flow through the foramen ovale (FO) was assumed to be equal to the net flow through the DA. Second (T2) and third (T3) trimester data were analyzed separately.

Results: The mean gestational ages of the control and TGA groups were 24.3 ± 4 and 23.4 ± 2.7 respectively for T2, 31 ± 3.7 and 33 ± 2.6 respectively for T3. Table 1 summarizes the actual cardio-circulatory data observed in the two groups. Contrarily to the control group, the TGA shows a preponderant LV throughout T2 and T3, a higher lungs flow in T2, a lower QRV and an elevated QFO in T3.

Conclusions: The distribution of CCO of fetuses with TGA is quite different from normals. The clinical implications of these specific features, especially at the level of the lungs, deserve further investigations.



www.esdr.org

EUROPEAN SOCIETY FOR DERMATOLOGICAL RESEARCH

PRESIDENT
A. Enk, Heidelberg

SECRETARY-TREASURER
J. Barker, London

PAST-PRESIDENT
T. Biedermann, Tuebingen

BOARD
S. Aznar-Benitah, Barcelona
J. Barker, London
Z. Bata-Csörgő, Szeged

J. Bauer, Salzburg
M. North, Marburg
A. Horvath, Paris
D. Kelsell, London

A. Lauerma, Helsinki
M. Schmelz, Innsbruck
M. Vermeer, Leiden

POSTER CERTIFICATE 42nd Annual ESDR Meeting

Geneva, 6 December 2012

Participant Name: Dr Lucia Martínez Santamaría

This document certifies that the abovenamed participant has attended the 42nd Annual ESDR meeting in Venice, Italy from 19-22 September 2012 and was:
- main author of a poster entitled "Transcriptome profiling in a delayed wound healing skin-humanized mouse model revealed genes implicated in extracellular matrix remodeling and collagen deposition" with Lucia Martínez-Santamaría, Claudio Conti, Francisco García-García, Sara Llamas, Luisa Retamosa, Almudena Holguín, Nuria Illera, Joaquín Dopazo, Marcela Del Rio and María José Escámez.

Thomas Florestan
Administrative Director

6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma Skin Cancer Centres

& 8th EADO Congress

14th - 17th November 2012

Barcelona, Spain

Hotel Fira Palace

A white silhouette of the Barcelona skyline is positioned above a curved orange and blue graphic element. The skyline includes the Sagrada Família, the Guggenheim Museum, the Torre Agbar, and the Weyler Tower.

Final Program
Abstracts Book

www.melanoma2012.com

Under the auspices of



P09

IN-SILICO PROTEIN-PROTEIN INTERACTION NETWORKS IN CO-CULTURED MELANOCYTES AND KERATINOCYTES: EVIDENCES OF AUTOPHAGY GENES INVOLVED IN MELANOGENESIS

Tell, Gemma¹; Puig-Butille, Joan Anton¹; Escamez, Maria José²; Garcia-Garcia, Francisco³; Martínez, Lucia³; Badenas, Celia¹; Dopazo, Joaquín⁴; del Río, Marcela²; Puig, Susana¹

(1) Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer) Barcelona, Spain; (2) Medicina Regenerativa, Divisió Biomedicina Epitelial, CIEMAT; (3) Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Individuals carrying germinal mutations in CDKN2A gene and/or non functional variants (RHC) in MC1R gene show an increased susceptibility to develop melanoma. To date, the effect of germinal CDKN2A mutation and RHC MC1R variants in skin cells has been poorly studied. Melanocyte growth and behaviour is controlled by keratinocytes control through a complex system of paracrine growth factors and cell-cell adhesion molecules which regulate the epidermal homeostasis. Thus, in-vitro studies focused exclusively on melanocytes not reflect the in-vivo conditions.

The aim of the study was to identify molecular networks associated to presence of either germinal mutations in CDKN2A or RHC variants in MC1R genes which may be related with the biological impact of both genes into melanoma susceptibility.

Keratinocytes and melanocytes were obtained from two pair of siblings belonging from two familial melanoma pedigrees regarding their germinal status of both genes. After enzymatic digestions cells were co-cultured and the global RNA was analyzed by expression arrays.

Differential gene expression data (1535 transcripts deregulated in CDKN2A mutated cells and 3570 in MC1R variants carriers) was analyzed by the web-based tool SNOW.

Statistically significant networks were identified among down regulated transcripts. Overall, 24.7% of genes in CDKN2A mutants and 27.8% in MC1R variants carriers were connected in molecular networks. The network cores were genes involved in autophagic vacuole formation (GABARAPL2, MAP1LC3A, ULK1) or co-regulators of autophagy and/or apoptosis (SMAD3, NFKB1, SQSTM1, PRKAA1, CLN3).

28.5% of upregulated transcripts in RHC MC1R cells carrying variants were in a network in which the core was composed by genes playing a role in oxidative phosphorylation and mitochondrial ribosome (GBAS, ICT1 and PRKAA1).

Our results suggest that variants in both genes promote autophagy deregulation in skin cell types. Also, we have identified genes involved in the cellular levels of reactive oxygen species in MC1R variant carriers.

P10

CAPTURING THE BIOLOGICAL IMPACT OF THE STATUS OF CDKN2A AND MC1R GENES IN COCULTURED HUMAN KERATINOCYTES AND MELANOCYTES: IDENTIFICATION OF Deregulated PATHWAYS

Puig-Butille, Joan Anton¹; Tell, Gemma²; Escamez, Maria José²; Garcia-Garcia, Francisco³; Martínez, Lucia³; Badenas, Celia¹; Dopazo, Joaquín⁴; del Río, Marcela²; Puig, Susana¹

(1) Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer, Barcelona, Spain; (2) Hospital Clinic de Barcelona, Spain; (3) Medicina Regenerativa, Divisió Biomedicina Epitelial, CIEMAT; (4) Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)

Individuals carrying germline mutations in CDKN2A and/or red hair colour variants (RHC) MC1R genes show an increased risk to develop melanoma. So far, the global biological impact of germinal p.G101W CDKN2A mutation or nonfunctional MC1R variants has been poorly studied in skin cells, in addition there is no information combining genotype status of both genes. The aim of this study was to evaluate the global effect of germinal CDKN2A mutations (p.G101W) and MC1R RHC variants in the transcriptome of primary skin cells.

Human keratinocytes and melanocytes from two pairs of siblings from two familial melanoma pedigrees were obtained. Transcriptome variation within primary keratinocytes and melanocytes cocultures was analyzed by expression array methodology. The results from the differential gene expression analysis were evaluated by functional analysis to identify biological processes and signaling pathways significantly overrepresented in the set of deregulated genes.

Overall, 1536 transcripts were deregulated in CDKN2A mutated cells, finding a downregulation of genes playing a role in Notch signaling pathway and 6 biological processes related with gene expression regulation.

Cocultures carrying MC1R variants showed 3570 transcripts deregulated. In the set of upregulated genes was found an overrepresentation of transcripts involved in oxidative stress pathways, DNA repair pathways (Mismatch repair, Nucleotide excision repair, Base excision repair and Homologous recombination) and in signaling pathways associated to neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer and Huntington. In contrast, downregulated genes were associated to lysosome and endocytosis pathways which are directly related with melanosome transfer from melanocytes to surrounding keratinocytes or with biological functions linked to melanin synthesis and angiogenesis.

In summary, key molecular functions and/or pathways that are deregulated due to alterations in melanoma susceptibility gene have been elucidated using a coculture system which in turn, could be involved in initiation/progression of the disease.

P11

DISTRIBUTION OF MC1R VARIANTS AMONG MELANOMA SUB-TYPES: p.R163Q IS ASSOCIATED WITH LENTIGO MALIGNA MELANOMA IN A MEDITERRANEAN POPULATION

Badenas, Celia¹; Puig-Butille, Joan Anton²; Carrera, Cristina¹; Kumar, Rajiv³; Garcia-Casado, Zaida⁴; Aguilera, Paula¹; Malvehy, Josep¹; Nagore, Eduardo¹; Puig, Susana¹

(1) Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer) Barcelona, Spain; (2) CIBERER, Barcelona, Spain; (3) German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany; (4) Department of Molecular Biology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain

Melanoma tumour is classified into clinico-histopathological subtypes which may be associated with different genetic and host factors. Few studies have focused on the role of MC1R gene beyond the study of melanoma risk in individuals.

The aim was to analyze whether certain MC1R variants are associated to particular melanoma subtypes with specific clinico-histopathological features.

Clinico-pathological data of primary melanoma tumours derived from 1679 patients and the germinal status of MC1R gene were included in the study.

We detected 53 MC1R variants (11 synonymous and 43 non-synonymous). Recurrent non-synonymous variants were p.V60L (29.9%), p.V92M (11.7%), p.D294H (9.4%), p.R151C (8.8%), p.R160W (6.2%), p.R163Q (4.2%), p.R142H (3.3%), p.I155T (3.8%), p.V122M (1.5%) and p.D84E (1%). Melanoma subtypes showed differences in number of total MC1R variants (P-value=0.028) and number of Red hair colour variants (P-value=0.035). Furthermore, an association between the p.R163Q variant and lentigo maligna melanoma subtype was detected under a dominant model of inheritance (OR: 2.16 95%CI: 1.07-4.37; P-value=0.044). No association was found between p.R163Q and skin phototype, eye colour or skin colour indicating that the association was independently of the role of MC1R in pigmentation. No association was observed between MC1R polymorphisms and the other melanoma subtypes.

Our findings suggest that certain MC1R variants could increase the melanoma risk by means of their impact in pathways other than pigmentation and therefore be linked to specific etiopathological melanoma subtypes.

P12

PROLIFERATING PERINEAL ULCERATIONS

Nikkels, Arjen F; El Hayderl, Lara; Jacquemin, Denise
CHU Sart Tilman, Belgium

Background: Rapidly proliferating squamous cell carcinoma (SCC) is a rare, but the most feared complication of hidradenitis suppurativa (HS) of the anogenital region.

Case report: A 43-year-old man presented painful proliferations on his buttocks, progressively increasing in size. The lesions affected particularly the borders of the ulcerations of the longstanding HS. Besides multiple cutaneous cysts, recurring perianal abscesses, multiple perineal sinuses, extensive scar tissue and facial acne scars, his prior medical history was unremarkable. Clinical examination revealed multiple and easily bleeding tumors. Bilateral inguinal painful lymphadenopathies were evidenced. A PET SCAN showed hyperfixation of both inguinal lymph node areas. MRI revealed subcutaneous extension of the tumors. A skin biopsy revealed medium grade squamous cell carcinoma. Despite multiple surgical interventions, the patient rapidly died of disseminated SCC carcinomatosis.

Conclusion: Rapid recognition of HS-associated SCC is crucial as the survival rate is approximately 50% at 2 years. Wide surgical resection with grafting is the only curative therapeutic option as HS-associated SCC does not respond to chemotherapy. Radiotherapy is only considered as palliative option.

P04

IN-SILICO PROTEIN-PROTEIN INTERACTION NETWORKS IN CO-CULTURED MELANOCYTES AND KERATINOCYTES: EVIDENCES OF AUTOPHAGY GENES INVOLVED IN MELANOGENESIS

Tell, Gemma¹; Puig-Butille, Joan Anton¹; Escamez, Maria José²; Garcia-Garcia, Francisco³; Martínez, Lucia²; Badenas, Celia¹; Dopazo, Joaquín²; del Río, Marcela⁴; Puig, Susana¹

(1) *Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer) Barcelona, Spain;* (2) *Medicina Regenerativa, Divisió Biomedicina Epitelial, CIEMAT;* (3) *Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)*

Individuals carrying germinal mutations in CDKN2A gene and/or non functional variants (RHC) in MC1R gene show an increased susceptibility to develop melanoma. To date, the effect of germinal CDKN2A mutation and RHC MC1R variants in skin cells has been poorly studied. Melanocyte growth and behaviour is controlled by keratinocytes control through a complex system of paracrine growth factors and cell-cell adhesion molecules which regulate the epidermal homeostasis. Thus, in-vitro studies focused exclusively on melanocytes not reflect the in-vivo conditions.

The aim of the study was to identify molecular networks associated to presence of either germline mutations in CDKN2A or RHC variants in MC1R genes which may be related with the biological impact of both genes into melanoma susceptibility.

Keratinocytes and melanocytes were obtained from two pair of siblings belonging from two familial melanoma pedigrees regarding their germinal status of both genes. After enzymatic digestions cells were co-cultured and the global RNA was analyzed by expression arrays.

Differential gene expression data (1535 transcripts deregulated in CDKN2A mutated cells and 3570 in MC1R variants carriers) was analyzed by the web-based tool SNOW.

Statistically significant networks were identified among down regulated transcripts. Overall, 24.7% of genes in CDKN2A mutants and 27.8% in MC1R variants carriers were connected in molecular networks. The network cores were genes involved in autophagic vacuole formation (GABARAPL2, MAP1LC3A, ULK1) or co-regulators of autophagy and/or apoptosis (SMAD3, NFKB1, SQSTM1, PRKAA1, CLN3).

28.5% of upregulated transcripts in RHC MC1R cells carrying variants were in a network in which the core was composed by genes playing a role in oxidative phosphorylation and mitochondrial ribosome (GBAS, ICT1 and PRKAA1).

Our results suggest that variants in both genes promote autophagy deregulation in skin cell types. Also, we have identified genes involved in the cellular levels of reactive oxygen species in MC1R variant carriers.

P18

CAPTURING THE BIOLOGICAL IMPACT OF THE STATUS OF CDKN2A AND MC1R GENES IN COCULTURED HUMAN KERATINOCYTES AND MELANOCYTES: IDENTIFICATION OF DEREGLATED PATHWAYS

Puig-Butille, Joan Anton¹; Tell, Gemma¹; Escamez, Maria José²; Garcia-Garcia, Francisco³; Martínez, Lucia²; Badenas, Celia¹; Dopazo, Joaquín²; del Río, Marcela⁴; Puig, Susana¹

(1) *Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer, Barcelona, Spain;* (2) *Hospital Clinic de Barcelona, Spain;* (3) *Medicina Regenerativa, Divisió Biomedicina Epitelial, CIEMAT;* (4) *Bioinformatics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF)*

Individuals carrying germline mutations in CDKN2A and/or red hair colour variants (RHC) MC1R genes show an increased risk to develop melanoma. So far, the global biological impact of germinal p.G101W CDKN2A mutation or nonfunctional MC1R variants has been poorly studied in skin cells, in addition there is no information combining genotype status of both genes. The aim of this study was to evaluate the global effect of germinal CDKN2A mutations (p.G101W) and MC1R RHC variants in the transcriptome of primary skin cells.

Human keratinocytes and melanocytes from two pairs of siblings from two familial melanoma pedigrees were obtained. Transcriptome variation within primary keratinocytes and melanocytes cocultures was analyzed by expression array methodology. The results from the differential gene expression analysis were evaluated by functional analysis to identify biological processes and signaling pathways significantly overrepresented in the set of deregulated genes.

Overall, 1536 transcripts were deregulated in CDKN2A mutated cells, finding a downregulation of genes playing a role in Notch signaling pathway and 5 biological processes related with gene expression regulation.

Cocultures carrying MC1R variants showed 3570 transcripts deregulated. In the set of upregulated genes was found an overrepresentation of transcripts involved in oxidative stress pathways, DNA repair pathways (Mismatch repair, Nucleotide excision repair, Base excision repair and Homologous recombination) and in signaling pathways associated to neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer and Huntington. In contrast, downregulated genes were associated to lysosome and endocytosis pathways which are directly related with melanosome transfer from melanocytes to surrounding keratinocytes or with biological functions linked to melanin synthesis and angiogenesis.

In summary, key molecular functions and/or pathways that are deregulated due to alterations in melanoma susceptibility gene have been elucidated using a coculture system which in turn, could be involved in initiation/progression of the disease.

P11

DISTRIBUTION OF MC1R VARIANTS AMONG MELANOMA SUB-TYPES: P.R163Q IS ASSOCIATED WITH LENTIGO MALIGNA MELANOMA IN A MEDITERRANEAN POPULATION

Badenas, Celia¹; Puig-Butille, Joan Anton²; Carrera, Cristina³; Kumar, Rajiv³; Garcia-Casado, Zaida⁴; Agullera, Paula⁴; Matveyh, Josep⁴; Nagore, Eduardo⁴; Puig, Susana¹

(1) *Melanoma Unit, Hospital Clinic & IDIBAPS (Institut d'Investigacions Biomèdiques Agustí Pi i Sunyer) Barcelona, Spain;* (2) *CIBERER, Barcelona, Spain;* (3) *German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany;* (4) *Department of Molecular Biology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain*

Melanoma tumour is classified into clinico-histopathological subtypes which may be associated with different genetic and host factors. Few studies have focused on the role of MC1R gene beyond the study of melanoma risk in individuals.

The aim was to analyze whether certain MC1R variants are associated to particular melanoma subtypes with specific clinico-histopathological features.

Clinic-pathological data of primary melanoma tumours derived from 1679 patients and the germinal status of MC1R gene were included in the study.

We detected 53 MC1R variants (11 synonymous and 43 non-synonymous). Recurrent non-synonymous variants were p.V60L (29.9%), p.V92M (11.7%), p.D294H (9.4%), p.R151C (8.8%), p.R160W (6.2%), p.R163Q (4.2%), p.R142H (3.3%), p.I155T (3.8%), p.V122M (1.5%) and p.D84E (1%). Melanoma subtypes showed differences in number of total MC1R variants (P-value=0.028) and number of Red hair colour variants (P-value=0.035). Furthermore, an association between the p.R163Q variant and lentigo maligna melanoma subtype was detected under a dominant model of inheritance (OR: 2.18 95%CI: 1.07-4.37; P-value=0.044). No association was found between p.R163Q and skin phototype, eye colour or skin colour indicating that the association was independently of the role of MC1R in pigmentation. No association was observed between MC1R polymorphisms and the other melanoma subtypes.

Our findings suggest that certain MC1R variants could increase the melanoma risk by means of their impact in pathways other than pigmentation and therefore be linked to specific etiological melanoma subtypes.

P12

PROLIFERATING PERINEAL ULCERATIONS

Nikkels, Arjen F; El Hayderi, Lara; Jacquemin, Denise
CHU Sart Tilman, Belgium

Background: Rapidly proliferating squamous cell carcinoma (SCC) is a rare, but the most feared complication of hidradenitis suppurativa (HS) of the anogenital region.

Case report: A 43-year-old man presented painful proliferations on his buttocks, progressively increasing in size. The lesions affected particularly the borders of the ulcerations of the longstanding HS. Besides multiple cutaneous cysts, recurring perianal abscesses, multiple perineal sinuses, extensive scar tissue and facial acne scars, his prior medical history was unremarkable. Clinical examination revealed multiple and easily bleeding tumors. Bilateral inguinal painful lymphadenopathies were evidenced. A PET SCAN showed hyperfixation of both inguinal lymph node areas. MRI revealed subcutaneous extension of the tumors. A skin biopsy revealed medium grade squamous cell carcinoma. Despite multiple surgical interventions, the patient rapidly died of disseminated SCC carcinomatosis.

Conclusion: Rapid recognition of HS-associated SCC is crucial as the survival rate is approximately 50% at 2 years. Wide surgical resection with grafting is the only curative therapeutic option as HS-associated SCC does not respond to chemotherapy. Radiotherapy is only considered as palliative option.

P13

ATYPICAL SPITZ TUMOR AND METASTATIC MALIGNANT MELANOMAS ARISING IN GIANT CONGENITAL MELANOCYTIC NEVUS: A CASE REPORT

Choi, Soo Jong; Choi, Jae Yon
Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Purpose: A variety of malignancies have been reported to arise within congenital melanocytic nevus (CMN), but rarely atypical spitz tumor with metastatic malignant melanoma. We report a very unusual case of atypical spitz tumor with metastatic malignant melanoma arising in giant CMN.

Methods: A 25-year-old female presented with a protruding nodule (3 cm x 2 cm x 1.5 cm) that developed within a giant CMN on her left gluteal region and flank region. After excision, histopathologic evaluation showed atypical spitz tumor with spitzoid features distinguished from malignant melanoma. We recommended further evaluation and proper management but, she refused following our counsel.

Results: 9 months later, multiple palpable masses were found on the left shoulder and both thighs, and diagnosed as metastatic malignant melanomas. We thought that giant CMN was the origin of metastatic malignant melanoma, so wide excision on left gluteal and flank region and reconstruction were performed with palliative chemotherapies.

Despite 5 years of therapies, metastatic malignant melanomas were found continuously and patient died.

Conclusion: We experienced 25-year-old female who had atypical spitz tumor and metastatic malignant melanoma arising in giant CMN, which is very uncommon. So, we report an very uncommon case of atypical spitz tumor and metastatic malignant melanomas arising in giant CMN to discuss about our experience with relevant journal discussion.

P14

MERKEL CELL CARCINOMA OF UNKNOWN PRIMARY ORIGIN. CASE REPORT AND REVIEW OF PATHOLOGICAL FEATURES

Bertolli, Eduardo; Duprat Neto, João Pedreira; Molina, André Sapata; Campagnari, Mariane; Macedo, Mariana Petaccia; Pinto, Clovis Antonio Lopes
A.C. Camargo Hospital, Sao Paulo, Brazil

Introduction: Merkel cell carcinoma (MCC) is a rare neuroendocrine tumor of the skin. MCC from an unknown primary origin (MCCUP) can present a diagnostic and therapeutic challenge. When it happens within the lymph nodes in the absence of a primary site, it is even more rare and has only been reported sporadically.

Objectives: To describe a MCC of unknown origin presented as nodal disease, initially diagnosed as melanoma

Case report: We present a 68 years old male patient who developed groin lymphadenopathy. No cutaneous lesions were found. Fine needle aspiration (FNA) biopsy revealed malignant melanoma. No other site of disease was found during staging and we performed groin and iliac lymphadenectomy, in which 5 from 20 lymph nodes had metastatic disease, also reported as melanoma. The patient developed wound-healing problems and during its treatment he presented with a cervical node. FNA was unable to define the etiology so we performed excisional biopsy of the node. The immunohistochemistry (IHC) revealed MCC, which lead to a review of previous diagnosis and they were all considered MCC. Re-staging revealed metastatic disease in retroperitoneum and in right adrenal gland. The patient was referred to chemotherapy.

Discussion: There's a controversy in literature about MCC form a regressed or unknown primary versus lymph nodal MCC. Nevertheless, it represents a very aggressive disease. In our case, it's important to discuss the importance of IHC in the differential diagnosis between MCC and melanoma.

P15

EFFECTIVE CLEARANCE OF ACTINIC KERATOSIS WITH IMIQUIMOD 3.75%: CASE STUDY CONFIRMING THE NEED FOR REPEAT IMMUNE STIMULATION WITH TWO TREATMENT CYCLES

Gupta, Girish
Department of Dermatology, Monklands Hospital, NHS Lanarkshire, Airdrie, UK

Aim of the Investigation: Imiquimod 3.75% is a new large field treatment for actinic keratosis (AK). Imiquimod stimulates an immune response to destroy clinically visible lesions in the treated area and can also reveal and treat subclinical lesions that were previously not detectable. To fully assess the efficacy of imiquimod 3.75%, novel efficacy parameters such as the reduction in lesion count from Lmax (maximum lesion count during treatment) have been introduced which take into account the clearance of clinical and subclinical lesions. The aim of this case study was to confirm the need for two treatment cycles with imiquimod 3.75% to ensure effective clearance of both clinical and subclinical AK lesions.

Materials, Subjects and Methods: The patient was treated with imiquimod 3.75% as part of a vehicle-controlled, double-blind study. The patient applied ≤ 2 sachets of treatment to the affected area each day for two weeks. This was followed by a period of two weeks without treatment, and then a second cycle of treatment. The patient was followed-up for a further eight weeks.

Results: This patient was white, male, 78.7 years old and had Latino ethnicity. The patient had 12 lesions at baseline with an increase to an Lmax of 30 during the first treatment cycle. By week 4 the patient had no clinical lesions; however during the second treatment cycle, 12 lesions became detectable which cleared by week 10 with no further lesions developing during the study.

Conclusions: Imiquimod 3.75% is currently the only treatment which can detect and treat both clinical and subclinical AK lesions on the entire face or balding scalp. For complete clearance of all lesions, including all subclinical lesions, two treatment cycles are required. These treatment cycles may lead to a more sustained long-term effect and possibly the best prevention of invasive squamous cell carcinoma.

P16

AN IMMUNE-RELATED, RARE ADVERSE EFFECT OF IPIILIMUMAB: AUTOIMMUNE NEPHRITIS; A CASE REPORT

Gorka, Eszter¹; Juhasz, Edina²; Kasler, Miklos; Liszky, Gabriella¹
(1) National Institute of Oncology, Budapest, Hungary; (2) Petyerly Sandor Hospital, Budapest, Hungary

Ipilimumab is the first immunotherapeutic agent with survival prolonging effect in metastatic melanoma. Its adverse effects are related to the immune system. We present a patient with autoimmune nephritis that is a rare side effect in the course of ipilimumab therapy.

According to the medical history of the 72-year old male patient a nodular melanoma (Clark V, Breslow 5 mm) was removed from the back in 1999. Five years later, in 2004, a new melanoma (Clark IV, Breslow 1.7 mm) was removed from the right shoulder region. Both lesions were treated with adjuvant low dose Interferon- α . Chest CT in December 2009 visualized multiple pulmonary metastases. Chemotherapy was initiated. In spite of DTIC monotherapy followed by different combinations of chemotherapeutics the progression of the pulmonary status was associated with adrenal and osseal propagation by June 2011. Since no other relevant diseases had been recorded in his history and the patient was in a good physical condition, 3mg/kg/cycle ipilimumab therapy was started within the frame of the Expanded Access Programme (Bristol-Myers-Squibb). Double cerebral metastases developed having completed the first cycle of therapy, which was treated by stereotactic irradiation. Subsequent to the third ipilimumab treatment cycle, we observed Grade 2 dermatitis, diarrhea and febrile state that responded to oral and local steroids. We omitted the fourth treatment cycle because Grade 3 immune-originated nephritis developed. Blood chemistry resulted creatinine 2007 $\mu\text{mol/L}$, carbamide 42,8 $\mu\text{mol/L}$. 250 mg/day methylprednisolone turned to be ineffective so the patient needed continuous haemodialysis. Imaging studies performed in November 2011 did not identify progression, nevertheless multiple cerebral metastases were detected in March 2012.

The most frequent immune-related adverse events of ipilimumab are dermatologic, gastrointestinal or endocrine, however other autoimmune diseases cannot be excluded, either. Our patient suffered from serious, haemodialysis-dependent nephritis while the basic disease was not progressing for 9 months.

TiddlyWikiR: an R package for dynamic report writing.

David Montaner^{1*}, Francisco García-García^{1,2}

1. Biostatistics Department. Institute of Computational Medicine. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Spain.

2. Spanish Institute of Bioinformatics.

*Contact author: dmontaner@cipf.es

Keywords: Dynamic report, wiki.

TiddlyWiki is a single page wiki application. It is built in a unique HTML file which includes CSS and JavaScript besides the document content. As any other wiki system, users may add, modify, or delete content using a web browser. Being a wiki, it has the advantage over plain HTML pages of the simplified markup language and the easiness of edition. But unlike most other wiki applications, TiddlyWiki does not need any installation; it does not even need being hosted in a web server. The single file that constitutes the application is downloaded and kept locally while the edition is ongoing. It can be used as a local document or it may be finally uploaded to a server and made accessible via Internet as any other HTML file.

TiddlyWiki content organization relies on chunks of information called *tiddlers*. Tiddler can be set to be display in the document when it is first opened, or it can be accessed through the appropriated links when necessary. This feature makes TiddlyWiki optimal for writing small statistical reports: a main document can be display linearly by default while complementary information as for instance the explanation of the statistical glossary can be kept in the background and accessed just when needed by the reader.

Being a single file a TiddlyWiki document can be straightforward used as a template for such statistical reports. First the wiki system will allow for the quick edition of the text and for the specification of the document lay out. Then, as TiddlyWiki is ultimately a text file, automatic routines may insert additional information into the report as for instance tables of descriptive statistics, results form hypothesis testing or links to plots that will be displayed within the document.

TiddlyWikiR is an R package for writing dynamic reports using TiddlyWiki as a template. It implements S4 classes to organize and handle statistical results within R, and functions to insert those results into the wiki file.

TiddlyWiki is published under an open source license which makes it very suitable to the R users community.

References:

<http://tiddlywiki.com>

<http://bioinfo.cipf.es/dmontaner/tiddlywikir>



EWMA *Journal*

SUPPLEMENT

Volume 13
Number 1
April 2013
Published by
European
Wound Management
Association

23rd Conference of the
European Wound Management Association

EWMA 2013

15-17 May · 2013 · Copenhagen · Denmark



ABSTRACTS



**Danish Wound
Healing Society**

Organised by the European Wound Management Association
in cooperation with the Danish Wound Healing Society · www.saar.dk

WWW.EWMA.ORG/EWMA2013

THE ROLE OF PROTEIN KINASE C (PKC) α AND δ IN INSULIN PHYSIOLOGY DIRECTS THE DEVELOPMENT OF HO103/03 AS A NOVEL THERAPEUTIC FOR NON HEALING WOUNDS

Ephraim Brenner¹, M. Ben-Hamou¹, Y. Sagiv¹ L. Hummer¹, M. Leitges¹, L. Brainan-Wiksmann¹

¹HealOr Ltd. (Rehovot, Israel).

Wound healing impairment is one of the hallmarks of diabetes and other pathologies such as obesity. However, molecular skin mechanisms underlying this impairment are poorly understood. We have investigated the role of PKC α and PKC δ in the insulin signaling pathway utilizing adenovirus constructs expressing WT and DN forms of PKC α and PKC δ as well as in skin of PKC α and PKC δ null mice. Our results show that in skin of PKC α null mice, similarity to diabetic skin, levels of IR were increased, Raf-1 expression was reduced and skin exhibited enhanced Erk1/2 expression. In contrast, in PKC δ null skin, IR levels were unchanged, Raf-1 was constitutively activated while Akt activation was abrogated. This was associated with changes in skin physiology expressed by altered proliferation, differentiation, migration and regulation of the inflammatory processes *in vitro* and wound healing *in vivo*. While PKC α null mice exhibited impaired wound closure, PKC δ null mice demonstrated more efficient wound closure and significantly decreased skin inflammation, in comparison to wild type animals.

These findings identified PKC α and PKC δ as molecular switches in skin cells and set the basis for the development of a topical drug for wound healing. In preclinical studies, the drug*, consist of a PKC δ activator and a PKC α inhibitor succeeded to synergistically overcome diabetes-associated wound healing impairment to a level similar to healthy controls and was subsequently advanced to human testing. In conclusion, PKC α and PKC δ play a role as a divergence point in signaling related to wound healing and skin regeneration.

*HO103/03

CELL-BASED THERAPY FOR DIABETIC WOUNDS: FROM THE BENCH TO THE PATIENT

Lucia Martínez-Santamaría^{1,2,3}, Claudio Conti⁴, Francisco García-García^{3,5}, Sara Llamas^{3,6}, Eva García^{1,3,6}, Luisa Retamosa^{2,3}, Almudena Holguín^{2,3}, Nuria Illera^{2,3}, Blanca Duarte^{3,7}, Lino Camblof⁸, José Manuel Llaneza⁶, Joaquín Dopazo^{3,5}, Fernando Larcher^{3,7}, Alvaro Meana^{3,6}, Marcela Del Río^{1,2,3}, María José Escámez^{1,2,3}

¹Bioengineering Department, Carlos III University (Madrid, Spain);

²Regenerative Medicine Unit, Epithelial Biomedicine Division, CIEMAT (Madrid, Spain);

³Centre for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBERER) (Valencia, Spain);

⁴Department of Molecular and Cellular Medicine, College of Medicine, Texas A&M Health Science Center, (Texas, United States);

⁵Department of Bioinformatics, CIPF: Functional Genomics Node, National Institute of Bioinformatics (Valencia, Spain);

⁶Tissue Engineering Unit, Centro Comunitario de Sangre y Tejidos de Asturias (CCST) (Oviedo, Spain);

⁷Cutaneous Diseases Modeling Unit, Epithelial Biomedicine Division, CIEMA (Madrid, Spain);

⁸Department of Angiology and Vascular Surgery, Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Spain).

Aim: The development of effective treatments for diabetic wounds largely depends on understanding the pathogenic mechanisms responsible for healing impairment. The aim of the present work was to obtain biological clues from preclinical tools to be translated to the clinical practice.

Methods: The therapeutic potential of fibrin-based bioengineered dermis containing human fibroblasts was evaluated in a diabetes-induced delayed humanized wound healing model. In addition, two diabetic patients with refractory chronic wounds were treated with the bioengineered dermis under compassionate use. Global gene expression studies were performed in the preclinical animal model.

Results: The treatment with bioengineered dermis improved hard-to-heal wounds in 2 diabetic patients. Analysis of microarray in the preclinical model revealed 49 differentially regulated transcripts ($p < 0.05$) in diabetic wounds and most of the Gene Ontology terms in the functional enrichment analysis were related to extracellular matrix remodelling and collagen deposition. These biological alterations were reverted by using fibroblast-containing fibrin-based dermal scaffolds in the diabetes-induced delayed humanized model.

Conclusions: Biological mechanisms involved in wound healing improvement were unravelled in a preclinical model. These findings could be used for designing new therapeutic approaches with clinical relevance.



LIST OF POSTERS - ISHS Fire Blight 2013

#	Session	Title and authors
1	P01-01	Erwinia amylovora loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for rapid pathogen detection and on-site fire blight diagnosis <u>A. Bühlmann</u> , J.F. Pothier, F. Rezzonico, T.H.M. Smits, M. Andreou, N. Boonham, B. Duffy, J.E. Frey
2	P01-02	Validation of the FLASH-PCR method for detection Erwinia amylovora in a plant extract <u>N. Drenova</u> , A. Kuznetsova, M. Balandina, M. Erohova
3	P01-03	Detection of fire blight infections in apple trees using photo-optical methods <u>A. Hummrich</u> , Ralf T. Vögele
4	P01-04	Evaluation of three extraction methods for detection of Erwinia amylovora from pear leaves by real time PCR
5	P01-05	Monitoring the presence of Erwinia amylovora in apple orchards using honey bees <u>U. Persen</u> , R. Moosbeckhofer, R.A. Gottsberger, H. Reizenstein
6	P01-06	Sensitivity of fire blight detection in composite twig samples <u>M. Pirč</u> , M. Ravnikar, T. Dreo
7	P02-01	A new experimental design for testing control agents for fire blight following simulated hail injury G. Bantleon, K. Hartung, M. Joos, C. Scheer, <u>B.T. Vögele</u>
8	P02-02	Bacteriophage of Erwinia amylovora – host range and fire blight control potential K. Gašić, <u>M. Ivanović</u> , A. Prokić, N. Kuzmanović, M. Šević, A. Obradović
9	P02-03	Efficacy and phytotoxicity of Alette 80 WG used for control of fire blight <u>A. Mikiciński</u> , P. Sobiczewski, M. Korzeniowski
10	P02-04	Biological control of fire blight: summary of recent study <u>A. Mikiciński</u> , P. Sobiczewski, J. Puławska
11	P02-05	Mechanism of different salicylic acid effects on fire blight control of apple and pear K.E. Nla, <u>M. Hassani</u> , L. Hamzaban, H. Abdollahi
12	P02-06	Biocontrol studies of fire blight on pear and apple orchards in Turkey <u>H. Özaktan</u> , A. Akköprü, E. Aslan, K. İhan, M. Akbaba
13	P02-07	Identification of novel biocontrol mechanisms for Pantoea agglomerans E325 (BloomTime) from Pantoea spp. pan-genome analysis <u>T.H.M. Smits</u> , Y. Born, J. Blom, A. Goesmann, F. Rezzonico, P.L. Pusey, V. Stockwell, C. Wend, B. Duffy
14	P02-08	Streptomycin use in apple orchards did not adversely affect the soil bacterial communities <u>F. Walsh</u> , B. Duffy, D.P. Smith, S.M. Owens, J.E. Frey
15	P02-09	Streptomycin use in apple orchards did not increase abundance of mobile resistance genes <u>F. Walsh</u> , E. Holliger, B. Duffy
16	P04-01	Is fire blight present in Saudi Arabia? <u>K. Alhudaib</u> and A. Rezk
17	P04-02	The monitoring of Erwinia amylovora in Lithuania (1998-2012) L. Barauskaite, <u>L. Kibildiene</u> , V. Jogaite, L. Jankuviene
18	P04-03	Etiology of causative agent fire blight - Erwinia amylovora (Burrill) Winston et al. - in the southeast of Kazakhstan A.A. Djaimurzina, <u>G.A. Zharmukhamedova</u>
19	P04-04	GM crops, antibiotics and pesticides: good or evil and for whom? A case study with apple and fire blight <u>M. Gusberti</u> , M. Maurhofer Bringolf, U.Klemm, M.S. Meier, I. Hunger-Glaser
20	P04-05	Fire blight in Latvia: occurrence, management and problems <u>I. Moročko-Bičevska</u> , S. Maldute
21	P04-06	The detection of Erwinia amylovora (Burr.) Winslow et al. strains, causing fire blight in pome fruit trees in Bursa N. Tunali, <u>M. Mirik</u>
22	P04-07	Assessment of the sanitary status of pome fruit crops in Kosovo, with particular emphasis to the bacterial disease the fire blight <u>E. Valenini</u> , N. Krasniqi, K. Djelouah
23	P05-01	Role of Erwinia amylovora plasmids pEA29 and pEI70 on the expression of chromosomal genes during symptoms development S. Barbé, F. García, A. Conesa, P.J.A. Cock, L. Pritchard, P.E. Hedley, J.A. Morris, M.M. López, <u>P. Ugo</u>
24	P05-02	Structural studies of pathogenicity associated proteins from Erwinia amylovora <u>J.D. Bartho</u> , L. Caputi, M. Salomone-Stagni, M. Toccafondi, S. Benini
25	P05-03	Biosynthesis of ovothiol A by Erwinia amylovora and Erwinia tasmaniensis <u>S. Coyne</u> , F.P. Seebeck
26	P05-04	Characterization of Erwinia amylovora strains isolated from quince trees in Serbia using REP-PCR method <u>V. Gavrilović</u> , Ž. Ivanović, T. Popović, S. Živković
27	P05-05	pEA98 – a novel plasmid of Erwinia amylovora <u>E. Ismail</u> , A. Bultreys, M. Ivanovic, A. Obradovic, J. van Doorn, M. Bergsma-Vlami, V. Stockwell, M. Maas, A. Willems, J. Puławska
28	P05-06	A new streptomycin resistance determinant in E. amylovora from California: Tn5393 lacking IS1133 inserted into the native plasmid pEU30 <u>G.C. McGhee</u> , H. Forster, G.W. Sundin, J.E. Adaskaveg
29	P05-07	The HrpL regulon in Erwinia amylovora Ea1189 includes two virulence factors (YdcN and NlpI) involved in regulating biofilm formation and motility R.R. McNally, <u>G.W. Sundin</u>
30	P05-08	Towards triggering iron starvation in Erwinia amylovora: biophysical, biochemical and structural characterization of the desferoxamine metabolism gene products <u>M. Salomone-Stagni</u> , S. Benini

- 31 P05-09 **Molecular responses of *Erwinia amylovora* to starvation at environmental temperatures**
R.O. Santander, J.D. Oliver, E.G. Biosca
- 32 P05-10 **pEA27 in *Erwinia amylovora* from orchards in the Pacific Northwest, USA**
T.H.M. Smits, A. Carey, J. Klein, J. Blom, A. Goesmann, F. Razzonico, B. Duffy, V.O. Stockwell
- 33 P05-11 **Comparative genomics of *Erwinia amylovora* isolates from Mexico**
T.H.M. Smits, V.M. Guerrero-Prieto, T. Saenz-Gutierrez, G. Hernandez-Escarcega, A. Bühlmann, J. Blom, A. Goesmann, B. Duffy, and V.O. Stockwell
- 34 P05-12 **Evolutionary genomics of *Erwinia* to elucidate virulence factors of the plant pathogen *Erwinia amylovora***
T.H.M. Smits, F. Razzonico, B. Duffy
- 35 P05-13 **Structural and functional characterization of GalE, an epimerase involved in amylovoran biosynthesis**
M. Toccacelli, L. Caputi, M. Salomone Stagni, J.D. Bartho, S. Benini
- 36 P07-01 **The GrrSA-Csr global regulatory system plays a critical role in *Erwinia amylovora* virulence**
V. Ancona, Y. Zhao
- 37 P07-02 **Contrast generation of hydrogen peroxide and superoxide radicals in pears following attack of *Erwinia amylovora***
S.R. Azarebadi, H. Abdollahi, M. Torabi, M. Hassani
- 38 P07-03 **Tail-associated depolymerase of T7-like phage L1 is essential for adsorption to *Erwinia amylovora* and synergistically enhances Y2 phage efficacy**
Y. Born, L. Fieseler, J. Klumpp, M.R. Eugster, K. Zurluh, Brian Duffy, M.J. Loessner
- 39 P07-04 **Type III secretion chaperones and HrpN from *Erwinia amylovora* interact with several effector proteins and modulate their translocation to the plant cell**
L.F. Castiblanco, L.R. Triplett, G.W. Sundin
- 40 P07-05 **Survival of *Erwinia amylovora* in the digestive tract and faeces of honey bees**
A. Milkicinski, K. Kielak, P. Sobiczewski
- 41 P07-06 **The epiphytic survival of *Erwinia amylovora* on the apple fruit surface**
J. Pufawska, K. Kielak, P. Sobiczewski
- 42 P07-07 **HrpW interacts with NADH dehydrogenase of apple**
L. Righetti, S. Piazza, C.N. Kanchiswami, M. Campa, M. Malinov
- 43 P08-01 **Determination of fire blight disease reactions in loquat varieties in Turkey**
B.P. Aktepe, S. Tepe, Y. Aysan
- 44 P08-02 **The presence of *Erwinia amylovora* in asymptomatic apple bud wood: a threat to newly established apple plantings**
D.J. Brath, E. Borejsza-Wysocka, S. Kuehne, H.S. Aldwinckla, K. Cox
- 45 P08-03 **Selections for resistance fire blight disease in young F1 hybrid pear seedlings in Turkey**
Y. Evrenosoğlu, A. Misirli, Y. Aysan, H. Saygili, Ö. Boztepe, E. Bilen, S. Horuz, A. Baykul, N. Acarsoy, I. Yazici
- 46 P08-04 **Evaluation of traditional p/p fruit genetic resources in Switzerland**
J. Gassmann, K. Hunziker, M. Kellerhals
- 47 P08-05 **Selecting effective indices for evaluation of fire blight resistance in quince germplasm in orchard condition**
Z. Ghabremani, M. Alipour, H. Abdollahi, M. Mohammadi, A. Ghasemi, M. Adli
- 48 P08-06 **Resistance against fire blight of Gala transformed with a gene from *Malus x robusta* 5**
T. Kost, G.A.L. Brogini, J. Fahrenttrapp, A. Patocchi, T. Wöhner, H. Flachowsky, A. Peil, M.-V. Hanka, C. Gessler
- 49 P08-07 **Somaclonal variation - useful tool to improve disease resistance of pear (*Pyrus communis* L.) rootstock Old Home x Farmingdale (OHF 333)**
L. Nacheva, P. Gercheva, M. Andonova, V. Dzhuvinov
- 50 P08-08 **In vitro evaluation of cultivar resistance to fire blight**
F. Papstein, J. Sedlak, J. Sillerova, J. Korba
- 51 P08-09 **Improvement of system for testing of pome fruit resistance to *Erwinia amylovora* using in vitro artificial inoculation**
J. Sedlak, F. Papstein, J. Korba, J. Sillerova
- 52 P08-10 **Testing of susceptibility level of apple cultivars to fire blight (*Erwinia amylovora*) in field conditions**
J. Sillerova, J. Korba, F. Papstein, J. Sedlak
- 53 P08-11 **Increased whole-tree fire blight tolerance through the right rootstock/scion combination**
F.P. Weibel, G. Silvestri, S. Perren, S. Egger
- 54 P09-01 **Are chloroplasts key organelles for determining susceptibility of apple and pear genotypes to fire blight?**
K. Erfaninia, Z. Ghabremani, H. Abdollahi
- 55 P09-02 **Expression of some PR genes of apples in responses to attack of *Erwinia amylovora***
M. Hassani, A. Salami, L. Hamzaban, H. Abdollahi, S. Sadeghnejad
- 56 P09-03 **Role of calcium dependent protein kinases (CDPKs) in resistant and susceptible cultivars of *Malus x domestica* in response to the pathogen *Erwinia amylovora***
- 57 P09-04 **Localization of phytoalexin biosynthesis in *Pyrinae***
D. Reckwell, D. Sircar, M.N.A. Khalil, H.J. Groeneveld, R. Hänsch, L. Beerhues

SESSIONS

- P1 Phytosanitary control strategies and diagnostics
P2 Biological and chemical control
P4 Epidemiology and decision support systems
P5 Pathogen genetics and genomics
P7 Plant-microbe interactions
P8 Germplasm resources and host resistance breeding
P9 Host genetics and genomics

895 Dasatinib-induced reduction of tumor growth is accompanied by the changes in the immune profile in melanoma B16.OVA mouse model

M. Ulander¹, C. Hekim¹, M. Vähä-Koskela², P. Savola¹, S. Tähtinen², A. Hemminki², K. Porkka¹, S. Mustjoki¹. ¹Hematology Research Unit Helsinki, University of Helsinki and Helsinki University Central Hospital Cancer Center, Helsinki, Finland, ²Cancer Gene Therapy Group, Transplantation Laboratory & Haartman Institute University of Helsinki, Helsinki, Finland

Background: Dasatinib, a tyrosine kinase inhibitor used in the treatment of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia, has been shown to have immunomodulatory effects in addition to direct oncokinase inhibition. Recently, we observed that dasatinib induces a rapid and marked mobilization of lymphocytes, which closely follows the drug plasma concentration. In addition, in a subgroup of patients a clonal expansion of large granular lymphocytes occurs, which is correlated with good therapy response. As dasatinib-induced immunomodulatory effects are not leukemia specific, we aimed to characterize the anti-tumor immune responses in a syngeneic murine melanoma model.

Materials and Methods: B16.OVA cells were implanted subcutaneously to C57BL/6J mice. The mice (n=6/group) were treated daily i.g. either with 30 mg/kg dasatinib or vehicle only. Blood was collected before tumor transplantation, before treatment, and on treatment days 4, 7 and 11. Tumor volumes were measured manually and specific growth rate was calculated based on the first and the last day of the treatment. In addition to white blood cell differential counts, immunophenotyping of blood and tumor homogenate was done by flow cytometry α -CD45.1, -CD3, -CD4, -CD8b and -NK1.1, and -SIINFEKL-pentamer to detect B16.OVA-specific cells. To assess the functional properties of lymphocytes, we used antibodies against CTLA-4 and PD-1, and CD107. In addition, to study whether dasatinib has an effect on the cytotoxicity of the naive or the TCR-specific cytotoxic cells we incubated splenocytes isolated from wild-type mouse and OT-1 mouse spleen with B16.OVA cells in presence of 100 nM dasatinib.

Results: On the 11th day of treatment, the tumor volumes were smaller in dasatinib group compared to control group, and there was a significant decrease in the tumor growth rate (0.06 vs. 0.18, p=0.01). Furthermore, dasatinib treated mice had increased proportion of CD8⁺ cells in the circulation (17.9% vs. 14.4%, p=0.005) and the CD4/CD8 ratio was significantly decreased (1.39 vs. 1.52, p=0.04). During the tumor growth the mean CTLA-4 expression on CD8⁺ cells increased from 1.2% to 9% in the control group, whereas, in dasatinib group the increase was more modest (1.2% to 5.7%). Interestingly, 80% of tumor infiltrating CD8⁺ cells expressed PD1 antigen compared to <5% of PD1 positive CD8⁺ cells in the peripheral blood suggesting lymphocyte anergy or exhaustion induced by tumor cells.

The results from the cytotoxicity assay are in accordance with the *in vivo* findings and showed a significant enhancement in the cytotoxicity of both naive and OT-1 T-cells specifically due to dasatinib.

Conclusions: To conclude, dasatinib treatment slowed down the tumor growth in B16.OVA mouse model, which could be associated with the immunomodulatory effects of dasatinib. However, combinatorial treatment regimens may be needed as dasatinib is not able to fully break the immune cell anergy induced by tumor cells.

Conflict of Interest: Other substantive relationships: Akseli Hemminki is shareholder in Oncos Therapeutics, Ltd. Akseli Hemminki is employee and shareholder in TILT Biotherapeutics Ltd, Kimmo Porkka and Satu Mustjoki have received research funding and honoraria from Novartis and Bristol-Myers Squibb, but these are not related to this study.

896 Differentially expressed functions and genes between serrated adenocarcinoma and sporadic colorectal carcinoma showing histological and molecular features of high level of microsatellite instability

M. Turin Sevilla^{1,5}, R. Carbonell-Muñoz², J. Garcia-Solano³, D. Torres-Moreno³, F. Garcia-Garcia⁴, A. Conesa⁴, M. Perez-Guillermo³, P. Conesa-Zamora³. ¹Santa Lucia University Hospital, Cartagena, Spain, ²Santa Lucia University Hospital, Clinical analysis, Cartagena, Spain, ³Santa Lucia University Hospital, Pathology, Cartagena, Spain, ⁴Príncipe Felipe Research Center, Bioinformatics, Valencia, Spain, ⁵University Francisco de Vitoria, Madrid, Spain

Introduction: Serrated polyp pathway is considered as an alternative pathogenic route for non-conventional colorectal carcinomas (CRCs) accounting for around 30% of CRC. Serrated polyps are characterised by the high frequency of microsatellite instability (MSI) and BRAF mutation and are commonly found adjacent to serrated adenocarcinomas (SAC), a recently described histological subtype of CRC showing worse prognosis and less peritumoural lymphocytic infiltrate than conventional CRC. However, previous independent studies have demonstrated that SAC are generally BRAF-native and microsatellite stable (MSS). Both SAC and CRC with molecular and histological features of high-level of MSI (MSI-H) have been proposed as

end-points of the serrated polyp pathway but to date, there are no molecular profiling studies assessing possible different functions and genes between these two histological CRC subtypes.

Materials and Methods: The study population was based on a previous series of CRCs. Twenty-two frozen SACs and 9 sMSI-H specimens were selected for this study. These cases were matched for age, gender, location, Dukes' stage and WHO grade. RNA extraction was performed using Qiacube and miRNeasy Mini Kit following the manufacturer's instructions (Qiagen, Hilden, Germany). Three sMSI-H and 11 SACs were included and hybridized using the Whole Human Genome Oligo Microarray[®] kit (Agilent) according to the purveyor instructions. Gene expression data were analyzed by Gene Set Enrichment Analysis (GSA) and different functional annotation databases (KEGG database and the Biological Process, Molecular Function and Cellular Component from Gene Ontology (GO)). qPCRs were performed using SYBRgreen (Qiagen) in a 7500 Fast Real Time PCR system (Applied Biosystems).

Results: Differentially expressed functions included the KEGG pathways 'antigen processing and presentation', 'chemokine signaling pathway', 'cytokine-cytokineR interaction' and 'TLR signaling pathway'. A total of 440 significantly upregulated and 532 downregulated genes were found in SAC. We selected *CRCP* and *CXCL14* genes as upregulated in SACs and *ICAM1* as upregulated in sMSI-H.

Validation by qPCR confirmed higher *ICAM1* expression in MSI-H (p=0.0183) whilst *CRCP* and *CXCL14* expression showed the same trend as in the array but without reaching significance probably due to small sample size. *ICAM1* protein expression by immunohistochemistry was also in agreement with microarray findings (preliminary data not shown).

Conclusions: These results point out that SAC and sporadic MSI-H CRC have dissimilar tumour biology features, immune-related being one of the most remarkable differentially expressed functions. Our findings suggest an important role of *ICAM1* in immune response to MSI-H tumors and could partially explain why SACs seem to be less recognized by the immune system.

No conflict of interest.

897 Co-expression of chimeric antigen receptor (CAR) and miRNAs to T cell therapy

M. Carneiro¹, L. Chicaybam¹, M.H. Bonamino¹. ¹National Cancer Institute, Molecular Carcinogenesis Program, Rio de Janeiro, Brazil

Background: Advances in the use of cytotoxic T lymphocytes modified with chimeric antigen receptors (CARs) can be observed in clinical trials. Good therapeutic responses in hematological tumors have been described with this approach; although there are still field to optimize this response. Precursor B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) expressing the CD19 molecule has been clinically targeted by CARs. To increase the antitumor response we explored the association of anti-CD19-41BB-zeta CAR (α 19BBz) and microRNAs, described recently as modulators of T cell activation. In this context, miR-181a is an interesting candidate to co-expression with CARs, due to its role in regulating the mRNA expression of multiple phosphatases, leading to the reduction of the T cell receptor activation signaling threshold. miR-182, which has the ascribed function of increasing cell proliferation by targeting the transcription factor FoxO1, is another potential target to increase the capacity of T cells to expand upon CAR mediated activation due to antigen recognition. We aim co-express CARs and miR-181a or miR-182 in primary T lymphocytes in order to evaluate potential functional improvements in antitumor responses *in vitro*.

Material and Method: Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy donors were electroporated with bidirectional *Sleeping Beauty* transposon for simultaneous expression of the CAR and miRNA. Gene-modified T cells were expanded and activated *ex-vivo* by co-culture with irradiated L388 cell line. The expression of α 19BBz and miRNAs and targets were evaluated by FACS and RQ-PCR, respectively. *In vitro* expanded T lymphocytes were phenotyped for memory population, CD8⁺ and CD4⁺, and evaluated for expression of activation markers and activity of lysis of target pre-B ALL cell line Nalm-6.

Results: The bidirectional system was efficient for the co-expression of α 19BBz and the miRNA in human T cell with efficiencies ranging from 30 to 50%. Stimulated T lymphocytes expanded vigorously *in vitro* with miRNAs groups expanding more than control groups (55 fold expansion for miR-181a and 12 fold expansion for miR-182).

Conclusions: The co-expression of miRNAs and CAR seems to impact the rate of T lymphocyte expansion for cells expressing CARs. We are currently expanding the number of donors evaluated and analyzing the impact of miRNA+CAR expression on the cytotoxic functions of T cells.

No conflict of interest.



I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilo de Vida

Valencia 11 - 13 Junio 2014

Carolina Ortega y Vicente Zanón Moreno del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Valencia y co-directores de las jornadas, CERTIFICAN que

FRANCISCO GARCÍA GARCÍA

ha presentado la ponencia:

BiERapp: una herramienta web para la priorización y visualización de genes en estudios de secuenciación de exomas

Autores: Francisco García-García, Alejandro Alemán, Francisco Salavert, Ignacio Medina, Joaquín Dopazo. Grupo CIBERER 715. Departamento de Genómica Computacional, Centro de Investigación Príncipe Felipe

Póster en el:

I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilo de Vida

Celebrado en

Valencia, del 11 al 13 de junio, 2014



I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilo de Vida

Valencia 11 - 13 Junio 2014

Carolina Ortega y Vicente Zanón Moreno del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad de Valencia y co-directores de las jornadas, CERTIFICAN que

FRANCISCO GARCÍA GARCÍA

ha presentado la ponencia:

Una herramienta web para el diseño y gestión de paneles de genes en secuenciación dirigida con aplicaciones clínicas.

Autores: Francisco García-García, Alejandro Alemán, Ignacio Medina, Joaquín Dopazo. Grupo CIBERER 715. Departamento de Genómica Computacional, Centro de Investigación Príncipe Felipe

Comunicación Oral en el:

I Jornadas de Investigación Integral en Ciencias Ómicas y Estilo de Vida

Celebrado en

Valencia, del 11 al 13 de junio, 2014

XII SYMPOSIUM ON BIOINFORMATICS XII JORNADAS DE BIOINFORMÁTICA

Sevilla, 21-24 septiembre 2014



BOOK OF ABSTRACTS

Supported by:



cicCartuja



Instituto
de Salud
Carlos III



B2-02

BIER platform: analyzing and understanding genomic and biomedical data

Francisco García-García¹, Alejandro Alemán¹, Joaquín Dopazo²

¹Systems Genomics Lab, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, ES, ²Functional Genomics Node (INB); BIER CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER); Systems Genomics Lab, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, ES

INTRODUCTION

BIER (Bioinformatics Platform for Rare Diseases; <http://www.ciberer.es/bier>) is a transversal working group whose function is to provide experimental and clinical groups CIBERER, bioinformatic and technological support needed for the integration, analysis and interpretation of biomedical data (structural and functional genomics, modeling and molecular dynamics, metabolism, relationship networks genes-phenotypes/disease).

METHODS

BIER has designed pipelines for Genomics and Transcriptomics sequencing data analysis and developed web tools to analyze and prioritize genes or mutations for diseases. This bioinformatic and technological support includes advice on the experimental design, analysis strategy and interpretation of data. Several training activities were carried out to facilitate the understanding and management of data.

RESULTS

Scientific collaborations took place among 19 groups CIBERER: 173 exomes were analyzed in 94 different families. After including new methods in the pipeline, we reanalyzed 72 of the previous exomes to refine the selection of candidate variants. Recent publications include the discovery of two new mutations in the BCKDK gene, responsible of a neurobehavioral deficit in pediatric patients, new mutations in different genes causing inherited retinal dystrophies and metabolic diseases.

Several web tools were generated to analyze and improve the management of results:

1. BiERapp. A web-based interactive framework to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole-exome sequencing studies.
2. ExomeServer. Created with the intention to provide the scientific and medical community, information about the variability in the Spanish population. It is useful for filtering polymorphisms and local variants.
3. TEAM. A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications.

CONCLUSIONS

Interaction between research groups and BIER platform has been an important factor in web design and adjustment tools for analyzing sequencing data and its interpretation.

The results obtained from the analyzes have provided a better understanding of the genomic data of these diseases, as well as the detection of biomarkers that can be used in the prevention, diagnosis and clinical therapy design.



B5-07

Integrated Gene Set Analysis for microRNA Studies

Francisco García-García¹, Joaquín Panadero², Joaquín Dopazo³, David Montaner¹

¹Systems Genomics Lab, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, ES, ²Genómetro, Valencia, ES, ³Functional Genomics Node (INB); BIER CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER); Systems Genomics Lab, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, ES

INTRODUCTION From a systems biology perspective, gene set analysis (GSA) allow us to understand the molecular basis of a genome-scale experiments. Gene set methods are much more sensitive than single enrichment methods in detecting gene sets (defined as sets of genes with a common annotation) with a joint implication in a genomic experiment. But currently there are not GSA methods tailored for the miRNA context. In this work we present a novel approach to the functional interpretation of miRNA studies which keeps the advantages of the GSA.

METHODS We downloaded 20 datasets from The Cancer Genome Atlas (<http://cancergenome.nih.gov/>), containing tumoral and normal samples. Differential expression analysis was carried out for mRNA and miRNA levels (Bioconductor library edgeR). Information from miRNA was transferred to gene level by adding its effects and generating a new index which ranks genes according to their differential inhibition by miRNA activity across biological conditions. Given such ranking statistics of the genes for each functional class, we apply the logistic regression models for GSA. P-values were corrected for multiple testing using the method Benjamini and Yekutieli.

RESULTS This new approach has allowed to obtain a genomic functional profiling for different cancers when using miRNA data. In our study we used Gene Ontology terms (<http://www.geneontology.org/>) to define gene sets, obtaining detailed functional results for each ontology (biological process, cellular component and molecular function).

CONCLUSIONS This method may be successfully applied in genomic functional profiling, transferring miRNA data to gene level so that GSA can be properly applied. Functional results take advantage of the knowledge already available in biological databases and can help to understand large-scale experiments from a systems biology perspective.

Material y métodos: Marco teórico de la CIF y Marco de Trabajo para la Práctica de la Terapia Ocupacional (AOTA). Se presenta un caso, varón de 50 años con ictus hemorrágico en ganglios de la base, hemiparesia e hipoestesia derecha, alteración de la memoria, falta de iniciativa, apatía y anosognosia. Valoración cualitativa mediante la integración del marco teórico de la CIF y de la AOTA. Complementación con valoración cuantitativa mediante la Funcional Independence Measure (FIM) y Functional Assessment Measure (FAM).

Resultados: Se observa una relación entre las categorías seleccionadas en la CIF con los de la AOTA dentro de la terminología propia de Terapia ocupacional.

Conclusiones: La integración de la CIF y el Marco de Trabajo para la Práctica de la Terapia Ocupacional (AOTA) podrían ser complementarios en la práctica clínica de terapia ocupacional en daño cerebral adquirido como modelo conceptual de la funcionalidad, así como guía de valoración cualitativa y en el establecimiento de objetivos funcionales pudiendo ofrecer un lenguaje común dentro de un abordaje transdisciplinar.

Neurogenética

ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE MERCURIO Y PLOMO EN SANGRE PERIFÉRICA Y LA PATOGÉNESIS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

I. Palazón Bru¹, E. Urcelay², A. García Martínez³, R. Álvarez Lafuente⁴, R. Arroyo⁵, M. González Estechea¹ y J. Varadé¹

¹Servicio de Análisis Clínicos; ²Servicio de Inmunología; ³Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos.

Objetivos: Estudios post-mortem en niños y adultos mostraron que una exposición prolongada a la contaminación atmosférica está asociada con neuroinflamación. La exposición a metales como el mercurio y el plomo ha sido barajada como posible agente ambiental relacionado con el debut de enfermedades neurodegenerativas. Pretendimos investigar el impacto de los niveles de mercurio y plomo en el desarrollo de esclerosis múltiple (EM) y su posible correlación con los principales factores genéticos de susceptibilidad identificados en los estudios de asociación pangenómicos.

Material y métodos: Analizamos 200 pacientes de EM y 200 controles sanos, pareados por sexo y edad en el momento de la extracción. La concentración de plomo en sangre fue determinada por espectrometría de absorción atómica (EAA). Los niveles de metilmercurio en sangre fueron determinados por EAA y descomposición termal. El genotipado se realizó por tecnología iPLEX-Sequenom y, para evitar falsos positivos, $p \leq 0,004$ fueron consideradas estadísticamente significativas.

Resultados: Las concentraciones de plomo mostraron diferencias estadísticamente significativas entre enfermos y controles [$p < 0,001$; mediana (IQR) = 1,70 mg/l (1,20-2,40) vs 1,30 mg/l (0,80-2,20)]. Al segmentar las cohortes (punto de corte: 0,2 mg plomo/l) y corrigiendo por edad y sexo se observa una asociación marginal ($p = 0,06$). Los niveles de mercurio no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Al segmentar la cohorte de EM tomando como punto de corte 5,8 mg/dl de metilmercurio, solamente el alelo rs13810217T se encontró asociado con los niveles de mercurio [$p = 0,002$; OR (IC95%) = 2,08 (1,26-3,44)].

Conclusiones: Los niveles de mercurio y plomo podrían estar correlacionados con la patogénesis de la EM, aunque se requiere replicación de estos resultados.

CARACTERIZACIÓN DE UN MODIFICADOR GENÉTICO DE GDAP1: IMPLICACIONES PARA LA NEUROPATÍA DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

E. Calpena Corpas¹, D. Pla Martín², V. Lupo Barretta³, C. Márquez Infante⁴, E. Rivas Infante⁴, R. Sivera Mascaró⁵, T. Sevilla Mantecón⁶, F. Palau Martínez⁷ y C. Espinós Armero⁸

¹Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares; ²Unidad de Genética y Medicina Molecular. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). ³Servicio de Neurología; ⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Rocío. ⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario i Politécnico La Fe.

Objetivos: La mutación GDAP1 p.R120W es responsable de la mayoría de casos de neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 2K (CMT2K) que cursa con una notable heterogeneidad clínica. El objetivo de este trabajo es la identificación de modificadores genéticos que puedan participar del fenotipo y explicar dicha heterogeneidad.

Material y métodos: Selección de genes candidatos a modificadores funcionales de GDAP1 mediante estudio genómico comparativo y según criterios funcionales. Cribado mutacional del gen candidato en 24 pacientes con portadores de GDAP1 p.R120W. Análisis de expresión en tejidos de ratón. Estudios celulares de colocación. Ensayos funcionales relacionados con la entrada capacitativa de calcio (store-operated calcium entry, SOCE).

Resultados: Mediante estudio genómico comparativo seleccionamos un gen candidato que actuaría como modificador funcional de GDAP1. Este modificador se expresa en sistema nervioso periférico y su sobreexpresión rescata defectos presentes en el modelo de silenciamiento de GDAP1. En un paciente portador del cambio GDAP1 p.R120W con un cuadro clínico severo, hemos identificado un cambio en el gen modificador. Los estudios celulares y funcionales han demostrado que la combinación de ambas mutaciones empeora drásticamente la actividad SOCE lo que podría explicar el cuadro clínico más grave de este paciente.

Conclusiones: La identificación de un modificador funcional de GDAP1 nos permite comprender el mecanismo de enfermedad asociado a las formas de CMT debidas a mutaciones en GDAP1 en general, y en CMT2K en particular.

Financiación: ISCIII (IR11/TREAT-CMT y CP08/00053) cofinanciada por FEDER y CIBERER.

PANEL DE GENES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH Y DE LA ATROFIA ESPINAL DISTAL

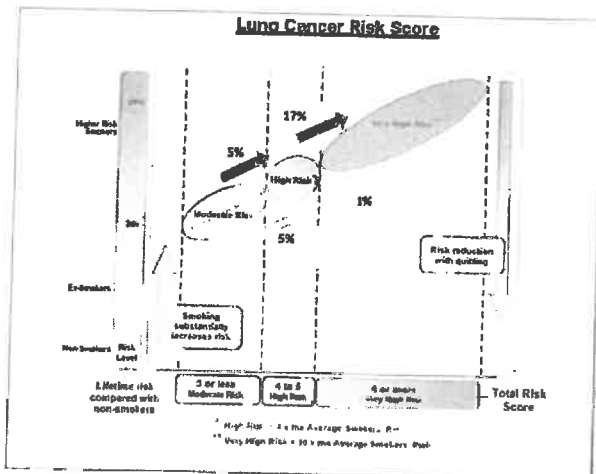
V. Lupo Barretta¹, C. Tello Vicente¹, F. García García², M. García Romero³, I. Pascual Pascual⁴, L. Villarreal Pérez⁴, C. Márquez Infante⁴, C. Casasnovas Pons⁵, R. Sivera Mascaró⁶, T. Sevilla Mantecón⁶ y C. Espinós Armero⁷

¹Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). ²Laboratorio de Biología de Sistemas. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). ³Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario La Paz. ⁴Servicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío. ⁵Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Bellvitge. ⁶Servicio de Neurología. Hospital Universitario i Politécnico La Fe.

Objetivos: Diseño, validación e implementación de un panel de 57 genes implicados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y la atrofia espinal distal (AED) con fines diagnósticos.

Material y métodos: Análisis de 11 muestras con mutaciones conocidas y de 33 muestras problema. El enriquecimiento y la captura de las secuencias génicas de interés se realizó con tecnología Hotplex (Agilent Technologies Inc.) y posterior secuenciación masiva. Los resultados se procesaron mediante el pipeline implementado por la herramienta DNAnexus. La confirmación de los cambios

Figure 1. Percentage of screening participants for whom re-assignment of lung cancer risk score category occurred when their individualised SNP genotype data (genetic risk score) was added to the clinical data to derive the overall risk category.



Conclusion: In this feasibility study of a pilot community-based CT screening program we found gene-based risk assessment was of interest to all screening volunteers. As part of risk assessment, personalised SNP data made the greatest contribution to overall assignment of lung cancer risk in association with established clinical variables and significantly improved screening adherence. We conclude that gene-based risk stratification helps assign lung cancer risk and appears to improve adherence to screening. **Keywords:** Lung cancer, risk prediction, single nucleotide polymorphism, adherence to CT screening

POSTER SESSION/ SCREENING AND EARLY DETECTION
MONDAY, SEPTEMBER 7, 2015 - 09:30-16:30

PL.06-004 Common Misconceptions About Lung Cancer Screening: A Nationwide Survey Alexis Cortot¹, Laurent Greillier², Chantal Touboul³, François Eisinger⁴, Xavier Pivot⁵, Jérôme Viguerie⁶, Jean-Yves Blay⁷, Christine Lhomel⁸, Sébastien Couraud⁹, Jean-François Morere¹⁰ ¹Hôpital Calmette, Lille/France, ²Hôpital Nord, Marseille/France, ³Kantarhealth, Montrouge/France, ⁴Institut Paoli Calmette, Marseille/France, ⁵CHU de Besançon, Besançon/France, ⁶Hôpital Bretonneau, Tours/France, ⁷Centre Léon Bérard, Lyon/France, ⁸Roche, Boulogne-Billancourt/France, ⁹Hospices Civils de Lyon, Lyon/France, ¹⁰Hôpital Paul Brousse, Villejuif/France

Background: The National Lung Cancer Screening Trial has demonstrated the efficacy of lung cancer screening based on annual low-dose computed tomography (CT) scanning in both former and current smokers. Nationwide lung cancer screening programs are therefore expected to be implemented. Adherence to these programs will depend largely on public information regarding lung cancer screening. Here, we report on widespread beliefs regarding lung cancer screening in the general population prior to any information campaigns on lung cancer screening. **Methods:** The EDIFICE French nationwide observational surveys, conducted every 3 years since 2005, set out to characterize behaviors related to cancer screening. The 4th edition, EDIFICE 4, was conducted by phone interviews of a representative sample of 1602 subjects aged between 40 and 75 years, using the quota method, from June 12 to July 10, 2014. Attitudes and opinions regarding colorectal, prostate, breast, cervical and lung cancer screening were assessed. **Results:** For 43% of the French population, lung cancer screening is more reassuring than distressing. This figure is lower than those reported for perceptions of other screening programs, including colorectal cancer screening (51%) and breast cancer screening (63% vs. 46.7% for lung cancer screening in the female population). Eleven percent of the respondents (N=162) declared having already undergone a lung cancer screening test. For the vast majority (87%, N=140), this comprised a chest X-ray and for 63%, (N=101) the chest X-ray was not associated with another type of examination. Respondent-declared reasons for not undergoing screening included absence of risk factors (36%), absence of respiratory symptoms (34%), absence of physician recommendations for screening (29%) and fertility (11%). Seven percent of current smokers and 32% of former smokers did not undergo screening because they did not consider themselves at risk for lung cancer. Fear of the results pushed 9% of current smokers to avoid lung cancer screening. However, 22% of all respondents and 38% of current smokers declared their intention to undergo a lung cancer screening test in the future. **Conclusion:** The general population has many misconceptions of lung cancer screening. Implementation of nationwide lung cancer screening programs should include information for the general public regarding selection criteria, techniques used and the benefits of lung cancer screening using low-dose CT scanning. **Keywords:** lung cancer screening, chest X-ray, risk factors

POSTER SESSION/ SCREENING AND EARLY DETECTION
MONDAY, SEPTEMBER 7, 2015 - 09:30-16:30

PL.06-005 The Correlation between Visceral Pleural Invasion in T1a Non-Small Lung Cancer and Lymph Node Metastasis Mitsuhiro Tsuboi, Hiromitsu Takizawa, Daisuke Matsumoto, Naoya Kawakita, Koichiro Kajiwara, Hiroaki Toba, Yukikiyo Kawakami, Syoji Sakiyama, Kazuya Kondo, Akira Tangoku *Department of Thoracic, Endocrine Surgery and Oncology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima City, Japan*

Background: Visceral pleural invasion (VPI) of non-small cell lung cancer (NSCLC) has been recognized as a poor prognostic factor. Peripheral lung cancers often invade visceral pleura, and positive VPI upstages the T category of tumors from T1a to T2a. In addition, it is possible that peripheral lung cancers with positive VPI causes lymph nodes metastasis because of subpleural lymphovascular invasion. In this study, we statistically analyzed the correlation between VPI and lymph node metastasis. **Methods:** 129 patients with NSCLC and a tumor diameter of ≤ 2 cm underwent lobectomy or segmentectomy with systematic lymph node dissection in Tokushima University Hospital between January 2008 to December 2013. Excluding 11 patients who were not examined by FDG-PET before the surgery, we reviewed the medical records of 118 patients to obtain information on age, sex, CEA, SUVmax, CT findings, pathological VPI and lymph node metastasis. **Results:** Patient characteristics were as follows: median age of 66.5 (range: 41-86); male/female: 52/66; histologic type adenocarcinoma/squamous cell carcinoma/other: 103/12/3. 13(36.1%) of 36 patients who were suspected to be with visceral pleural invasion by preoperative CT findings were diagnosed with pathological visceral pleural invasion. The mean SUVmax on FDG-PET in patients with VPI was significantly higher than that of patients without VPI ($p=0.01$). Pathological visceral pleural invasion was identified in 19(16.1%) of 118 patients and associated with high incidence of lymph node metastasis significantly on multivariable analyses ($p=0.00$). **Conclusion:** VPI is important factors of lymph node involvement in small peripheral lung cancers. It is difficult to identify VPI of peripheral lung cancers by preoperative CT findings. FDG-PET may be useful for diagnose VPI. **Keywords:** visceral pleural invasion, lymph nodes metastasis, FDG-PET

POSTER SESSION/ SCREENING AND EARLY DETECTION
MONDAY, SEPTEMBER 7, 2015 - 09:30-16:30

PL.06-006 Metabolomics by NMR Facilitates the Non-Invasive Diagnosis and Staging of NSCLC Clara Pérez-Rambla¹, Leonor Puchades-Carrasco², Eloisa Jantus-Lewintre³, Francisco García-García⁴, Rut Lucas⁵, Silvia Calabuig⁶, Ana Blasco⁷, J Dopazo⁸, Carlos Camps⁹, Antonio Pineda-Lucena¹ ¹Structural Biochemistry Laboratory, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia/Spain, ²Molecular Oncology Laboratory, Fundación Investigación Hospital General Universitario, Valencia/Spain, ³Computational Genomics Department, Centro Investigación Príncipe Felipe, Valencia/Spain, ⁴Department of Medical Oncology, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia/Spain

Background: Lung cancer (LC) is the most common cause of cancer death worldwide. At present, the diagnosis is primarily based on symptoms and detection occurs at late stages, thus resulting in a very poor prognosis. If the diagnosis could be shifted to early stages, then the overall morbidity for this disease could be dramatically altered. Metabolomics, an analytical platform used in combination with statistical techniques, has been shown to be a very powerful approach for the understanding of biological pathways involved in the onset and progression of diseases. The objective of this study was to identify, using metabolomics by NMR, a set of specific metabolites that could be used for LC screening in the clinical context. **Methods:** Metabolic profiles corresponding to a training set of serum samples from early-stage ($n=66$) and advanced-stage ($n=69$) NSCLC patients were obtained using ¹H-NMR spectroscopy. A matched control set of 71 serum samples from healthy subjects was also included. Furthermore, NMR experiments were also performed for an external validation set consisting of 20 early-stage and 20 advanced-stage NSCLC patients, 13 healthy individuals, and 27 benign pulmonary disease patients (BPD). **Results:** Multivariate statistical modeling of the data revealed that the serum of NSCLC patients, when compared with healthy individuals, exhibit a specific serum metabolic profile ($R^2=0.991$; $Q^2=0.873$) characterized by statistically significant differences in the concentrations of a number of lipids, organic acids and amino acids. The metabolic profiles obtained for NSCLC patients and healthy individuals were also different to that obtained for BPD patients. A similar analysis performed to compare the serum metabolomic profile of NSCLC patients at early and advanced stages of the disease ($R^2=0.779$; $Q^2=0.592$) showed that disease evolution has also a reflection in the metabolic profile of patients. Furthermore, a logistic regression analysis allowed the identification of a specific combination of five metabolites (threonine, glutamine, lactate, choline and methanol) that enables the discrimination between healthy individuals and NSCLC patients with a 77.5% sensitivity and a 76.9% specificity (70% for all non-cancer samples). **Conclusion:** Our results highlight the potential of metabolomics by ¹H-NMR for identifying biological pathways involved in the onset and progression of NSCLC, thus providing a sensitive, specific, minimally invasive and easily implementable method in clinical practice for the early diagnosis of NSCLC and for the optimization of risk profile models. **Acknowledgments:** Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, SAF2011-28350), Centro de Investigación Príncipe Felipe and Fundación Mutua Madrileña for their economic support and Red de Bancos de Valencia and Bruker BioSpin for technical contributions. This study was also supported by the ISCIII (RTICC, RD12/0036/0025). **Keywords:** Lung cancer, early detection, NMR, metabolomics, biomarker.



XXVIII CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA - AEGH

13-15 DE MAYO DE 2015 · AUDITORIUM DE PALMA DE MALLORCA

XXVIII REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGIA



LIBRO DE COMUNICACIONES



XXVIII

13-16 DE MAYO DE 2015 · AUDITORIUM DE PALMA DE MALLORCA

CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA - AEGH

XXIII REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍA

CO026 PANEL DE GENES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH Y DE LA ATROFIA ESPINAL DISTAL

Vincenzo Lupo¹, Francisco García², Paula Sancho¹, Cristina Tello³, Mar García-Romero⁴, Lilliana Villarreal⁶, M. Antonia Albert⁵, Rafael Sivera⁷, Joaquín Dopazo⁸, Samuel I. Pascual-Pascua⁹, Celedonio Márquez-Infante⁸, Carlos Casasnovas⁸, Teresa Sevilla⁷, Carmen Espinós³

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) & CIBERER, Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares (Valencia) España

²Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) & CIBERER, Unidad de Biología de Sistemas (Valencia) España

³Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Unidad de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares (Valencia) España

⁴Hospital U. La Paz, Servicio de Neuropediatría (Madrid) España

⁵Hospital U. Virgen del Rocío, Servicio de Neurología (Sevilla) España

⁶Hospital U. de Bellvitge, Servicio de Neurología (Barcelona) España

⁷Hospital U. i P. La Fe, Servicio de Neurología (Valencia) España

⁸Hospital U. La Paz, Servicio de Neurología (Madrid) España

1 Objetivos

Diseño, validación e implementación de un panel de 56 genes implicados en la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) y la atrofia espinal distal (AED) con fines diagnósticos.

2 Material y Método

Análisis de 11 muestras con mutaciones conocidas y de 33 muestras problema. El enriquecimiento y la captura de las secuencias génicas de interés se realizó con tecnología Haloplex (Agilent Technologies Inc.) y posterior secuenciación masiva. Los resultados se procesaron mediante el *pipeline* implementado por la herramienta DNAnexus. La confirmación de los cambios detectados se realizó mediante secuenciación de Sanger y cuando fue posible, se llevaron a cabo análisis de segregación.

3 Resultados

La cobertura media resultó superior a 250x. Las mutaciones de las muestras control se detectaron validando así la técnica. De las muestras problema, en 14 casos se identificaron cambios novedales y/o variantes anotadas con una frecuencia inferior a 1, y en 16 casos no se detectaron cambios candidatos. La única mutación previamente descrita fue *DNAJB2* c.352+1G>A detectada en dos casos independientes.

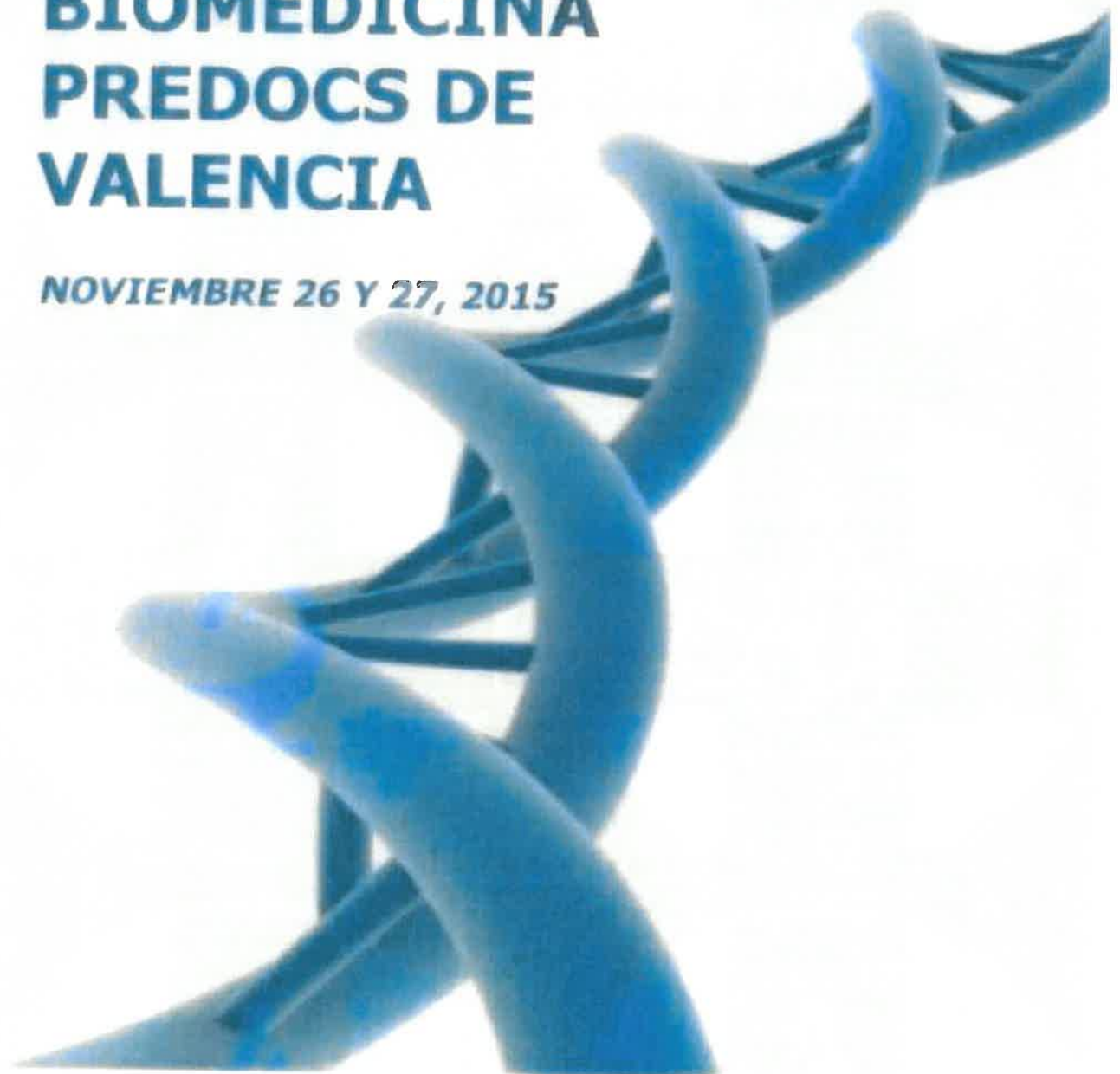
4 Conclusiones

El panel de genes diseñado es coste-efectivo y nos permite realizar el análisis masivo de los genes conocidos de CMT y AED. El diagnóstico genético de estas neuropatías es complicado sobre todo porque muchas de las variantes nucleotídicas identificadas son raras y establecer su carácter patológico exige estudios adicionales, además de que no se conocen todos los genes implicados en estas neuropatías. Este último aspecto queda patente por el número relevante de casos que permanecen sin diagnóstico genético. Por último, el desarrollo de esta herramienta nos ha permitido identificar un efector fundador de la mutación *DNAJB2* c.352+1G>A en nuestra población ya que a partir de los resultados del panel, esta misma mutación se ha identificado en otras dos familias no relacionadas.

Financiación: ISCIII (IR11/TREAT-CMT, CPII4/00002, PI12/00453) cofinanciado por FEDER y CIBERER.

II CONGRESO DE BIOMEDICINA PREDOCS DE VALENCIA

NOVIEMBRE 26 Y 27, 2015



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



CSC



UNIVERSITAT CATÒLICA DE VALÈNCIA



PROGRAMA DEL II CONGRESO DE BIOMEDICINA DE PREDOCS DE VALENCIA

JUEVES 26 DE NOVIEMBRE DE 2015

- 09:00-09:45** Registro y montaje de pósters
- 09:45-10:00** **Bienvenida**
- 10:00-11:00** **Plenaria 1. Ángel Raya.** Director del Centro de Medicina Regenerativa de Barcelona CMR[B]
- Biomedical applications of induced reprogramming to pluripotency*
- 11:00-12:00** **Pausa café y sesión de pósters I.**
- Sesión 1.**
- 12:00-13:30** Moderadores: Daniel Martínez Martínez y Paula Sancho Salmerón
- 12:00-12:15** **Tania Fuchsberger.** *Inhibition of the APC/C-CDH1 ubiquitin ligase by amyloid- β causes glutaminase accumulation and excitotoxicity*
- 12:15-12:30** **Sonia Vicente-Rulz Pastor.** *Development of polymer-based combination therapeutics for the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*
- 12:30-12:45** **Galo Adrián Golg Serrano.** *Design and implementation of a metagenomics pipeline: taxonomic assignment algorithm*
- 12:45-12:55** **Marcelino Telechea Fernández.** *EGF-induced acetylation of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins is dependent on KRAS mutational status in colorectal cancer cells*
- 12:55-13:05** **Ángela Jimeno Martín.** *RNA-interference screen: a tool to study the monoaminergic system differentiation*
- 13:05-13:15** **Tiziano Balzano.** *Neuroinflammation and neurological alterations in hepatic encephalopathy in chronic liver disease*
- 13:15-13:25** **Lucía Rodríguez Fernández.** *Papel de la calpaína-1 en la diferenciación de adipocitos*
- 13:30-15:00** **Comida**
- Sesión 2.**
- 15:00-16:30** Moderadores: Tania Ramírez Lamelas y Lorena Tremiño Agulló
- 15:00-15:15** **Juan Eduardo Mejías Vericat.** *Impacto de los polimorfismos de nucleótido único en los genes transportadores de antraciclinas en la quimioterapia en el tratamiento de inducción estándar de la leucemia mieloide aguda*
- 15:15-15:30** **Estrella Rubio Solsona.** *Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 (ANKK1): papel en proliferación, diferenciación y metabolismo celular en músculo esquelético*
- 15:30-15:45** **Carlos Mora Martínez.** *Using worms to study brain evolution*
- 15:45-15:55** **Pablo Sánchez Martín.** *UBE2N and P62 are components of the ubiquitination process mediated by the malin-Iaforin E3-ubiquitin ligase complex*
- 15:55-16:05** **Sandrine Isaac.** *Specific microbiome changes after antibiotic treatment enable vancomycin-resistant enterococcus intestinal colonisation*

II Congreso de Biomedicina de Predocs de Valencia | 2015

- 16:05-16:15 **Marc Segarra Mondéjar.** *Synaptic activity enhances glucose metabolism in rat cortical neurons to support neurite outgrowth*
- 16:15-16:25 **Remedios Segura Sabater.** *Interacción entre ER α y el microentorno tumoral en células de cáncer de mama MCF-7*
- 16:30-17:00 **Pausa café**
- 17:00-18:30 **Mesa redonda. Bioemprendedores: emprender en ciencia**
Manuel Pérez-Alonso (IMEGEN), Loreto Crespo Vila (Medigene Press), José Luis García Giménez (EpiDisease), Teresa Valdés (Bemygene Health Company)
- 21:30 **Cena del congreso**

VIERNES 27 DE NOVIEMBRE DE 2015

10:00-11:30 **Sesión 3.**

Moderadores: Víctor López del Amo y Javier Pérez Hernández

- 10:00-10:15 **Lucía Gimeno Mallench.** *Estudio del papel protector y antioxidante de las microvesículas, activadas por polifenoles, en células madre*
- 10:15-10:30 **Sara Oltra Sanchis.** *Differential microRNA expression of Breast Cancer in very young women: METABRIC and TCGA databases*
- 10:30-10:45 **Cristina Mas-Bargues.** *Clearing amyloid β by genistein as treatment of experimental Alzheimer's*
- 10:45-10:55 **Sandra Atiénzar Aroca.** *Relationship between autophagy and exosomes derived ARPE-19 cells: relevance of ethanol in RPE metabolism*
- 10:55-11:05 **Rachid Boutoual.** *Molecular mechanism of mitochondrial diseases associated with defects in mitochondrial tRNA modification : MTO1-Hypertrophic Cardiomyopathy*
- 11:05-11:15 **Paloma Monilor Taltavull.** *Finding biomarkers in plasma of patients suffering from mild cognitive impairment or Alzheimer's disease*
- 11:15-11:25 **Andrea Ahicart Momplet.** *Ley de investigación biomédica: nacimiento e impacto de los biobancos en la comunidad científica*

11:30-12:30 **Pausa café y sesión pósters II**

12:30-13:30 **Plenaria 2. Daniel Muñoz-Espín.** Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

A novel therapeutic tool that selectively targets senescent cells in fibrotic disorders and cancer

13:30-15:00 **Comida**

- 15:00-15:30** **Charla. Daniel Ramón.** Director de Biopolis S.L. ***Cómo investigar en una empresa privada***
- 15:30-17:00** **Sesión 4.**
Moderadores: Ana Pilar Gómez Escribano y Stefania Salsano
- 15:30-15:45** **Cristina de Miguel Pastor.** *Influence of dietary lipids in oxidative stress breast cancer model*
- 15:45-16:00** **Azahara Civera Tregón.** *Lack of GADP1 disturbs mitochondrial network dynamics and ER interactions in a new mouse model of Charcot-Marie-Tooth neuropathy*
- 16:00-16:15** **Laura Remesal Gómez.** *Dopaminergic genetic program is conserved from nematodes to mammals*
- 16:15-16:25** **M^a José Esquembre Gratacós.** *Ovarian reserve screening in students of the University of Valencia*
- 16:25-16:35** **Xavier Vidal Gómez.** *Acción del envejecimiento y la falta de estrógenos sobre la producción de superóxido vascular en respuesta al tromboxano A2*
- 16:35-16:45** **Joaquín Lillao Garzón.** *El motivo RGD de fibronectina en la fibrillogénesis in vivo*
- 16:45-16:55** **Verónica Lendínez Tortajada.** *Metilación del DNA en la neuropatía diabética*
- 17:00-17:30** **Pausa café**
- 17:30-19:00** **Mesa redonda. La vida después de la tesis: experiencias de postdocs**
David Pla (Universidad de Colonia)
Marc García-Garcerá (Institut Pasteur)
Miren Maicas (IBV)
Rosa López (Universidad Cardenal Herrera – CEU)
Ana Martínez Arroyo (Health and economics outcomes research)
- 19:00** **Clausura del congreso y entrega de premios.**

P01-27. ANÁLISIS DE EXOMAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

Ana Sánchez-Monteaqudo, Vincenzo Lupo, Francisco García-García, Joaquín Dopazo, Teresa Sevilla, Carmen Espinós.

Las neuropatías periféricas abarcan un gran grupo de formas clínicas con un amplio espectro de fenotipos y una alta heterogeneidad genética. Destaca en este grupo la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) o neuropatía hereditaria sensitivo-motora que es el trastorno neurológico hereditario más frecuente. Cuando sólo los nervios motores están afectados, se denomina atrofia espinal distal (AED) o neuropatía hereditaria motora. En ocasiones los pacientes presentan además signos clínicos propios de ataxias, de paraparesia espástica hereditaria e incluso, esclerosis lateral amiotrófica, lo que dificulta todavía más el diagnóstico molecular. En los últimos años, la secuenciación de exomas se ha convertido en una herramienta coste-efectiva para el diagnóstico genético, interesante principalmente para aquellas enfermedades genéticas con una difícil correlación genotipo-fenotipo, permitiendo examinar simultáneamente todos los genes implicados en neuropatías.

En este trabajo, se ha llevado a cabo la secuenciación de exoma mediante la tecnología Illumina en ocho casos esporádicos no relacionados, con un diagnóstico clínico inicial de CMT o AED. Los datos obtenidos en la secuenciación han sido procesados por los *pipelines* establecidos en el Centro de Análisis Genómico (CNAG) y en la Plataforma de Bioinformática para las Enfermedades Raras (BiER). En una primera fase, se han analizado las variantes obtenidas comunes a ambos *pipelines* en una selección de 170 genes asociados a neuropatías periféricas hereditarias. En dos casos se han identificado dos mutaciones previamente descritas como patológicas en los genes *FIG4* (p.I41T) y *SOD1* (p.E22G), y en otros dos pacientes, cambios novedades probablemente patológicos en los genes *BICD2* (p.S5W) y *DAO* (p.W320R). En los restantes cuatro pacientes se continúa con el filtrado de variantes en genes no relacionados con neuropatías. El elevado número de cambios que una secuenciación de exoma proporciona hace que su análisis informático posterior sea muy difícil. Priorizar la búsqueda en el grupo de variantes comunes a ambos *pipelines* asegura la fiabilidad de los cambios detectados a la vez que facilita la identificación de la mutación causal.

P07-7. INTEGRATED GENE SET ANALYSIS FOR MICRORNA STUDIES

Francisco García-García, Joaquín Panadero, Joaquín Dopazo, David Montaner

From a systems biology perspective, Gene Set Analysis (GSA) allow us to understand the molecular basis of a genome-scale experiments. Gene set methods are much more sensitive than single enrichment methods in detecting gene sets. But currently there are not GSA methods tailored for the miRNA context. In this work we present a novel approach to the functional interpretation of miRNA studies which keeps the advantages of the GSA.

We downloaded 20 datasets from The Cancer Genome Atlas, containing tumoral and normal samples. Differential expression analysis was carried out for miRNA level. Information from miRNA we transferred to gene level by adding its effects and generating a new index which ranks genes according to their differential inhibition by miRNA activity across biological conditions. Given such ranking statistics of the genes for each functional class, we apply the logistic regression models for GSA. P-values were corrected for multiple testing using the method Benjamini and Yekutieli.

This new approach has allowed to obtain a genomic functional profiling for different cancers when using miRNA data. In our study we used Gene Ontology terms (<http://www.geneontology.org/>) to define gene sets, getting detailed functional results for each ontology.

This method may be successfully applied in genomic functional profiling, transferring miRNA data to gene level so that GSA can be properly applied. Functional results take advantage of the knowledge already available in biological databases and can help to understand large-scale experiments from a systems biology perspective.



IX Reunión Anual CIBERER

Libro de resoluciones

Castelldefels, Barcelona.
7 y 8 de marzo de 2016



ciberer

mily. A higher burden of duplication-type CNVs was detected in EOO patients versus controls (OR=1.85, p-value=0.008). Likely pathogenic CNVs included duplications of glutamate receptor (GRIK1, GRM7), the X-linked gastrin-peptide receptor (GRPR) or the NPY genes. Results were replicated by MLPA in 323 EOO children and 480 controls.

Additionally, 26 candidate genes (CNV-related and/or previously associated with EOO) were studied in both cohorts by NGS using a pooled DNA strategy. A significantly higher burden of point mutations were identified in patients compared to controls, remarkably MC4R, SIM1, FTO, BDNF and MC3R. Point mutations in NPY, GRIK1 and GRPR were also identified in individual EOO cases. Genetic or genomic variants highly contributing to the phenotype were identified in up to 12% of the individuals with EOO.

Our data reinforce the role of proopiomelanocortin pathway in the pathophysiology of EOO and identified novel candidates likely associated with the disease as glutamate receptors and NPY.

clara.serra@upf.edu

Medicina de Redes Aplicada a Enfermedades Raras

Ranea J.A., Reyes-Palomares A., Bueno A., Rodríguez-López R., Rojano E., Montañez R., Perkins J., Sánchez-Jiménez F

Grupo CIBERER: U741 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica, Facultad de Ciencias, Universidad de Málaga, Málaga

La medicina de redes es una nueva disciplina prometedora que combina enfoques de biología de sistemas y el modelado de redes de asociación para entender la complejidad de los fenotipos patológicos. Dada la creciente disponibilidad de perfiles genómicos y fenotípicos personalizados, los modelos en red ofrecen un marco integrador robusto para el análisis de los datos "genómicos", lo que ayuda en la caracterización de la etiología molecular de los procesos patológicos asociados a las enfermedades genéticas y sus relaciones. En este trabajo hemos hecho uso de miles de datos genómicos de pacientes para explorar diferentes análisis basados en redes de asociación, estudiando las relaciones genéticas y fenotípicas entre los distintos individuos. Hemos desarrollado una estrategia computacional que identifica grupos de pacientes con desordenes genéticos raros que representan nuevas asociaciones genotipo-fenotipo, lo que sugiere la identificación de potenciales nuevos síndromes. En este trabajo llegamos a definir un mapa de alta resolución de fenotipos patológicos asociados con sus respectivas regiones genómicas, y una nueva herramienta poderosa para el diagnóstico de mutaciones actualmente no caracterizadas que pueden estar implicadas en la aparición de fenotipos deletéreos y síndromes.

kika@uma.es

El CIBERER Spanish Variant Server y la importancia de la variación local en la investigación en enfermedades raras

Álamos A., Salavert F., García-García F. y Dopazo J

Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genética Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

La necesidad de disponer de repositorios de variabilidad de población control sana es clave para la detección de nuevas variantes y genes de enfermedad en enfermedades raras. La publicación de datos genómicos hace cada vez más evidente que la variabilidad poblacional tiene una importante componente local. Sin embargo, a pesar de su importancia, existen pocas iniciativas encaminadas a obtener un catálogo de la variación local (Holanda, Japón, Finlandia, Islandia, y recientemente España), debido a los costes de la iniciativa. El CIBERER Spanish Variant Server (CSVS) constituye una iniciativa basada en crowdsourcing que recolecta exomas con un etiquetado general de enfermedades (ICD-10) que permite obtener frecuencias poblacionales de pseudo-contrroles (ej. una cardiomiopatía es un control sano para estudiar una distrofia de retina). Se comentará el reciente estudio de la población de controles españoles, donde se ha detectado diferencias poblacionales significativas en variantes asociadas a enfermedades raras. También se comentará el estado actual y planes de futuro de CSVS.

jdopazo@cipf.es

Artemis or LigaseIV. Because premature aging of HSCs is observed only in NHEJ1 patients, we propose that this is the result of senescence induced by decreased levels of telomerase activity and expression of telomerase/shelterin genes. Our results indicate that NHEJ1/Cennunos/XLF deficiency syndrome should be included among diseases associated with short telomeres.

Acknowledgements C-MG and OC are granted by CIBERER Funding: PI4-01495 and P12/00070 from FIS and ER14PROACCI3G706 from CIBERER

rperona@iib.uam.es

Caracterización molecular de modelos celulares asociados a tres genotipos de la Disqueratosis Congénita

ibáñez Cabellos, J.S., García Giménez, J.L., Pérez Machado, G., Seco Cervera, M., Berenguer Pascual, E., Pallardó, F.V.

Grupo CIBERER: U733 Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia

La Disqueratosis congénita (DC, ORPHA1775) es una displasia ectodérmica rara, que presenta una clásica triada de signos mucocutáneos que consisten en hiperpigmentación, distrofia ungueal y leucoplasia de la mucosa oral. El origen genético es muy heterogéneo, debido a las diferentes mutaciones que afectan a los genes que codifican para las distintas subunidades del complejo Telomerasa y Telosoma. Estos complejos actúan en conjunto, regulando, manteniendo y reparando los telómeros. La DC presenta tres tipos de herencia: autosómica dominante (TERT, TERC, TINF2), autosómica recesiva (NOP10, NHP2, TCAB1) y ligada al cromosoma X (DKC1).

El objetivo del presente estudio es estudiar las diferencias fenotípicas en relación al estrés oxidativo y al daño en el ADN, producidas como consecuencia del silenciamiento de TINF2 (Telosoma), NOP10 y DKC1 (Telomerasa) que corresponden a cada uno de los subtipos de herencia. En esta investigación se utilizó la tecnología del ARN de interferencia para generar los diferentes modelos celulares. Se observó un incremento del estrés oxidativo (carbonilación de proteínas, cociente GSH/GSSG, peroxirredoxina oxidada) en los modelos celulares de DKC1 y NOP10. Se evaluaron los niveles de las principales enzimas antioxidantes, mediante RT-qPCR y Western Blot, observado una alteración en la expresión de enzimas MnSOD y Trx1 en NOP10 y de la enzima Trx2 en TINF2. Se caracterizó el daño al ADN (simple y doble cadena) observándose una mayor susceptibilidad en los modelos DKC1 y NOP10. Finalmente detectamos una alteración en la expresión de genes participantes en los mecanismos de reparación (PARP1 y RAD51) en los tres modelos celulares.

j.santiago.ibanez@uv.es

Sesiones informativas en paralelo, lunes 7 18:30 - 19:30

Bioinformática y Enfermedades Raras, la Plataforma BIER

Actividad colaborativa de la plataforma BiER desde la U715

García García F., Almirón A., Salaverri F., Dopazo J.

Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genética Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

En el pasado año 2015, la plataforma BiER ha mantenido su intensa labor colaborativa con grupos del CIBERER, inicialmente dentro del contexto de los proyectos intramurales de secuenciación y posteriormente en proyectos propios de secuenciación de los grupos.

BiER ha proporcionado servicio de asesoramiento y soporte tecnológico-bioinformático en 22 proyectos procedentes de 15 grupos CIBERER, en los programas de Medicina Genética, Medicina Metabólica Hereditaria, Medicina Endocrina, Patología Neurosensorial, Medicina Mitocondrial y Neuromuscular, y Cáncer

36 Análisis molecular de Miopatías Congénitas mediante un panel predeterminado: La importancia de elegir la herramienta adecuada.

González-Queredá L, Rodríguez M, Baena M, Lasa A, Baiget M, Gallano P.

Grupo CIBERER: U705 Servicio de Genética, Instituto de Investigación Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Las miopatías congénitas (MC) y los síndromes Miasténicos Congénitos (SMC) son un grupo heterogéneo de enfermedades neuromusculares con un patrón de herencia variable, que presentan hipotonía y debilidad desde el nacimiento.

Teniendo en cuenta: 1) La alta heterogeneidad genética, 2) El complejo diagnóstico diferencial respecto a otras miopatías y, 3) El elevado número de genes responsables, decidimos testar el panel predeterminado "Trusight One" (Illumina), para valorar si los genes específicos asociados a patología neuromuscular quedaban suficientemente bien cubiertos como para justificar su utilización en diagnóstico clínico.

Metodología: Secuenciación de los exones de 4813 genes contenidos en Trusight One en las muestras de ADN de 17 pacientes con sospecha clínica de Miopatía Congénita en un secuenciador MiSeq (Illumina). El análisis de los datos se realizó mediante Variant Studio (Illumina).

Resultados: De las 17 muestras estudiadas, 4 de ellas alcanzaron un diagnóstico genético definitivo. En tres muestras se identificaron variantes genéticas candidatas, actualmente en proceso de confirmación mediante secuenciación Sanger. Las 10 muestras restantes continúan en estudio dado que mostraron diversas regiones de genes candidatos con baja o nula cobertura.

Conclusiones: La cobertura de los genes de interés en patología neuromuscular es altamente variable y dependiente de cada muestra. Esto conlleva que a menudo los resultados obtenidos mediante Trusight One no sean concluyentes. Para superar este inconveniente tecnológico, estamos diseñando un panel dirigido exclusivamente a los genes asociados con patología neuromuscular. Con ello esperamos obtener coberturas más altas mejorando así el diagnóstico molecular de estas patologías.

lgonzalez@santpau.cat

37 Soluciones bioinformáticas para diagnóstico mediante paneles y descubrimiento de nuevas variantes de enfermedad.

Almirón A, Salavert F, García-García F, Domínguez J.

Grupo CIBERER: U715 Departamento de Genómica Computacional, Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF), Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia

Para apoyar los proyectos de secuenciación del CIBERER se han desarrollado desde el BiER sistemas para ayuda al descubrimiento de nuevas variantes de enfermedad.

El BiERapp (<http://bierapp.babelomics.org>) es una herramienta para el análisis de secuencias genómicas o exómicas tanto individuales como de familias o casos/controles.

BiERapp permite la aplicación interactiva de filtrado heurístico para descartar variantes incompatibles con la enfermedad.

Presentamos, además, la herramienta CIBERER Spanish Variant Server. EL CSVS es una base de datos de frecuencias de variantes españolas (<http://csvs.babelomics.org>). Actualmente el CSVS consta de en la actualidad con 578 individuos, de los cuales forman parte 267 controles sanos del proyecto MGP y un creciente número de datos de los proyectos de secuenciación del CIBERER, así como datos de individuos del proyecto de los 1000G de origen español.

Finalmente, se describe TEAM (<http://team.babelomics.org>), un software específico para el diseño de paneles de genes para diagnóstico por NGS que reporta los hallazgos diagnósticos y opcionalmente también hallazgos inesperados y variantes de efecto incierto.

Otras herramientas desarrolladas en el grupo son:

- CellMaps (<http://cellmaps.babelomics.org>)
- Babelomics (<http://babelomics.org>)
- GenomeMaps (<http://genomemaps.org>)

caaleman@cipf.es

38 Estudio de la mitofagia en fibroblastos de pacientes de Lafora

Aguado, C., Lahuerta, M., Sánchez Martín, P., Sanz, P., Knecht, E.

Grupo CIBERER: U721 Laboratorio de Degradación Intracelular de Proteínas y Enfermedades Raras, Centro de Investigación Príncipe Felipe, Fundación Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia
Otros grupos: U-742, U-733

La enfermedad de Lafora (LD) es una epilepsia mioclónica progresiva asociada mayoritariamente a mutaciones en uno de dos genes, EPM2A y EPM2B, que codifican laforina y malina, respectivamente. Anteriormente demostramos que la autofagia está disminuida en los diferentes modelos de la enfermedad. Además, en estos modelos también existe una alteración de la morfología mitocondrial y un mayor estrés oxidativo con aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) y agravado por una disminución en la respuesta de enzimas antioxidantes a este estrés.

La mitofagia es el proceso por el que las mitocondrias dañadas son degradadas de forma selectiva, principalmente a través de la vía de ubiquitinilación mitocondrial por PINK1-PARQUINA. Además, varias enfermedades neurodegenerativas cursan con defectos en la mitofagia. Por eso, investigamos una posible alteración en la mitofagia en los modelos de Lafora. Hemos utilizado fibroblastos humanos procedentes de pacientes de LD y diferentes aproximaciones, tales como analizar, en presencia o no del desacoplante mitocondrial FCCP, los niveles de LC3-II por Western-blot, la colocalización por fluorescencia de mitocondrias y lisosomas y la cuantificación de la degradación mitocondrial por citometría de flujo con MitoTracker Red®. Todos los resultados muestran una menor degradación de mitocondrias en los fibroblastos procedente de los pacientes deficientes tanto en malina como laforina.

Conclusión: En LD, la degradación mitocondrial por autofagia está disminuida, lo que contribuye a la acumulación de mitocondrias dañadas y aumento de los niveles de ROS descritos. Por tanto, nuestros resultados apoyan, de nuevo, la importancia de una autofagia defectuosa en LD.

caguado@cipf.es

39 Targeting TDP-43 phosphorylation by Casein Kinase-1 inhibitors: a novel strategy for the treatment of frontotemporal dementia

Alquzar, C., Salado IG de la Encarnación A, Pérez-Díaz, Moreno F, Gil C, González Manchón C, Poiras G, López de Munain A, Martínez A, and Mattín Requero A

Grupo CIBERER: U734 Fisiopatología de trastornos hemostáticos; Bases celulares y moleculares de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, Madrid
Otros grupos: de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)

Mutations in the progranulin gene (GRN) are the most common cause of frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions (FTLD-TDP), but little is known about the relationship between TDP-43 inclusions and neuronal loss in FTLD-TDP and other TDP-43 proteinopathies. One of the principal hallmarks of TDP-43 inclusions is the hyperphosphorylation of the protein at Serine 409/410. Casein kinase-1d (CK-1d) was the first enzyme reported to phosphorylate TDP-43 directly. The goal of this work has been to elucidate the effects of CK-1d inhibitors on viability of lymphoblasts from FTLD-TDP patients carriers of the c.709-1G>A GRN mutation. Work in our laboratory revealed the presence of CDK6/pRb-dependent cell cycle alterations, and cytosolic accumulation of TDP-43 in these progranulin deficient cells. We investigated the effects of two brain penetrant CK-1d inhibitors, N-(benzothiazolyl)-2-phenyl-acetamides derivatives (IGS-2.7 and IGS-3.27) designed and synthesized in our laboratory. Here we report that both compounds normalized the proliferative activity of PGRN-deficient lymphoblasts by preventing the phosphorylation of TDP-43, its nucleo-cyto-



Certificado otorgado a:

Francisco García García

**por su participación como ponente en el congreso,
celebrado los días 25 y 26 de febrero de 2016 en la
Facultat de Medicina i Odontologia, con la
comunicación titulada "BIER: Plataforma de
Bioinformática para las Enfermedades Raras".**

Fdo. Federico Pallardó Calatayud



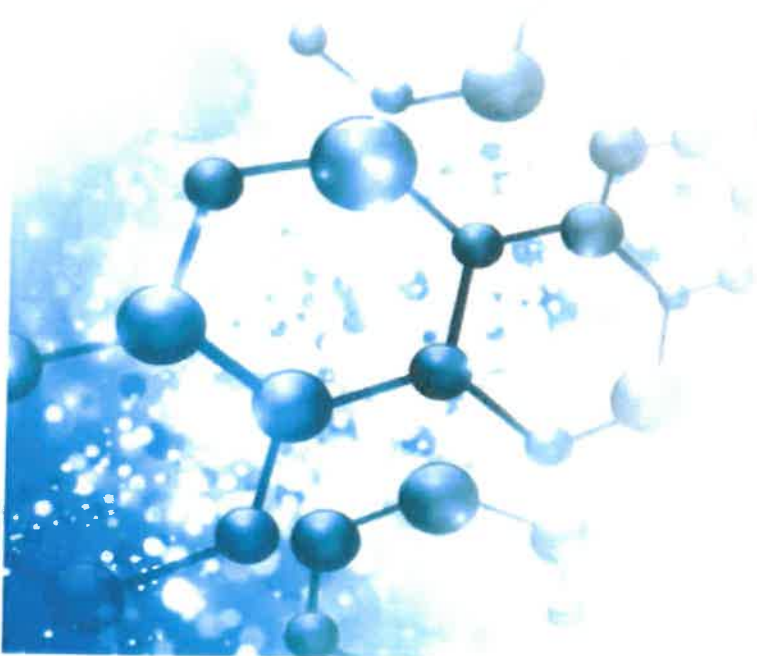
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

IBI2016

XIII Symposium on Bioinformatics

May, 10th -13th 2016

Valencia - Spain



Main sponsor: **FUJITSU** **intel**

Sponsors:



Affiliated Conference:



Collaborators:



Functional Meta-Analysis for Genomic Studies

Francisco García-García¹, Iván Ansari Toledano², Cristina Escribano¹, Joaquín Dopazo³, and David Montaner⁴

¹*Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia, Spain*

²*Departamento de Informática, ETSE, Universidad de Valencia, Valencia, Spain*

³*Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER). Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, Spain.*

⁴*Genomics England, London, United Kingdom.*

Introduction. Computational methods play a key role in the resolution of clinical and biological problems. Generation of large amounts of data from high-throughput technologies and increasing information accessible in biological databases has boosted the demand for new methodologies able to link both. Functional enrichment analysis of genomic data provides outcomes that are nowadays an integral part of the results of the experiment. However, the small sample size of most of the experiments and their connection to a specific scenario, represent limiting factors when evaluating such studies. Therefore, to improve the integration of various experiments in the functional context and provide clarity in the interpretation, we present a meta-analysis method to detect functional results of global interest, reducing experiment-specific context effects.

Data. We used two different genomic datasets to evaluate this methodology. From Gene Expression Omnibus (GEO) we selected 26 microarrays studies related to psoriasis and dermatitis. In the initial screening, a case-control experimental design for human was required, where cases showed skin lesion and controls were free of injury. On other hand, we downloaded a second dataset with 20 microRNA data from The Cancer Genome Atlas project, which contain both tumoral and healthy samples.

Methods. After preprocessing these data, differential expression analysis from Babelomics [1] and enrichment analysis using logistic models [2][3] were carried out for each study. Biological information from Reactome, KEGG pathways and Gene Ontology databases was used. Odds ratios for each functional term were combined to detect a global association between experimental groups and studies. Variability for each study was estimated from several methods for fixed and random effects (DerSimonian-Laird, Hedges, Hunter-Schmidt, Sidik-Jonkman, ...)

PanelMaps: a web tool for detection and visualization of altered regions for targeted sequencing

José M. Juanes¹, Francisco García-García², Joaquín Dopazo³, and Vicente Arnau¹

¹*Departamento de Informática, ETSE, Universidad de Valencia, Valencia, Spain*

²*Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF), Valencia Spain*

³*Computational Genomics Department, Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), Ciber de Enfermedades Raras (CIBERER). Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, Spain*

Introduction. Gene panel sequencing allow us to detect variants associated with different diseases. Sometimes, the possible cause of the disease is not due to variations in SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) or INDELS (small insertions-deletions) and can be motivated by the presence of a larger variation: deletion or insertion.

The aim of this work is the design and development of a web tool for detection and visualization of altered regions from targeted sequencing data. How does PanelMaps work?

Inputs. One or several BAM files (one file for each individual) and a BED file including all regions for gene panel. After loading data, the coverage of each sample is calculated and these values are normalized between all samples considering the total number of reads of each sample.

Methods. The tool includes two modules: visualization of genes or regions from coverage data and a module analysis to detect regions of interest. for detection of altered regions, PanelMaps uses a control sample selected by the user or combines all samples to get a common reference. Users can also specify comparisons between subgroups of samples of interest. The analysis incorporates a sliding window algorithm with various parameters adjustable by the user and related to the precision and characteristics of the region to be detected.

Outputs. PanelMaps shows a graphical description of coverage levels for genes and samples to confirm that all regions are covered. This web tool visualizes all regions included in the panel and shows a selection of altered regions between samples.

Conclusions. Panelmaps is a useful tool for detection and visualization regions of genes altered in panels that improves the knowledge of the genetic basis of diseases and produces useful information for diagnosis in clinical contexts.

This web tool is an alternative to the use of molecular biology techniques such as MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), which are very costly and sometimes have some technical problems such as failure to detect variants or micro-deletions in positions where primers are incorporated.

Spanish Population-Specific Differences in Disease-Related Genetic Variation

Alicia Amadoz¹, Marta Bleda¹, Luz Garcia-Alonso¹, Alejandro Alemán¹, Francisco García-García¹, Juan A. Rodríguez², Josephine T. Daub², Gerard Murtañé², Antonio Rueda³, Alicia Vela-Boza³, Francisco J. López-Domingo³, Javier P. Florido³, Pablo Arce³, Arcadi Navarro², Salud Borrego⁴, Javier Santoyo-López⁵, Guillermo Antifólo³, and Joaquín Dopazo¹

¹*Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Spain*

²*Universitat Pompeu Fabra. Spain*

³*Genomics and Bioinformatics Platform of Andalusia (GBPA). Spain*

⁴*Universidad de Sevilla. Spain*

⁵*University of Edinburgh. United Kingdom*

Recent results from large-scale genomic projects suggest that allele frequencies, which are highly relevant for medical purposes, differ considerably across different populations. The need for a detailed catalog of local variability motivated the whole-exome sequencing of 267 unrelated individuals [1], representative of the healthy Spanish population. Like in other studies, a considerable number of rare variants were found (almost one-third of the described variants). There were also relevant differences in allelic frequencies in polymorphic variants, including ~10,000 polymorphisms private to the Spanish population. The allelic frequencies of variants conferring susceptibility to complex diseases (including cancer, schizophrenia, Alzheimer disease, type 2 diabetes, and other pathologies) were overall similar to those of other populations. However, the trend is the opposite for variants linked to Mendelian and rare diseases (including several retinal degenerative dystrophies and cardiomyopathies) that show marked frequency differences between populations. This observation agrees with the fact that, while high-frequency variants and variants underlying complex diseases tend to be shared across populations [2], low-frequency alleles tend to be private [3]. Moreover, we observed a total of 121 variants affecting the binding sites of different drugs, suggesting an important role for local variability in population-specific drug resistances or adverse effects. In addition, our findings highlight the relevance of local variability to distinguish real disease associations from population-specific polymorphisms [1]. We have made available the Spanish population variant server that contains population frequency information for the complete list of 199,669 variant positions we found in the 267 healthy individuals (<http://csvs.babelomics.org/>).

[1] Dopazo et al. *Molecular Biology and Evolution* In press (2016)

doi:10.1093/molbev/msw005

[2] Marigorta et al. *PLoS Genetics* 9(6) (2013) e1003566.

doi:10.1371/journal.pgen.1003566

[3] Casals et al. *PLoS Genetics* 9(9) (2013) e1003815.

doi:10.1371/journal.pgen.1003815

BiER collaborative projects

Francisco García-García¹, Alejandro Alemán¹, Francisco Salavert Torres¹, Mercedes Medina García¹, Julen Mendieta Esteban², and Joaquin Dopazo¹

¹*Computational Genomics. Príncipe Felipe Research Center. Spain*

²*Departamento de Informática, ETSE, Universidad de Valencia, Valencia, Spain*

BiER (Bioinformatics Platform for Rare Diseases) is a transversal working group whose mission is to provide bioinformatics and technological support to experimental CIBERER units.

During the last years the BiER platform has maintained an intense collaborative relationship with more than 25 CIBERER groups, mainly within the context of intramural sequencing projects, addressing transcriptomic and genomic studies (exomes and panels of genes). BiER has provided advice as well as technological and bioinformatics support in 70 projects of groups belonging to different CIBERER programs: Medical Genetics, Hereditary Metabolic Medicine, Endocrine Medicine, Pathology Neurosensorial, Neuromuscular and Mitochondrial Medicine and Related Syndromes Hereditary Cancer. We have also worked on the development of new methods of transcriptome analysis in the context of signalling pathways, functional meta-analysis and functional enrichment analysis for microRNAs.

We actively participate in collaboration intra-groups receiving more than 50 researchers in our unit and organizing the training activity "NGS course: from reads to candidate genes" which has been held during the last 4 years with an average of 25 attendants from different groups CIBERER per edition.

BiER has provided support and development of new versions of web tools for processing and analysis of genomic data: Babelomics (<http://www.babelomics.org/>) BiERapp (<http://bierapp.babelomics.org/>), TEAM (<http://team.babelomics.org/>), CIBERER Spanish Variant Server (<http://csvs.babelomics.org/>), among others.

The results of these analysis and bioinformatics developments have contributed to the discovery of 13 new disease genes in which 27 new mutations were identified and the identification of 36 new causal mutations in known disease genes, and also generated 56 collaborative scientific publications in the last three years (<http://bioinfo.cipf.es/publications>) [1] [2] [3].

[1] Global Transcriptome Analysis of Primary Cerebrocortical Cells: Identification of Genes Regulated by Triiodothyronine in Specific Cell Types. Gil-Ibañez P et al. Cereb. Cortex. 2015.

Web tools for the analysis of genomic data and the discovery new disease genes.

Alejandro Alemán¹, Fransico Salavert-Torres¹, Mercedes Medina¹, Francisco García-García¹, Jose Carbonell¹, Marta Hidalgo¹, Alicia Amadoz¹, Cankut Çubuk¹, Asunción Gallego¹, and Joaquín Dopazo¹

¹Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Spain

The continuously increasing data production capability of sequencing technologies has shifted the bottleneck of the discovery process from the production to the data analysis phase. Our contribution to bridge the gap between genomic data production and its biological interpretation consists on the generation of a set of web-based tools used in different large-scale projects (MGP, CIBERER etc.). These include tools for gene prioritization, as BiERapp [1] (<http://bierapp.babelomics.org/>), which only during the last year was used for the analysis of more than 1000 exomes of patients of more than 70 different inherited pathologies, or TEAM [2] (<http://team.babelomics.org/>), designed for the efficient management of NGS targeted sequencing data for diagnostic. The CIBERER Spanish Variant Server (<http://csvs.babelomics.org>) is a public resource that provides information about the variability of the Spanish. We are in our fifth version of Babelomics [3] (<http://babelomics.org>), a general purpose platform for the analysis of Transcriptomics, Proteomics and Genomics data with advanced functional profiling, with more than 2000 registered users and about 2000 analysis carried out per month. and we are proud to present our new generation of precision medicine web tools that allow exploring disease mechanisms in the context of signalling pathways, hiPathia (<http://hipathia.babelomics.org/>), and the PathAct (<http://pathact.babelomics.org/>), an interactive framework to study of the consequences that KOs or over-expressions. More than 40,000 analyses were carried out in our tools during 2015.

[1] Alemán et al. Nucleic acids research, (2014), p. gku407.

[2] Alemán et al. Nucleic acids research, (2014), vol. 42, no W1, p. W83-W87.

[3] Alonso et al. Nucleic acids research, (2015), vol. 43, no W1, p. W117-W121.

Joint Poster Session
ISBRA/ESBRA und Deutscher Suchtkongress

Voluntary physical exercise can block ethanol-induced conditioned place preference in mice: the role of transcriptional factor creb and deacetylase isozymes SIRT-1 and SIRT-2 in specific brain tissues

Contó. MB, D' Almeida, V, Camarini, R

1_51

Identification of an inhibitory alcohol binding site in GABAA RHO1

J. R. Trudell; C. M. Borghese; C. I. Ruiz; U. S. Lee; M. A. Cullins; E. J. Bertaccini; R. A. Harris

1_52

Gut-brain axis: involvement of gastrointestinal hormones in alcohol use disorder

Vallöf D, Engel JA, Jerlhag E

1_53

GABAB receptor regulation of glutamate release, spatial learning, and alcohol drinking in the prefrontal cortex of adolescent and adult C57Bl/6J mice

Roberto I. Melendez and Lemuel M. Melecio

1_54

Gender differences in the inflammatory cytokine and chemokine profiles induced by binge ethanol drinking in adolescence

Montesinos J, Pascual M, Marcos M, García-García F, Torres JL, Costa-Alba P, Laso FJ, Guerri C

1_55

SIAH1 mediates ethanol-induced apoptosis in neural crest cells by CBP/p300-mediated acetylation of P53

Yuan FQ, Liu J, and Chen S-Y

1_56

P2X7 receptor antagonism inhibits inflammatory response in brain induced by exposure to combined ethanol and high-fat diet

Asatryan L, Freire D, Lazaro RG, Tsukamoto H and Davies DL

1_57

Ethanol-produced biochemical and morphological changes in the rat brain are antagonized by thyrotropin-releasing hormone and its synthetic pentapeptide analog

Pronko PS, Satanovskaya VI, Khomich TI, Zimatkin SM, Kandyba NI, Golubovich VP, Martinovich VP, Polikarpova VI

Clinical CNS – Treatment – Translation – Neuroimaging
Sunday, September 4; 12.30 - 14.15

2_41

Neurocognition and inhibitory control in polysubstance users: comparison with alcohol-only users and changes with abstinence

Schmidt TP, Pennington DL, Cardoos SL, Durazzo TC, Meyerhoff DJ



X JORNADAS NACIONALES DE DOCUMENTACIÓN MÉDICA
GRANADA, 13 - 14 JUNIO 2002

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

La Comunicación:

“Implantación del sistema de información del área quirúrgica y su integración en la gestión básica de pacientes”

Autores:

Romero Serrano, R.C.; Palau Muñoz P.; Ruiz Mañes I.; Gómez Lajara F.; García García F.

ha sido presentada en las X Jornadas Nacionales de Documentación Médica celebradas en Granada los días 13 y 14 de Junio 2002.

Alfonso Martínez Reina
Vicepresidente del Comité Científico



Certificado de Participación.

Certifico que:

Fernando Gómez Pajares, Ferran Ballester Díez, Loreto Suay Llopis, Luis Caballero Gómez, Francisco García, Begonia Tortajada

han presentado la Comunicación titulada

*Descripción de las principales especies de polen y de las esporas
Alternaria detectadas en Valencia entre 1996 y 1999*

en el VII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, organizado por la Sociedad Española de Sanidad Ambiental y la Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León, celebrado en Salamanca del 18 al 20 de Junio del 2003.

Y para que conste firmo el presente certificado en Salamanca a 18 de Junio del 2003.

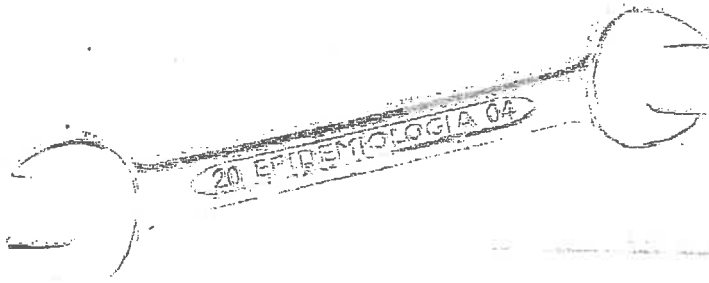
D. Francisco Vargas Marcos
Presidente del Comité Científico

D. Eduardo de la Peña de Torres
Secretario del Comité Científico

Secretaría Técnica:

TILESA OPC, S.L. - Londres, 17 - 28028 Madrid

Tel. 91 3612600 - Fax. 91 3559208 - Email: sesa@tilesa.es - <http://www.sanidadambiental.com>



En la XXII Reunión Científica Anual de la Sociedad Española de Epidemiología celebrada en Cáceres durante los días 27 al 29 de octubre de 2004, se ha presentado la siguiente **comunicación en cartel**:


Título:

IMPUTACIÓN DE VALORES PERDIDOS EN SERIES DE VARIABLES METEOROLÓGICAS.

Autores:

García García, Francisco; Iñiguez Hernández, Carmen; Ballester Díez, Ferrán.

Y, para que conste a los efectos oportunos, extendemos el presente en Cáceres, a 29 de octubre de 2004.


Pedro García Ramos
Presidente del Comité Organizador



Epidemiología
Sociedad Española de Epidemiología
Cáceres, 27 al 29 de octubre de 2004


Soledad Márquez Calderón
Presidenta del Comité Científico



C/ Londres, 17 - 28028 MADRID
Tel.: 913 612 600 / Fax: 913 559 208
e-mail: sesa@tilea.es
www.sanidadambiental.com

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SANIDAD AMBIENTAL

10283 / P-40

Certificado de Participación

Certifico que:

A Esplugues Cebrián, F García García, M Andreu Martín, R Fernández Patier,
T Bomboi, P Rodríguez Fernández

han presentado la Comunicación titulada

NIVELES PERSONALES DE EXPOSICIÓN A BENCENO Y PATRON DE TIEMPO ACTIVIDAD EN EL ESTUDIO INMA-VALENCIA

en el VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, organizado por la Sociedad Española de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo del 15 al 17 de Junio del 2005.

Y para que conste firmo el presente certificado en Toledo a 17 de Junio del 2005.

Dña. Berta Hernández Fierro
Presidenta del Comité Científico

D. Eduardo de la Peña de Torres
Secretario del Comité Científico

SESA

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SANIDAD AMBIENTAL

10188 / O-36

Certificado de Participación

Certifico que:

Elena Romero Aliaga, Ana Esplugues Cebrián, Francisco García García,
Daniel Carrizo, Cristina Villanueva, Ferran Ballester Díez

han presentado la Comunicación titulada

EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN A SUBPRODUCTOS DE LA CLORACIÓN DEL AGUA POTABLE: ESTUDIO PILOTO INMA- VALENCIA

en el VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, organizado por la Sociedad Española de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo del 15 al 17 de Junio del 2005.

Y para que conste firmo el presente certificado en Toledo a 17 de Junio del 2005.



Dña. Berta Hernández Fierro
Presidenta del Comité Científico



D. Eduardo de la Peña de Torres
Secretario del Comité Científico



C/ Londres, 17 - 28028 MADRID
Tel.: 913 612 600 / Fax: 913 559 208
e-mail: sesa@tilea.es
www.sanidadambiental.com

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE SANIDAD AMBIENTAL

10284 / P-41

Certificado de Participación

Certifico que:

P GARCÍA GARCÍA, A ESPLUGUES CEBRIÁN, R FERNÁNDEZ PATIER,
M ANDREU MARTÍN, A AGUIRRE, F BALLESTER

han presentado la Comunicación titulada

Exposición a NO2 durante el embarazo y actividades en la casa

en el VIII Congreso Nacional de Sanidad Ambiental, organizado por la Sociedad Española de Sanidad Ambiental, celebrado en Toledo del 15 al 17 de Junio del 2005.

Y para que conste firmo el presente certificado en Toledo a 17 de Junio del 2005.

Dña. Berta Hernández Fierro
Presidenta del Comité Científico

D. Eduardo de la Peña de Torres
Secretario del Comité Científico

CERTIFICADO



El Comité Científico de la XXIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología

Hace constar que la comunicación

PERCEPCION DE PROBLEMAS SOBRE EL MEDIO AMBIENTE Y SU EFECTO NEGATIVO PARA LA SALUD SEGUN LAS EMBARAZADAS DEL PROYECTO INMA-VALENCIA

de la que son autores

A Esplugues; F Garcia Garcia ; M Andreu Martin; P Rodriguez; AM Garcia Garcia ; JA Ortega; A Marco; M Rebagliato; F Ballester

ha sido presentada en la XXIII Reunión Científica de la SEE.

Ana Ma García
Presidenta Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, 20 de noviembre de 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



Esc. 2. 2. 2005

OSCSP
Sociedad Científica de Sanidad

Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad

GOBIERNO DE CANARIAS
CONSEJERÍA DE SANIDAD

Esc. 2. 2. 2005

CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

La XXIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología
concede el presente Certificado por la

PRESENTACIÓN DE LA COMUNICACIÓN ORAL

**HÁBITO TABAQUICO DURANTE EL EMBARAZO EN MUJERES DE LA COHORTE
INMA VALENCIA**

a FRANCISCO GARCÍA GARCÍA

Ana Mª García

Presidenta Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005

ESPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



Boletín nº 1 del 5
de noviembre de 2005

OSCSP
Sociedad Canaria de Salud Pública

Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad

SERVICIO
CANARIO DE LA SALUD

Actualización
Actualizado 6 de 2005
Política de Congresos de Canarias
Las Palmas de Gran Canaria
Islas Canarias

CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

El Comité Científico de la XXIII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología

Hace constar que la comunicación

HABITO TABAQUICO DURANTE EL EMBARAZO EN MUJERES DE LA COHORTE INMA VALENCIA

de la que son autores

**F García García; F Ballester; F Gómez; A Esplugues; R Ramón; M Rebagliato;
ML Estarlich; MP Rodríguez; M Monzones**

ha sido presentada en la XXIII Reunión Científica de la SEE.

Ana Ma García
Presidenta Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005



ESPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias

143437 45332

Del 1 al 5
de noviembre de 2005



Sociedad Canaria de Salud Pública

Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad



Acreditado
por el
Ministerio de Sanidad y Consumo
Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias

CERTIFICADO



**El XI Congreso Nacional de La Sociedad Española de Salud Pública
y Administración Sanitaria concede el presente Certificado por la**

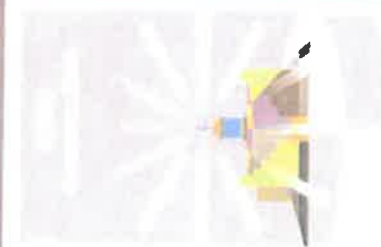
PRESENTACIÓN DE LA COMUNICACIÓN ORAL

**EXPOSICIONES LABORALES CON RIESGO REPRODUCTIVO EN UNA COHORTE DE
MUJERES TRABAJADORAS EMBARAZADAS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA**

MC González-Galarzo; AM García; F Ballerter; F García García; ML Estarlich; A Esplugues; M Andreu; S Llop

José Ramón Repullo Labrador
Presidente Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005



*Del 1 al 5
de noviembre de 2005*



**Auditorio
Alfredo Kraus**
Palacio de Congresos de Canarias
Las Palmas de Gran Canaria
Islas Canarias

ESPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



CERTIFICADO

SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA



EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXIII REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Hace constar que la comunicación

CARACTERÍSTICAS LABORALES EN UNA COHORTE DE MUJERES EMBARAZADAS EN LA COMUNIDAD VALENCIANA

de la que son autores

**F García García; AM García; MC González-Galarzo; ML Estarlich; F Ballester; E
Romero; C Iñiguez; A Urgal**

ha sido presentada en la XXIII Reunión Científica de la SEE.

Ana Ma García
Presidenta Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005

ESIPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



Prof. F. García G.
de reconocido interés por el SEE

OSOSP
Sociedad Canaria de Sanidad

Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad

MINISTERIO
DE SANIDAD Y CONSUMO

Asociación Científica
de Epidemiología y Salud
Pública de Canarias
Asociación de Epidemiología y Salud
Pública de Canarias

Con reso
conj unto
de epi emiología
y bi metría

GUDO 3

III Jornadas Científicas de las Sociedades
Españolas de Epidemiología y Biometría

Valencia, 22 y 23 de Junio de 2006


CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

Valencia, a 23 de junio de 2006

Este diploma certifica que la comunicación "*Diferencias en mortalidad en las comarcas de Catalunya durante el período 1999-2004*"

de los autores F. García García, A. Puigdefàbregas Serra, A. Freitas Ramírez, M. Torné Farré y R. Gispert Magarolas

ha sido presentada en las III Jornadas Científicas de las Sociedades Españolas de Epidemiología y de Biometría, que se han celebrado en Valencia los días 22 y 23 de junio de 2006.



Antonio López Quílez
En nombre del Comité Organizador

Epidemiology:

November 2006 - Volume 17 - Issue 6 - p S106

ISEE/ISEA 2006 Conference Abstracts Supplement: Session Abstracts: Abstracts

Health Impact Assessment of PM₁₀ Air Pollution on Postneonatal Mortality in 31 European Cities

Cambra, K*; **Alonso, E***; **Medina, S†**; **Letertre, A†**; **Cassadou, S†**;
Pascal, L†; **Frank, F†**; **Dequijano, E Diaz‡**; **Valero, N‡**; **Knudsen, L§**;
Lopez-Carrasco, L||; **Schuemann, M¶**; **Atkinson, R#**; **Garcia, F****;
Moshammer, H††; **Toro, S‡‡**



Author Information

*Department of Health, Basque Government, Vitoria-Gasteiz, Spain; †InVS, Institute for Public Health Surveillance, Saint Maurice-Cedex, France; ‡Public Health Agency of Barcelona, Barcelona, Spain; §University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ||Regional Ministry of Health, Madrid, Spain; ¶Department of Health and Science, Hamburg, Germany; #St. George's Hospital Medical School, London, UK; **Valencia School of Public Health Studies, Valencia, Spain; ††Institute of Environmental Health, University of Vienna, Vienna, Austria; and ‡‡Andalusian School of Public Health, Granada, Spain

SM4-PD-07

Introduction:

Health consequences of air pollution (AP) exposure are not equally spread among the population, and some groups, like children, may be at particular risk. Here we present the results of the health impact assessment (HIA) of suspended particles of less than 10 µm (PM₁₀) on postneonatal mortality, carried out within the Environment and Health Information System (ENHIS) programme in 31 cities of the Aphis network.

Methods:

Exposure-Response Functions for HIA were selected according to the following criterion: 1) summary estimates from meta-analysis or original studies involving large populations; and 2) outcomes for which the overall evidence of a causal contribution of air pollution is high. The selected RR for 10 µg/m³ increase of PM₁₀ were 1.048 for total and 1.216 for respiratory postneonatal mortality (Lacasaña, 2005) and 1.12 for Postneonatal Sudden Infant Death Syndrome (PSIDS) (Woodruff, 1997).

We used PM₁₀ data from 2001 or 2002. Three scenarios based on the annual mean of PM₁₀

CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXIV REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Hace constar que la comunicación

“COMPARACIÓN DE LA CAUSA BÁSICA DE DEFUNCIÓN ASIGNADA POR EL SISTEMA
EUROPEO IRIS Y EL SISTEMA ESPAÑOL”

de la que son autores

A Puigdefábregas Serra, J Carrillo Prieto, F García García, C García Senchermés, R López Zazo, G
Pavillon, LA Johansson, y Grupo de trabajo para la codificación automática de causas de muerte.

ha sido presentada durante la citada Reunión como Comunicación Oral.

Carmen Navarro
Presidenta del Comité Científico

Logroño, a 6 de octubre de 2006

Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Salud del Gobierno de la Rioja

CERTIFICADO

El XI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria concede el presente Certificado por la

PRESENTACIÓN DE LA COMUNICACIÓN ORAL

EXPOSICION PASIVA AL HUMO DEL TABACO EN MUJERES EMBARAZADAS: ¿HAN CAMBIADO LAS COSAS EN 15 AÑOS?

M Rebagliato; F García; E Crehuá; F Ballester; A Esplugues; M. Estartlich; R Ramón; S Pérez; J Vioque


José Ramón Repullo Labrador
Presidente Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005



Gobierno de Canarias
Consejería de Sanidad



Asociación Española de Sanidad Pública y Administración Sanitaria
SESPAS

ESPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXIII REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Hace constar que la comunicación

EVALUACION DE LA EXPOSICION A SUBPRODUCTOS DE LA CLORACION EN EL EMBARAZO: RESULTADOS INMA-VALENCIA

de la que son autores

**E Romero Aliaga; A Esplugues; CM Villanueva; F García; ML Estarlich; M Garí; A
Cases; M Monzonís; F Ballester**

ha sido presentada en la XXIII Reunión Científica de la SEE.

Ana Mª García
Presidenta Comité Científico

Las Palmas de Gran Canaria, a 5 de noviembre de 2005

ESPAS Canarias 2005

Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias



Act II ed 5
de noviembre de 2005

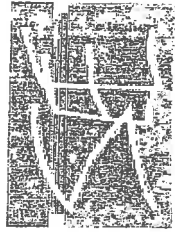


Gobierno
de Canarias
Consejería de Sanidad

COMITÉ CIENTÍFICO

Actuación
Alto Interés Sanitario
Patrocinado y Reconocido como actividad científica de Alto Interés Sanitario
por el Ministerio de Sanidad y Consumo (ORDEN SCO/871/2005, de 21 de marzo)
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Sanidad del Gobierno de Canarias

CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXIV REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Hace constar que la comunicación

**“DIFERENCIAS EN MORTALIDAD POR ACCIDENTES DE TRÁNSITO, ENTRE LAS
COMARCAS DE CATALUÑA DURANTE EL PERÍODO 1985-2004”**

de la que son autores

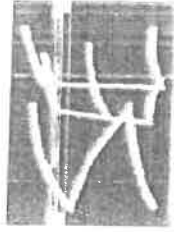
F. García García, A. Puigdefabregas, R. Gispert.

ha sido presentada durante la citada Reunión' como Cartel con defensa.

Carmen Navarro
Presidenta del Comité Científico

Logroño, a 6 de octubre de 2006
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Salud del Gobierno de la Rioja

CERTIFICADO



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXIV REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA

Hace constar que la comunicación

“Mortalidad por accidentes de tráfico, Catalunya 1999-2004”

de la que son autores

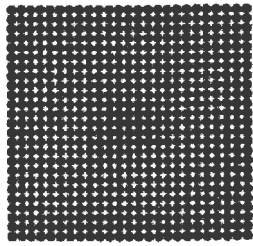
N Jareño Morera, F García García, A Freitas Ramírez, P Molina Puyo, A Puigdefàbregas Serra, R
Gispert Magaroles

ha sido presentada durante la citada Reunión como Cartel con defensa.

Carmen Navarro

Carmen Navarro
Presidenta del Comité Científico

Logroño, a 6 de octubre de 2006
Reconocido de Interés Sanitario por la Consejería de Salud del Gobierno de la Rioja



XXV REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE EPIDEMIOLOGÍA

'DELAINFECCIÓNALAGENÉTICA'

16-17-18-19 DE OCTUBRE 2007
PALACIO DE CONGRESOS. CÓRDOBA



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
EPIDEMIOLOGÍA

CERTIFICADO

**EL COMITÉ CIENTÍFICO DE LA XXV REUNIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE EPIDEMIOLOGÍA**

Hace constar que la comunicación

**PATRÓN DIFERENCIAL DE MORTALIDAD OCURRIDA FUERA DE LA COMUNIDAD
AUTÓNOMA DE RESIDENCIA. CATALUNYA, 1986-2003**

De la que son autores

**A PUIGDEFÀBREGAS SERRA; F GARCÍA GARCÍA; R GISPERT MAGAROLAS; G RIBAS
SERRA; J DOMÈNECH DOMÈNECH; P MOLINA PUYO**

Ha sido presentada durante la citada reunión como comunicación oral.

D^a. Ana Gandarillas Grande
Presidenta del Comité Científico
Córdoba, a 19 de octubre de 2007

ARTÍCULO 10.º

92-16-07



Don / Doña

F García García, A Puigdefàbregas Serra, G Ribas Serra, R Gispert Magarolas

han presentado en el **XII Congreso SESPAS**: "Efectividad de las intervenciones sobre la salud de la población", celebrado en Barcelona del 20 al 22 de junio de 2007, la comunicación titulada:

INDICADORES DE MORTALIDAD INFANTIL SEGÚN NACIONALIDAD DE LA MADRE. CATALUÑA, 1999-2005

Emilia Sánchez
Presidenta del Comité Organizador

Lucía Artazcoz
Presidenta del Comité Científico

B.2. La dirección de tesis doctorales o de maestría, así como de tesinas.

B.2.1. Dirección de tesis doctorales:

1. **Sandra Alandes Esteve.**

Título: "Aplicación de la genómica para una medicina de precisión en distrofias hereditarias de la retina: el síndrome de Usher".

Periodo de realización: 2017- 2019. Universitat de València.

2. **Alejandro Alemán Ramos.**

Título: "Herramientas bioinformáticas para priorización y diagnóstico en el contexto de las enfermedades raras".

Periodo de realización: 2018- 2020. Universitat de València.

B.2.2. Dirección de trabajos de fin de máster:

1. **Alicia Guilló.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2016- 2017.

Título del proyecto: "Metaanálisis funcional de estudios de cáncer colorrectal".

Calificación: sobresaliente 9.

2. **Ayelén I. Rojas Benedicto.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2016- 2017.

Título del proyecto: "Estudio de la variabilidad genética española".

Calificación: sobresaliente 9.5.

3. **Antonio M. Trassierra Fresco.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2016- 2017.

Título del proyecto: "Evaluación del impacto funcional en estudios de metilación".

Calificación: sobresaliente 9.8.

4. **Sandra Alandes.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad Politécnica. Máster en Biotecnología Biomédica.

Periodo de realización: 2016- 2017.

Título del proyecto: "Detección de nuevas mutaciones en estudios familiares de enfermedades raras mediante métodos de análisis de interacciones proteína-proteína".

Calificación: sobresaliente 9.

5. **Ana Sánchez Monteagudo.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática / Laboratorio de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares y Neurodegenerativas. CIPF (Investigadora: Carmen Espinós).

Periodo de realización: 2015 - 2016.

Título del proyecto: "Análisis de exomas para el diagnóstico de neuropatías periféricas hereditarias".

Calificación: sobresaliente 10.

6. **José Francisco Catalá Senent.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Diferencias de género en enfermedades hepáticas mediante abordajes ómicos".

7. **Irene Pérez Díez.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Diferencias de género en cáncer de pulmón, mediante enfoques ómicos".

8. **Franc Casanova Ferrer.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Diferencias de género en el efecto de alcohol en el desarrollo, mediante abordajes ómicos."

9. **Pablo M. Malmierca Merlo.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Desarrollo de una herramienta web para la integración y caracterización funcional de estudios ómicos con técnicas de metaanálisis".

10. **Raúl Pérez Moraga.**

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Estudio de las alteraciones en la Conectividad Funcional Cerebral en Esquizofrenia a partir del análisis de imagen por Resonancia Magnética Funcional".

11. Adolfo López Cerdán.

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Radiomics: nuevos abordajes en Biomedicina combinando imagen biomédica e información ómica".

12. Rubén Grillo Risco.

Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática.

Periodo de realización: 2018-2019.

Título del proyecto: "Caracterización funcional del cáncer colorrectal en estudios transcriptómicos con datos de microRNA y mRNA".

JUAN BAUTISTA EJEA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha tutelado los siguientes Trabajos
Fin de Máster, como co-director;

1. Análisis de exomas para el diagnóstico de neuropatías. Ana Sánchez Monteagudo.
Curso 21015-2016. Máster Bioinformática

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en
Burjassot, 10 de noviembre de 2016.

The image shows a handwritten signature in black ink, which appears to be 'J. B. E. M.', written over a circular official stamp. The stamp is faint and contains text around its perimeter, likely identifying the official as the Secretary of the Technical School of Engineering of the University of Valencia.

**JUAN BAUTISTA EJEA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)**

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha tutelado los siguientes Trabajos Fin de Máster, como co-director;

1. "Metaanálisis funcional de estudios de cáncer colorrectal". Alicia Guilló Recuerda. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9. Máster en Bioinformática.
2. "Caracterización funcional de estudios de metilación en cáncer de mama". Antonio Trasierras Fresco. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9,8. Máster en Bioinformática.
3. "Integración de datos transcriptómicos y metabolómicos en estudios oncológicos". Ayelén I. Rojas Benedicto. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9,5. Máster en Bioinformática.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 16 de enero de 2018.



JUAN BAUTISTA EJEJA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha realizado las siguientes conferencias:

Curso 2017-18

- "Introducción a la programación orientada a objetos en entornos estadísticos". 17 de octubre 2017.
- "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 24 de octubre de 2017.
- "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 7 de noviembre de 2017.
- "Estructuras de programación en entornos estadísticos". 21 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 28 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 12 de diciembre de 2017.
- "Métodos de clasificación en programación estadística". 9 de diciembre de 2017.

Curso 2016-2017

- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 22 de noviembre de 2016.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 20 de diciembre de 2016.
- "Principales elementos de programación en software estadísticos". 10 de enero de 2017
- "Representación gráfica de resultados procedentes de análisis de datos ómicos". 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 16 de enero de 2018.




ISMAEL MINGARRO MUÑOZ, SECRETARIO DE LA ESCUELA DE DOCTORADO
DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

CERTIFICA QUE:

D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA con DNI 52704795L

Dirige en esta Universidad el proyecto de tesis doctoral titulado “Herramientas bioinformáticas para priorización y diagnóstico en el contexto de las enfermedades raras” del doctorando **D. Alejandro Alemán Ramos**, dentro del programa de doctorado regulado por el RD 99/2011 “Tecnologías de la Información, Comunicación y Computación”.

Y para que conste y tenga los efectos previstos en la legislación vigente, a petición de la persona interesada, expido este certificado, en Valencia a 01 de junio de 2018.

Secretario

Ismael Mingarro



ISMAEL MINGARRO MUÑOZ, SECRETARIO DE LA ESCUELA DE DOCTORADO
DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

CERTIFICA QUE:

D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA con DNI 52704795L

Codirige junto al doctor D. Jose Maria Millán Salvador y la doctora D^a Gema García García en esta Universidad el proyecto de tesis doctoral titulado “Aplicación de la genómica para una medicina de precisión en distrofías hereditarias de la retina: Síndrome de Usher” de la doctoranda D^{ña}. Sandra Alandes Esteve, dentro del programa de doctorado regulado por el RD 99/2011 “Biomedicina y Biotecnología”.

Y para que conste y tenga los efectos previstos en la legislación vigente, a petición de la persona interesada, expido este certificado, en Valencia a 17 de diciembre de 2018.

Secretario



Ismael Mingarro

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha desarrollado una línea de investigación en metodología de análisis de datos ómicos y su integración, basado en técnicas de metaanálisis a nivel de función, **siendo el responsable científico del grupo** formado por seis estudiantes cuyo trabajo de finalización de máster, integraron cada uno de los elementos que conforman este nuevo desarrollo metodológico.

A continuación se detallan **las tesis de maestría dirigidas por Francisco García García**:

1. Alicia Guilló. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática. Periodo de realización: 2016- 2017. Título del proyecto: "Metaanálisis funcional de estudios de cáncer colorrectal".
2. Victor Domenech. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática. Periodo de realización: 2016- 2017. Título del proyecto: "Integración de datos de expresión génica y microRNA".
3. Ayelén I. Rojas Benedicto. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática. Periodo de realización: 2016- 2017. Título del proyecto: "Estudio de la variabilidad genética española".
4. Antonio M. Trassierra Fresco. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática. Periodo de realización: 2016- 2017. Título del proyecto: "Evaluación del impacto funcional en estudios de metilación".

5. Sandra Alandes. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad Politécnica. Máster en Biotecnología Biomédica. Periodo de realización: 2016-2017. Título del proyecto: "Detección de nuevas mutaciones en estudios familiares de enfermedades raras mediante métodos de análisis de interacciones proteína-proteína".

6. Ana Sánchez Monteagudo. Centro colaborador y nombre del máster: Universidad de Valencia. Máster Bioinformática / Laboratorio de Genética y Genómica de Enfermedades Neuromusculares y Neurodegenerativas. CIPF (Investigadora: Carmen Espinós). Periodo de realización: 2015 - 2016. Título del proyecto: "Análisis de exomas para el diagnóstico de neuropatías periféricas hereditarias".

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.

Dopazo

Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

B.3. La tutoría de becarios del Programa de Formación de Personal Investigador o de otros programas de formación similares

El desarrollo supervisado de las prácticas profesionales de estudiantes y la realización de trabajos de fin de máster o grado universitario constituyen para nuestro departamento, una importante y necesaria interacción entre las personas que están formándose y la realidad laboral.

Supervisión de prácticas de estudiantes:

Máster:

- Alicia Guilló. Máster de Bioinformática, UV.
- Víctor Domenech. Máster de Bioinformática, UV.
- Julen Mendieta. Máster de Bioinformática, UV.
- Iván Ansari. Máster de Bioinformática, UV.
- Almudena Devesa. Máster de Bioinformática, UV.
- Sandra Alandes Esteve. Máster en Biotecnología Biomédica, UPV.
- Ayelén I. Rojas Benedicto. Máster de Bioinformática, UV.
- José Fco. Català Senent. Máster de Bioinformática, UV.
- Irene Pérez Díez. Máster de Bioinformática, UV.
- Franc Casanova Ferrer. Máster de Bioinformática, UV.
- Pablo M. Malmierca Merlo. Máster de Bioinformática, UV.
- Rubén Grillo Risco. Máster de Bioinformática, UV.
- Raúl Pérez Moraga. Máster de Bioinformática, UV.
- Adolfo López Cerdán . Máster de Bioinformática, UV.

Grado / otros:

- Carolina Monzó. Grado Biología. UV.
- Jessica Aguilera Ramos. Grado Biología. Universidad de Granada.
- Paula Navarrete. Grado de Biotecnología, UPV.
- Nicolas Huici. Vienna International School Strasse der Menschenrechte 1. A-1220 Vienna, Austria.

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE PELIPE (CIPF)

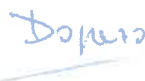
CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutorizado las prácticas profesionales de estudiantes de máster y grado universitario en el marco de los convenios establecidos con diversas instituciones universitarias y el Centro de Investigación Príncipe Felipe.

La supervisión se realizó durante los años 2015 y 2016 para los siguientes estudiantes:

1. Alicia Guilló. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
2. Victor Domenech. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
3. Julen Mendieta. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
4. Iván Ansari. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
5. Carolina Monzó. Grado de Biología, Universitat de València.
6. Almudena Devesa. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
7. Ayelén I. Rojas Benedicto. Máster de Bioinformática, Universitat de València.
8. Sandra Alandes. Máster en Biotecnología Biomédica. Universitat Politècnica de València.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



SERVICIO
INTEGRADO
DE EMPLEO

**EL SERVICIO INTEGRADO DE EMPLEO
DE LA UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA**

HACE CONSTAR

Que D./Dña. García García, Francisco ha actuado como TUTOR en EMPRESA de las prácticas realizadas por estudiantes en Empresas e Instituciones según Convenio de Cooperación Educativa, contribuyendo a la formación integral del alumnado de esta Universidad.

EMPRESA/INSTITUCIÓN: CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRÍNCIPE FELIPE

TITULACIÓN: Máster en Biotecnología Biomédica (E.T.S.I.A.M.N.)

Estudiante	Código	Fecha Inicio	Fecha Fin	Horas
ALANDES ESTEVE, SANDRA	RR38770-1	21/11/2016	23/12/2016	150
ALANDES ESTEVE, SANDRA	RR39420-1	09/01/2017	30/06/2017	900

TOTAL DE PRÁCTICAS TUTELADAS: 2 **TOTAL HORAS TUTELADAS** **1.050**

Y para que conste y a los efectos oportunos, firmo la presente en Valencia, a 16/01/2017



Firmado: Ester Sanchis Sanchis
Responsable de Prácticas en Empresas



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**D. JOSÉ ANTONIO HERRERA CERVERA, PROFESOR TITULAR DEL
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA VEGETAL Y SECRETARIO DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA,**

CERTIFICO:

Que, según consta en la documentación que obra en este Decanato, D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, con D.N.I. 52704795, Investigador responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística del *Centro de Investigación Príncipe Felipe* (Valencia), durante el curso académico 2017/2018 ha colaborado con la Universidad de Granada realizando labores de tutorización durante las prácticas realizadas por D^a. Jessica Aguilera Ramos, estudiante del Grado en Biología de la Universidad de Granada, en el *Centro de Investigación Príncipe Felipe* (Valencia), en el periodo de tiempo comprendido entre el 30 de julio y el 7 de septiembre de 2018, con una duración total de 150 horas

Y para que conste donde convenga, a petición del interesado, firmo el presente certificado a dieciséis de octubre de dos mil dieciocho.

Facultad de Ciencias | Avda. Fuentenueva, s/n - 18071 (Granada) | Tfno. +34 958 24 33 79 | decacien@ugr.es | <https://fciencias.ugr.es/>

Firmado por: JOSE ANTONIO HERRERA CERVERA Secretario/a de Centro

Sello de tiempo: 16/10/2018 09:24:41 Página: 1 / 1



3enSL/ah6B9xmZte/HB0pH5CKCJ3NmbA

La integridad de este documento se puede verificar en la dirección <https://sede.ugr.es/verifirma/pfinicio.jsp> introduciendo el código de verificación que aparece debajo del código de barras.

JUAN BAUTISTA EJEJA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha realizado las siguientes conferencias:

Curso 2017-18

- "Introducción a la programación orientada a objetos en entornos estadísticos". 17 de octubre 2017.
- "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 24 de octubre de 2017.
- "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 7 de noviembre de 2017.
- "Estructuras de programación en entornos estadísticos". 21 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 28 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 12 de diciembre de 2017.
- "Métodos de clasificación en programación estadística". 9 de diciembre de 2017.

Curso 2016-2017

- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 22 de noviembre de 2016.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 20 de diciembre de 2016.
- "Principales elementos de programación en software estadísticos". 10 de enero de 2017
- "Representación gráfica de resultados procedentes de análisis de datos ómicos". 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 16 de enero de 2018.



JUAN BAUTISTA EJEJA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha tutelado los siguientes Trabajos Fin de Máster, como co-director;

1. "Metaanálisis funcional de estudios de cáncer colorrectal". Alicia Guilló Recuerda. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9. Máster en Bioinformática.
2. "Caracterización funcional de estudios de metilación en cáncer de mama". Antonio Trasierras Fresco. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9,8. Máster en Bioinformática.
3. "Integración de datos transcriptómicos y metabolómicos en estudios oncológicos". Ayelén I. Rojas Benedicto. Curso 2016-2017. Calificación: Sobresaliente 9,5. Máster en Bioinformática.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 16 de enero de 2018.



Ref. nº 81.550

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 91.360
Modalitat / Modalidad: Pràctica curricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Antonio Manuel Trasierras Fresco	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	10-oct-2016	31-ago-2017	900,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 06 de setembre de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 06 de septiembre de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 70.778

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: **86.892**
Modalitat / Modalidad: **Pràctica extracurricular**

<i>Estudiant / Estudiante</i>	<i>Titulació / Titulación</i>	<i>Dep. Pràctica / Dpto. Práctica</i>	<i>Data d'Inici / Fecha Inicio</i>	<i>Data Fin / Fecha Fin</i>	<i>Hores / Horas</i>
Ayelen Rojas Benedicto	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	12-jul-2016	30-sep-2016	400,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 05 de setembre de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 05 de septiembre de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 82.104

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, **Francisco García García**, amb D.N.I. **52704795L**, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:*

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, **Francisco García García**, con D.N.I. **52704795L**, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: **92.309**
Modalitat / Modalidad: **Pràctica extracurricular**

<i>Estudiant / Estudiante</i>	<i>Titulació / Titulación</i>	<i>Dep. Pràctica / Dpto. Práctica</i>	<i>Data d'Inici / Fecha Inicio</i>	<i>Data Fin / Fecha Fin</i>	<i>Hores / Horas</i>
Ayelen Rojas Benedicto	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	17-oct-2016	30-sep-2017	900,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 16 d'octubre de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 16 de octubre de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 92.204

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 109.420
Modalitat / Modalidad: Práctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Raúl Pérez Moraga	Màster Universitari en Bioinformática	Unidad de bioinformática y bioestadística, y Unidad Mixta CIPF-FISABIO de Imagen Biomédica	2-jul-2018	30-sep-2018	175,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá

Juan Manuel Pérez Mira

Ref. nº 92.263

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

CERTIFICAN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 108.815
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Irene Pérez Díez	Màster Universitari en Bioinformàtica	Unidad de Bioinformática y Bioestadística.	11-abr-2018	30-sep-2018	200,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 68.619

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, **Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:***

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, **Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:**

Acord / Acuerdo: **81.814**
Modalitat / Modalidad: **Pràctica extracurricular**

<i>Estudiant / Estudiante</i>	<i>Titulació / Titulación</i>	<i>Dep. Pràctica / Dpto. Práctica</i>	<i>Data d'Inici / Fecha Inicio</i>	<i>Data Fin / Fecha Fin</i>	<i>Hores / Horas</i>
Carolina Monzó Cataluña	Grau en Biologia	Genòmica Computacional	7-ene-2016	15-jul-2016	800,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 20 de juliol de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 20 de julio de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 68.634

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

*El rector de la Universitat de València i el
president de la Fundació Universitat-Empresa de
la Universitat de València,*

El rector de la Universitat de València y el
presidente de la Fundació Universitat-Empresa
de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de
dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit,
Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L,
Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de
Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el
curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica
formativa:*

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos,
y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito,
Francisco García García, con D.N.I.
52704795L, Bioestadístico de Fundación de la
C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe,
ha tutelado durante el curso académico
2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 85.024
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Julen Mendieta Esteban	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	20-ene-2016	10-jul-2016	330,00

*I perquè així conste als efectes oportuns signen
aquest certificat a València, a 20 de juliol de
2016*

Y para que conste a los efectos oportunos
firman el presente certificado en Valencia, a 20
de julio de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 78.649

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 96.835
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Jorge Martín Arana	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	21-mar-2017	2-jun-2017	225,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 16 de juny de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 16 de junio de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 92.251

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

CERTIFICAN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unitat de Bioinformàtica y Bioestadística de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 109.419
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

<i>Estudiant / Estudiante</i>	<i>Titulació / Titulación</i>	<i>Dep. Pràctica / Dpto. Práctica</i>	<i>Data d'Inici / Fecha Inicio</i>	<i>Data Fin / Fecha Fin</i>	<i>Hores / Horas</i>
Pablo Malmierca Merlo	Màster Universitari en Bioinformàtica	Unidad de bioinformática y bioestadística	26-abr-2018	30-sep-2018	225,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 92.222

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 111.277
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Adolfo López Cerdán	Màster Universitari en Bioinformàtica	Unidad de Bioinformática y Bioestadística.	2-jul-2018	30-sep-2018	112,50

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 70.764

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

*El rector de la Universitat de València i el
president de la Fundació Universitat-Empresa de
la Universitat de València,*

El rector de la Universitat de València y el
presidente de la Fundació Universitat-Empresa
de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de
dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit,
Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L,
Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de
Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el
curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica
formativa:*

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos,
y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito,
Francisco García García, con D.N.I.
52704795L, Bioestadístico de Fundación de la
C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe,
ha tutelado durante el curso académico
2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 87.607
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Alicia Guilló Recuerda	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	31-ago-2016	30-sep-2016	100,00

*I perquè així conste als efectes oportuns signen
aquest certificat a València, a 05 de setembre de
2016*

Y para que conste a los efectos oportunos
firman el presente certificado en Valencia, a 05
de septiembre de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 70.674

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 83.825
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Alicia Guilló Recuerda	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	5-abr-2016	31-jul-2016	350,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 30 d'agost de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 30 de agosto de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 81.574

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 92.552
Modalitat / Modalidad: Pràctica curricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Alicia Guilló Recuerda	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	10-oct-2016	30-jun-2017	900,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 06 de setembre de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 06 de septiembre de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 92.250

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, **Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:***

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, **Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:**

Acord / Acuerdo: 109.417
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Rubén Grillo Risco	Màster Universitari en Bioinformàtica	Unidad de bioinformática y bioestadística	21-may-2018	30-sep-2018	400,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 81.575

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, **Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:***

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, **Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:**

Acord / Acuerdo: **92.553**
Modalitat / Modalidad: **Pràctica curricular**

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Victor Domenech López	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	10-oct-2016	30-jun-2017	900,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 06 de setembre de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 06 de septiembre de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 70.681

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

*El rector de la Universitat de València i el
president de la Fundació Universitat-Empresa de
la Universitat de València,*

El rector de la Universitat de València y el
presidente de la Fundació Universitat-Empresa
de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de
dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit,
Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L,
Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de
Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el
curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica
formativa:*

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos,
y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito,
Francisco García García, con D.N.I.
52704795L, Bioestadístico de Fundación de la
C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe,
ha tutelado durante el curso académico
2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 83.826
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Víctor Domenech López	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	5-abr-2016	31-jul-2016	350,00

*I perquè així conste als efectes oportuns signen
aquest certificat a València, a 30 d'agost de
2016*

Y para que conste a los efectos oportunos
firman el presente certificado en Valencia, a 30
de agosto de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 70.762

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 87.605
Modalitat / Modalidad: Práctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Victor Domenech López	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	31-ago-2016	30-sep-2016	100,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 05 de setembre de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 05 de septiembre de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 70.786

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, **Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:***

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, **Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:**

Acord / Acuerdo: 86.484
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Almudena Devesa Peiró	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	1-jul-2016	30-sep-2016	225,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 05 de setembre de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 05 de septiembre de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 92.202

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unitat de Bioinformàtica y Bioestadística de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 108.232
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
José Francisco Catalá Senent	Màster Universitari en Bioinformàtica	Unidad de Bioinformática y Bioestadística	5-mar-2018	30-sep-2018	400,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 92.243

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

CERTIFICAN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2017/2018 aquesta pràctica formativa:

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2017/2018 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 109.784
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Franc Casanova Ferrer	Màster Universitari en Bioinformática	Unidad de Bioinformática y Bioestadística.	22-may-2018	30-sep-2018	200,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 17 de setembre de 2018

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 17 de septiembre de 2018

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

Ref. nº 80.143

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 96.128
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Celia Borja Almarcha	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	14-mar-2017	30-jun-2017	450,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 07 de juliol de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 07 de julio de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 78.655

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2016/2017 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Investigador de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2016/2017 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 95.945
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Sancho Blanco Fernández	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	13-feb-2017	2-jun-2017	450,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 16 de juny de 2017

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 16 de junio de 2017

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 68.443

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

El rector de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

El rector de la Universitat de València y el presidente de la Fundació Universitat-Empresa de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Bioestadístico de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 85.436
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Iván Ansari Toledano	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	18-abr-2016	9-jun-2016	96,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 20 de juliol de 2016

Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 20 de julio de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Alfonso Maldonado Rubio
President

Ref. nº 64.859

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

*El rector de la Universitat de València i el
president de la Fundació Universitat-Empresa de
la Universitat de València,*

El rector de la Universitat de València y el
presidente de la Fundació Universitat-Empresa
de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

*Que tal com consta en les nostres bases de
dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit,
Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L,
Bioestadístico de Fundació de la C.V. Centro de
Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el
curs acadèmic 2015/2016 aquesta pràctica
formativa:*

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos,
y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito,
Francisco García García, con D.N.I.
52704795L, Bioestadístico de Fundación de la
C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe,
ha tutelado durante el curso académico
2015/2016 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 85.434
Modalitat / Modalidad: Pràctica extracurricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Iván Ansari Toledano	Màster Universitari en Bioinformàtica	Genòmica Computacional	1-mar-2016	15-abr-2016	60,00

*I perquè així conste als efectes oportuns signen
aquest certificat a València, a 27 d'abril de
2016*

Y para que conste a los efectos oportunos
firman el presente certificado en Valencia, a 27
de abril de 2016

Esteban Jesús Morcillo Sánchez
Rector

Manuel Broseta Dupré
President

Ref. n° 96.042

Certificat de la Pràctica Tutelada
Certificado de la Práctica Tutelada

La rectora de la Universitat de València i el president de la Fundació Universitat-Empresa de València (Consell Social de la Universitat de València. Estudi General de València) de la Comunitat Valenciana, mitjà propi de la Universitat de València,

La rectora de la Universitat de València y el presidente de la Fundación Universidad-Empresa de Valencia (Consejo Social de la Universitat de València. Estudio General de Valencia) de la Comunidad Valenciana, medio propio de la Universitat de València,

CERTIFIQUEN

Que tal com consta en les nostres bases de dades, i segons l'Acord de Pràctiques subscrit, Francisco García García, amb D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelat durant el curs acadèmic 2018/2019 aquesta pràctica formativa:

CERTIFICAN

Que según consta en nuestras bases de datos, y en virtud del Acuerdo de Prácticas suscrito, Francisco García García, con D.N.I. 52704795L, Responsable de la Unidad de Bioinformática y Bioestadística de Fundación de la C.V. Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha tutelado durante el curso académico 2018/2019 la siguiente práctica formativa:

Acord / Acuerdo: 117.248
Modalitat / Modalidad: Práctica curricular

Estudiant / Estudiante	Titulació / Titulación	Dep. Pràctica / Dpto. Práctica	Data d'Inici / Fecha Inicio	Data Fin / Fecha Fin	Hores / Horas
Javier Garcia Dasi	Màster Universitari en Bioestadística	Bioinformática y Bioestadística	14-ene-2019	28-feb-2019	150,00

I perquè així conste als efectes oportuns signen aquest certificat a València, a 12 de març de 2019

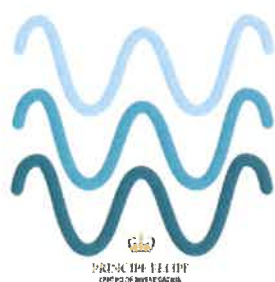
Y para que conste a los efectos oportunos firman el presente certificado en Valencia, a 12 de marzo de 2019

María Vicenta Mestre Escrivá
Rectora

Juan Manuel Pérez Mira
President

B.4. La dirección de cursos de postgrado o cursos de especialización.

1. Coordinador docente de las asignaturas: “[Nociones básicas de bioinformática y genómica](#)” y “[Estudios in silico en Biomedicina](#)”, en el [máster de Bioinformática](#) de la Universidad de Valencia, desde octubre de 2015.
2. Coordinación y dirección de actividades formativas especializadas en el análisis de datos genómicos:
 - [NGS course: from reads to candidate genes](#). Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Ediciones: 2015 y 2016.
 - [International Course of Massive Data Analysis](#). Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Edición 2016 y 2017.
 - [Genomic Data Analysis \(GDA\)](#). Biodonostia. Donostia. Edición 2017.
 - [WODA: Web-based Omics Data Analysis](#). Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia. Edición: 2018.



WODA

WEB-BASED
OMICS
DATA
ANALYSIS



A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, **ha coordinado los siguientes cursos de postgrado o cursos de especialización:**

1. Las asignaturas de “Estudios in silico en Biomedicina” y “Nociones básicas de Bioinformática y Genómica”, en el máster en Bioinformática de la Universitat de València desde Octubre de 2015.
2. Cursos de especialización en análisis de datos ómicos:
 - International Course of Massive Data Analysis. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia, Edición 2016.
 - Next Generation Sequencing course: from reads to candidate genes. Centro de Investigación Príncipe Felipe. Valencia, Ediciones 2015 y 2016.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

B.5. La experiencia en centros de investigación nacionales o extranjeros

1. Actualmente estoy trabajando como personal científico del departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) desde Septiembre de 2007.

Descripción general de funciones y tareas actuales:

- Realización de actividades intelectuales que potencian la generación de conocimientos en el ámbito de la Biomedicina.
 - Colaboración en la planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación con investigadores del propio departamento y de otros grupos.
 - Participación en el desarrollo de tareas de captación de recursos para la ejecución de proyectos de investigación.
 - Difusión del conocimiento obtenido mediante la elaboración de documentos, informes y publicaciones en el ámbito científico.
 - Formación de otros investigadores y de profesionales, en general y de transmisión del conocimiento en el ámbito de las enfermedades raras.
 - Diseño y coordinación de actividades formativas en Bioinformática, Genómica y Bioestadística.
 - Desarrollo de líneas de investigación en nuevas metodologías de análisis de datos genómicos y su integración, en una perspectiva de Biología de Sistemas.
2. Desde Febrero de 2005 estoy colaborando con las unidades de investigación y docencia de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, supervisando los proyectos de investigación de los enfermeros y médicos del trabajo que desarrollan durante su formación.
 3. Durante el año 2015 realicé una estancia en el departamento de Genómica Computacional del Instituto (INMEGEN), México DF, en el marco del proyecto de investigación DEANN (Developing an European American NGS Network). Duración: 22/07/2015- 09/09/2015.



EUGENIO TEJERINA BOTELLA, DIRECTOR GENERAL DE L'ESCOLA VALENCIANA D'ESTUDIS DE LA SALUT

CERTIFIQUE

Que FRANCISCO GARCIA GARCIA, ha participat com a docent en el curs ANALISIS ESTADISTICO CON ORDENADOR. PROGRAMA SPSS/PC, organitzat per aquesta Escola, dins del Pla de Formació Continua, segons Resolució de 23 de Febrer de 2004 (DOGV n° 4709 de 10 de Març de 2004) de la Direcció General d'Administració Autònoma de la Conselleria de Justícia i Administracions Públiques, celebrat en ESCOLA VALENCIANA D'ESTUDIS PER A LA SALUT, del 29 de Novembre al 17 de Desembre de 2004, impartint un total de 4.3 hores lectives.

CERTIFICO

Que FRANCISCO GARCIA GARCIA, ha participado como docente en el curso ANALISIS ESTADISTICO CON ORDENADOR. PROGRAMA SPSS/PC, organizado por esta Escuela, dentro del Plan de Formación Continua, según Resolución de 23 de Febrero de 2004 (DOGV n° 4709 de 10 de Marzo de 2004) de la Dirección General de Administración Autónoma de la Conselleria de Justicia y Administraciones Públicas, celebrado en ESCUELA VALENCIANA DE ESTUDIOS PARA LA SALUD, del 29 de Noviembre al 17 de Diciembre de 2004, impartiendo un total de 4.3 horas lectivas.

I, perquè conste, signe aquest certificat València, 14 d'Abril de 2005

Y para que conste, firmo este certificado Valencia, 14 de Abril de 2005

Número de Registre/número de Registro: 2004/00327



**D^a LAURA FITERA LAMAS, DIRECTORA DE LA UNIDAD
DOCENTE DE MATRONAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

CERTIFICA

Que Don **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, según los antecedentes que obran en poder de esta Unidad Docente, ha sido Docente de esta Unidad, impartiendo clases en la EVES, a los Residentes de la Especialidad de Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matronas) de la XII Promoción (2009-2011), impartiendo un total de 20 horas lectivas del temario de Epidemiología y Estadística.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente en Valencia a diez de octubre de dos mil once.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
VALENCIA

**D^a LAURA FITERA LAMAS, COMO DIRECTORA DE LA UNIDAD DOCENTE
DE MATRONAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

CERTIFICA

Que según los antecedentes que obran en esta Unidad Docente, **D^a. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, con D.N.I.: 52704795 L,** ha colaborado como docente en esta Unidad, impartiendo la actividad formativa "**Elaboración y mantenimiento de bases de datos utilizando Excel y Access**", con las horas que a continuación se detallan:

-6^a Promoción: 18 horas (14/02/2005 al día 24/02/2005)

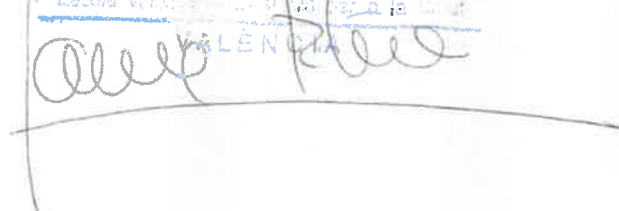
-7^a Promoción: 16 horas (13/02/2006 al día 16/02/2006)

-8^a Promoción: 14 horas (19/02/2007 al día 20/02/2007)

TOTAL HORAS: 48

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente en Valencia a 20 de Febrero de 2007.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
VALENCIA



**EDUARDO TORMO PÉREZ, JEFE DE ESTUDIOS DE LA UNIDAD
DOCENTE DE SALUD LABORAL DE VALENCIA (UDSL-Valencia),**

CERTIFICA

Que **D. Francisco GARCÍA GARCÍA (NIF = 52.704.795-L)**, Estadístico del Centro de Investigación "Príncipe Felipe" de Valencia, ha participado en la primera edición 2006-2008 del CURSO SUPERIOR DE MEDICINA DEL TRABAJO (C.U.S.M.E.T.) de 800 hs. de duración dirigido a los Médicos Internos y Residentes de la Especialidad de Medicina del Trabajo, y que se está impartiendo en esta UDMT-Valencia. Su participación ha consistido:

- Impartición de **36 (treinta y seis) horas lectivas**, en el módulo "*Investigación en Salud Laboral*", que forma parte del curso indicado, y celebrado en los meses de septiembre de 2.007 y enero de 2.008.

Lo que firmo en Valencia, a 14 de marzo de 2.008.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
UNITAT DOCENT DE MEDICINA DEL TREBALL
VALÈNCIA

Fdo: Eduardo Tormo Pérez
Jefe Estudios de la UDSL-Valencia.

**EDUARDO TORMO PÉREZ, JEFE DE ESTUDIOS DE LA UNIDAD
DOCENTE DE SALUD LABORAL DE VALENCIA (UDSL-Valencia),**

CERTIFICA

Que **D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA (NIF 52 704 795 - L)**, ha participado en calidad de profesor docente, en el CURSO SUPERIOR DE MEDICINA DEL TRABAJO (**CUSMET**) de 800 hs. de duración, dirigido a los Médicos Internos y Residentes (MIR) de la especialidad de Medicina del Trabajo, y que se está impartiendo en esta UDSL-Valencia.

Su participación ha consistido en la impartición de **16 horas lectivas**, sobre "**Gestión de bases de datos y análisis estadístico**" en el módulo "**Epidemiología y estadística para Médicos del Trabajo**", de la segunda edición 2008-2010 del CUSMET.

Lo que firmo, en Valencia, a 15 de diciembre de 2009

 GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
UNITAT DOCENT DE MEDICINA DEL TREBALL
VALÈNCIA



Fdo: Eduardo Tormo Pérez
Jefe de Estudios de la UDSL-Valencia.



JOSÉ ANTONIO MANRIQUE MARTORELL, DIRECTOR DE L'ESCOLA VALENCIANA D'ESTUDIS DE LA SALUT

CERTIFIQUE

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha participat com a docent en l'activitat formativa **CURS MEDICINA PERSONALITZADA: APLICACIONS CLÍNiques DE LES TECNOLOGIES ÓMICAS**, dins del Pla de Formació Eves, celebrat en l'Escola Valenciana d'Estudis de la Salut, del 15 al 26 de juny de 2015, impartint un total de 3 hores teòriques.

CERTIFICO

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha participado como docente en la actividad formativa **CURSO MEDICINA PERSONALIZADA: APLICACIONES CLÍNICAS DE LAS TECNOLOGÍAS ÓMICAS**, dentro del Plan de Formación Eves, celebrado en l'Escola Valenciana d'Estudis de la Salut, del 15 al 26 de junio de 2015, impartiendo un total de 3 horas teóricas.



I, perquè conste, signe aquest certificat
València, 28 de setembre de 2015

Y para que conste, firmo este certificado
Valencia, 28 de septiembre de 2015

Nombre de Registre/número de Registro: 2015/00295



**EDUARDO TORMO PEREZ, CAP D'ESTUDIS DE LA UNITAT MULTIPROFESSIONAL DE SALUT
LABORAL DE LA COMUNITAT VALENCIANA,**

CERTIFIQUE:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA** amb NIF: **52.704.795-L** ha participat com a docent en el Curs Superior de Salut Laboral els dies: 4, 5, i 6 de juliol de 2016 celebrat a l'Escola Valenciana d'Estudis de la Salut, impartint un total de 12 hores lectives amb el tema: Estadística.

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA** con NIF: **52.704.795-L** ha participado como docente en el Curso Superior de Salud Laboral durante los días: 4, 5, y 6 de julio de 2016, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, impartiendo un total de 12 horas lectivas con el tema: Estadística.

El que faig constar, als efectes oportuns, a València a onze de juliol de dos mil setze.

Lo que hago constar, a los efectos oportunos, en Valencia a once de julio de dos mil dieciséis.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
UNITAT DOCENT MULTIPROFESSIONAL DE SALUT LABORAL DE LA COMUNITAT VALENCIANA (MORIS-C)
VALÈNCIA

**EDUARDO TORMO PEREZ, CAP D'ESTUDIS DE LA UNITAT MULTIPROFESSIONAL DE SALUT
LABORAL DE LA COMUNITAT VALENCIANA,**

CERTIFIQUE:

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA** amb NIF: **52.704.795-L** ha participat com a docent en el Curs Superior de Salut Laboral el dia 4 d'octubre de 2016 celebrat a l'Escola Valenciana d'Estudis de la Salut, impartint un total de 4 hores lectives amb el tema: Estadística. Regressió Logística

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA** con NIF: **52.704.795-L** ha participado como docente en el Curso Superior de Salud Laboral el día 4 de octubre de 2016, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, impartiendo un total de 4 horas lectivas con el tema: Estadística. Regresión Logística.

El que faig constar, als efectes oportuns, a València a cinc d'octubre de dos mil setze.

Lo que hago constar, a los efectos oportunos, en Valencia a cinco de octubre de dos mil dieciséis.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
UNITAT DOCENT MULTIPROFESSIONAL DE SALUT LABORAL DE LA COMUNITAT VALENCIANA (PÚBLIC-CV)
VALÈNCIA



GENERALITAT VALENCIANA

CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSITAT PÚBLICA

ESCOLA VALENCIANA
D'ESTUDIS DE LA SALUT (EVES)

C/ Juan de Garay, 21 46017 València
Tel. 963 131 600 - Fax 963 131 604

D^a LAURA FITERA LAMAS, COMO DIRECTORA DE LA UNIDAD DOCENTE
DE MATRONAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

CERTIFICA

Que Don **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, según los antecedentes que obran en poder de esta Unidad Docente, ha sido Docente en esta Unidad, impartiendo clases en la EVES, del temario de Epidemiología y Estadística a los Residentes de Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona) de las siguientes Promociones:

- XVII Promoción (2014-2016) 38 horas lectivas.
- XVIII Promoción (2015-2017) 38 horas lectivas.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente en Valencia a siete de noviembre de dos mil dieciséis.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSITAT PÚBLICA
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
VALÈNCIA

D^a LAURA FITERA LAMAS, COMO DIRECTORA DE LA UNIDAD DOCENTE
DE MATRONAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA

CERTIFICA

Que Don **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, según los antecedentes que obran en poder de esta Unidad Docente, ha sido Docente en esta Unidad, impartiendo clases en la EVES del temario de Epidemiología y Estadística a los Residentes de Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matrona) de la XIX Promoción (2016-2018), impartiendo un total de 6 horas lectivas.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente en Valencia a veintiuno de junio de dos mil diecisiete.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
VALENCIA



Project number:612583

Project title: **DEANN-developing an European American NGS Network**

Call identifier: **FP7-PEOPLE-2013-IRSES (Marie Curie Actions)**

- Certificate of Stay -

Instituto Nacional de Medicina Genómica, from now on INMEGEN, certifies that **Francisco García García** as employee from the Computational Genomics department in Prince Felipe Research Center, has done a secondee stay at the center. The stay has been financed under a Marie Curie action to which the DEANN Project is identified by the European Union. The intership has had a duration starting on the 22/07/2015 finishing on 09/09/2015.

Agreed

Acceptance

Principal Investigator

Researcher

Ms. Claudia Rangel Escareño

Mr. Francisco García García

Fecha: 17/09/2015

Fecha: 17/09/2015



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Prof. D. Enrique Alborch Domínguez, con N.I.F.: 29.161.268-M, actuando en calidad de Director de la Fundación de la C V CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE FELIPE (en adelante, el CIPF), Fundación sin ánimo de lucro, con domicilio en Valencia, c/ Eduardo Primo Yúfera, nº 3, CP 46012, con CIF núm G-46.923.421

CERTIFICA

Que D. Francisco García García, con N.I.F.: 52.704.795-L, tiene un contrato suscrito con el CIPF con carácter indefinido, a jornada completa, en el Laboratorio de Genómica de Sistemas, desde el 3 de septiembre de 2007.

Que esta Fundación fue constituida en el año 1990 con el nombre de Fundación Valenciana de Investigaciones Biomédicas, entre la entonces Caja de Ahorros de Valencia, Alicante y Castellón y la Generalitat Valenciana. Hasta la fecha, la actividad investigadora de esta Fundación viene siendo financiada en parte por la Generalitat Valenciana, a través de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública, según consta en los presupuestos de la Generalitat Valenciana.

Y para que conste a los efectos oportunos y a petición del interesado, firma

En Valencia, a 17 de febrero de 2017


PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION
www.cipf.es

Prof. D. Enrique Alborch Domínguez

Director

CON LA FINANCIACIÓN DE:



A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, está trabajando como personal científico en este departamento desde Septiembre de 2007, siendo sus funciones y tareas:

- Realización de actividades intelectuales que potencian la generación de conocimientos en el ámbito de la Biomedicina.
- Colaboración en la planificación y ejecución de proyectos competitivos de investigación con investigadores del propio departamento y de otros grupos.
- Participación en el desarrollo de tareas de captación de recursos para la ejecución de proyectos de investigación.
- Difusión del conocimiento obtenido mediante la elaboración de documentos, informes y publicaciones en el ámbito científico.
- Formación de otros investigadores y de profesionales en general y de transmisión del conocimiento en el ámbito de las enfermedades raras.
- Diseño y coordinación de actividades formativas en Bioinformática, Genómica y Bioestadística.
- Desarrollo de líneas de investigación en nuevas metodologías de análisis de datos genómicos y su integración, en una perspectiva de Biología de Sistemas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

Apartado C.

C.1. Las actividades de divulgación de la ciencia.

C.2. El estudio y desarrollo de nuevos métodos.

C.3. Puestos docentes.

C.4. Actividad docente:

C.4.1. Actividad docente universitaria: grados y másteres.

C.4.2. Actividad docente en Biología Computacional y Bioinformática.

C.4.3. Actividad docente en Bioestadística y Epidemiología.

C.5. Formación específica de investigadores en proyectos colaborativos

C.6. Conferencias y seminarios invitados.

C.7. Otras actividades profesionales.

C.8. Otros méritos:

C.8.1. Idiomas

C.8.2. Programación

C.8.3. Revisor en revistas científicas.

C.1. Las actividades de divulgación de la ciencia

1. Participación en el **diseño y ejecución de las cuatro últimas ediciones (años 2015, 2016, 2017 y 2018) en el programa Descubre del Centro de investigación Príncipe Felipe (CIPF)** cuyo objetivo es la divulgación de la investigación biomédica entre jóvenes que están finalizando su bachillerato. Durante dos semanas un grupo de estudiantes recibe en nuestro centro de de investigación un plan multidisciplinar de actividades científicas que les permite aproximarse de forma real a la ciencia. Información detallada: <https://www.cipf.es/web/portada/descubre>
2. **Desarrollo de actividades de divulgación y métodos de enseñanza de la Bioinformática.** Resultados presentados:
 - Web tools to analyze and prioritize genes or mutations for diseases. I Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Abril 2015. Autores: Francisco García-García, Alejandro Alemán, Joaquín Dopazo.
 - Herramientas web en docencia estadística y análisis de datos genómicos. I Jornadas de Divulgación y Aplicación de la Estadística. Universitat València. Septiembre 2013. Autores: Francisco García-García, David Montaner.
 - Babelomics: a web-tool to learn Statistics in genomic data analysis. I Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Abril 2013. Autores: Francisco García-García, Martina Marbà, David Montaner.
3. **Nuevas propuestas de divulgación y desarrollos didácticos de la Bioestadística.** Resultados presentados:
 - Herramientas estadísticas en la formación de Medicina y Enfermería de la Salud. II Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Abril 2015. Autor: Francisco García-García.
 - Teaching Statistics to midwives in the Valencian Community. I Jornadas en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria. Abril 2013. Autor: Francisco García-García.
 - Web applications in teaching statistics and analysis of genomic data. I Jornadas de Didáctica en Estadística. 2012. Autores: Francisco García-García, David Montaner.
 - Una propuesta para el aprendizaje de las ciencias matemáticas: diferencia entre in-situ y on-line. Hybrid Days Congress. 2011. Autores: Francisco García-García, Araceli Giménez Lorente, José Luis Rodríguez Blancas.



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Dra. Isabel Muñoz Criado en calidad de Gerente del Centro de investigación Príncipe Felipe con C.I.F. G 46923421, domiciliado en la calle Eduardo Primo Yúfera número 3 de la localidad de Valencia

CERTIFICA

Que **Francisco García García** con DNI 52.704.795-L, ha participado como docente en la 2ª Edición del Programa DESCUBRE 2015, dirigido a estudiantes de Enseñanza Secundaria de primer y segundo curso de Bachillerato, del 6 al 24 de julio de 2015 y ha impartido un total de 8 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado.

Valencia, a 3 de septiembre de 2015





PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Dra. Isabel Muñoz Criado en calidad de Gerente del Centro de investigación Príncipe Felipe con C.I.F. G 46923421, domiciliado en la calle Eduardo Primo Yúfera número 3 de la localidad de Valencia

CERTIFICA

Que **Francisco García García** con DNI 52.704.795-L, ha participado como docente en el Programa Research Development Program del CIPF en los siguientes cursos:

- Curso Statistical graphics el 29 de octubre de 2014 y ha impartido un total de 12 horas.
- Curso Descriptive Statistics, samples and populations el 14 de enero de 2015 y ha impartido un con un total de 4 horas.
- Curso Statistical graphics el 11 de febrero de 2015 y ha impartido un total de 4 horas.

Y para que conste a los efectos oportunos, expido el presente certificado.

Valencia, a 8 de septiembre de 2015



Congreso V



**OBSERVATORIO PARA
LA CIBERSOCIEDAD**



Hybrid Days

El Observatorio para la Cibersociedad certifica que Francisco García-García (Universitat de València) ha participado en calidad de **COMUNICADOR/A del artículo** "Una propuesta para el aprendizaje de las ciencias matemáticas: diferencia entre in-situ y on-line" en el V Congreso del Observatorio de la Cibersociedad: Hybrid Days, que tuvo lugar entre los días 15 de octubre y 30 de noviembre de 2011.

Badge Obtenido

Speaker



Vº B.
Daniel Domínguez Figaredo
Presidente del Observatorio

Firmado:
Esther Masana
Secretaria del Observatorio

Jose Manuel Pavía Miralles, Catedrático de Métodos Cuantitativos para la Economía y la Empresa de la Universitat de València, en representación del comité organizador y en calidad de coordinador de las **III Jornadas de Intercambio de Experiencias de Innovación Educativa en Estadística**, hace constar que:

La ponencia **Aplicaciones web en docencia estadística y análisis de datos genómicos de Francisco García García, David Montaner Gonzalez** fue presentada dentro del marco de las III Jornadas de Intercambio de Experiencias de Innovación Educativa en Estadística, que tuvo lugar los días 16 y 17 de Julio de 2012.

Para que conste a los efectos oportunos expedimos el presente documento.

Valencia, 17 de Julio de 2012

Dr. Jose Manuel Pavía Miralles



2ª JORNADAS VIRTUALES
DE DIDÁCTICA DE LA ESTADÍSTICA,
PROBABILIDAD Y COMBINATORIA

Del 10 al 12 de Abril de 2015

www.jvdiesproyco.es



Libro de resúmenes

Ponencias, Seminario, Comunicaciones y Pósters

GeoGebra: un puente para el aprendizaje de la estadística

Carina Noelia Fernández y Verónica San Román
Universidad Nacional del Sur

En Argentina ha aumentado vertiginosamente el interés de los docentes de todos los niveles por utilizar GeoGebra en las aulas, porque además de ser un software libre está incorporado en las Netbook que los alumnos reciben en el nivel secundario por el Programa Conectar Igualdad del Ministerio de Educación, y se ha convertido en poco tiempo en el programa predilecto de los mismos.

A lo largo de las clases teóricas y prácticas en la cátedra "Probabilidad, Variable Aleatoria y Estadística" observamos ciertos conflictos para la comprensión de los conocimientos relacionados con la convergencia en distribución. Esto nos motivó a elaborar una herramienta facilitadora para la aprehensión, el desarrollo y el posterior análisis de dicho contenido.

En este trabajo presentaremos la implementación de una herramienta didáctica utilizando el software GGB que se llevó a cabo con un grupo de estudiantes de las carreras de Ingeniería Electrónica e Ingeniería Electricista dictado por docentes del Departamento de Matemática del área de Estadística de la Universidad Nacional del Sur.

Nuestra motivación fue incorporar en forma progresiva el uso de las TICs en la metodología de trabajo en las aulas pues son un excelente recurso que nos permite hacer de la probabilidad y estadística una disciplina dinámica y manipulable que promueva la experimentación y el descubrimiento.

Palabras clave: Probabilidad y Estadística, TICs, Variable Aleatoria.

Herramientas estadísticas en la formación de Medicina y Enfermería del Trabajo

Francisco García-García

El médico y el enfermero del trabajo son profesionales de la Salud Pública reconocidos en los sistemas sanitarios por su papel relevante en la protección y promoción de la salud de la persona trabajadora. Desde la Unidad Docente de Salud del Trabajo de la Comunidad Valenciana se planteó como objetivo la creación y desarrollo de un proceso formativo en Estadística dentro de su especialización tecnológica-científica. Métodos.

El proceso de aprendizaje se vertebró en la preparación de un protocolo de un proyecto de investigación por parte de cada uno de los médicos/enfermeros del trabajo en formación. Los trabajos son tutorizados por diversos profesionales de la Epidemiología y Estadística. Se distinguieron varias fases:

- Sesiones teórico-prácticas presenciales, donde se imparten los conceptos básicos sobre las fases del análisis estadístico-epidemiológico con el software R.v (Wiki con material didáctico: <https://sites.google.com/site/cusmet>)

- Integración de las prácticas desarrolladas en centros asistenciales dentro de la fase de recogida de los datos del proyecto.
- Tutorización online.
- Puesta en común de resultados obtenidos y su transferencia a la práctica laboral.

En el colectivo de médicos y enfermeros del trabajo, los procesos formativos de la Estadística mejoraron:

- Su capacidad de diseño de estudios en Salud Laboral.
- Toma de decisiones en proyectos de prevención y promoción de la salud.
- Promoción de transferencia de resultados obtenidos a la práctica laboral.

La formación en Estadística para Médicos y Enfermeros del Trabajo proporciona un conjunto de herramientas necesarias en la detección de riesgos laborales, así como la planificación de acciones preventivas en el marco de la vigilancia.

Palabras clave: Salud Laboral, R, Estadística, Medicina del Trabajo.

La enseñanza de la estadística en Psicología; un estudio sobre las actitudes de los estudiantes hacia esta materia

Carles Comas¹, José Alexandre Martins² y Assumpta Estrada¹

¹Universitat de Lleida

²Instituto Politécnico da Guarda

Dada la importancia de la Estadística en la formación científica y técnica de profesionales de muy variado perfil, esta materia se ha incorporado, de forma generalizada, en el currículum de la mayoría de estudios universitarios. Esta importancia reconocida, contrasta claramente con las dificultades detectadas en los procesos de enseñanza aprendizaje de esta materia. Según diferentes autores parte de esta problemática radica en la actitud de los alumnos hacia la materia y añaden que el éxito en esta asignatura, está relacionado con la actitud positiva hacia la propia actividad estadística. En vista de ello, el trabajo que aquí presentamos se centra en el estudio de las actitudes hacia la Estadística de estudiantes de primer curso de Psicología de una universidad pública española (Universitat de Lleida). En particular, analizamos las respuestas a los ítems de la Escala de Actitudes hacia la Estadística de Estrada EAEE (Estrada, 2002). Dicha escala ha sido aplicada en diferentes países y considerando estudiantes universitarios de diversas titulaciones aunque no de psicología y, por lo tanto, ahí radica el interés de este trabajo.

Palabras clave: Actitud, Didáctica, Estadística, Psicología.

tivariante y a las representaciones gráficas. Cabe destacar una serie de páginas de ayuda estadística que aunque no realizan cálculos son muy potentes en la descripción de los procedimientos a utilizar. En general se suelen introducir los datos de forma tabulada para realizar los cálculos. Casi todos los enlaces pueden ser utilizados para la docencia de la estadística.

Conclusiones. Existe una gran variedad de sitios web de análisis estadísticos que permiten al alumno la realización de cálculos estadísticos sin necesidad de tener instalado un software específico para ello, aunque con la desventaja de que muchos de ellos no permite la utilización de ficheros de datos propios. Se debe potenciar más el uso de estos enlaces como alternativa al software comercial existente.

Palabras clave: Análisis estadístico, Sitios web, Docencia, Software estadístico.



Teaching how to do statistical analysis to prioritize genes or mutations for diseases using web tools

Francisco García-García, Alejandro Alemán y Joaquín Dopazo

Recent advances in genome sequencing technologies have enabled a breakthrough in the investigation of the genetic basis of disease. However, the resolving power of these technologies has shifted the bottleneck of the discovery process from the production to the data analysis phase.

In order to help to circumvent this bottleneck, we have generated several web tools for the study of variations in genetic diseases. This is an appropriate resource to teach Statistics for this specific group of professionals:

1. BiERapp (<http://bierapp.babelomics.org>) Whole-exome sequencing has become a fundamental tool for the discovery of disease-related genes of

familial diseases and the identification of somatic driver variants in cancer. However, finding the causal mutation among the enormous background of individual variability in a small number of samples is still a big challenge. BiERapp is a web-based interactive framework designed to assist in the prioritization of disease candidate genes in whole exome sequencing studies.

2. Spanish Population Variant Server (<http://bioinfo.cipf.es/apps-beta/spvs/beta>) This tool was created with the aim of providing the scientific and medical community with information about the variability of the Spanish population. It is useful for filtering polymorphisms and local variants.

3. TEAM (<http://team.babelomics.org>) A web tool for the design and management of panels of genes for targeted enrichment and massive sequencing for clinical applications.

Palabras clave: Genomics, Statistical analysis, Web tools, Biotechnology.

Usos de la estadística: Modelos estocásticos para la estimación del crecimiento tumoral

Ramón Gutiérrez Sánchez¹ y Elena Molina Portillo²

¹Universidad de Granada

²Escuela Andaluza de Salud Pública

El modelado matemático del crecimiento poblacional y, en concreto, del crecimiento tumoral ha sido objeto de considerable atención por parte de los investigadores. En la actualidad existen una amplia gama de modelos que abordan esta cuestión, desde los modelos clásicos de crecimiento deterministas a los modelos estocásticos más sofisticados y realistas, que incluyen la posibilidad de estudiar el control del crecimiento del tumor mediante la inclusión de los efectos de la terapia recibida.

Uno de los usos de la estadística en áreas como la salud pública es investigar y desarrollar técnicas adecuadas para poder estimar y controlar el comportamiento de los tumores en aras de favorecer el conocimiento científico y supervivencia de dicha enfermedad. En este trabajo mostramos un ejemplo de este uso.

Palabras clave: Usos de la estadística, Estimación, Crecimiento tumoral.



2ª JORNADAS VIRTUALES
DE DIDÁCTICA DE LA ESTADÍSTICA,
PROBABILIDAD Y COMBINATORIA
www.jvdiesproyco.es

El comité Científico de las Segundas Jornadas Virtuales en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria certifica que **Francisco García García** han presentado el trabajo “Herramientas estadísticas en la formación de Medicina y Enfermería del Trabajo” en las jornadas celebradas del 10 al 12 de abril de 2015. Y para que conste, firmo la presente a 13 de abril de 2015.

José Miguel Contreras García

Coordinador de las Jornadas Virtuales en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria





2ª JORNADAS VIRTUALES
DE DIDÁCTICA DE LA ESTADÍSTICA,
PROBABILIDAD Y COMBINATORIA
www.jvdiesproyco.es

El comité Científico de las Segundas Jornadas Virtuales en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria certifica que **Francisco García García, Alejandro Alemán y Joaquín Dopazo** han presentado el trabajo "Teaching how to do statistical analysis to prioritize genes or mutations for diseases using web tools" en las jornadas celebradas del 10 al 12 de abril de 2015. Y para que conste, firmo la presente a 13 de abril de 2015.

José Miguel Contreras García

Coordinador de las Jornadas Virtuales en Didáctica de la
Estadística, Probabilidad y Combinatoria





2ª JORNADAS VIRTUALES
DE DIDÁCTICA DE LA ESTADÍSTICA,
PROBABILIDAD Y COMBINATORIA
www.jvdiesproyco.es

El comité Organizador de las Segundas Jornadas Virtuales en Didáctica de la Estadística, Probabilidad y Combinatoria certifica que **Francisco García García** ha participado en las jornadas celebradas del 10 al 12 de abril de 2015, con una duración de 30 horas. Y para que conste, firmo la presente a 13 de abril de 2015.

José Miguel Contreras García
Coordinador de las Jornadas Virtuales en Didáctica de la
Estadística, Probabilidad y Combinatoria



C.2. El estudio y desarrollo de nuevos métodos

Desarrollo de nuevas metodologías de análisis de datos genómicos y su integración, en una perspectiva de Biología de Sistemas:

1. Métodos de enriquecimiento funcional en estudios de microARNs.
2. Métodos de metaanálisis funcional de estudios ómicos.
3. Herramientas y métodos que permitan la detección y comprensión de las diferencias de género en estudios biomédicos con abordajes big data.

A continuación se describen los aspectos más novedosos y relevantes de cada una de estas líneas de investigación, los productos científicos obtenidos, el grupo de personas implicadas y las próximas metas.

1. Métodos de enriquecimiento funcional en estudios de microARNs.

- **Descripción.**

Los microARNs (miARNs) son pequeñas moléculas de ARN han sido implicadas en numerosas enfermedades. Sin embargo, en gran medida sigue siendo desconocido, su impacto específico en las vías biológicas y fenotipos celulares, además de su preciso papel en la regulación de los genes. Para mejorar y facilitar la investigación de las funciones y la regulación miARN-gen, hemos generado un método de enriquecimiento funcional para estudios de miARNs que permita interpretar funcionalmente de este tipo de resultados. La flexibilidad de esta propuesta posibilita la inclusión de otras variables relevantes en el estudio (ponderaciones de los elementos biológicos, relaciones entre miARN-gen...), así como un abordaje multidimensional integrando diferentes tipos de datos genómicos.

Esta línea de investigación incluye la colaboración de varios investigadores de nuestro departamento y otros como David Montaner de Genomics England y Joaquín Panadero de la empresa Genómetra.

- **Producción científica.**

Se ha generado 1 publicación en la revista "Bioinformatics" y 4 contribuciones en congresos nacionales e internacionales.

- **Próximas metas.**

Estamos aplicando esta nueva metodología en dos proyectos de detección de miARNs que puedan constituir biomarcadores de patologías específicas:

- La primera colaboración se está llevando a cabo con el Hospital Ramón y Cajal de Madrid y se trata de un estudio cuyo objetivo es la detección de biomarcadores en cardiopatías familiares.

- El segundo trabajo en el que estamos colaborando, es un estudio que se está realizando en la Fundación Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia, con la caracterización transcriptómica a nivel de miARNs de los pacientes con déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT).

Por otra parte, estamos refinando la nueva metodología presentada para los estudios donde dispongamos tanto de datos de expresión génica como expresión de miRNAs. Este abordaje de integración de datos transcriptómicos ha incluido las prácticas de Iván Ansari y el trabajo de fin de máster de Antonio Trassierra, ambos estudiantes del máster de Bioinformática de la Universidad de Valencia.

2. Métodos de metaanálisis funcional de estudios genómicos.

- **Descripción.**

El análisis de enriquecimiento funcional de datos genómicos ofrece resultados que se enmarcan en el experimento valorado. Sin embargo, el reducido tamaño muestral de la mayoría de los experimentos y su acotación a un escenario específico, suponen factores limitantes en la evaluación de este tipo de estudios.

Por ello, para mejorar la integración de diversos experimentos en el contexto funcional y proporcionar mayor claridad en su interpretación, presentamos un método de metaanálisis funcional que permite detectar resultados de interés global, reduciendo el efecto del experimento específico. Además comprueba la consistencia de los experimentos y genera un estimador del efecto que presenta un poder estadístico mayor que el obtenido en cada experimento por separado.

Esta línea de investigación incluye la colaboración de varios investigadores como David Montaner de Genomics England, Leonor Puchades del departamento de Bioquímica Estructural del CIPF, Antonio Pineda y Arturo Albors del Hospital La Fe y varios estudiantes cuyas prácticas o trabajo de fin de máster constituyen piezas de la metodología descrita anteriormente: Carolina Monzó del Hospital General de Valencia, Almudena Devesa, Iván Ansari, Alicia Guilló y Manuel Antonio Trassierra del máster de Bioinformática de la Universidad de Valencia.

- **Producción científica.**

Se han generado 6 contribuciones en congresos nacionales e internacionales.

- **Próximas metas.**

El enfoque metodológico descrito se está aplicando en varias áreas ómicas y en las diferentes aproximaciones de integración de todas ellas:

1. Transcriptómica.

- Evaluación de funcionalidades comunes en estudios de enfermedades de piel: psoriasis y dermatitis.
 - Metaanálisis funcional de estudios de microARNs en tumores.
 - Caracterización funcional en estudios transcriptómicos de hipotiroidismo congénito. En colaboración con el grupo CIBERER CB06/07/0010 (Investigadores: Juan Bernal y Beatriz Morte).
 - Evaluación funcional de estudios de diabetes y cáncer colorrectal. En colaboración con el grupo CIBERER CB06/07/0036 (Investigadora Principal: Carmen Ayuso).
2. Metabolómica. Metaanálisis funcional en estudios metabolómicos en cáncer. En colaboración con el departamento de Bioquímica Estructural del CIPF y el Hospital La Fe de Valencia (Investigadores: Leonor Puchades, Antonio Pineda y Arturo Albors).
 3. Valoración del impacto funcional en estudios de metilación.
 4. Metaanálisis funcional en estudios de Proteómica. En colaboración con la plataforma de grupos de Proteómica "[Proteored](#)".
 5. Integración de diferentes datos ómicos a nivel funcional con técnicas de metaanálisis.

Estamos trabajando en la preparación de la publicación con la nueva metodología presentada. También en la inclusión de los procedimientos en la suite Babelomics para que sea accesible a todos los investigadores y la escritura de manuscritos de algunas de las colaboraciones indicadas que ya se han completado.

3. Herramientas y métodos que permitan la detección y comprensión de las diferencias de género en estudios biomédicos con abordajes big data.

- **Descripción.**

En la investigación biomédica se han detectado indicadores clínicos y epidemiológicos en numerosos estudios que muestran diferencias de género en diversos escenarios en salud. Si conociéramos los mecanismos moleculares que producen estas diferencias, podríamos mejorar el diagnóstico y el pronóstico, así como incrementar la precisión en la selección de los tratamientos y la aplicación de intervenciones sanitarias.

Para detectar y comprender estas diferencias de género en salud, hemos desarrollado métodos y herramientas que permiten incorporar la perspectiva de género en abordajes donde trabajamos con grandes volúmenes de datos.

El objetivo principal del proyecto es doble: por un lado, detectar y comprender los mecanismos moleculares detrás de las diferencias de género en el ámbito de la salud, centrándonos en tres escenarios diferentes: cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad de hígado graso no alcohólico y efecto del alcohol en el desarrollo y la edad adulta. Por el otro lado, facilitar la creación de nuevo conocimiento sobre diferencias de género en otros ámbitos de la salud más allá de los escenarios descritos, a través del desarrollo de una herramienta web que ponga a disposición de la comunidad científica los diferentes análisis que se implementen.

Los objetivos específicos incluyen:

- Evaluación de las diferencias de género en cada uno de los escenarios descritos.
- Determinación de los mecanismos que explican estas diferencias en cada uno de los escenarios descritos.
- Detección de los procesos y rutas biológicas que presentan una activación diferente por género en cada uno de los escenarios descritos.
- Diseño, desarrollo e implementación de una herramienta web de acceso libre que permita el análisis de datos ómicos con perspectiva de género mediante técnicas de metaanálisis.
- Divulgación sobre la importancia de la perspectiva de género en el ámbito sanitario, tanto en la participación de mujeres en los estudios clínicos y en la adquisición de información como en el tratamiento estadístico y análisis de los datos.

En cada uno de los tres escenarios propuestos (cáncer de pulmón, hígado graso no alcohólico y efectos del alcohol sobre el organismo), estamos colaborando con grupos de investigación expertos en el área, que darán soporte a lo largo de todo el proceso, orientarán el tipo de análisis que sería interesante realizar y colaborarán en la interpretación de resultados y su posterior divulgación.

Esta línea de investigación incluye la colaboración multidisciplinar de un equipo de clínicos, biólogos y bioinformáticos. Grupos colaboradores:

1. Dra. Marina Berenguer. Hepatology & Liver Transplantation Unit, Hospital Universitari I Politècnic La Fe, University of Valencia & Ciberehd, Valencia.
2. Dra. Consuelo Guerri y dra. María Pascual. Department of Molecular and Cellular Pathology of Alcohol, Principe Felipe Research Center, Valencia.
3. Dra. Atocha Romero. Medical Oncology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda. Madrid.
4. Dra. Rosa Farràs. Department of Oncogenic Signalling, Principe Felipe Research Center, Valencia.
5. Dra. Amparo Oliver. Department of Methodology at Behavioral Sciences, University of Valencia
6. Dra. Deborah Burks. Molecular Neuroendocrinology Unit, Principe Felipe Research Center (CIPF).

7. Dra. María de la Iglesia. CIPF-FISABIO Joint Research Unit of Biomedical Imaging, Príncipe Felipe Research Center.

Metodología

En primer lugar, se ha realizado un estudio del escenario propuesto, junto con el grupo de investigación experto en la materia, con el objetivo de determinar las características técnicas específicas de cada escenario (tipo de muestras, tipo de tecnología, tipo de análisis bioinformático y estadístico).

En segundo lugar se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en la literatura y en las bases de datos de acceso público (GEO, SRA), con el objetivo de encontrar diferentes estudios que cumplan las características técnicas determinadas en el primer paso y contengan información sobre el género de las muestras incluidas. Este paso es el más importante, ya que determinará los estudios y muestras con los que se trabaja a continuación.

Una vez determinados los estudios que se analizan en cada escenario, procedemos a su análisis. En primer lugar, se realiza un preproceso y normalización de los datos específica para cada estudio, dependiendo del tipo de muestra y tecnología usada. A continuación se realiza un análisis de expresión diferencial y un análisis de las rutas de señalización, y si procede también de las rutas metabólicas, para cada uno de los estudios encontrados.

El análisis de expresión diferencial se lleva a cabo a través de modelos lineales, usando el paquete limma de Bioconductor para R. El análisis sobre rutas de señalización y metabólicas se hará con la herramienta HiPathia. En el caso de rutas de señalización usaremos el paquete hipathia de Bioconductor, y en el caso de rutas metabólicas usaremos la implementación de HiPathia para rutas metabólicas, accesible a través de la web Metabolizer.

HiPathia es una herramienta desarrollada por los integrantes del grupo de investigación que conforman la UBB que nos permite calcular un valor de activación de cada una de las rutas de señalización o metabólicas a analizar a partir de los datos de expresión de genes de las muestras. También nos permite asignar un valor de activación a cada una de las funciones que realizan estas rutas. Estos valores de activación tanto de rutas como de funciones pueden ser analizados estadísticamente, incluyendo, aunque no estando limitado a un análisis de activación diferencial. Este análisis nos permite conocer las rutas activadas diferencialmente entre condiciones, así como las funciones que se activan o desactivan en cada condición, dando como resultado un análisis funcional mucho más detallado y preciso.

El objetivo principal del análisis que se hará en cada estudio individualmente será determinar las diferencias a nivel de expresión diferencial de genes y de activación

diferencial de rutas de señalización y de funciones entre géneros. Una vez analizado cada estudio por separado, se evalúa una interpretación de los resultados individualizada.

A continuación aplicamos técnicas de metaanálisis para integrar toda la información de los diferentes estudios de un mismo escenario en una única comparación. Con esto encontramos las diferencias entre géneros que son consistentes a lo largo de todos los estudios, dando una visión mucho más robusta y fiable que la que proporciona cada estudio por separado. Para esto aplicaremos estas técnicas de metaanálisis.

Por último, realizamos una interpretación de los resultados junto con el grupo experto en cada escenario, aportando conocimiento sobre las diferencias de género consistentes a lo largo de múltiples estudios.

Una vez completados los análisis, pasamos al diseño e implementación de la página web. El core de dicha herramienta es una generalización de los scripts usados para el análisis de los resultados individuales, y del metaanálisis común. Estamos haciendo una implementación general que contemple las posibles particularidades de cada estudio utilizando una serie de parámetros que podrán ser establecidos por el usuario.

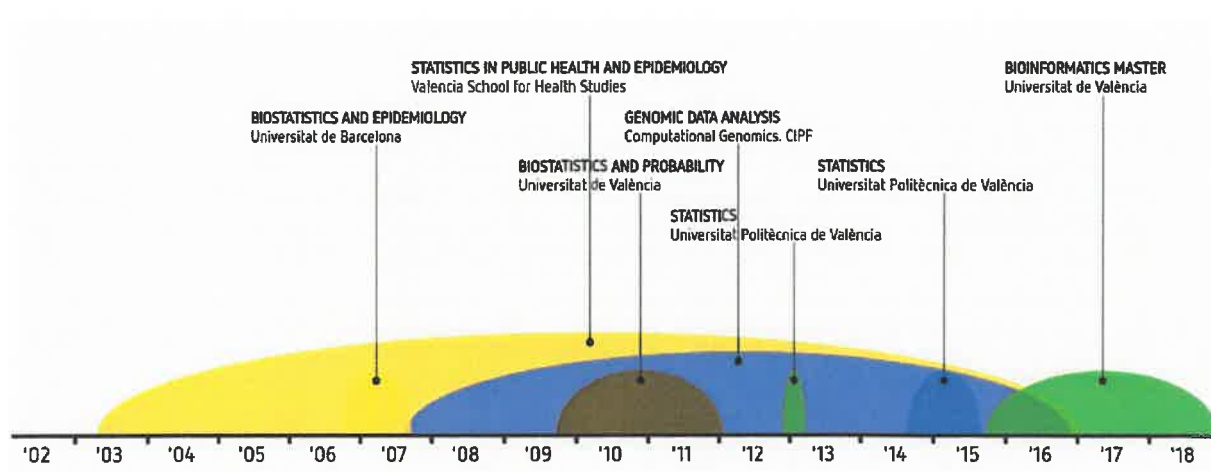
La página web funcionará como una puerta de acceso a los scripts del análisis, permitiendo la subida de los datos a analizar al servidor a través de un sistema de cuentas de usuario. Así, pondrá a disposición de la comunidad sanitaria una herramienta fácil y ágil para determinar diferencias de género consistentes a lo largo de diferentes estudios y en diferentes escenarios.

- **Producción científica.**

Se han generado 2 contribuciones en congresos nacionales e internacionales.

A partir de los resultados obtenidos, estamos ya redactando dos publicaciones científicas.

C.3. Puestos docentes



- Coordinador docente y profesor en el máster de Bioinformática de la Universidad de Valencia, **desde octubre de 2015 y continuando en la actualidad.**
- Miembro de la Comisión de Coordinación Académica del máster en Bioinformática de la Universidad de Valencia, **desde octubre de 2017 y continuando en la actualidad.**
- Colaborador docente en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), Generalitat Valenciana, **desde febrero de 2005 y continuando en la actualidad.**
- Profesor asociado en el departamento de Estadística y Calidad de la Universidad Politécnica de Valencia, durante los periodos: **diciembre 2012 - marzo 2013 y septiembre 2014 - octubre 2015.**
- Profesor asociado en el departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Valencia, en el periodo: **octubre 2009 - enero 2012.**
- Profesor asociado en el departamento de Bioestadística de la Universitat de Barcelona, en el periodo: **octubre 2006 - septiembre 2007.**

- Evaluación de funcionalidades comunes en estudios de enfermedades de piel: psoriasis y dermatitis.
 - Metaanálisis funcional de estudios de microARNs en tumores.
 - Caracterización funcional en estudios transcriptómicos de hipotiroidismo congénito. En colaboración con el grupo CIBERER CB06/07/0010 (Investigadores: Juan Bernal y Beatriz Morte).
 - Evaluación funcional de estudios de diabetes y cáncer colorrectal. En colaboración con el grupo CIBERER CB06/07/0036 (Investigadora Principal: Carmen Ayuso).
2. Metabolómica. Metaanálisis funcional en estudios metabolómicos en cáncer. En colaboración con el departamento de Bioquímica Estructural del CIPF y el Hospital La Fe de Valencia (Investigadores: Leonor Puchades, Antonio Pineda y Arturo Albors).
 3. Valoración del impacto funcional en estudios de metilación.
 4. Metaanálisis funcional en estudios de Proteómica. En colaboración con la plataforma de grupos de Proteómica "[Proteored](#)".
 5. Integración de diferentes datos ómicos a nivel funcional con técnicas de metaanálisis.

Estamos trabajando en la preparación de la publicación con la nueva metodología presentada. También en la inclusión de los procedimientos en la suite Babelomics para que sea accesible a todos los investigadores y la escritura de manuscritos de algunas de las colaboraciones indicadas que ya se han completado.

3. Herramientas y métodos que permitan la detección y comprensión de las diferencias de género en estudios biomédicos con abordajes big data.

- **Descripción.**

En la investigación biomédica se han detectado indicadores clínicos y epidemiológicos en numerosos estudios que muestran diferencias de género en diversos escenarios en salud. Si conociéramos los mecanismos moleculares que producen estas diferencias, podríamos mejorar el diagnóstico y el pronóstico, así como incrementar la precisión en la selección de los tratamientos y la aplicación de intervenciones sanitarias.

Para detectar y comprender estas diferencias de género en salud, hemos desarrollado métodos y herramientas que permiten incorporar la perspectiva de género en abordajes donde trabajamos con grandes volúmenes de datos.

El objetivo principal del proyecto es doble: por un lado, detectar y comprender los mecanismos moleculares detrás de las diferencias de género en el ámbito de la salud, centrándonos en tres escenarios diferentes: cáncer de pulmón de células no pequeñas, enfermedad de hígado graso no alcohólico y efecto del alcohol en el desarrollo y la edad adulta. Por el otro lado, facilitar la creación de nuevo conocimiento sobre diferencias de género en otros ámbitos de la salud más allá de los escenarios descritos, a través del desarrollo de una herramienta web que ponga a disposición de la comunidad científica los diferentes análisis que se implementen.

Los objetivos específicos incluyen:

- Evaluación de las diferencias de género en cada uno de los escenarios descritos.
- Determinación de los mecanismos que explican estas diferencias en cada uno de los escenarios descritos.
- Detección de los procesos y rutas biológicas que presentan una activación diferente por género en cada uno de los escenarios descritos.
- Diseño, desarrollo e implementación de una herramienta web de acceso libre que permita el análisis de datos ómicos con perspectiva de género mediante técnicas de metaanálisis.
- Divulgación sobre la importancia de la perspectiva de género en el ámbito sanitario, tanto en la participación de mujeres en los estudios clínicos y en la adquisición de información como en el tratamiento estadístico y análisis de los datos.

En cada uno de los tres escenarios propuestos (cáncer de pulmón, hígado graso no alcohólico y efectos del alcohol sobre el organismo), estamos colaborando con grupos de investigación expertos en el área, que darán soporte a lo largo de todo el proceso, orientarán el tipo de análisis que sería interesante realizar y colaborarán en la interpretación de resultados y su posterior divulgación.

Esta línea de investigación incluye la colaboración multidisciplinar de un equipo de clínicos, biólogos y bioinformáticos. Grupos colaboradores:

1. Dra. Marina Berenguer. Hepatology & Liver Transplantation Unit, Hospital Universitari I Politècnic La Fe, University of Valencia & Ciberehd, Valencia.
2. Dra. Consuelo Guerri y dra. María Pascual. Department of Molecular and Cellular Pathology of Alcohol, Principe Felipe Research Center, Valencia.
3. Dra. Atocha Romero. Medical Oncology Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Majadahonda. Madrid.
4. Dra. Rosa Farràs. Department of Oncogenic Signalling, Principe Felipe Research Center, Valencia.
5. Dra. Amparo Oliver. Department of Methodology at Behavioral Sciences, University of Valencia
6. Dra. Deborah Burks. Molecular Neuroendocrinology Unit, Principe Felipe Research Center (CIPF).

7. Dra. María de la Iglesia. CIPF-FISABIO Joint Research Unit of Biomedical Imaging, Príncipe Felipe Research Center.

Metodología

En primer lugar, se ha realizado un estudio del escenario propuesto, junto con el grupo de investigación experto en la materia, con el objetivo de determinar las características técnicas específicas de cada escenario (tipo de muestras, tipo de tecnología, tipo de análisis bioinformático y estadístico).

En segundo lugar se lleva a cabo una búsqueda bibliográfica en la literatura y en las bases de datos de acceso público (GEO, SRA), con el objetivo de encontrar diferentes estudios que cumplan las características técnicas determinadas en el primer paso y contengan información sobre el género de las muestras incluidas. Este paso es el más importante, ya que determinará los estudios y muestras con los que se trabaja a continuación.

Una vez determinados los estudios que se analizan en cada escenario, procedemos a su análisis. En primer lugar, se realiza un preproceso y normalización de los datos específica para cada estudio, dependiendo del tipo de muestra y tecnología usada. A continuación se realiza un análisis de expresión diferencial y un análisis de las rutas de señalización, y si procede también de las rutas metabólicas, para cada uno de los estudios encontrados.

El análisis de expresión diferencial se lleva a cabo a través de modelos lineales, usando el paquete limma de Bioconductor para R. El análisis sobre rutas de señalización y metabólicas se hará con la herramienta HiPathia. En el caso de rutas de señalización usaremos el paquete hipathia de Bioconductor, y en el caso de rutas metabólicas usaremos la implementación de HiPathia para rutas metabólicas, accesible a través de la web Metabolizer.

HiPathia es una herramienta desarrollada por los integrantes del grupo de investigación que conforman la UBB que nos permite calcular un valor de activación de cada una de las rutas de señalización o metabólicas a analizar a partir de los datos de expresión de genes de las muestras. También nos permite asignar un valor de activación a cada una de las funciones que realizan estas rutas. Estos valores de activación tanto de rutas como de funciones pueden ser analizados estadísticamente, incluyendo, aunque no estando limitado a un análisis de activación diferencial. Este análisis nos permite conocer las rutas activadas diferencialmente entre condiciones, así como las funciones que se activan o desactivan en cada condición, dando como resultado un análisis funcional mucho más detallado y preciso.

El objetivo principal del análisis que se hará en cada estudio individualmente será determinar las diferencias a nivel de expresión diferencial de genes y de activación

diferencial de rutas de señalización y de funciones entre géneros. Una vez analizado cada estudio por separado, se evalúa una interpretación de los resultados individualizada.

A continuación aplicamos técnicas de metaanálisis para integrar toda la información de los diferentes estudios de un mismo escenario en una única comparación. Con esto encontramos las diferencias entre géneros que son consistentes a lo largo de todos los estudios, dando una visión mucho más robusta y fiable que la que proporciona cada estudio por separado. Para esto aplicaremos estas técnicas de metaanálisis.

Por último, realizamos una interpretación de los resultados junto con el grupo experto en cada escenario, aportando conocimiento sobre las diferencias de género consistentes a lo largo de múltiples estudios.

Una vez completados los análisis, pasamos al diseño e implementación de la página web. El core de dicha herramienta es una generalización de los scripts usados para el análisis de los resultados individuales, y del metaanálisis común. Estamos haciendo una implementación general que contemple las posibles particularidades de cada estudio utilizando una serie de parámetros que podrán ser establecidos por el usuario.

La página web funcionará como una puerta de acceso a los scripts del análisis, permitiendo la subida de los datos a analizar al servidor a través de un sistema de cuentas de usuario. Así, pondrá a disposición de la comunidad sanitaria una herramienta fácil y ágil para determinar diferencias de género consistentes a lo largo de diferentes estudios y en diferentes escenarios.

- **Producción científica.**

Se han generado 2 contribuciones en congresos nacionales e internacionales.

A partir de los resultados obtenidos, estamos ya redactando dos publicaciones científicas.



Gene expression

Integrated gene set analysis for microRNA studies

Francisco Garcia-Garcia¹, Joaquin Panadero², Joaquin Dopazo^{1,3,4,*} and David Montaner^{1,*}

¹Computational Genomics Department, Centro de Investigacion Principe Felipe (CIPF), Valencia, Spain, ²Genometra S.L., Valencia, Spain, ³Bioinformatics of Rare Diseases (BIER), CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, Spain and ⁴Functional Genomics Node, (INB) at CIPF, Valencia, Spain

*To whom correspondence should be addressed.

Associate Editor: Ivo Hofacker

Received on May 8, 2015; revised on May 22, 2016; accepted on May 23, 2016

Abstract

Motivation: Functional interpretation of miRNA expression data is currently done in a three step procedure: select differentially expressed miRNAs, find their target genes, and carry out gene set *overrepresentation analysis*. Nevertheless, major limitations of this approach have already been described at the gene level, while some newer arise in the miRNA scenario.

Here, we propose an enhanced methodology that builds on the well-established *gene set analysis* paradigm. Evidence for differential expression at the miRNA level is transferred to a gene *differential inhibition* score which is easily interpretable in terms of gene sets or pathways. Such *transferred indexes* account for the additive effect of several miRNAs targeting the same gene, and also incorporate cancellation effects between cases and controls. Together, these two desirable characteristics allow for more accurate modeling of regulatory processes.

Results: We analyze high-throughput sequencing data from 20 different cancer types and provide exhaustive reports of gene and Gene Ontology-term deregulation by miRNA action.

Availability and Implementation: The proposed methodology was implemented in the Bioconductor library *mdgsa*. <http://bioconductor.org/packages/mdgsa>. For the purpose of reproducibility all of the scripts are available at <https://github.com/dmontaner-papers/gsa4mirna>

Contact: david.montaner@gmail.com

Supplementary information: Supplementary data are available at *Bioinformatics* online.

1 Introduction

MicroRNAs (miRNAs) are small non-coding RNA molecules which participate in post-transcriptional gene regulation (He and Hannon, 2004). They bind to target mRNAs with partial complementarity, causing translational repression or target degradation (Wei *et al.*, 2013). Aberrant miRNAs expression has been reported to be linked to disease (Jiang *et al.*, 2009) and so many genomic experiments are now being conducted with the aim of clarifying the relationship between miRNA levels and phenotype. These experiments generally use microarrays or high-throughput sequencing to record miRNA expression between different biological conditions, followed by differential-expression analysis to evaluate the association of each

miRNA to phenotype. It is common in such analyses to first select the significantly different miRNAs, and then explore their target genes to infer possible functional consequences of the deregulation of these miRNAs. Gene function databases, such as the Gene Ontology (GO) (Ashburner *et al.*, 2000), KEGG (Kanehisa and Goto, 2000) or Reactome (Joshi-Tope *et al.*, 2005) are commonly used in this second step. Some authors prefer to first annotate miRNAs onto the functions of their target genes, and then do the functional interpretation at the miRNA level (Bleazard *et al.*, 2015; Godard and van Eyll, 2015). Despite being less instinctive or intuitive, this approach has been shown to reduce the effect of biased database information. This two-step paradigm, known as *over representation analysis* (ORA),

has been extensively used in gene expression experiments and is now, the exclusive method used for miRNA functional profiling.

But even in the gene expression context, ORA approaches have been legitimately criticized and some major drawbacks have been described (Dopazo, 2009; Khatri et al., 2012). Most concerning of these disadvantages is the loss of information caused by using only a few genes and the egalitarian treatment of these selected genes, a problem that arises again in the miRNA scenario. In differential gene-expression analyses for instance, ORA only considers genes which show large expression differences, whereas small changes in functionally related *gene sets* may be more relevant to the underlying biology. Similar biases occur when analyzing miRNA expression data, but in this case the effect is doubled. On one hand, some genes may be regulated by a big change in a single miRNA. If this occurs in an experiment, the miRNA will be identified as differentially expressed and therefore ORA can be used, with the above mentioned limitations. On the other hand, some other less-robust gene deregulations may go unnoticed because the miRNAs causing them do not appear among the most differentially expressed candidates, thus, in such cases the combined *gene set* effect will be missed. Furthermore, genes can also be inhibited by the additive effect of several small miRNA changes (Doxakis, 2010; Papapetrou et al., 2010). This scenario is common but is usually neglected in the ORA because the causative miRNAs are unlikely to be selected in the two-stages approach. Finally, a gene may be regulated by several miRNAs with opposite expression patterns (Bleazard et al., 2015). This may induce compensatory effects that, presumably, are not considered by ORA approaches. As a simple example of this later situation we can think about a gene modulated by two miRNAs, one of them up regulated in experimental cases and the other up regulated in controls. The gene will be down regulated or inhibited in both conditions and hence, is irrelevant for case-control comparison. Despite this, ORA algorithms are likely to identify such genes as relevant in the comparison, because their regulatory miRNAs will have been selected in the differential-expression step of the analysis (Godard and van Eyll, 2015).

Thus, the application ORA methodology intrinsically implies a relatively naive understanding of biology. In the context of gene expression, the limitations of ORA have already been surpassed by *gene set analysis* (GSA) methods (Mootha et al., 2003). GSA approaches which can successfully model the importance of weaker, but coordinated changes in sets of functionally related genes, therefore reinforcing genomic data interpretation. But, even though GSA methods have been available for a long time for gene-based experiments, to our knowledge, no GSA-like methodologies have so far been proposed for functional profiling of miRNA measurements. This lack of GSA-style applications to miRNA data is not really surprising for two reasons: first, functional annotation is normally attached to genes, thus, in order to interpret miRNA data (for instance in terms of GO or KEGG), scientists must first define how miRNA and database information should be linked. For this purpose, meaningful miRNA-to-gene transfer of the experimental evidence is implicitly necessary. Second, most GSA algorithms are such that the gene-level analysis and the *enrichment* steps are strongly interdependent and cannot easily be split up. Such lack of flexibility of most GSA algorithms hinders their re-implementation and usage in the miRNA context.

For instance in the classical GSEA algorithm (Subramanian et al., 2005), the statistical significance of the enrichment is evaluated using a phenotype-based permutation applied to the gene-expression data matrix. Thus, the differential-expression step is

carried out within the re-sampling schema, and cannot be changed without rewriting the algorithm.

In this paper, we propose a novel GSA-type methodology for functionally interpreting miRNA expression data. Taking advantage of the additive inhibitor effect that miRNAs may have on genes, we first propose a meaningful procedure for transferring miRNA differential expression evidence to the gene level via a *differential inhibition* score. Then we use logistic regression models (Montaner and Dopazo, 2010; Montaner et al., 2009; Sartor et al., 2009) to interpret this gene inhibition information in terms of *gene sets*.

To exemplify the applicability of our method here we analyze 20 different real datasets taken from *The Cancer Genome Atlas* project (McLendon et al., 2008). Tumor samples are compared to normal tissue in a differential miRNA expression analysis and then, functional profiling in terms of GO is carried out for each of them. Several GO terms already known to be cancer related appear as deregulated in the different cancers, validating the suitability of our approach. We hope our algorithm, implemented in the R/Bioconductor package *mdgsa* (Montaner and Dopazo, 2010), will be useful to data analysts, but also that the extensive supplementary materials presented in this paper would constitute a valuable asset.

2 Materials and methods

At the time of writing this paper 32 datasets were registered in the *The Cancer Genome Atlas* project. We downloaded and analyzed 20 of these: those with miRNA expression information, measured using *Illumina HiSeq* technology (Bentley et al., 2008), which contain both tumoral and healthy samples. Table 1 shows the reference for the downloaded datasets and the number of samples included in each analysis.

Preprocessed miRNA expression-count matrices were downloaded from *The Cancer Genome Atlas* data portal <https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga>. Differential expression analysis, comparing *primary tumor* samples to *solid normal* tissue, was carried out using an *unpaired* approach for all 20 datasets. In addition, we also performed a *paired* analysis for 17 of them: the datasets containing tumoral and normal samples from the same individual. These miRNA-level analyses were done using the Bioconductor (Gentleman et al., 2004) library *edgeR* (Robinson et al., 2010).

Thus, for each comparison, *P*-values and test statistics were obtained at the miRNA level. The *p*-value represents the strength of the differential miRNA expression between cases and controls, while the sign of the statistic indicates the sense, or 'direction', of that difference; in our case, positive statistic values indicate overexpression in cases compared to controls, and negative statistic values indicate underexpression. For each miRNA, these two quantities can be combined in a unique index, accounting for the strength and sense of the differential expression using the following transformation:

$$r = -\text{sign}(\text{statistic}) \cdot \log(P\text{-value}) \quad (1)$$

The computed values *r* are comparable across different miRNAs as they represent the original *P*-values. In addition, *r* also retains the sign of the test statistic, preserving the information about the 'direction' of the overexpression. It is therefore an index that ranks the miRNAs according to their expression-level differences; from those which are more overexpressed in cases, (the ones with the highest positive values), to those which are more underexpressed in cases, (indexes which are more negative). According to the definition, miRNAs with an *r* index value close to zero are those with similar expression levels in both cases and controls, that is, the ones that are not differentially expressed. In this case we derived our *r* values

Table 1. Analyzed datasets

ID	Total	Cases	Controls	Paired	Description
BLCA	271	252	19	19	Bladder Urothelial Carcinoma
BRCA	807	720	87	86	Breast invasive carcinoma
CESC	218	215	3	3	Cervical squamous cell carcinoma
COAD	243	235	8	0	Colon adenocarcinoma
ESCA	113	102	11	11	Esophageal carcinoma
HNSC	519	475	44	43	Head and Neck squamous cell carcinoma
KICH	91	66	25	25	Kidney Chromophobe
KIRC	311	240	71	68	Kidney renal clear cell carcinoma
KIRP	245	211	34	34	Kidney renal papillary cell carcinoma
LIHC	283	233	50	49	Liver hepatocellular carcinoma
LUAD	474	428	46	39	Lung adenocarcinoma
LUSC	376	331	45	45	Lung squamous cell carcinoma
PAAD	100	96	4	4	Pancreatic adenocarcinoma
PCPG	182	179	3	3	Pheochromocytoma and Paraganglioma
PRAD	117	100	17	17	Prostate adenocarcinoma
READ	93	90	3	0	Rectum adenocarcinoma
SKCM	75	74	1	0	Skin Cutaneous Melanoma
STAD	345	306	39	39	Stomach adenocarcinoma
THCA	558	499	59	59	Thyroid carcinoma
UCEC	418	386	32	19	Uterine Corpus Endometrial Carcinoma

Columns of the table display: TCGA disease ID, the total number of samples in the analysis, the number of tumoral samples, the number of control samples (solid normal tissue), the number of paired samples available in the dataset and the cancer type.

using edgeR although any other statistical test, even fold changes could be used to obtain a ranking index provided that it has the above mentioned characteristics.

2.1 Adding the effect on genes

MicroRNA molecules regulate gene expression via complementary base-pairing (Bartel, 2004), therefore, the inhibition of certain gene must be proportional to the amount of miRNA molecules targeting it. Moreover, many different miRNAs may intercept the same gene, thus having an additive effect on its expression levels (Gusev, 2009; Lim *et al.*, 2005). Hence, the interference of a gene must be directly related to the sum of the expression levels of its binding miRNAs. When comparing biological samples, differences in miRNA expression between experimental conditions can be reflected in different gene-inhibition patterns, and the *differential inhibition* of each gene might be proportional to the sum of the expression differences of its binding miRNAs. We can express this using the formula:

$$t_i = \sum_{j \in G_i} r_j \quad (2)$$

where t_i represents the increment in the inhibition of gene i , r_j accounts for the differential expression of miRNA j , and G_i is the set of microRNAs targeting gene i . The utility of similar scores in summarizing the effect of several miRNAs on a given gene has been described before (Lee *et al.*, 2012; Morin *et al.*, 2008).

Using Equation 2 we can 'transfer' the relevant information in our experiment from the miRNA to gene level, i.e. from miRNA differential-expression values to gene *differential-inhibition* estimates. Carrying out the computation for all the genes in an experimental dataset, we can derive a new *transferred index* which ranks genes according to their *differential inhibition*, caused by miRNA activity between biological conditions. Genes showing the highest *differential inhibition index* would be those more likely to be intercepted in cases, while those showing the lowest indexes should correspond to genes that are more inhibited in controls compared to

Mean expression difference	Dif. exp. statistic (r_j)	miRNA level interpretation	Transferred index $t_i = \sum r_j$	Gene level interpretation
+	+	miRNA j is overexpressed in cases	+	Gene i is more inhibited in cases
-	-	miRNA j is overexpressed in controls	-	Gene i is more inhibited in controls (<i>deregulated</i> in cases)

Fig. 1. Interpretation of the differential expression statistic at miRNA level and the transferred index at gene level

cases. Genes with a *differential inhibition index* close to zero are those showing no significant differences in terms of their regulation by miRNAs. Figure 1 shows a summary of the interpretation of miRNA and gene-level results.

Here, we should note that a strong differential inhibition pattern for a gene may be due to a very big differential expression in just one of the miRNAs targeting it. But it is also likely that some of these big effects are caused by the additive effect of a particular gene being targeted by many different miRNAs, each with weaker individual differential-expression patterns between conditions.

It is also worth highlighting that, genes presenting no *differential inhibition* may be those for which none of their regulatory microRNAs are differentially expressed, but also those for which the differential expression patterns of their binding miRNAs cancel each other out by adding up to zero. For instance, in a case control experiment, the first scenario would be that none of the miRNAs targeting a given gene are differentially expressed. In which case, all the r_j values in Equation 2 would be equal to zero, as would their sum as well as t_i parameter. The second scenario would occur when a subset of the microRNAs targeting the gene are overexpressed, increasing the gene inhibition in cases, but another subset of miRNAs are underexpressed, increasing the inhibition in controls. Thus, both inhibition effects will then cancel each other out, resulting in no regulatory differences

between cases and controls for that gene. In this second case some r_i values will be positive and some will be negative, but their sum will yield a t_i value close to zero.

Obviously, to implement Equation 2 or, more generally, to be able to 'transfer' information from the miRNAs to their target genes, the relationship between miRNAs and their gene targets must be previously defined. In this study we took this information from the *TargetScan Predicted and Conserved Targets* database (Friedman et al., 2009) but any other source of similar information could be used with our software. Currently, most of the information available regarding miRNA targets is predicted by computational approaches which have limited accuracy (Selbach et al., 2008) and which incorporate functional biases (Bleazard et al., 2015). Thus, care should still be taken when interpreting or validating results. In any case, our method and software will remain valid and can continue to be used as this database become more curated, or should other, more-sophisticated sources become available in the near future.

It is worth noting here that Equation 2 can be easily modified to incorporate weights accounting for the quality of the miRNA-target information. Moreover, besides the knowledge aspect, weighting can also be used to improve the modeling by including extra biological information, such as the number of target sites genes have or gene expression levels, when available.

Equation 2 involves genes as miRNA targets but, as it is, it does not account for whether the genes are expressed or not. But, given that mRNA bridges miRNA functionality, if gene expression data were available alongside with miRNA levels, it would be sensible to incorporate them to the analysis. In such case, researchers may prefer to restrict the functional interpretation of the transferred miRNA index to just those genes which are effectively expressed. Equation 2 can be easily modified for such purpose by setting $t_i = 0$ if gene i is not expressed. This alteration in the process can be done trivially using our *mdgsa* library (see [Supplementary Materials](#)).

2.2 Gene set analysis of the transferred index

In the previous section, we described how differential expression information measured at the miRNA level can be meaningfully 'transferred' to the gene level by computing our *gene inhibition index*.

This transferred index implies ranking the genes in such a way that gene regulation via miRNA action is easily interpretable. This gene ranking is, of course, informative on its own but it also has the advantage of being straight forward to interpret in terms of *gene sets* such as those described by the GO (Ashburner et al., 2000), KEGG (Kanehisa and Goto, 2000) or Reactome (Joshi-Tope et al., 2005) databases, if the appropriate *gene set analysis* method is applied.

Logistic regression models have been previously successfully used for *gene set analysis* based on a ranking statistic. (Sartor et al., 2009) described how this model can be used to functionally interpret differential gene-expression studies, and (Montaner et al., 2009) introduced its use in a gene-importance weighting schema. Later, (Montaner and Dopazo, 2010) developed them in the context of multiple genomic dimensions, and analyzed genomic characteristics other than the classic gene expression. More recently, (Mi et al., 2012) adapted them to cope with gene-length biases in RNA-Seq studies.

Given the *ranking statistics* for the genes, t , for each functional class being studied, F , the logistic regression approach models the dependence between gene membership to the class F and the t value assigned to the gene as follows:

$$\log \frac{P(g_i \in F)}{P(g_i \notin F)} = \kappa + \alpha t_i \quad (3)$$

When the estimated slope parameter α is significantly positive we declare the high values of the ranking t as enriched in the given function. If the α estimate is negative we say that the enrichment occurs in the lower values of the ranking t .

When interpreting our *transferred index*, a positive t ranking value is indicative of a certain degree of gene inhibition in the cases with respect to the controls. Hence, a positive α estimate in equation 3 indicates that genes inhibited in cases are enriched in function F . Conversely, a negative α value corresponds to an enrichment of the function in the genes which are more inhibited in controls than in cases. An α estimate which is not significantly different from zero indicates that there is no pattern of *gene set* enrichment related to the ranking. Figure 2 shows a summary of this interpretation.

Equation 2 will result in $t_i = 0$ for genes not targeted by any miRNA, and these zeros have no major effect in Equation 3. Thus, effectively, our *gene set analysis* is bound to genes which are targeted by at least one miRNA. In ORA approaches, the use of only targeted genes has been reported as beneficial compared to other approaches which use all annotated genes as a background for testing (Bleazard et al., 2015; Godard and van Eyll, 2015).

In our study we used GO (Ashburner et al., 2000) terms to define our *gene sets*. Gene annotation was downloaded from the Ensembl web page <http://www.ensembl.org>. We analyzed the *Biological Process*, *Cellular Component* and *Molecular Function* ontologies to obtain an α estimate and its corresponding P -value for each GO term examined. We corrected the P -values for multiple testing in order to control the false discovery rate using the method from (Benjamini and Yekutieli, 2001).

A diagram of the analysis pipeline is shown in Figure 3. Here, we present the results for the *neurofilament cytoskeleton* GO term in the paired breast invasive carcinoma (BRCA) dataset study as a worked example for our proposed algorithm.

3 Results and discussion

3.1 MicroRNA level

Differential expression analysis was carried out for each cancer type using edgeR followed by P -value correction to control the false discovery rate (Benjamini and Hochberg, 1995). Table 2 shows the number of up and down-regulated miRNAs in each of the cancer types for the paired and unpaired analyses. It is worth noting the large number of differentially expressed miRNAs this analysis produces, even after multiple testing correction of the P -values. This is due to the big differences that exist between tumor and normal samples, but also highlights the large number of miRNAs that regulate the genes expressed in one single tissue. As a consequence, interpreting the statistical results to draw biologically meaningful conclusions may be a daunting endeavor.

Significant regression slope (α)	Logistic model interpretation	Gene level interpretation	GO level interpretation
+	Most t_i are positive for $g_i \in F$	Most genes in the GO may be intercepted in cases	The function is more intercepted or inhibited in cases
-	Most t_i are negative for $g_i \in F$	Most genes in the GO may be intercepted in controls	The function is more intercepted or inhibited in controls (<i>deregulated</i> in cases)

Fig. 2. Interpretation of the logistic regression model slope parameter in terms of genes and *gene sets*

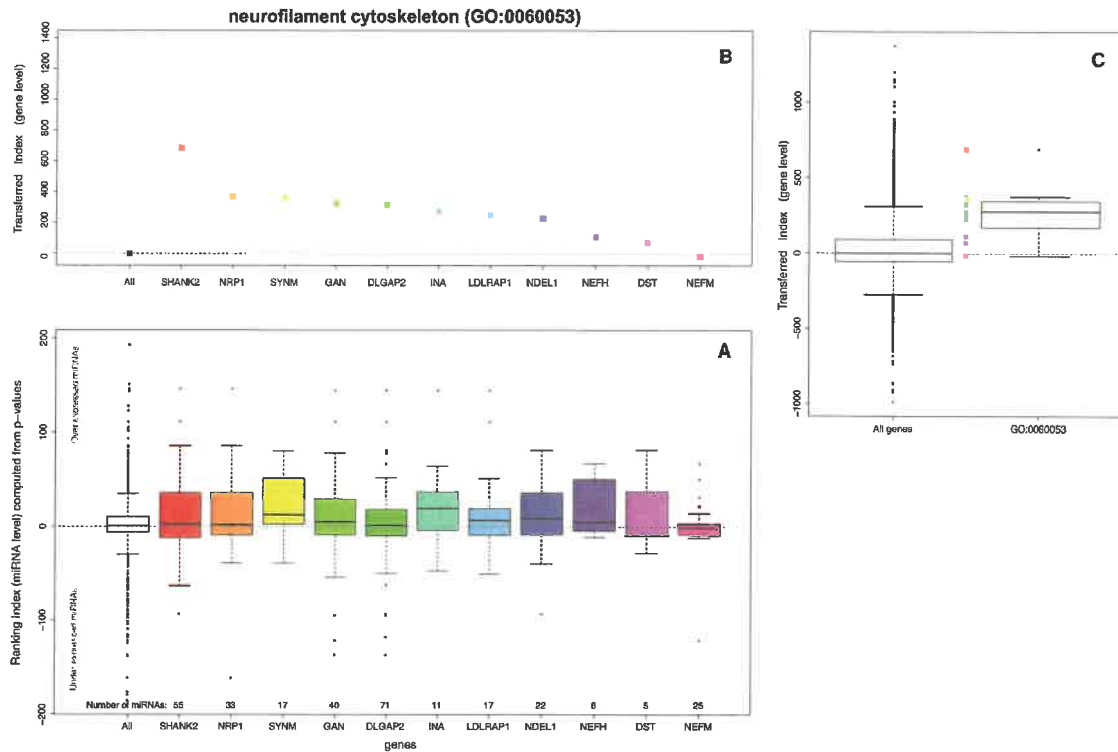


Fig. 3. Example diagram of the analysis steps for the *neurofilament cytoskeleton* GO term (GO:0060053). Plot (A) represents the distribution of the ranking index computed as described in Equation 1. The white box shows the distribution for all miRNAs in the study. In our case, positive values belong to those miRNAs more expressed in tumors while the negative relate to miRNAs more expressed in controls. Each of the colored boxes represents the same index, but just for the subset of miRNAs targeting one gene in the GO. Plot (B) represents the gene *transferred index* introduced in Equation 2. For each of the genes in the GO term all miRNA level indexes are added up into a unique value. Each of the dots in plot B represents the gene level transferred index computed from the microRNAs represented in the boxplot underneath (plot A). Plot (C) displays the distribution of the *transferred index* for the whole genome (left box) and for the genes within the *neurofilament cytoskeleton* GO term (right box and dots). Here, we can appreciate how the overall distribution of the genes in the GO term is higher than the basal distribution of all genes. The logistic regression model spots this pattern and reports the GO term as enriched in tumor samples, meaning that the *neurofilament cytoskeleton* cellular component is more intercepted by miRNA action in cases than in controls

Table 2. Number of up, down and not differentially regulated miRNAs in each cancer type

ID	Unpaired			Paired		
	Down	noDif	Up	Down	noDif	Up
BLCA	128	337	353	127	343	219
BRCA	200	244	396	202	215	269
CEC	92	621	73	29	537	65
COAD	174	291	262			
ESCA	98	443	152	62	464	133
HNSC	204	285	360	164	305	222
KICH	166	297	199	217	252	169
KIRC	169	191	323	213	180	215
KIRP	221	262	295	223	242	237
LIHC	120	278	407	200	283	213
LUAD	152	292	405	130	264	259
LUSC	169	215	462	180	313	244
PAAD	23	607	11	8	606	14
PCPG	70	608	43	40	507	55
PRAD	76	429	104	38	513	31
READ	136	307	204			
SKCM	46	680	6			
STAD	152	308	356	138	307	206
THCA	218	351	257	226	347	145
UCEC	243	284	347	211	272	229

The difficulties in interpreting which of the biological functions are deregulated by miRNAs in cancer become more evident if we explore genes which are the targets of these differentially expressed miRNAs. Table 3 shows the number of genes targeted by the up and down-regulated miRNAs in each cancer type. Some saturation effects may be caused by the large number of differentially expressed miRNAs and also, by the even larger number of known target genes for each miRNA. On average, 8000 genes are targeted by up or down-regulated miRNAs, and moreover, the number of genes which are common targets of the miRNAs is very high, at around 6000 (see Table 3). In some extreme cases, more theoretical than practical, most genes in the genome could be simultaneously targeted by up and down regulated miRNAs, but unlike previous ORA approaches, our methodology is still meaningful in such cases.

Table 4 shows the number of GO terms associated with genes which where up and down regulated by miRNAs. As we can see, for most cancer types, all the GO terms included in the study were represented by these genes. Obviously, in this scenario, *over representation analysis* methodologies are meaningless for functional interpretation of the results. This situation is generally handled by 'ad hoc' methods such as increasing the cut-off P-value so that fewer miRNAs are called as being differentially expressed and consequently smaller groups of genes need to be interpreted. But the opposite pattern is also likely to arise in genomic studies; in the cancer

Table 3. Number of genes targeted by the up and down regulated miRNAS

ID	Unpaired			Paired		
	Down	Common	Up	Down	Common	Up
BLCA	8345	6763	8599	8087	5955	7528
BRCA	8968	7700	9465	9305	7724	9001
CESC	7834	5201	6525	4877	3178	5431
COAD	6981	6418	9998			
ESCA	7992	5646	6959	8233	5207	6212
HNSC	9090	7496	8976	9065	7006	8013
KICH	8998	7044	8252	9594	7125	7902
KIRC	8838	7351	9056	9575	7543	8681
KIRP	9169	7388	8629	9311	7025	8267
LIHC	7466	6848	9560	8896	6851	7720
LUAD	8255	7354	9898	8150	6843	8848
LUSC	8535	7265	9447	8844	6710	8166
PAAD	3759	616	1169	1529	442	1748
PCPG	6303	4033	5295	4102	3110	5652
PRAD	7422	5932	8039	4997	1600	2374
READ	6938	6225	9672			
SKCM	5983	631	857			
STAD	8921	6761	8041	8947	6731	7855
THCA	8763	7244	8702	9064	7065	8056
UCEC	9182	7171	8436	9338	7069	8201

The Common column shows the number of genes which are targets of both, the up and down regulated miRNAs. The total number of genes which are targets of at least one miRNA is 12084.

Table 4. Number of GO terms associated with the genes targeted by the up and down regulated miRNAs

ID	Unpaired			Paired		
	Down	Common	Up	Down	Common	Up
BLCA	5169	5169	5169	5169	5168	5168
BRCA	5169	5169	5169	5169	5169	5169
CESC	5169	5168	5168	5144	5138	5160
COAD	5168	5168	5169			
ESCA	5169	5168	5168	5169	5167	5167
HNSC	5169	5169	5169	5169	5169	5169
KICH	5169	5169	5169	5169	5169	5169
KIRC	5169	5169	5169	5169	5169	5169
KIRP	5169	5169	5169	5169	5169	5169
LIHC	5169	5169	5169	5169	5169	5169
LUAD	5169	5169	5169	5169	5169	5169
LUSC	5169	5169	5169	5169	5169	5169
PAAD	5129	4578	4590	4870	4681	4915
PCPG	5166	5161	5164	5150	5146	5165
PRAD	5169	5169	5169	5159	4981	4990
READ	5168	5168	5169			
SKCM	5169	4385	4385			
STAD	5169	5169	5169	5169	5169	5169
THCA	5169	5169	5169	5169	5169	5169
UCEC	5169	5169	5169	5169	5169	5169

Most GO terms are targeted in cases and controls at the same time as it can be seen in the Common column. The total number of GO terms annotated for the targeted genes is 5169.

case, a large number of miRNAs are expected to be differentially expressed, but we can easily imagine an experiment resulting in very few or even no differentially expressed miRNAs due, for instance, to sample size restrictions. In such cases ORA methodologies are not

applicable but *gene set analysis* style methods, like the one presented here, might allow researchers to extract some meaningful conclusions from the data.

3.2 Gene level

After miRNA differential expression analysis, Equation 1 was used to summarize the *P*-values and sign statistics into a single ranking statistic. Then, Equation 2 was applied to translate this miRNA differential expression evidence into a *gene differential inhibition* scale. For each gene, this *transferred index* condenses the information about the miRNAs which target it, preserving two characteristics suitable for the functional interpretation of the experiment: it accounts for the multiple miRNA cancellation effect and it incorporates the additive effect of several small inhibitory events.

For example the *GPR162* gene is targeted by two miRNAs: *hsa-miR-22-3p* and *hsa-miR-214-3p*. In paired analysis of *kidney chromophobe* (KIRCH) carcinoma, overexpression of *hsa-miR-22-3p* was reported in tumor samples (with a *P*-value of 5.6×10^{-30}) while *hsa-miR-214-3p* was underexpressed (with a confidence level of 1.8×10^{-29}). Over expression indexes derived using Equation 1 where 67.34 for *hsa-miR-22-3p* and -66.61 for *hsa-miR-214-3p*, indicating that there is evidence for very similar differential expression of these two miRNAs, but in opposite 'directions'. Hence, the gene *GPR162* must be inhibited in cases by miRNA *hsa-miR-22-3p* with the same strength that it is inhibited in controls by miRNA *hsa-miR-214-3p*. Therefore, our interpretation is that, both inhibition effects cancel each other out and so, gene *GPR162* is considered to be irrelevant to the cancer process in terms of miRNA action. This cancellation is reflected in the *gene transferred index* computed with Equation 2 which yields a negligible *differential inhibition* score of 0.73 for this gene. Moreover, when using the logistic regression model indicated in Equation 3 to perform a *gene set analysis* of the *gene transferred index*, gene *GPR162* will not support the enrichment of any of the functions in which it is involved.

The cumulative effect of several weaker miRNA differential-expression events can also be appreciated, for instance, in the results produced for the cancer growth regulator gene *GREB1*. This gene is targeted by 16 miRNAs none of which has an absolute *differential inhibition* score higher than 10 in the analysis of the *esophageal carcinoma* (ESCA) dataset. Nevertheless, adding up all 16 values, we computed a *differential inhibition* score of -53.65 for the gene, indicating strong inhibition in normal samples compared to tumors. We concluded that *GREB1* is usually regulated in normal tissues by the combined action of many miRNAs, and that this regulation is lost in ESCA tumors, which therefore may affect cancer growth. Regarding the *gene set analysis*, *GREB1* will support the GO terms to which it belongs as being inhibited by miRNA action in controls or, equivalently, as deregulated in cases.

3.3 Gene set level

Once the miRNA differential-expression evidence is transferred to the genes, the *differential inhibition* ranking index can be easily analyzed in terms of *gene sets* using a logistic regression approach (Montaner and Dopazo, 2010; Montaner et al., 2009; Sartor et al., 2009).

Table 5 shows the number GO terms enriched in positive and negative *transferred index* values. In our analysis, the positive *transferred index* values belong to genes whose targeting miRNAs are overexpressed in cancer. These genes are generally more inhibited in tumor samples due to the effect of miRNAs. Therefore, GO terms enriched in the positive *transferred index* gene values represent

Table 5. Number significant GO terms in the functional profiling analysis for the paired and unpaired comparisons

ID	Unpaired			Paired		
	Derg.	noDif	Inh.	Derg.	noDif	Inh.
BLCA	2	5167	0	2	5167	0
BRCA	3	5166	0	0	5167	2
CESC	0	5169	0	1	5167	1
COAD	18	4930	221			
ESCA	2	5167	0	1	5168	0
HNSC	53	5116	0	0	5169	0
KICH	1	5167	1	30	5138	1
KIRC	0	5159	10	5	5163	1
KIRP	4	5165	0	13	5155	1
LIHC	7	5080	82	0	5169	0
LUAD	0	5169	0	0	5169	0
LUSC	0	5169	0	0	5169	0
PAAD	3	5165	1	0	5169	0
PCPG	0	5169	0	0	5166	3
PRAD	0	5168	1	1	5168	0
READ	0	5157	12			
SKCM	121	5043	5			
STAD	5	5164	0	0	5169	0
THCA	2	5167	0	2	5167	0
UCEC	89	5080	0	9	5160	0

Columns *Inh.* indicates the number of terms with a positive α coefficient in the logistic regression analysis. Those are the terms inhibited or intercepted in cases. Columns *Derg.* indicates the number of terms with a negative α value. Those are the terms inhibited in controls or *deregulated* in cases. Columns *noDif* indicate the number of GOs with a not significant slope coefficient.

biological functions which are globally more inhibited, or intercepted, by the miRNA effect in cases than in controls. Similarly, GO terms enriched in negative transferred index gene values represent those which have higher interception rates in control samples than in tumor samples. The biological interpretation of this second group of functions is that ordinarily they are controlled by miRNA action in normal tissue and that this coordination is lost in affected tissue, causing deregulation of the function in a cancer state. Hence, in this paper we refer to the GO terms enriched in positive transferred index values as *inhibited* or *intercepted* in cancer cells, and we term *gene sets* enriched in negative transferred index values *deregulated* in cancer states. Figure 2 outlines and summarizes the key parameters and steps in our methodology.

Overall, the GO *inhibition* or *deregulation* patterns found in the paired and unpaired analyses are strongly positively correlated (see Supplementary Materials), reflecting the consistency of our approach. Despite this, the number of GO terms enriched in the paired and unpaired analyses differ, which may reflect inter-individual variability in the role that miRNAs play in cancer. No association pattern between GO size (number of genes in the block) and significance levels was found (see Supplementary Materials), indicating the method's lack of bias in this respect.

Not many enriched GO terms are shared across cancer types (see Supplementary Materials). This is expected due to the great number of differences in the tissues, both normal and tumoral, collected in the different experiments held in *The Cancer Genome Atlas*. But may also reflect the specific roles miRNAs play in cancer development. Most of the enriched terms shared across different cancer types are related to *cell development*, widely known to be related to cancer evolution. On the other hand, the majority of GO terms which are individually enriched in the different specific cancer types

are related to cell *development*, *adhesion*, *signaling* and *proliferation*; all of them major processes associated with cancer.

For instance, in our *paired* analysis, the *endoplasmic reticulum lumen* cellular component (GO:0005788) is deregulated in *BLCA*, *CESC* and *UCEC*, all closely related urogenital carcinomas. Full *gene set* profiling of the paired an unpaired datasets for 5169 GO terms can be found in our Supplementary Materials. It includes comparisons between paired and unpaired subsets and a clustering analysis of the different cancer types, based on GSA results.

In order to estimate type 1 errors, all the analyses where repeated after random permutation of the gene column in the miRNA targets database. This re-sampling procedure preserves the number of genes each miRNA targets and the GO annotations, but removes all biological associations within, and between miRNAs. In these permutation experiments the proportion of significant GO terms remained well below the expected 5% (see Supplementary Materials).

Following the (Godard and van Eyll, 2015) paradigm, logistic regression analysis was also carried out directly at the miRNA level. This can trivially be done using the *mdgsa* library after the annotation is extrapolated from genes to miRNAs. Functional results at the miRNA and gene level showed a significant positive correlation (see Supplementary Materials).

In order to illustrate how the functional profiling can be restricted to just the expressed genes if such information is available, we downloaded gene expression measurements for the *KICH* dataset and repeated the analysis modifying Equation 2 as indicated in the methods section. As expected, a significantly positive but not too strong correlation was found between the results with and without accounting for the expressed genes. Details of the analysis and results are available in the Supplementary Materials.

4 Conclusions

We have introduced a novel approach to the functional interpretation of miRNA studies which is primarily designed to unravel the effects of differential miRNA expression on groups of genes or *pathways*.

Our proposal relies on the *gene set analysis* paradigm which extends currently used *over representation* methodologies. It constitutes a general framework applicable in most genomic scenarios, even when no (or too many) miRNAs are differentially expressed, hence, this algorithm eradicates the arbitrariness of current 'ad hoc' procedures. But more importantly, our algorithm can encompass biologically relevant events which are neglected by others, representing a step forward in miRNA gene-regulation modeling. First, our approach accounts for *cancellation effects* that arise when a gene is intercepted by different sets of miRNAs within each biological condition. Second, it is able to incorporate the *additive effect* caused when several weak miRNA inhibitors exert their influence on the same gene.

These major advantages are possible thanks to a key innovative idea introduced in this paper: that differential miRNA expression can be meaningfully *transferred* to the gene level as a *differential inhibition* score.

If miRNA-to-gene transfer comprises cancellation and summation effects, the *gene set* methodology performs the same role at the functional level. A GO term is considered not to be enriched, or *cancelled*, if half of its genes are inhibited in cases and the other half in controls. But also the *additive effect* consideration reappears at pathway level: many weakly deregulated, or inhibited, genes which would be inconsequential in isolation become relevant if they are systematically annotated under the same biological function.

Besides the analysis presented here, the logistic regression methodology developed in our previous work allows the algorithm to be extended in many convenient ways. For example, the relative importance of miRNAs, genes, or the miRNA-gene relationship can be easily weighted for at the *transference* step or when fitting the logistic model. Thus, confidence about the miRNA targets, number of target sites in genes, absolute gene expression levels, or even natural miRNA functional loss (Carbonell et al., 2012), can be directly accounted for using our model. Furthermore, additional genomic information can be incorporated using our multidimensional framework: for instance, joint GSA analysis of miRNA regulation and gene expression is straightforward once the *transference* problem is solved using the methodology we explain in this paper. Also the flexibility of our approach and software makes its use independent of the differential-expression algorithm used at the miRNA level. Different statistical tests or even fold changes can substitute the edgeR method used here; similarly, any miRNA target databases can be used.

We have illustrated our novel methodology using an extensive collection of cancer datasets, but here we just present some deregulated genes or functions as a proof of concept. Complete results are available in the supplementary data. We hope that the ideas introduced here can easily be extrapolated to other gene regulatory processes such as those involving transcription factors for instance.

Finally, it is crucial to highlight the importance of data normalization for the correct functional interpretation of NGS studies. Inadequate data preprocessing may affect *P*-values for differential miRNA expression and even the sign of test statistics, sequentially affecting Equations 1–3 and therefore changing the results of our methodology. Thus, thorough data preparation and exploration should always be conducted before using our algorithm.

Funding

This work was supported by grants BIO2014-57291-R from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) and Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos PT 13/0001/0030 from the ISCIII; both cofunded with European Regional Development Funds (ERDF), PROMETEOII/2014/025 from the Conselleria de Educació of the Valencian Community, and FP7-PEOPLE-2012-ITN MLP2012 318861 from the EU FP7.

Conflict of Interest: none declared.

References

- Ashburner, M. et al. (2000) Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium. *Nat. Genet.*, 25, 25–29.
- Bartel, D.P. (2004) MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*, 116, 281–297.
- Benjamini, Y. and Hochberg, Y. (1995) Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Stat. Soc. Ser. B*, 57, 289–300.
- Benjamini, Y. and Yekutieli, D. (2001) The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann. Stat.*, 29, 1165–1188.
- Bentley, D.R. et al. (2008) Accurate whole human genome sequencing using reversible terminator chemistry. *Nature*, 456, 53–59.
- Bleazard, T. et al. (2015) Bias in microRNA functional enrichment analysis. *Bioinformatics*, 31, 1592–1598.
- Carbonell, J. et al. (2012) A map of human microRNA variation uncovers unexpectedly high levels of variability. *Genome Med.*, 4, 62.
- Dopazo, J. (2009) Formulating and testing hypotheses in functional genomics. *Artif. Intell. Med.*, 45, 97–107.
- Doxakis, E. (2010) Post-transcriptional regulation of alpha-synuclein expression by mir-7 and mir-153. *J. Biol. Chem.*, 285, 12726–12734.
- Friedman, R.C. et al. (2009) Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res.*, 19, 92–105.
- Gentleman, R.C. et al. (2004) Bioconductor: open software development for computational biology and bioinformatics. *Genome Biol.*, 5, R80.
- Godard, P. and van Eyll, J. (2015) Pathway analysis from lists of microRNAs: common pitfalls and alternative strategy. *Nucleic Acids Res.*, 43, 3490–3497.
- Gusev, Y. (2009) *MicroRNA Profiling in Cancer: A Bioinformatics Perspective*. Pan Stanford Publishing, Singapore.
- He, L. and Hannon, G.J. (2004) MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet.*, 5, 522–531.
- Jiang, Q. et al. (2009) miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease. *Nucleic Acids Res.*, 37, 98–104.
- Joshi-Tope, G. et al. (2005) Reactome: a knowledgebase of biological pathways. *Nucleic Acids Res.*, 33, D428–D432.
- Kanehisa, M. and Goto, S. (2000) KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res.*, 28, 27–30.
- Khatri, P. et al. (2012) Ten years of pathway analysis: current approaches and outstanding challenges. *PLoS Comput. Biol.*, 8, e1002375.
- Lee, S.Y. et al. (2012) MicroRNA-centric measurement improves functional enrichment analysis of co-expressed and differentially expressed microRNA clusters. *BMC Genomics*, 13, S17.
- Lim, L.P. et al. (2005) Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature*, 433, 769–773.
- McLendon, R. et al. (2008) Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*, 455, 1061–1068.
- Mi, G. et al. (2012) Length bias correction in gene ontology enrichment analysis using logistic regression. *PLoS ONE*, 7, e46128.
- Montaner, D. and Dopazo, J. (2010) Multidimensional gene set analysis of genomic data. *PLoS ONE*, 5, e10348.
- Montaner, D. et al. (2009) Gene set internal coherence in the context of functional profiling. *BMC Genomics*, 10, 197.
- Mootha, K.L. et al. (2003) PGC-1alpha responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat. Genet.*, 34, 267–273.
- Morin, R.D. et al. (2008) Application of massively parallel sequencing to microRNA profiling and discovery in human embryonic stem cells. *Genome Res.*, 18, 610–621.
- Papapetrou, E.P. et al. (2010) A genetic strategy for single and combinatorial analysis of miRNA function in mammalian hematopoietic stem cells. *Stem Cells*, 28, 287–296.
- Robinson, M.D. et al. (2010) edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. *Bioinformatics*, 26, 139–140.
- Sartor, M.A. et al. (2009) LRpath: a logistic regression approach for identifying enriched biological groups in gene expression data. *Bioinformatics*, 25, 211–217.
- Selbach, M. et al. (2008) Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*, 455, 58–63.
- Subramanian, A. et al. (2005) Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 102, 15545–15550.
- Wei, K. et al. (2013) Argonaute protein as a linker to command center of physiological processes. *Chin. J. Cancer Res.*, 25, 430–441.

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)


CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha desarrollado las siguientes nuevas metodologías en análisis de datos ómicos y su integración, en una perspectiva de Biología de Sistemas:

1. Métodos de enriquecimiento funcional en estudios de microARNs.
2. Métodos de metaanálisis funcional de estudios genómicos.

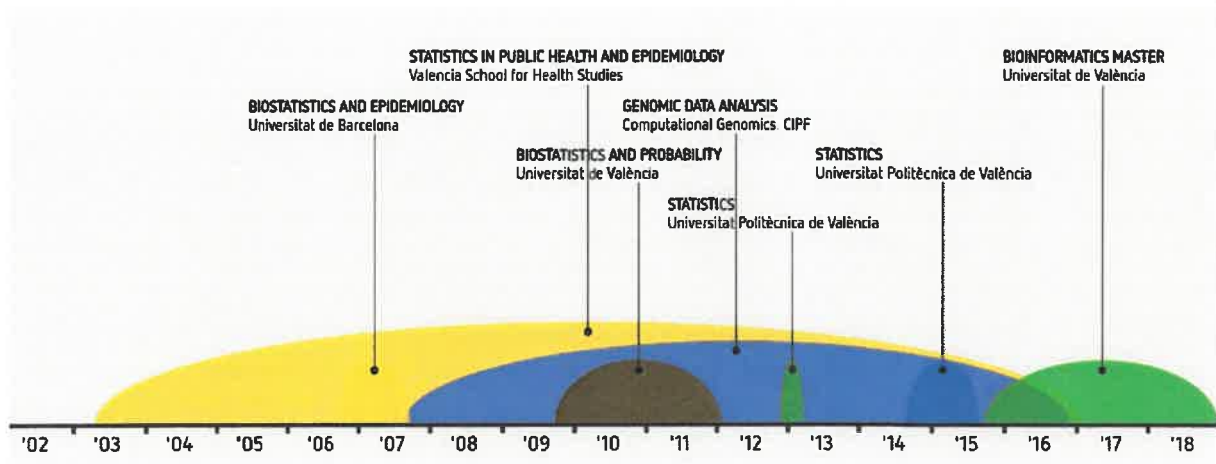
La primera de ellas ha generado 1 publicación en la revista "Bioinformatics" y 4 contribuciones en congresos. La segunda ha producido 3 contribuciones en reuniones científicas y varias publicaciones que están en su fase de escritura. El desarrollo de ambas metodologías integra el trabajo colaborativo de varios grupos de investigación y 6 tesis de máster de 6 estudiantes de la Universidad de Valencia y la Universidad Politécnica.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a 31 de Octubre de 2016.



Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

C.3. Puestos docentes



- Coordinador docente y profesor en el máster de Bioinformática de la Universidad de Valencia, **desde octubre de 2015 y continuando en la actualidad.**
- Miembro de la Comisión de Coordinación Académica del máster en Bioinformática de la Universidad de Valencia, **desde octubre de 2017 y continuando en la actualidad.**
- Colaborador docente en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud (EVES), Generalitat Valenciana, **desde febrero de 2005 y continuando en la actualidad.**
- Profesor asociado en el departamento de Estadística y Calidad de la Universidad Politécnica de Valencia, durante los periodos: **diciembre 2012 - marzo 2013 y septiembre 2014 - octubre 2015.**
- Profesor asociado en el departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Valencia, en el periodo: **octubre 2009 - enero 2012.**
- Profesor asociado en el departamento de Bioestadística de la Universitat de Barcelona, en el periodo: **octubre 2006 - septiembre 2007.**



INFORME DE VIDA LABORAL

GARCIA GARCIA FRANCISCO
PZ SANTA CRUZ Nº 6 PISO 3 PTA 5
46003 VALENCIA
VALÈNCIA/VALENCIA

De los antecedentes obrantes en la Tesorería General de la Seguridad Social al día 06 de Mayo de 2017, resulta que D/Dª GARCIA GARCIA FRANCISCO, nacido/a el 15 de Noviembre de 1968, con Número de la Seguridad Social 460188466354, D.N.I.: 052704795L, domicilio en PLAZA SANTA CRUZ Nº 6 PISO 3 PTA. 5, 46003 VALENCIA VALÈNCIA/VALENCIA

ha figurado en situación de alta en el Sistema de la Seguridad Social durante un total de

26 Años
9.767 días 8 meses
28 días

Presenta las situaciones que se relacionan en las sucesivas hojas del presente informe.

Durante los días indicados en el párrafo anterior Vd. ha estado de forma simultánea en dos, o más, empresas del mismo Régimen del Sistema de la Seguridad Social -pluriempleo-, o en dos, o más, Regímenes distintos del citado Sistema -pluriactividad-, durante un total de 771 días, por lo que el total de días en los que figura efectivamente en situación de alta en el Sistema de la Seguridad Social es de

24 Años
8.996 días 7 meses
18 días

Cualquier duda o aclaración sobre este informe le será atendida en el teléfono 901 50 20 50, en la web www.seg-social.es o en cualquier Administración de la Seguridad Social.
La información sobre las situaciones indicadas no comprende ni los datos relativos a los Regímenes Especiales de los Funcionarios Civiles del Estado, de las Fuerzas Armadas y de los Funcionarios al servicio de la Administración de Justicia, ni los datos relativos a los periodos trabajados en el extranjero.
A los efectos previstos en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal se informa que los datos incorporados en el presente informe se encuentran incluidos en el Fichero General de Afiliación, creado por Orden de 27 de julio de 1994. Respecto a los citados datos podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación y cancelación en los términos previstos en dicha Ley Orgánica.

2609

CODIFICACIONES INFORMÁTICAS

REFERENCIA: C0701705000001	FECHA: 06.05.2017	HORA: 22:42:32	HUELLA: Q5XOODGK	SOLICITANTE: INTERNET	PÁGINA: 1 de 2
-------------------------------	----------------------	-------------------	---------------------	--------------------------	-------------------

Este documento no será válido sin la codificación informática.

En la página web www.seg-social.es (Sede Electrónica > Servicios ciudadanos, empresas y administraciones > Ciudadanos > Servicios sin certificado digital > Informe de vida laboral > notas aclaratorias) dispone de información que le permitirá comprender los conceptos y denominaciones usados en este informe.



4VERTIB3



INFORME DE VIDA LABORAL - SITUACIONES

DATOS IDENTIFICATIVOS

NOMBRE Y APELLIDOS GARCIA GARCIA FRANCISCO	Nº SEGURIDAD SOCIAL 460188466354	DOCUMENTO IDENTIFICATIVO D.N.I. 052704795L
---	-------------------------------------	---

SITUACIONES

RÉGIMEN	EMPRESA SITUACIÓN ASIMILADA A LA DE ALTA	FECHA DE ALTA	FECHA DE EFECTO DE ALTA	FECHA DE BAJA	C.T.	CTP %	G.C.	DÍAS	C.I.
GENERAL	46022444464 FUND.COM.VALENCIANA CENTRO INVES.PRINCIPE	03.09.2007	03.09.2007	---	189	---	02	3532	OOH
GENERAL	46006314879 VAC.RETRIB.NO DISFRU	09.01.2012	09.01.2012	09.01.2012	---	---	-	1	DH9
GENERAL	46128173780 UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA	01.09.2014	01.09.2014	13.10.2015	501	16,0	01	65	MKJ
GENERAL	46128173780 UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA	04.12.2012	04.12.2012	27.03.2013	501	16,0	01	18	282
GENERAL	46006314879 UNIVERSIDAD DE VALENCIA	14.10.2009	14.10.2009	08.01.2012	501	21,3	01	212	GC2
GENERAL	08120336488 UNIVERSITAT DE BARCELONA	02.10.2006	02.10.2006	14.09.2007	501	16,0	01	56	A3L
GENERAL	08032821990 GENERALITAT DE CATALUNYA DEPART.SANITAT I	07.02.2006	07.02.2006	31.08.2007	418	---	02	571	64I
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	21.06.2002	21.06.2002	31.12.2006	---	---	07	1655	MCI
GENERAL	08032821990 GENERALITAT DE CATALUNYA DEPART.SANITAT I	07.11.2005	07.11.2005	06.02.2006	418	---	02	92	R2S
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	02.06.1997	02.06.1997	19.06.2002	---	---	07	1844	AGP
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	01.07.1995	01.07.1995	12.05.1996	---	---	07	317	6CB
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	20.02.1995	20.02.1995	16.05.1995	---	---	07	86	XN6
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	30.01.1995	30.01.1995	05.02.1995	---	---	07	7	AGF
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	28.01.1994	28.01.1994	08.01.1995	---	---	07	346	J94
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	06.05.1993	06.05.1993	26.01.1994	---	---	07	266	HB4
GENERAL	46101751586 AYUNTAMIENTO DE VALENCIA	01.04.1993	01.04.1993	05.05.1993	---	---	07	35	OOP
GENERAL	PRESTACION DESEMPLEO. EXTINCION	06.03.1992	06.03.1992	14.06.1992	---	---	08	101	BA5
GENERAL	46022650083 GARCIA NAVARRO FRANCISCO	08.09.1990	08.09.1990	05.03.1992	004	50,0	08	274	OG0
GENERAL	46253 MUNPAL VALENCIA	15.06.1992	15.06.1992	31.03.1993	---	---	D	290	AIO

2671

CODIFICACIONES INFORMÁTICAS

Resumen de huellas de línea: ELG

REFERENCIA: C0701705000001	FECHA: 06.05.2017	HORA: 22:42:32	HUELLA: R7A127BO	SOLICITANTE: INTERNET	PÁGINA: 2 de 2
-------------------------------	----------------------	-------------------	---------------------	--------------------------	-------------------

AVLFA7E2



MODELO 5R - SEGUNDA HOJA

D.N.I. <input checked="" type="checkbox"/> PASAPORTE <input type="checkbox"/> N.I.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/>								
52704795-L								
DATOS PERSONALES		FECHA DE INICIO DEL CONTRATO						
García García Francisco		<table border="1"> <tr> <th>Día</th> <th>Mes</th> <th>Año</th> </tr> <tr> <td>01</td> <td>09</td> <td>2014</td> </tr> </table>	Día	Mes	Año	01	09	2014
Día	Mes	Año						
01	09	2014						

CLÁUSULAS GENERALES DEL CONTRATO

PRIMERA.- NATURALEZA DE LA RELACION JURIDICA: Este contrato, de naturaleza laboral, se celebra de acuerdo con lo previsto en el artículo 48 de la Ley Orgánica 6/2001, de 21 de diciembre, de Universidades; modificada por la Ley Orgánica 4/2007, de 12 de abril.

SEGUNDA.- OBJETO Y DURACIÓN DE LA RELACION: El objeto del presente contrato será el establecido para cada figura contractual en la normativa vigente. La duración del contrato es la indicada en el apartado "Datos de la Relación de Servicios". Para las posibles prórrogas se estará a lo establecido en la normativa. En caso de Ayudantes para poder prorrogar el contrato deben los interesados cumplir los requisitos establecidos en la hoja de ruta aprobada por Acuerdo del Consejo de Gobierno de esta Universidad, de fecha 24 de julio de 2007, y que consta en las bases de la convocatoria de selección.

TERCERA.- PERIODO DE PRUEBA: Se establece un período de prueba de 1 mes, excepto para aquellos trabajadores que ya hubieran prestado servicios como profesor contratado en esta Universidad, en el mismo área de conocimiento, con anterioridad.

CUARTA.- JORNADA DE TRABAJO: El/la trabajador/a prestará sus servicios con el régimen de dedicación que se indica (apartado Datos del Puesto/Destino). La corresponden semanalmente las horas Lectivas y horas de Tutoría-asistencia al alumnado indicadas; no obstante, el cómputo de tiempo de dedicación a la docencia podrá hacerse por el periodo de duración del contrato, siempre que lo permitan las necesidades del servicio.

El régimen de vacaciones, permisos y licencias será el establecido con carácter general para el Personal Docente e Investigador de esta Universidad.

El disfrute de las vacaciones anuales que correspondan se realizará en el mes de Agosto; caso que el período de contratación no incluya dicho mes se estará a la indemnización que proceda al final del contrato.

QUINTA.- RETRIBUCIONES: El régimen retributivo del Personal Docente e Investigador contratado es el que se establece en el Decreto 174/2002, del Gobierno Valenciano.

Tendrá derecho a dos pagas extras al año con los importes por sueldo, trienios, complemento destino y específico establecidos según normativa. No obstante la posibilidad de devengo y liquidación de la misma se regirá por lo dispuesto en la normativa vigente para personal al servicio de la Admón. Pública; según lo cual el interesado percibirá las pagas extras en función de su situación de compatibilidad, en los siguientes términos:

SI (al no ejercer otra actividad o ejercer otra actividad privada)

NO (al ejercer otra actividad pública)

SEXTA.- DEDUCCIONES Y RETENCIONES LEGALES: Las retribuciones íntegras devengadas por el/la trabajador/a quedarán sujetas a las deducciones y retenciones que legalmente procedan en cada momento, de acuerdo con las disposiciones de aplicación en materia de Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas y de cotizaciones al Régimen General de la Seguridad Social.

SEPTIMA.- CAUSAS DE RESOLUCIÓN: El presente contrato podrá extinguirse, además de por las causas previstas en el art. 49 del Estatuto de los Trabajadores, por incumplimiento de la normativa sobre incompatibilidades, por la falsedad de la declaración del trabajador/a respecto de las manifestaciones contenidas en el presente documento, así como por la estimación de alguno de los recursos que pudieran plantearse sobre la provisión de la plaza.

OCTAVA.- LEGISLACIÓN APLICABLE: En lo no previsto expresamente por el presente contrato se estará a lo dispuesto por la Ley Orgánica 6/2001, de 21 de diciembre, de Universidades, y sus disposiciones de desarrollo, por el Decreto 174/2002, de 15 de octubre, del Gobierno Valenciano, sobre Régimen y Retribuciones del Personal Docente e Investigador Contratado Laboral de las Universidades Públicas Valencianas y por el Texto Refundido de la Ley del Estatuto de los Trabajadores, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/1995, de 24 de marzo, y en sus normas de desarrollo.

Valencia, a 1 de septiembre de 2014

POR LA UNIVERSIDAD,



Fdo.: Vicerrector de Ordenación Académica y Profesorado. Ismael Moya Clemente (D.F.Rector 31-05-2013)

EL/LA CONTRATADO/A,

Fdo.: Francisco García García



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE
VALÈNCIA

C.I.F./N.I.F.: Q4618002B

Ejemplar para el interesado

MODELO 5R

CONTRATO LABORAL DOCENTE E/O INVESTIGADOR

* DURACION DETERMINADA -T. P.-

De una parte, Francisco José Mora Mas, DNI 21999302D, Rector de la Universitat Politècnica de Valencia, actuando en nombre de la misma, con domicilio en Cno. de Vera sn, con C.I.F. Q4618002B y nº cuenta cotización 46/1281737/80 y de otra el interesado, cuyos datos se indican, ambos con plena capacidad para celebrar el presente contrato, acuerdan la contratación de este último en la función que se indica, de conformidad con la normativa vigente, y las cláusulas generales y particulares que se especifican en este contrato.
Valencia, a 1 de septiembre de 2014

DATOS PERSONALES

N.I.P. (1) 52704795		D.N.I. <input checked="" type="checkbox"/> PASAPORTE <input type="checkbox"/> N.I.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/> (2) 52704795-L	
PRIMER APELLIDO (3) García	SEGUNDO APELLIDO García	NOMBRE Francisco	
SEXO HOMBRE <input checked="" type="checkbox"/> MUJER <input type="checkbox"/>	PAÍS NACIONALIDAD (4) Española	FECHA DE NACIMIENTO Día Mes Año 05 11 1968	
PROVINCIA (5) Nacidos en el extranjero, indicar "Extranjero" Valencia	LOCALIDAD (6) Nacidos en el extranjero, indicar nación Valencia		

DATOS DE LA RELACIÓN DE SERVICIOS

FECHA DE INICIO DEL CONTRATO Día Mes Año 01 09 2014			FECHA FIN DEL CONTRATO Día Mes Año 31 08 2015		
CONVENIO (7) Sin Codificar					
FIGURA DOCENTE / CATEGORÍA (8) Profesor/a Asociado/a Tipo 1					L 1 4 4 8
TÍTULO ACADÉMICO APORTADO (9) Licenciado en Ciencias y Técnicas Estadísticas				LEGISLACIÓN APLICABLE 1 6 4 0	

DATOS DEL PUESTO/DESTINO

UNIVERSIDAD UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA	1 7 3 5
ÁREA DE CONOCIMIENTO (10) Estadística e Investigación Operativa	2 6 5
DEPARTAMENTO DOCENTE (11) Estadística e Invest. Oper. Aplic. y Cal	R 0 0 9
CENTRO DOCENTE DE DESTINO (12) E.T.S.I. Informática	0 R 2 3
DEDICACIÓN (13) Tiempo Parcial: 6 horas semana (3L+3T)	P 0 3
PROVINCIA DEL CENTRO DOCENTE (5) Valencia	LOCALIDAD DEL CENTRO DOCENTE (6) Valencia

DATOS ECONÓMICOS

RETRIBUCIÓN MENSUAL		PAGAS EXTRAORDINARIAS	
SUELDO BASE:	161,86 Euros	NÚMERO:	Según legislación vigente
COMPLEMENTOS:	93,09 Euros	IMPORTE:	
TOTAL:	254,95 Euros	APLICACIÓN PRESUPUESTARIA: AAAA	
REGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL:			
Nº DE CUENTA DE COTIZACIÓN:			

ACTIVIDADES RETRIBUIDAS EN OTROS ENTES PÚBLICOS O PRIVADOS

Ejerce otras actividades en este u otro Ente Público o privado: Si (14)



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Àrea de Personal i Formació Corporativa

Personal Acadèmic

Pavelló Rosa
Travessera de les Corts, 131-159
08028 Barcelona
Tel. +34 93 402 17 22
Fax +34 93 402 17 40

Albert Madrenas Tomàs, cap de Personal Acadèmic de l'Àrea de Personal i Formació Corporativa de la Universitat de Barcelona, i en virtut de les competències delegades per resolució de 9 de juny de 2005 per la Secretaria General de la Universitat,

Albert Madrenas Tomàs, jefe de Personal Académico del Área de Personal y Formación Corporativa de la Universidad de Barcelona, y en virtud de las competencias delegadas por resolución de 9 de junio de 2005 por la Secretaría General de la Universidad,

CERTIFICO: Que les dades que s'expressen a continuació referents a **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, amb DNI 52704795L, són les que resulten de la documentació que es troba en aquesta Àrea de Personal i Formació Corporativa:

CERTIFICO: Que los datos que se expresan a continuación referentes a FRANCISCO GARCIA GARCIA son los que resultan de la documentación que se encuentra en esta Área de Personal y Formación Corporativa:

CATEGORIA CATEGORIA	ÀREA AREA	PERÍODE PERIODO	DEDICACIÓ DEDICACIÓN
Profesor asociado	Medicina Preventiva y Salud Pública	02/10/2006 a 31/01/2007	Tiempo Parcial 6 Horas semanales
Profesor asociado	Medicina Preventiva y Salud Pública	01/02/2007 a 14/09/2007	Tiempo Parcial 6 Horas semanales

I, perquè consti i tingui els efectes que corresponguin, expedixo aquest certificat a petició de la persona interessada. *Y para que conste a los efectos oportunos, firmo a petición de la persona interesada, en Barcelona uno de octubre de dos mil siete.*
Barcelona, 1 de octubre de 2007



CONTRACTE LABORAL DE PROFESSOR/A ASSOCIAT/DA A TEMPS PARCIAL

Segell de registre de l'Oficina de Treball de la Generalitat
--

Codi del contracte

501

Contracte de treball de durada determinada
Establert a l'empara del que disposen l'art. 53 de la
LLei orgànica 6/2001 i l'art. 50 de la Llei
d'universitats de Catalunya

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CIF/NIF Q0818001J	Codi del compte de cotització a la Seguretat Social 08120538488			
Nom i cognoms MF VICTÒRIA GIRONA BRUMÓS	DNI 37659367 H	En concepte de VICIRECTORA DE PROFESSORAT, per delegació del rector de 10/6/2005		
Nom o raó social UNIVERSITAT DE BARCELONA	Activitat econòmica INVESTIGACIÓ I EDUCACIÓ	Domicili social GRAN VIA DE LES CORTS CATALANES, 585	Població BARCELONA	Codi Postal 08007

EL TREBALLADOR

Nom i cognoms FRANCISCO GARCIA GARCIA			NASS 460188466354	
Data de naixement 05-11-1968	DNI/NIE 52704795L	Nacionalitat Espanyola	Domicili C. Joaquim Costa, 22 3er 1a 08001 Barcelona	
Titulació Llicenciat	en Ciències i Tècniques Estadístiques		Organisme expedidor Universitat de València	Data d'expedició 22-09-2005

DECLAREN

Que compleixen les condicions necessàries per subscriure aquest contracte i, en conseqüència, decideixen formalitzar-lo d'acord amb les següents:

CLÀUSULES

1. El treballador prestarà els seus serveis com a PROFESSOR ASSOCIAT de:

Departament: Salut Pública
Àrea de coneixement: Medicina Preventiva i Salut Pública
Centre: Medicina

2. La jornada de treball a temps parcial és de 240 hores anuals, distribuïdes en 90 hores de docència presencial i en 60 hores d'assistència i tutoria a l'alumnat. La resta de jornada es dedicarà a preparar la docència, elaborar material de suport, corregir treballs i participar en tasques de planificació, avaluació i coordinació. El temps de treball es distribueix en funció de la programació acadèmica i de les característiques de les matèries a impartir. Aquesta jornada és inferior a la jornada d'un treballador a temps complet.
3. La durada d'aquest contracte és des del dia 01-02-2007 fins al dia 14-09-2007. S'estableix un període de prova de dos mesos.
4. El treballador ha de percebre una retribució total de 256,78 euros íntegres mensuals. Aquest import engloba tots els conceptes. Les pagues extraordinàries són dues a l'any per l'import del sou, que es percebran els mesos de juny i desembre, llevat del professorat que ja les percebi d'una altra institució pública.
5. La durada de les vacances anuals serà de 31 dies naturals.

Codi contracte: 501



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

CONTRACTE LABORAL DOCENT I INVESTIGADOR DE DURADA DETERMINADA, A L'EMPARA DE LA LLEI ORGÀNICA 6/2001 D'UNIVERSITAT

Per una part, la Sra M^a Vicenta Mestre Escrivá, amb DNI núm. 73903611B, vicerectora d'ordenació acadèmica i professorat de la Universitat de València, per delegació del rector, que actua en nom i representació d'aquesta institució, amb domicili social a l'avinguda de Blasco Ibáñez, 13 (46010 València), amb NIF núm. Q4618001D i número de col·lització 4606314879,

De l'altra part, el treballador, les dades del qual figuren a continuació

Ambdues parts, que es reconeixen mútuament la capacitat necessària per formalitzar aquest document, acorden la contractació dels serveis d'aquest últim, de conformitat amb les clàusules generals i particulars que s'especifiquen en aquest contracte.

DADES PERSONALS

Núm. AFILIACIÓ A LA SEGURETAT SOCIAL		NPI	DNI <input checked="" type="checkbox"/> PASSAPORT <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> ALTRE <input type="checkbox"/>							
460188466354			52704795L							
PRIMER COGNOM		SEGON COGNOM		.NOM						
GARCÍA		GARCÍA		FRANCISCO						
SEXE	PAÍS NACIONALITAT	DATA DE NAIXEMENT		LLOC DE NAIXEMENT/ O ESTRANGER						
HOME <input checked="" type="checkbox"/> DONA <input type="checkbox"/>	ESPANYOLA	<table border="1"> <tr><th>DIA</th><th>MES</th><th>ANY</th></tr> <tr><td>05</td><td>11</td><td>1968</td></tr> </table>		DIA	MES	ANY	05	11	1968	VALÈNCIA
DIA	MES	ANY								
05	11	1968								
DOMICILI	LOCALITAT	CODI POSTAL								
PLAÇA SANTA CRUZ, 6-5	VALÈNCIA	46003								

DADES DE LA RELACIÓ DE SERVEIS

DATA D'INICI DEL CONTRACTE			DATA D'ACABAMENT DEL CONTRACTE		
DIA	MES	ANY	DIA	MES	ANY
01	10	2010	30	01	2011
CONVENI					
CATEGORIA CONTRACTUAL					
PROFESSOR ASSOCIAT D'UNIVERSITAT					
TÍTOL ACADÈMIC QUE APORTA			DOCTOR		LEGISLACIÓ APLICABLE
LLICENCIAT			SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		CLÀUSULA SETENA

DADES DEL LLOC/DESTINACIÓ

UNIVERSITAT	
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA	
ÀREA DE CONEIXEMENT	
ESTADÍSTICA I INVESTIGACIÓ OPERATIVA	265
DEPARTAMENT	
ESTADÍSTICA I INVESTIGACIÓ OPERATIVA	130
CENTRE DOCENT DE DESTINACIÓ	
FACULTAT DE CIÈNCIES MATEMÀTIQUES	24
DEDICACIÓ	
TEMPS PARCIAL	
PROVÍNCIA DEL CENTRE DOCENT	LOCALITAT DEL CENTRE DOCENT
VALÈNCIA 4 6	Burjassot

DADES ECONÒMIQUES

RETRIBUCIÓ MENSUAL		PAGUES EXTRAORDINÀRIES	
SOU BASE:	214,69 Euros	NOMBRE:	
COMPLEMENTOS:	124,12 Euros	IMPORT:	338,81
TOTAL:	338,81 Euros	APLICACIÓ PRESSUPOSTÀRIA:	116.1

DECLARACIONS DE LES PARTS

LA UNIVERSITAT:	
FORMA DE PROVISIÓ	<input checked="" type="checkbox"/> CONCURS <input type="checkbox"/> PROPOSTA PROVISIONAL
RESOLUCIÓ DE DATA: 15 DE SETEMBRE DE 2010	
EL TREBALLADOR:	
Exerceix altres activitats en aquest i altre ens públic o privat? <input checked="" type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
Declaro que coneix les obligacions que es deriven de la normativa d'incompatibilitats que estableix la Llei 53/1984, de 26 de desembre, i el Reial Decret 598/1985, de 30 d'abril, i no incorre en cap de les incompatibilitats que s'hi preveuen.	
Declaro que tampoc no ha estat separat del servei mitjançant expedient disciplinari en cap de les administracions públiques.	



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Codi contracte: 501

CONTRACTE LABORAL DOCENT I INVESTIGADOR DE DURADA DETERMINADA, A L'EMPARA DE LA LLEI ORGÀNICA 6/2001 D'UNIVERSITAT

Per una part, el Sr. Carlos Ferreira García, amb DNI núm. 35.967.095-V, vicerector de Professorat i Ordenació Acadèmica de la Universitat de València, per delegació del rector, que actua en nom i representació d'aquesta institució, amb domicili social a l'avinguda de Blasco Ibáñez, 13 (46010 València), amb NIF núm. Q4618001D i número de cotització 4606314879,

De l'altra part, el treballador, les dades del qual figuren a continuació

Ambdues parts, que es reconeixen mútuament la capacitat necessària per formalitzar aquest document, acorden la contractació dels serveis d'aquest últim, de conformitat amb les clàusules generals i particulars que s'especifiquen en aquest contracte.

DADES PERSONALS

Núm. AFILIACIÓ A LA SEGURETAT SOCIAL	NPI	DNI <input type="checkbox"/> PASSAPORT <input type="checkbox"/> NIE <input type="checkbox"/> ALTRE <input type="checkbox"/>	
460188466354		52704795L	
PRIMER COGNOM	SEGON COGNOM	NOM	
GARCÍA	GARCÍA	FRANCISCO	
SEXE	PAÍS NACIONALITAT	DATA DE NAIXEMENT	LLOC DE NAIXEMENT/ O ESTRANGER
HOME <input checked="" type="checkbox"/> DONA <input type="checkbox"/>	ESPANYOLA	DIA MES ANY 05 11 1968	VALÈNCIA
DOMICILI/	LOCALITAT	CODI POSTAL	
PLAÇA SANTA CRUZ, 6-5	VALÈNCIA	46003	

DADES DE LA RELACIÓ DE SERVEIS

DATA D'INICI DEL CONTRACTE			DATA D'ACABAMENT DEL CONTRACTE		
DIA	MES	ANY	DIA	MES	ANY
14	10	2009	30	09	2010
CONVENI					
CATEGORIA CONTRACTUAL					
PROFESSOR ASSOCIAT D'UNIVERSITAT					
TÍTOL ACADÈMIC QUE APORTA			DOCTOR		LEGISLACIÓ APLICABLE
LLICENCIAT			sí <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		CLÀUSULA SETENA

DADES DEL LLOC/DESTINACIÓ

UNIVERSITAT	
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA	
ÀREA DE CONEIXEMENT	265
ESTADÍSTICA I INVESTIGACIÓ OPERATIVA	
DEPARTAMENT	130
ESTADÍSTICA I INVESTIGACIÓ OPERATIVA	
CENTRE DOCENT DE DESTINACIÓ	24
FACULTAT DE CIÈNCIES MATEMÀTIQUES	
DEDICACIÓ	
TEMPS PARCIAL	
PROVÍNCIA DEL CENTRE DOCENT	LOCALITAT DEL CENTRE DOCENT
VALÈNCIA 4 6	Burjassot

DADES ECONÒMIQUES

RETRIBUCIÓ MENSUAL	PAGUES EXTRAORDINÀRIES
SOU BASE: 337,94 Euros	NOMBRE: 2
COMPLEMENTOS: 195,37 Euros	IMPORT: 533,31
TOTAL: 533,31 Euros	APLICACIÓ PRESSUPOSTÀRIA: 116.1

DECLARACIONS DE LES PARTS

LA UNIVERSITAT:	
FORMA DE PROVISIÓ	x CONCURS PROPOSTA PROVISIONAL
RESOLUCIÓ DE DATA: 1 D'OCTUBRE DE 2009	
EL TREBALLADOR:	
Exerceix altres activitats en aquest i altre ens públic o privat?: sí <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Declaro que coneix les obligacions que es deriven de la normativa d'incompatibilitats que estableix la Llei 53/1984, de 26 de desembre, i el Reial Decret 598/1985, de 30 d'abril, i no incorre en cap de les incompatibilitats que s'hi preveuen.	
Declaro que tampoc no ha estat separat del servei mitjançant expedient disciplinari en cap de les administracions públiques.	

C.4. Actividad docente

He participado activamente en la planificación, diseño y desarrollo de diversas actividades formativas en diferentes entornos profesionales y universitarios tanto en centros nacionales y extranjeros.

C.4.1. Actividad docente universitaria en Bioinformática, Genómica y Estadística: grados y másteres

1. Master en Bioinformática Aplicada a Medicina Personalizada y Salud. Escuela Nacional de Salud. ISCIII. Madrid, Spain. 2018, 24-25 Abril. "Análisis supervisado y no supervisado. Caracterización funcional de resultados".
2. Máster en gestión y desarrollo de tecnologías biomédicas. Universidad Carlos III de Madrid. 2018, 21 Mar. "Next Generation Sequencing Applications in Transcriptomics".
3. Máster en Bioinformática y Biología Computacional. Universidad Autónoma de Madrid. 2018, 22 Febrero. "Análisis de datos transcriptómicos y caracterización funcional de resultados".
4. Máster en Biotecnología Biomédica. Universitat Politècnica de València. 2018, 8-11 Enero. "Medicina personalizada en la práctica clínica: tratamiento del big data genómico".
5. Máster en Bioinformática y Biología Computacional. Escuela Nacional de Salud. ISCIII. Madrid, Spain. 2017, 4-5 Abril. "Análisis de datos transcriptómicos y caracterización funcional de resultados".
6. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia. 2017, semestre 2. "Nociones básicas en Genómica y Bioinformática".
7. Máster en gestión y desarrollo de tecnologías biomédicas. Universidad Carlos III de Madrid. 2017, 1 Mar. "Next Generation Sequencing Applications in Transcriptomics".
8. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia. 2016, semestre 1. "Estudios in silico en Biomedicina".
9. Máster en Bioinformática y Biología Computacional. Escuela Nacional de Salud. ISCIII. Madrid, Spain. 2016, 16-17 Mar. "Análisis de datos transcriptómicos y caracterización funcional de resultados".
10. Máster en Biotecnología Biomédica. Universitat Politècnica de València. 2016, 12-14 Diciembre. "Medicina personalizada en la práctica clínica: tratamiento del big data genómico".
11. Máster en gestión y desarrollo de tecnologías biomédicas. Universidad Carlos III de Madrid. 2016, 24 Feb. "Next Generation Sequencing Applications in Transcriptomics".
12. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia. 2016, semestre 2. "Nociones básicas en Genómica y Bioinformática".

13. Máster en Biotecnología Biomédica. Universitat Politècnica de València. 2015, 17-21 Diciembre. "Medicina personalizada en la práctica clínica: tratamiento del big data genómico".
14. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia. 2015, semestre 1. "Estudios in silico en Biomedicina".
15. Grado de Administración y Dirección de Empresas. Departamento de Estadística y Calidad. Universidad Politécnica de Valencia. 2014, semestre 1. "Métodos estadísticos en Economía".
16. Grado de Administración y Dirección de Empresas. Departamento de Estadística y Calidad. Universidad Politécnica de Valencia. 2014, semestre 2. "Métodos estadísticos en Economía".
17. Máster en Bioestadística. Universitat de Valencia. "Estadística y Bioinformática". 2012, semestre 1.
18. Grado de Ingeniería del diseño. Departamento de Estadística y Calidad. Universidad Politécnica de Valencia. 2012, semestre 1. "Estadística Industrial".
19. Grado de Ingeniería, Organización. Departamento de Estadística y Calidad. Universidad Politécnica de Valencia. 2012, semestre 1. "Estadística".
20. Licenciatura de Biología. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2011, semestre 1. "Diseño y análisis de experimentos" y "Bioestadística".
21. Grado de Matemáticas. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2011, semestres 1 y 2. "Probabilidad y Estadística".
22. Licenciatura de Biología. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2010, semestre 1. "Bioestadística".
23. Licenciatura de Biología. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2010, semestre 2. "Diseño y análisis de experimentos" y "Bioestadística".
24. Licenciatura de Biología. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2009, semestre 1. "Diseño y análisis de experimentos" y "Bioestadística".
25. Grado de Biotecnología. Departamento de Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Valencia. 2009, semestre 1. "Matemáticas II".
26. Licenciatura de Medicina. Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona. 2007, semestre 2. "Epidemiología y Demografía Médica".
27. Licenciatura de Medicina. Departamento de Salud Pública. Universitat de Barcelona. 2006, semestre 1. "Bioestadística".

C.4.2. Actividad docente en cursos de especialización en Biología Computacional y Bioinformática

1. Análisis bioinformático de datos de secuenciación masiva aplicado al diagnóstico genético e investigación traslacional. "Next Generation Sequencing aplicada al análisis de RNA". Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria. Madrid. 17-18 septiembre 2018.

2. MDA course on Next Generation Sequencing Data Analysis. Computational Genomics Department. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2016, 28-30 Sep.
3. Genomic and Transcriptomic Data Analysis. Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC). Oeiras, Portugal. 2016, 18-20 May.
4. Genomic Data Analysis (GDA 2016) Computational Genomics Department. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2016, 29 Feb- 4 Mar.
5. MDA course on Next Generation Sequencing Data Analysis Computational Genomics Department. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2015, 28-30 Sep.
6. Programa Descubre. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2015, 6-24 Jul.
7. Personalized Medicine. Clinical applications and omic technologies: Genomics. Valencian School for Health Studies. Valencia. 2015 Jun.
8. NGS Data Analysis: RNA-Seq and Resequencing. Fundación Jiménez Díaz, Madrid. 2015 May.
9. Exome-Seq Data Analysis Workshop. Applied Genetics and Genomics, El Escorial (Madrid). 2015 Mar.
10. Bioinformatics tools to analyze Genomic Data. National Supercomputing Center IT4Innovations, Ostrava, Czech Republic. 2014 Jul.
11. IX International Course of Massive Data Analysis. Bioinformatics and Genomics Department of the Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2013, 11-15 Mar.
12. Bioinformatics tools to analyze Genomic Data. Computational Genomics Institut. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2013 May.
13. Mega Sequencing Data Analysis. Bioinformatics and Genomics Department of the Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) and CIBERER. Valencia. 2012, 10-12 Dic.
14. Mega Sequencing Data Analysis. Bioinformatics and Genomics Department of the Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF) and CIBERER. Valencia. 2012, 11-12 Jul.
15. Análisis Masivo de Datos Genómicos: Arrays y NGS. Universidad de Buenos Aires. Argentina. 2011, 24-28 Oct.
16. Introduction to Bioinformatics and Genomics. CEFIRE. Conselleria d'Educació. Generalitat Valenciana. 2011, 6-10 Sep.
17. Advanced course on Microarray Data Analysis. Fundación IVI. Valencia. 2011, 18-20 May.
18. V Theoretical course on Microarray Fundación IVI. Valencia. 2011, 16-17 May.
19. VII International Course on Microarray Data Analysis. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2011, 21 - 25 Mar.
20. VI International Course on Microarray Data Analysis. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2010, 31 May - 4 Jun.
21. Microarray Data Analysis. Graduate School of Biological, Medical and Veterinary Sciences, University of Cambridge, UK. 2009, 28-30 Sep.
22. Microarray Data Analysis in Aquagenomics. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2009, 18-19 May.

23. Microarray Data Analysis using GEPAS and Babelomics. Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC). Oeiras, Portugal. 2009, 6-8 May.
24. Roadshow Instituto Nacional de Bioinformática. Universidad de Murcia. 2009, 21-23 Abril.
25. V International Course on Microarray Data Analysis. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2009, 9-13 Mar.
26. Microarray Data Analysis. CIBERER. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia. 2009, 16-17 Feb.
27. Roadshow Instituto Nacional de Bioinformática. Universidad de Sevilla. 2009, 14-15 Enero.
28. Roadshow Instituto Nacional de Bioinformática. Universidad de Santiago de Compostela. 2008, 16-17 Abril.

C.4.3. Actividad docente en cursos de especialización en Bioestadística y Epidemiología

1. Epidemiology and Statistics in Reproductive Health. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2016 Nov.
2. Statistical methods applied to Health Surveillance data analysis. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2016 Jul-Sep.
3. Statistical Graphs. Research Development Programme. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia, Spain. 2016 Abril.
4. Epidemiology and Statistics in Reproductive Health. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencian Regional Government. Valencia, Spain. 2015 Nov.
5. Statistical Graphs. Research Development Programme. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia, Spain. 2015 Feb.
6. Descriptive statistics, samples and populations. Research Development Programme. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia, Spain. 2015 Enero.
7. Statistical methods applied to Health Surveillance data analysis. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2014 Dic.
8. Statistical analysis of epidemiologic data. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencian Regional Government. Valencia, Spain. 2014 Nov.
9. Statistical Graphs. Research Development Programme. Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF). Valencia, Spain. 2014 Oct.
10. Statistical Inference CEFIRE. Valencian Regional Government. Valencia, Spain. 2014 Sep-Oct.
11. Statistical methods applied to Health Surveillance data analysis. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2014 Enero.
12. Statistical analysis of epidemiologic data using Epi Info. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2013.
13. Multivariate Analysis with Stata. Advanced course "Research methods in Health Sciences". Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2013.

14. Statistical analysis of epidemiologic data using Epi Info. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2012.
15. Statistical analysis of epidemiologic data using Epi Info. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2011.
16. Epidemiology and Statistics. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2011.
17. Epidemiology and Statistics. Teaching Unit for Midwives. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2010.
18. Statistical analysis using SPSS. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2009.
19. Database management and statistical analysis. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2008.
20. Database management and statistical analysis. Work-Related Medicine Unit. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. Editions: 2007, 2006, 2005 y 2004.
21. Statistical analysis using SPSS. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2004.
22. Scientific documentation: bibliographic databases. Valencian School for Health Studies. Valencia, Spain. 2003.

**RAQUEL BAYO CASTELLOTE, JEFA DE SECCIÓN DE BECAS Y
GESTIÓN ECONÓMICA DEL SERVICIO DE ESTUDIANTES**

HACE CONSTAR:

Que, según la información de que se dispone en este órgano, D. FRANCISCO GARCIA GARCIA con N.I.F. 52704795L, ha colaborado en calidad de profesional externo/invitado, impartiendo 20 horas de docencia dentro del módulo 42584 "Nociones Básicas de Bioinformática y Genómica", incluido en el plan de estudios del Máster Universitario en Bioinformática, ofertado por la Universitat de València en el curso académico 2015-2016.

Y para que así conste, a petición del interesado, se expide la presente certificación en Valencia, a 23 de junio de 2016.



**RAQUEL BAYO CASTELLOTE, JEFA DE SECCIÓN DE BECAS Y
GESTIÓN ECONÓMICA DEL SERVICIO DE ESTUDIANTES**

HACE CONSTAR:

Que, según la información de que se dispone en este órgano, D. FRANCISCO GARCIA GARCIA con N.I.F. 52704795L, ha colaborado en calidad de profesional externo/invitado, impartiendo 12.5 horas de docencia dentro del módulo 42590 "Estudios in silico en Biomedicina", incluido en el plan de estudios del Máster Universitario en Bioinformática, ofertado por la Universitat de València en el curso académico 2015-2016.

Y para que así conste, a petición del interesado, se expide la presente certificación en Valencia, a 23 de junio de 2016.





UNIVERSIDAD
POLITÉCNICA
DE VALENCIA



DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA
E INVESTIGACIÓN OPERATIVA
APLICADAS Y CALIDAD

D^a Elena Vázquez Barrachina como Secretaria del Departamento de Estadística e Investigación Operativa Aplicadas y Calidad, de la Universidad Politécnica de Valencia,

CERTIFICO: que D. Francisco García García, con D.N.I. 52.704.795L, de acuerdo con la documentación existente en este departamento, ha desempeñado la actividad docente que se especifica a continuación:

Curso académico	Puesto ocupado	Asignatura	Titulación	Curso de la titulación	Teoría/ Práctica	Nº horas totales (impartidas por el interesado)	Total horas impartidas por curso académico / cuatrimestre
2012-2013	Profesor Asociado	Estadística Industrial	INGENIERIA DEL DISEÑO	4º	Práctica	24	24
2012-2013	Profesor Asociado	Estadística	Grado de Ingeniería, Organización	1º	Teoría	48	
				1º	Práctica	24	72

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido y firmo el presente certificado en Valencia, a 2 de julio de 2014.

La Secretaria del Departamento de
Estadística e Investigación Operativa Aplicadas y Calidad


Fdo: Elena Vázquez Barrachina



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
SERVEI DE RECURSOS HUMANS (PDI)

CELIA GUILLEM MONZÓN, JEFA DE LA SECCIÓN DE PLANIFICACIÓN Y ANÁLISIS DEL SERVICIO DE RECURSOS HUMANS (PDI) DE LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL),

CERTIFICO: Que, de acuerdo con la documentación que se encuentra en los archivos de este Servicio, D. FRANCISCO GARCIA GARCIA, titular del documento nacional de identidad 52704795L, ha impartido la siguiente docencia:

Curso 2009 -2010

CODI.	GR	TIP		ASIGNATURA	S/D	DOC.TOT	HORAS ANUALES		IDI
		AUL	SUB				DOC.TEO	DOC.PRA	
8576	C	I	13	Bioestadística	N	15.00	0.00	15.00	C
8576	C	I	14	Bioestadística	N	15.00	0.00	15.00	C
12632	A	I	2	Dis.y Anál.Est.Exper.	N	30.00	0.00	30.00	C
12632	B	I	1	Dis.y Anál.Est.Exper.	N	30.00	0.00	30.00	C
12632	D	I	1	Dis.y Anál.Est.Exper.	N	30.00	0.00	30.00	C
33161	A	I	1	Matemáticas II	N	26.00	0.00	26.00	C
Totales Docencia en el Departamento :						146.00	0.00	146.00	

Curso 2010 -2011

CODI.	GR	TIP		ASIGNATURA	S/D	DOC.TOT	HORAS ANUALES		IDI
		AUL	SUB				DOC.TEO	DOC.PRA	
12776	A	P	0	Cálculo Probabil.	N	20.00	0.00	20.00	V
12776	A	T	0	Cálculo Probabil.	N	60.00	60.00	0.00	V
34454	V	I	12	Estadística	N	27.00	0.00	27.00	V
Totales Docencia en el Departamento :						107.00	60.00	47.00	

Curso 2011 -2012

CODI.	GR	TIP		ASIGNATURA	S/D	DOC.TOT	HORAS ANUALES		IDI
		AUL	SUB				DOC.TEO	DOC.PRA	
12632	A	I	3	Dis.y Anál.Est.Exper.	N	30.00	0.00	30.00	C
34454	AR	I	1	Estadística	N	27.00	0.00	27.00	I
Totales Docencia en el Departamento :						57.00	0.00	57.00	

Y para que conste, a petición del interesado y a los efectos oportunos, expido el presente certificado en Valencia, a doce de septiembre de dos mil doce.



Dept. Salut Pública

Facultat de Medicina
Casanova 143
08036 Barcelona
Tel. 93 403.52.89
402.45.69
Fax 93 403 52 90

Carlos Ascaso Terrén, Director del departamento de Salut Pública de la Universitat de Barcelona.

CERTIFICA

Que el Dr. Francisco García García y según consta en los antecedentes obrantes en la secretaria de este departamento, su actividad docente durante el curso 2006/2007 ha sido:

*240009 Bioestadística – 15 horas

*240001 Epidemiología General y Demografía Sanitaria – 20 horas

Lo que certifico a petición del interesado y a todos los efectos en Barcelona, el 10 de septiembre de 2009


Carlos Ascaso Terrén
Director dep. Salut Pública



<http://www.masterbioinformatica.com>

**Alfonso Valencia Herrera,
Director**

**MASTER BIOINFORMATICA Y BIOLOGIA COMPUTACIONAL
De la ESCUELA Nacional de Salud-ISCIII,
Curso Académico: 2016-2017**

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI número, 52704795-L
Ha impartido 5 horas lectivas, como profesor de la asignatura del
máster denominada: *Transcriptómica*.

Madrid 16 de Mayo de 2017



**Alfonso Valencia Herrera
Director**

<http://www.masterbioinformatica.com>

**Alfonso Valencia Herrera,
Director**

**MASTER BIOINFORMATICA Y BIOLOGIA COMPUTACIONAL
De la ESCUELA Nacional de Salud-ISCIII,
Curso Académico: 2015-2016**

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI número, 52704795-L

**Ha impartido 6 horas lectivas, como profesor de la asignatura del
máster denominada: *Transcriptómica*.**

Madrid 16 de Mayo de 2017



**Alfonso Valencia Herrera
Director**

Ana María Pérez de Castro, como secretaria de la Comisión Académica del Máster en Biotecnología Biomédica de la Universitat Politècnica de València

HACE CONSTAR

Que D. Francisco García impartió 3 horas de clase en la asignatura "Genómica humana", del Máster en Biotecnología Biomédica de la UPV durante el curso académico 2016/2017.

Y para que así conste a los efectos oportunos, lo firmo en Valencia, a 27 de febrero de 2017



Fdo. Ana María Pérez de Castro,

Secretaria de la Comisión Académica del Máster

Ana María Pérez de Castro, como secretaria de la Comisión Académica del Máster en Biotecnología Biomédica de la UPV

HACE CONSTAR

Que D. Francisco García ha impartido durante el curso académico 2015/2016 un total de 3 horas de clase en la asignatura "Genómica Humana" del Máster en Biotecnología Biomédica de la UPV.

Y para que así conste a los efectos oportunos, lo firmo en Valencia, a 2 de marzo de 2016



Fdo. Ana María Pérez de Castro,

Secretaria de la Comisión Académica del Máster



ESCUELA DE POSTGRADO EN INGENIERÍA Y CIENCIAS BÁSICAS

D^o Guillermo Carpintero del Barrio, director de la Escuela de Postgrado en Ingeniería y Ciencias Básicas de la Universidad Carlos III de Madrid, certifica que D^o FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, con D.N.I 52704795L, de acuerdo con la documentación existente, durante el curso 2015-2016, ha impartido el seminario que se especifica a continuación,

Curso académico /cuatrimestre	Puesto Ocupado	Asignatura			Programa de Postgrado	Nº de horas totales (asignadas al interesado)
		ECTS	Denominación	Grupo		
2015-2016 / 2º Cuatrim.	Profesor asignatura	5	Aplicación de las tecnologías ómicas al diagnóstico de enfermedades complejas y al desarrollo de nuevos medicamentos	1	Máster Universitario en Gestión y Desarrollo de Tecnologías Biomédicas (RD 1393/2007)	3

Y para que así conste y a los efectos oportunos, expido y firmo el presente certificado en Leganés, a 27 de Junio de 2016.

Director del Programa de Postgrado:

Fdo.: José Luis Jorcano Noval

Director de la Escuela de Postgrado
Ingeniería y Ciencias Básicas

Fdo.: Guillermo Carpintero del Barrio
Sello



JORDI SANTAMARÍA DÁVILA, DIRECTOR DEL CENTRE DE FORMACIÓ,
INNOVACIÓ I RECURSOS EDUCATIUS ESPECÍFIC DE FORMACIÓ
PROFESSIONAL, DEPENDENT DE LA CONSELLERIA D'EDUCACIÓ, CULTURA I
ESPORT

CERTIFIQUE: que FRANCISCO GARCIA GARCIA amb DNI núm. 52.704.795L ha impartit 30 hores del curs

Inferència estadística (codi: 14FP37CF333).

(duració total de l'activitat: 30 hores)

Activitat organitzada per la Direcció General d'Innovació, Ordenació i Política Lingüística de la Conselleria d'Educació, Cultura i Esport, dins del Pla de Formació Permanent del Professorat per al curs escolar 2014/2015 i realitzada al Centre Integrat Públic de Formació Professional "Ausàs March" (VALENCIA) del dia 15/09/2014 al dia 14/10/2014.

CERTIFICO: que FRANCISCO GARCIA GARCIA con DNI núm. 52.704.795L ha impartido 30 horas del curso

Inferencia estadística (codi: 14FP37CF333).

(duración total de la actividad: 30 horas)

Actividad organizada por la Dirección General de Innovación, Ordenación y Política Lingüística de la Conselleria de Educación, Cultura y Deporte, dentro del Plan de Formación Permanente del Profesorado para el curso escolar 2014/2015 y realizada en el Centro Integrado Público de Formación Profesional "Ausàs March" (VALENCIA) del día 15/09/2014 al día 14/10/2014.

I perquè així conste, als efectes oportuns, expedisc este certificat
Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido este certificado.

Xest, 10 de novembre de 2014
Xest, 10 de noviembre de 2014



Inscrita en el Registro de Formación de la Conselleria d'Educació el 31/10/14 amb el núm 14FP5567
Inscrita en el Registro de Formación de la Conselleria de Educación el 31/10/14 con el núm 14FP5567

Firmado digitalmente por
JORDI SANTAMARÍA DÁVILA
Fecha: 11/11/2014 09:58:53 CET



Id: GVA-GENFirma-305193

Cod. Verificació: ET074TMOET52P7R4

URL Verif: https://oficinavirtual.gva.es/oficina_gva/

PILAR VIEDMA GIL DE VERGARA, Subdirectora General de la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud,

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA (NIF 52.704.795-L)**, ha impartido **12 horas lectivas** en la cuarta edición 2012-2016 del **CURSO SUPERIOR DE MEDICINA Y ENFERMERIA DEL TRABAJO** de 800 horas, dirigido a Médicos y Enfermeros Residentes de la Especialidad de Salud Laboral y que se está realizando en esta Unidad Docente Multiprofesional con sede en la **EVES (Escuela Valenciana de Estudios de la Salud)**.

Lo que hago constar, a los efectos oportunos, en Valencia a cuatro de febrero de dos mil catorce.



GENERALITAT VALENCIANA



PILAR VIEDMA GIL DE VERGARA, SUBDIRECTORA GENERAL DE L'ESCOLA VALENCIANA D'ESTUDIS DE LA SALUT

CERTIFIQUE

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha participat com a docent en l'activitat formativa **CURS AVANÇAT EN METODOLOGIA D'INVESTIGACIÓ EN CIÈNCIES DE LA SALUT**, dins del Pla de Formació Eves, celebrat en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, del 04 de juny al 20 de desembre de 2013, impartint un total de 4 hores teòriques.

CERTIFICO

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha participado como docente en la actividad formativa **CURSO AVANZADO EN METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**, dentro del Plan de Formación Eves, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, del 04 de junio al 20 de diciembre de 2013, impartiendo un total de 4 horas teóricas.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis de la Salut
Valencia

I, perquè conste, signe aquest certificat
València, 15 d'abril de 2014

Y para que conste, firmo este certificado
Valencia, 15 de abril de 2014

Nombre de Registre/número de Registro: 2013/00739



**Da LARA FITERA LAMAS, DIRECTORA DE LA UNIDAD
DOCENTE DE MATRONAS DE LA COMUNIDAD VALENCIANA**

CERTIFICA

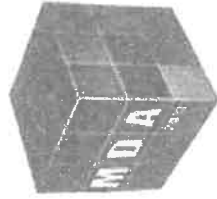
Que Don **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, según los antecedentes que obran en poder de esta Unidad Docente, ha sido Docente de esta Unidad, impartiendo clases en la EVES, del temario de Epidemiología y Estadística a los Residentes de la Especialidad de Enfermería Obstétrico-Ginecológica (Matronas) de las siguientes Promociones:

- XIV Promoción (2011-2013) 38 horas lectivas.
- XV Promoción (2012-2014) 38 horas lectivas.
- XVI Promoción (2013-2015) 38 horas lectivas.

Y para que así conste a los efectos oportunos, expido el presente en Valencia a veintiuno de noviembre de dos mil trece.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escuela Valenciana de Estudios de la Salud
VALENCIA



IX

International Course of

Massive Data Analysis



ciberer
CENTRO DE INVESTIGACION EN RECURSOS DE INFORMACION BIOMEDICA

The organizers of the IX International Course of
Massive Data Analysis for Genomics
certify that

Francisco García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain
from the 11th to the 15th of March, 2013

Ana Conesa



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Ignacio Medina

Joaquín Dopazo



IX International Course of Massive Data Analysis



CENTRO DE INVESTIGACION BIOMÉDICA DEL IISGM
DE VALENCIA

The organizers of the IX International Course of
Massive Data Analysis for Genomics
certify that

Francisco García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain
from the 11th to the 15th of March, 2013

Ana Conesa

David Montaner



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Ignacio Medina

Joaquín Dopazo



INSTITUTO
GULBENKIAN
DE CIÊNCIA

GTPB

The Gulbenkian Training Programme in Bioinformatics

Certificate

The Instituto Gulbenkian de Ciência (IGC) is pleased to certify that

Francisco García García

has prepared training materials, delivered talks and conducted exercises in the GTPB Course **GTDA16**

Genomic and Transcriptomic Data Analysis

that took place at the Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, PORTUGAL, from May 18th to May 20th 2016. We wish to publicly thank him for this effort.

Oeiras, May 20th 2016



Pedro Fernandes
GTPB Coordinator
Instituto Gulbenkian de Ciência



**El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
desde su Área Temática de Enfermedades Raras (CIBERER)**

CERTIFICA

que, Francisco García García
ha actuado como docente en el curso

MDA course on Next Generation Sequencing Data Analysis

**28 al 30 de septiembre de 2015
en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.**

Y para que conste, se expide el presente certificado, en Valencia a 30 de septiembre de 2015

Firma, Andrés Medrano Muñoz
Gestor de Programas de Investigación CIBERER



El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER.

CERTIFICA

que **Francisco García García** ha participado en calidad de docente en el curso CIBERER:

“Megasequencing Data Analysis: from reads to candidate genes”

organizado por la Plataforma de Bioinformática para las Enfermedades Raras (BIER) del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER, y celebrado en el Centro de Investigaciones Príncipe Felipe de Valencia entre el 11 y 12 de julio de 2012.

Y para que conste, se expide el presente certificado, en Valencia, a 13 de julio de 2012.

Firma, Dña. Verónica García
Gerente del CIBERER

Inicio

[Introducción](#)
[Inscripción](#)
[Programa](#)
[Profesores](#)
[Listado de Alumnos](#)
[Lugar](#)
[Material](#)
[Software & Webs](#)
[Antecedentes](#)
[Agradecimientos](#)
[Sitemap](#)

Recent site activity

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[Inicio](#)
edited by Hernan Dopazo

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[Inicio](#)
edited by Hernan Dopazo

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[View All](#)

Inicio

Análisis Masivo de Datos Genómicos: Arrays y NGS

Perspectivas Bioinformáticas de la Genómica Comparativa, Funcional y Estructural (2011)

Organizan: Esteban Hasson, Norma Paniago, Joaquín Dopazo y Hernán Dopazo
UBA-CIPF. Programa Bilateral de Cooperación en Genómica (MINCYT-MICINN)
INTA-CIPF. Agencia Española de Cooperación Internacional y Desarrollo (AECID)

Profesores:
Joaquín Dopazo, Javier Santoyo, Francisco García, Jose Carbonell y Hernán Dopazo

Departamento de Bioinformática y Genómica (BiG).
Centro de Investigación Príncipe Felipe (CIPF).
Valencia, España

Fechas:
Lunes 24/10/2011 - Viernes 28/10/2011

Horarios:
10.00 a 17.00

Mañana 10.00 - 13.00 **Descanso** 11.30
Tarde 14.00 - 17.00 **Descanso** 15.30

Lugar:
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEyN), Pabellón I.
Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina

Participantes:

- o Limitado a **25 participantes** preferentemente, alumnos avanzados de licenciatura, doctorandos y post-doctorales con proyectos de investigación relacionados.
- o Estudiantes de ingeniería, informática, biología y química son bienvenidos
- o **Inscripción:** Cerrada el 1 de Octubre de 2011.
- o [Listado de alumnos](#)

Contacto local: *Profesor Esteban Hasson, Departamento de Ecología, Genética y Evolución. FCEyN. UBA*

This template was created by Patricia McGee and Deborah Claxton from the work of [Bernie Dodge](#).

[Inicio](#)
[Introducción](#)
[Inscripción](#)
[Programa](#)
[Profesores](#)
[Listado de Alumnos](#)
[Lugar](#)
[Material](#)
[Software & Webs](#)
[Antecedentes](#)
[Agradecimientos](#)
[Sitemap](#)

Recent site activity

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[Inicio](#)
edited by Hernan Dopazo

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[Inicio](#)
edited by Hernan Dopazo

[Material](#)
edited by Hernan Dopazo

[View All](#)

Programa

Análisis de Datos de Microarrays

Día 1. Introducción al análisis masivo de datos genómicos

Teoría. Joaquín Dopazo

- o Introducción a genómica funcional y nuevas herramientas genómicas. Porqué utilizar datos masivos.
- o Puesta a prueba de hipótesis pre y postgenómicas. Diseño de experimentos. Microarrays y NGS.
- o Preprocesamiento de datos y normalización. Blomarcadores y predictores. Interpretación funcional de resultados.

Práctica. Hernán Dopazo y Francisco García

Introducción al Sistema Operativo Linux. Ventajas de su utilización y aplicación en bioinformática. Introducción al lenguaje de programación R.

- o Decipolón e Instalación de R. Documentación y ayuda.
- o Objetos. Creación y manejo básico de datos.
- o Creación de funciones.
- o Estadística básica y gráficos.

Día 2. Análisis de datos de microarrays

Teoría. Javier Santoyo y Francisco García

- o Normalización. Detección y tratamiento de fuentes de variabilidad no relacionadas con las condiciones experimentales. Normalización de arrays de Affymetrix, Agilent 1 color y arrays de dos colores.
- o Expresión diferencial. Métodos para la selección de genes diferencialmente expresados entre dos o más condiciones experimentales, correlacionadas con variables continuas o análisis de supervivencia. Corrección por tests múltiples.
- o Predictores. ¿Cómo construir un predictor usando datos de microarrays?. Diferentes metodologías para la predicción de clases. Estimación del error de predicción.

Práctica. Javier Santoyo y Francisco García

- o Introducción a la herramienta web Babelomics para el análisis de datos de expresión génica.

Día 3. Bases de Datos y Analisis Funcional

Teoría y Practica. Javier Santoyo, José Carbonell y Hernán Dopazo

- o Introducción a las bases de datos en bioinformática. Bases de datos de secuencias, dominios funcionales de proteínas, microRNAs, interacciones proteína-proteína y ontología de genes. Búsqueda en bases de datos para un gran número de genes.
- o Interpretación funcional de microarrays.
 - o Anotación Funcional utilizando *FastGO*.
 - o Enriquecimiento funcional usando *Gene Set Methods*.
- o Interacción Proteína-Proteína. *Interactoma*. Anotación funcional a través de *SNOW*. Análisis estadístico de interacciones.
- o Análisis de datos ACGH. Normalización, análisis de segmentación y detección de regiones alteradas comunes.

Análisis de Datos de NGS

Día 4. Next Generation Sequencing. NGS

Teoría y Practica. Javier Santoyo y José Carbonell

- o Introducción a las tecnologías de NGS. Tecnologías de ultrasecuenciación. Características y aplicaciones.
- o Infraestructura computacional para el análisis de datos de NGS.
- o Control de calidad (QC) de lecturas de NGS y pre-procesado. Formatos *FastQ*. Evaluación de lecturas por *FastQC*. Filtrado de lecturas por medio de *FastX-toolkit*.

El Institut Universitari IVI

CERTIFICA:

Dr. Francisco García García

participó como ponente en el curso sobre:

CURSO AVANZADO SOBRE EL ANÁLISIS DE MICROARRAYS

que se celebró en Valencia, en PARC CIENTÍFIC UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

C/ Catedrático Agustín Escardino nº 9

Edificio 1. Sala Formación

46980 PATERNA

Valencia

Tel & Fax: +34 963 383 181, del 18 de mayo al 20 de mayo de 2011.

Y para que conste donde proceda, se extiende el presente certificado, en Valencia, el 20 de mayo de 2011.



Dr. José Remohí Giménez
Director de Instituto Universitario IVI

El Institut Universitari IVI

CERTIFICA:

Dr. Francisco García García

participó como ponente en el curso sobre:

VI CURSO TEÓRICO SOBRE LA UTILIZACIÓN DE MICROARRAYS

que se celebró en Valencia, en PARC CIENTÍFIC UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

C/ Catedrático Agustín Escardino nº 9

Edificio 1. Aula Multiusos.

46980 PATERNA

Valencia

Tel & Fax: +34 963 383 181, del 16 de mayo al 17 de mayo de 2011.

Y para que conste donde proceda, se extiende el presente certificado, en Valencia, el 17 de mayo de 2011.



Dr. José Remohí Giménez
Director de Instituto Universitario IVI

FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN

Instituto Gulbenkian de Ciência

GTPB

The Gulbenkian Training Programme in Bioinformatics
(since 1999)

Certificate

We hereby certify that

Francisco García

has participated as an Instructor the Bioinformatics training course

MDAGB09

Microarray Data Analysis using GEPAS and Babelomics

that took place at the Instituto Gulbenkian de Ciência from May 6th to May 8th 2009, consisting of more than 22 hours of lectures and practical hands-on exercises. We wish to show our gratitude for his valuable work in our Training Programme.

Oeiras, May 8th 2009



Pedro Fernandes

Coordinator of the GTPB

Instituto Gulbenkian de Ciência



VII

International Course of
Massive Data Analysis

_____ THIS IS TO CERTIFY THAT _____

Francisco García García

HAS COLLABORATED AS A TEACHER IN THE

International Course of Massive Data Analysis

HELD IN VALENCIA, SPAIN FROM 21ST TO 25TH OF MARCH, 2011

WITH A LECTURE OF 2 HOURS ENTITLED

Differential Expression for microarrays



 *Ana Conesa*

David Montaner



Ignacio Medina



Joaquín Dopazo

PRINCIPE FELIPE

CENTRO DE INVESTIGACION

Concurso de Ideas

Concurso de Ideas

Menú principal

Principal

English Version

Innovación alineada

Miembros

Iniciativas

Noticias

Contacto

21-23 de Abril. Curso de análisis de datos de microarrays

Viernes, 13 de Febrero de 2009 02:2

Detalles organizativos

Fechas: 21-23 de Abril del 2009.

Lugar: Facultad de Informática de la Universidad de Murcia.

Aula: Laboratorio 1.7 (primera planta)

Precio: gratuito hasta completar plazas.

Número de plazas: 35.

Descripción

Los microarrays de ADN constituyen un paradigma entre las tecnologías post-genómicas que se caracterizan por generar grandes cantidades de datos, cuyo análisis e interpretación no son triviales. Las tecnologías de microarrays permiten consultar sistemas biológicos de una forma completamente nueva a la vez que presentan nuevos desafíos a la forma de comprobación de las hipótesis y los análisis de resultados, existiendo una clara necesidad de métodos que transfieran automáticamente información biológica a los resultados de los experimentos de microarrays.

Este curso se estructura en sesiones teórico-prácticas a través de los cuales los alumnos adquirirán la experiencia necesaria para resolver problemas científicos usando conjuntos de datos de arrays de expresión génica. Se prestará especial atención a aspectos del análisis de datos como el testeo múltiple o la anotación funcional. La parte práctica del curso permitirá a los alumnos manejar la suite de herramientas GEPAS desarrollada por el grupo de Investigación que imparte el curso. El entorno GEPAS es una plataforma que integra herramientas para el análisis de datos de microarrays y la suite Babelomics para la anotación funcional experimentos de escala genómica.

Contenidos del curso

Martes 21:

12-14 Normalización

15-16 Normalización

16-17 Clustering

Miércoles 22:

10-12 Expresión diferencial de genes

12-14 Predictors

15-16 Bases de datos biológicas

16-17 Comentario de posibles colaboraciones

Jueves 23:

10-12: Babelomics

12-14: Blasi2GO

Profesorado

- Joaquín Dopazo
- David Montaner
- Ana Conesa
- Francisco García

Pertenecientes al grupo de Bioinformática del Príncipe Felipe.

Inscripción

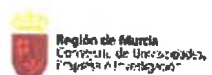


Suscríbete a la
Lista de Distribución

Entidades co-financiadoras



DIRECCIÓN GENERAL DE POLÍTICA DE LA PEQUEÑA Y MEDIANA EMPRESA



Crece con Europa



Acceso miembros

Nombre de usuario

Contraseña

Recordarme

Iniciar sesión

¿Olvidó su contraseña?

¿Olvidó su nombre de usuario?



CENTRE DE
FORMACIÓ,
INNOVACIÓ
I RECURSOS
EDUCATIUS

LUCÍA TOVAR SÁNCHEZ, DIRECTORA DEL CENTRE DE FORMACIÓ, INNOVACIÓ I RECURSOS EDUCATIUS ESPECÍFIC DE FORMACIÓ PROFESSIONAL, DEPENDENT DE LA DIRECCIÓ GENERAL D'ENSENYAMENT DE LA CONSELLERIA DE CULTURA, EDUCACIÓ I ESPORT

CERTIFIQUE: que FRANCISCO GARCIA GARCIA amb DNI núm. 52.704.795 ha impartit la ponència "Tècniques de treball amb bases de dades bibliogràfiques. Recuperació d'informació" de 8 hores de duració dins del curs

DOCUMENTACIÓ CIENTÍFICA

(codi: 03FP37CF247)

convocat per este Centre de Formació, Innovació i Recursos Educatius i realitzat al INSTITUT EDUCACIÓ SECUNDARIA AUSIAS MARCH (VALENCIA) del dia 08/09/2003 al dia 12/09/2003.

CERTIFICO: que FRANCISCO GARCIA GARCIA con DNI nº. 52.704.795 ha impartido la ponencia "Técnicas de trabajo con bases de datos bibliográficas. Recuperación de información" de 8 horas de duración dentro del curso

DOCUMENTACIÓN CIENTÍFICA

(código: 03FP37CF247)

convocado por este Centro de Formación, Innovación y Recursos Educativos y realizado en el INSTITUT EDUCACIÓ SECUNDARIA AUSIAS MARCH (VALENCIA) del día 08/09/2003 al día 12/09/2003.

I perquè així conste, als efectes oportuns, expedisc este certificat
Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido este certificado.

Cheste , 23 de setembre de 2003

Cheste , 23 de septiembre de 2003

A l'àmbit de la Comunitat Valenciana, esta activitat equival a 20 crèdits.

Inscrita en el Registro General de Formación Permanente del Profesorado el 23/09/03 amb el núm 03FP3052

En el ámbito de la Comunidad Valenciana, esta actividad equivale a 20 créditos.

Inscrita en el Registro General de Formación Permanente del Profesorado el 23/09/03 con el núm 03FP3052



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Marc A. Marti-Renom
Head of the Structural Genomics Laboratory
Prince Felipe Research Center
Avda. Autopista del Saler, 16 , 46012 Valencia, Spain
Tel +34 96 328 96 80 (ext. 1015) Fax +34 96 328 97 01
email mmarti@cipf.es web <http://sgu.bioinfo.cipf.es>

Valencia, 10 Nov. 2011

A quien corresponda,

Esta carta certifica que los siguientes profesores impartieron clases en el curso oficial de CEFIRE de la *Conselleria d'Educació, Formació i Ocupació* de la *Generalitat Valenciana*, que se impartió bajo mi coordinación en el Centro de Investigación Príncipe Felipe con el título: "*Bioinformática y Genómica CEFIRE 2011*".

Davide Baù	2h de curso
Marta Bleda	2h de curso
Patricia Díaz	1h de curso
Francisco García	1h de curso
Luz García	1h de curso
Jorge Jiménez	1h de curso
Ignacio Medina	1h30' de curso
David Montaner	ayuda a la coordinación
François Serra	1h45' de curso
Juan Rodríguez	1h30' de curso
Joaquím Tàrrega	1h de curso

Saludos cordiales,

MARC A. MARTI-RENO M

Marc A. Marti-Renom, Ph.D.



International Course On Genomic Data Analysis



The organizers of the International Course on Genomic Data Analysis,

Genomics Module,

certify that

Francisco García García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain

from the 6th to the 8th of March, 2017



INB[®]



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Dopazo

Joaquín Dopazo



International Course On Genomic Data Analysis



The organizers of the International Course on Genomic Data Analysis,
Transcriptomics Module,
certify that

Francisco García García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain
from the 8th to the 10th of March, 2017



INB[®]

PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION



Joaquín Dopazo

Joaquín Dopazo



**El Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER)
desde su Área Temática de Enfermedades Raras (CIBERER)**

CERTIFICA

que, Joaquín Dopazo Blázquez
ha actuado como docente en el curso

MDA course on Next Generation Sequencing Data Analysis

**28 al 30 de septiembre de 2015
en el Centro de Investigación Príncipe Felipe, Valencia.**

Y para que conste, se expide el presente certificado, en Valencia a 30 de septiembre de 2015

Firma, Andrés Medrano Muñoz
Gestor de Programas de Investigación CIBERER



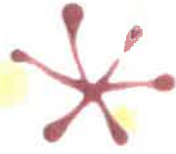
International Course On Genomic Data Analysis

The organizers of the International Course on Genomic Data Analysis,
Transcriptomics Module,

certify that

Francisco García García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain
from the 2nd to the 4th of March, 2016



INB[®]

PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION



Dopazo

Joaquín Dopazo



International Course On Genomic Data Analysis

The organizers of the International Course on Genomic Data Analysis,
Genomics Module,
certify that

Francisco García García

has collaborated as a teacher in the course held in Valencia, Spain
from the 29th Feb to 2nd of March, 2016



INB[®]

PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dopazo'.

Joaquín Dopazo

C.5. Formación específica de investigadores en proyectos colaborativos

Para obtener la traslacionalidad de los resultados obtenidos con procedimientos y recursos computacionales en diferentes áreas clínicas y de investigación, es fundamental la formación bioinformática de otros investigadores.

Por ello es preciso un dinámico y continuo entrenamiento de los investigadores que facilite el diálogo científico entre los distintos profesionales dentro de los proyectos colaborativos.

Dentro de este marco de comunicación científica, he participado en la formación directa de 18 investigadores que durante los últimos 4 años nos han visitado en nuestro centro de investigación:

1. **Julia Hillung.**

Organización: Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas. Valencia.

Periodo de formación: 30-4-2014 / 30-9-2014.

Proyecto de investigación: "Interacción entre las variabilidades genéticas del huésped (*Arabidopsis thaliana*) y virus (TEV)".

Investigador principal: Santiago Elena.

2. **Máximo Rivarola.**

Organización: INTA de Castelar, Buenos Aires.

Periodo de formación: 26-5-2014/23-6-2014.

Proyecto de investigación: "Ensamblado y análisis de expresión diferencial de datos de RNA-Seq en girasol".

Investigadora principal: Norma Paniego.

3. **Cristian Rohr.**

Organización: Universidad de Buenos Aires, Conicet, Buenos Aires.

Periodo de formación: 23-6-2014/25-6-2014.

Proyecto de investigación: "Desarrollo de PANGEA: herramienta web para el análisis de paneles de genes".

Investigador principal: Hernán Dopazo.

4. **Santiago Ibáñez Cabellos.**

Organización: grupo CIBERER U733.

Periodo de formación: 30-6-2014/4-7-2014.

Proyecto de investigación: "Estudio transcriptómico en pacientes con síndrome de Kindler".

Investigador principal: Federico Pallardó.

5. **Carlos León.**

Organización: grupo CIBERER U714.

Periodo de formación: 30-6-2014/3-7-2014.

Proyecto de investigación: "Estudio transcriptómico en pacientes con síndrome de Kindler".

Investigadora principal: Marcela del Río.

6. Josef Srovnal.

Organización: Institute of Molecular and Translational Medicine. Czech Republic.

Periodo de formación: 12 Enero - 10 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones de las herramientas de análisis de datos genómicos en estudios de morbilidad infantil".

7. Carla Fuster García.

Organización: grupo CIBERER U755.

Periodo de formación: Enero - Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Uso de paneles de genes en la detección de mutaciones en enfermedades raras".

Investigador principal: José María Millán.

8. Delia Yubero Siles.

Organización: grupo CIBERER U703.

Periodo de formación: 20-22 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones clínicas del uso de paneles de genes".

Investigador principal: Rafael Artuch.

9. Silvia Vidal.

Organización: grupo CIBERER U703.

Periodo de formación: 20-22 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones clínicas del uso de paneles de genes".

Investigador principal: Rafael Artuch.

10. Rosa Martínez Salazar.

Organización: grupo CIBERER U725A.

Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.

Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".

Investigador principal: Luis Castaño González.

11. Teresa Velayos Gainza.

Organización: grupo CIBERER U725A.

Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.

Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".

Investigador principal: Luis Castaño González.

12. Ana Belén Hoz de la Rastrollo.

Organización: grupo CIBERER U725A.

Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.

Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".

Investigador principal: Luis Castaño González.

13. Roberto Alejandro Cárdenas.

Organización: Instituto Nacional de Medicina Genómica, México.

Periodo de formación: 10 Sep - 7 Nov 2015.

Proyecto de investigación: "DEANN project: omics data integration".

Investigador principal: Claudia Rangel.

14. Adam Silver.

Organización: IT4Innovations (IT4I). Czech Republic.

Periodo de formación: 1-21 Nov 2015.

Proyecto de investigación: "Omics data analysis pipeline".

15. Pol Giménez Xavier.

Organización: grupo CIBERER U726.

Periodo de formación: Nov 2015.

Proyecto de investigación: "Herramientas web para el análisis de datos de estudio transcriptómicos en melanoma".

Investigador principal: Montserrat Milà.

16. Daniel Prieto Arribas.

Organización: CIBERER. Hospital La Paz, Madrid.

Periodo de formación: 11 Enero - 10 Marzo 2015.

Proyecto de investigación: "Detección de aneuploidías fetales en sangre materna".

Investigador principal: Pablo Lapunzina.

17. David Albuquerque.

Organización: Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario.

Periodo de formación: 21 Jun - 15 Jul 2016.

Proyecto de investigación: "Estudio de variación genómica en pacientes con obesidad mórbida".

18. Sara Pastor.

Organización: Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Periodo de formación: 19 Abril - 31 Julio 2016.

Proyecto de investigación: "MicroRNA data analysis in patients with DAAT (Deficit of Alpha-1 Antitrypsin)".

Investigador principal: Francisco Dasí.

A quien pueda interesar:

Dr. JOAQUIN DOPAZO, JEFE DE GRUPO DE GENÓMICA COMPUTACIONAL EN EL CENTRO DE INVESTIGACIÓN PRINCIPE PELIPE (CIPF)

CERTIFICA:

Que **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, investigador del Departamento de Genómica Computacional del Centro de Investigación Príncipe Felipe, ha participado en la formación directa de 18 investigadores que durante los últimos 3 años nos han visitado en nuestro departamento:

1. Julia Hillung.

Organización: Instituto de Biología Molecular y Celular de Plantas. Valencia.

Periodo de formación: 30-4-2014 / 30-9-2014.

Proyecto de investigación: "Interacción entre las variabilidades genéticas del huésped (*Arabidopsis thaliana*) y virus (TEV)".

Investigador principal: Santiago Elena.

2. Máximo Rivarola.

Organización: INTA de Castelar, Buenos Aires.

Periodo de formación: 26-5-2014/23-6-2014.

Proyecto de investigación: "Ensamblado y análisis de expresión diferencial de datos de RNA-Seq en girasol".

Investigadora principal: Norma Paniego.

3. Cristian Rohr.

Organización: Universidad de Buenos Aires, Conicet, Buenos Aires.

Periodo de formación: 23-6-2014/25-6-2014.

Proyecto de investigación: "Desarrollo de PANGEA: herramienta web para el análisis de paneles de genes".

Investigador principal: Hernán Dopazo.

4. Santiago Ibáñez Cabellos.

Organización: grupo CIBERER U733.

Periodo de formación: 30-6-2014/4-7-2014.

Proyecto de investigación: "Estudio transcriptómico en pacientes con síndrome de Kindler".

Investigador principal: Federico Pallardó.

5. Carlos León.

Organización: grupo CIBERER U714.

Periodo de formación: 30-6-2014/3-7-2014.

Proyecto de investigación: "Estudio transcriptómico en pacientes con síndrome de Kindler".

Investigadora principal: Marcela del Río.

6. Josef Srovnal.

Organización: Institute of Molecular and Translational Medicine. Czech Republic.

Periodo de formación: 12 Enero - 10 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones de las herramientas de análisis de datos genómicos en estudios de morbilidad infantil".

7. Carla Fuster García.

Organización: grupo CIBERER U755.

Periodo de formación: Enero - Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Uso de paneles de genes en la detección de mutaciones en enfermedades raras".

Investigador principal: José María Millán.

8. Delia Yubero Siles.

Organización: grupo CIBERER U703.

Periodo de formación: 20-22 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones clínicas del uso de paneles de genes".

Investigador principal: Rafael Artuch.

9. Silvia Vidal.

Organización: grupo CIBERER U703.

Periodo de formación: 20-22 Abril 2015.

Proyecto de investigación: "Aplicaciones clínicas del uso de paneles de genes".

Investigador principal: Rafael Artuch.

10. **Rosa Martínez Salazar.**
Organización: grupo CIBERER U725A.
Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.
Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".
Investigador principal: Luis Castaño González.

11. **Teresa Velayos Gainza**
Organización: grupo CIBERER U725A.
Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.
Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".
Investigador principal: Luis Castaño González.

12. **Ana Belén Hoz de la Rastrollo.**
Organización: grupo CIBERER U725A.
Periodo de formación: 21-26 Junio 2015.
Proyecto de investigación: "Estudios de exomas y paneles de genes: aplicaciones clínicas".
Investigador principal: Luis Castaño González.

13. **Roberto Alejandro Cárdenas.**
Organización: Instituto Nacional de Medicina Genómica, México.
Periodo de formación: 10 Sep - 7 Nov 2015.
Proyecto de investigación: "DEANN project: omics data integration".
Investigador principal: Claudia Rangel.

14. **Adam Silver.**
Organización: IT4Innovations (IT4I). Czech Republic.
Periodo de formación: 1-21 Nov 2015.
Proyecto de investigación: "Omics data analysis pipeline".

15. **Pol Giménez Xavier.**
Organización: grupo CIBERER U726.
Periodo de formación: Nov 2015.
Proyecto de investigación: "Herramientas web para el análisis de datos de estudio transcriptómicos en melanoma".
Investigador principal: Montserrat Milà.

16. **Daniel Prieto Arribas.**

Organización: CIBERER. Hospital La Paz, Madrid.

Periodo de formación: 11 Enero - 10 Marzo 2015.

Proyecto de investigación: "Detección de aneuploidías fetales en sangre materna".

Investigador principal: Pablo Lapunzina.

17. **David Albuquerque.**

Organización: Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario.

Periodo de formación: 21 Jun - 15 Jul 2016.

Proyecto de investigación: "Estudio de variación genómica en pacientes con obesidad mórbida".

18. **Sara Pastor.**

Organización: Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Periodo de formación: 19 Abril - 31 Julio 2016.

Proyecto de investigación: "MicroRNA data analysis in patients with DAAT (Deficit of Alpha-1 Antitrypsin)".

Investigador principal: Francisco Dasí.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo este documento en Valencia a
31 de Octubre de 2016.

Dopazo

Fdo.: Dr. Joaquín Dopazo

C.6. Conferencias y seminarios invitados

1. "Introducción a lenguajes de programación para entornos estadísticos". 13 Oct 2015. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
2. "Gestión avanzada de librerías bioinformáticas". 20 Oct 2015. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
3. "Métodos de descripción datos bioinformáticos". 3 Nov 2015. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
4. "Modelización estadística de datos bioinformáticos". 17 Nov 2015. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
5. "Avances en programación orientada a objetos". 1 Dic 2015. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
6. "Herramientas web para el análisis de datos de paneles de genes". Departamento de Genética. Hospital Sant Pau, Barcelona. 16 Jun 2016.
7. "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 18 Oct 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
8. "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 25 Oct 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
9. "Introducción a la Bioinformática Estadística". 8 Nov 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
10. "Introducción a la Bioinformática Estadística". 8 Nov 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
11. "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 20 Dec 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
12. "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 22 Nov 2016. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
13. "Principales elementos de programación en software estadísticos". 10 Enero 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
14. "Representación gráfica de resultados procedentes de análisis de datos ómicos". 18 May 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
15. "Introducción a la programación orientada a objetos en entornos estadísticos". 17 Oct 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
16. "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 24 Oct 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
17. "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 7 Nov 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
18. "Estructuras de programación en entornos estadísticos". 21 Nov 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
19. "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 28 Nov 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
20. "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 12 Dic 2017. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.
21. "Visualización y representación gráfica de datos ómicos". 9 Enero 2018. Máster en Bioinformática. Universidad de Valencia.

**JUAN BAUTISTA EJEJA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)**

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha realizado las siguientes conferencias:

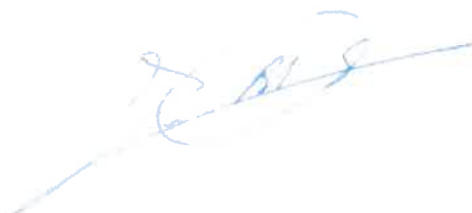
2015

- "Introducción a lenguajes de programación para entornos estadísticos". 13 Oct 2015. Horario 18 a 20 horas.
- "Gestión avanzada de librerías bioinformáticas". 20 Oct 2015. Horario 18 a 20 horas.
- "Métodos de descripción datos bioinformáticos". 3 Nov 2015. Horario 18 a 20 horas.
- "Modelización estadística de datos bioinformáticos". 17 Nov 2015. Horario 18 a 20 horas.
- "Avances en programación orientada a objetos". 1 Dic 2015. Horario 18 a 20 horas.

2016

- "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 18 Oct 2016. Horario 18 a 20 horas.
- "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 25 Oct 2016. Horario 18 a 20 horas.
- "Introducción a la Bioinformática Estadística". 8 Nov 2016.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 10 de noviembre de 2016.



JUAN BAUTISTA EJEA MARTÍ, SECRETARIO DE LA ESCOLA
TÈCNICA SUPERIOR D'ENGINYERIA DE LA UNIVERSITAT DE
VALÈNCIA (ESTUDI GENERAL)

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, con DNI 52704795L, ha realizado las siguientes conferencias:

Curso 2017-18

- "Introducción a la programación orientada a objetos en entornos estadísticos". 17 de octubre 2017.
- "Principales objetos en lenguajes de programación estadística". 24 de octubre de 2017.
- "Gestión de datos en Bioinformática y Genómica". 7 de noviembre de 2017.
- "Estructuras de programación en entornos estadísticos". 21 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 28 de noviembre de 2017.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 12 de diciembre de 2017.
- "Métodos de clasificación en programación estadística". 9 de diciembre de 2017.

Curso 2016-2017

- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico descriptivo de los datos". 22 de noviembre de 2016.
- "Recursos bioinformáticos en el análisis estadístico inferencial de los datos". 20 de diciembre de 2016.
- "Principales elementos de programación en software estadísticos". 10 de enero de 2017
- "Representación gráfica de resultados procedentes de análisis de datos ómicos". 18 de mayo de 2017.

Y para que así conste y a instancia del interesado expido el presente certificado en Burjassot, 16 de enero de 2018.



C.7. Otras actividades profesionales

- Asesor estadístico en el Instituto Marquès de Barcelona, durante el periodo: julio 2007 - marzo 2010.
- Estadístico del Registro de Mortalidad de la Generalitat de Catalunya, durante el periodo: noviembre 2005 - agosto 2007.
- Becario de investigación en la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe en Valencia, durante el periodo: septiembre 2002 - noviembre 2005.
- Becario de investigación en la Universidad Miguel Hernández de Alicante, durante el periodo: mayo 2004 - abril 2005.
- Becario en el servicio de Coordinación, Planificación y Difusión del Instituto Valenciano de Estadística, en el periodo: septiembre 2003 - abril 2004.
- Becario de investigación en la Unidad de Epidemiología y Estadística de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, durante el periodo: septiembre 2002 - septiembre 2003.

Certificado de retenciones e ingresos a cuenta del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas

Rendimientos de actividades económicas

Datos correspondientes al ejercicio

2008

● **Datos del perceptor**

N.I.F. Apellidos y nombre o denominación

● **Datos de la persona o entidad pagadora**

N.I.F. Apellidos y nombre, denominación o razón social

● **Detalle de las percepciones y de las retenciones e ingresos a cuenta**

Rendimientos de actividades profesionales

Contraprestaciones dinerarias		Importe íntegro satisfecho	Retenciones practicadas
		<input type="text" value="6.525.00"/>	<input type="text" value="978.75"/>
Contraprestaciones en especie	Valoración <input type="text"/>	Ingresos a cuenta efectuados	Ingresos a cuenta repercutidos
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Rendimientos de actividades agrícolas o ganaderas

Contraprestaciones dinerarias		Importe íntegro satisfecho	Retenciones practicadas
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contraprestaciones en especie	Valoración <input type="text"/>	Ingresos a cuenta efectuados	Ingresos a cuenta repercutidos
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Rendimientos de actividades forestales

Contraprestaciones dinerarias		Importe íntegro satisfecho	Retenciones practicadas
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contraprestaciones en especie	Valoración <input type="text"/>	Ingresos a cuenta efectuados	Ingresos a cuenta repercutidos
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Rendimientos de las actividades empresariales en estimación objetiva previstas en el art.º 95.6 del Reglamento del IRPF

Contraprestaciones dinerarias		Importe íntegro satisfecho	Retenciones practicadas
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contraprestaciones en especie	Valoración <input type="text"/>	Ingresos a cuenta efectuados	Ingresos a cuenta repercutidos
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

Rendimientos a que se refiere el artículo 75.2.b) del Reglamento del IRPF, que deban calificarse como rendimientos de actividades económicas

Contraprestaciones dinerarias		Importe íntegro satisfecho	Retenciones practicadas
		<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contraprestaciones en especie	Valoración <input type="text"/>	Ingresos a cuenta efectuados	Ingresos a cuenta repercutidos
		<input type="text"/>	<input type="text"/>

● **Fecha y firma**

Para que conste y sirva de justificante al interesado, en cumplimiento de lo dispuesto en el Reglamento del Impuesto sobre la Renta de las Personas Físicas, se expide la presente.

En a de de

Firma y sello de la empresa o entidad pagadora


INSTITUT MARQUES, S.L.P.
 CAPITAN ARENAS, 38 - Pral. 2 Dcha.
 08034 BARCELONA

Fdo.: D/Dª

La presente certificación deberá ser firmada por el retenedor, su apoderado o su representante.

CONDICIONS

Primera.- La persona interessada s'ha d'incorporar al lloc de treball que se li assigni, dins el termini de 15 dies naturals comptadors des de la recepció de la comunicació de nomenament, llevat dels casos de força major. En cas contrari queda sense efecte aquest nomenament amb pèrdua dels drets que se'n deriven.

Segona.- Els efectes econòmics d'aquest nomenament es computen a partir de la data de la presa de possessió en el lloc de treball, que ha de ser degudament diligenciada.

Tercera.- En l'exercici de les funcions que se li assignin, la persona nomenada queda sotmesa a les directrius del seu cap o caps.

Quarta.- Aquest nomenament és essencialment temporal i queda sense efecte quan la plaça sigui ocupada per un funcionari o quan desaparegui la situació urgent que el va motivar.

Així mateix, resta sense efecte per les causes següents:

- a) Quan no calguin els serveis de l'interessat/ada.
- b) Quan la plaça sigui ocupada per un funcionari.
- c) Pel transcurs del temps especificat en el nomenament.
- d) En cas de renúncia.
- e) Quan un cop instruït un expedient disciplinari s'acordi de revocar-ne el nomenament.



Travessera de les Corts, 131-159
Pavelló Ave Maria
08028 Barcelona
Tel 93 227 29 00
Fax 93 227 29 90
www.gencat.es/sanitat

RESOLUCIO DE NOMENAMENT D'INTERI

Atès que és estrictament necessari proveir llocs de treball per garantir el funcionament normal dels serveis del Departament de Salut,

Atesos els articles 124 i 125 del Text únic de la Llei de la funció pública de l'Administració de la Generalitat de Catalunya, aprovat pel Decret legislatiu 1/1997, de 31 d'octubre,

Atès el que disposa l'article 1.i) de la Resolució de 21 de març de 2001, de delegació de determinades facultats del secretari general del departament de Salut en el director de Serveis (DOGC núm. 3356 de 27.3.2001),

RESOLC:

Nomenar el senyor **Francisco GARCIA GARCIA**, amb NIF núm. 052704795L, interí del cos de gestió de l'Administració, grup B, a partir del dia 7 de febrer de 2006 i adscriure'l a la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut.

Aquest nomenament és subjecte al dret administratiu i a allò que disposen els articles 122, 124, 125 i 126 del Text únic de la Llei de la funció pública de l'Administració de la Generalitat de Catalunya i en especial, a les condicions que s'estableixen annexes.

Barcelona, 7 de febrer de 2006

El director de Serveis



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Lluís Torrens i Melich



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Faig constar que aquesta
fotocòpia reproduïx
fidelment l'original

Cap del Negociat d'Incidències
Barcelona

CONDICIONS

Primera.- La persona interessada s'ha d'incorporar al lloc de treball que se li assigni, dins el termini de 15 dies naturals comptadors des de la recepció de la comunicació de nomenament, llevat dels casos de força major. En cas contrari queda sense efecte aquest nomenament amb pèrdua dels drets que se'n deriven.

Segona.- Els efectes econòmics d'aquest nomenament es computen a partir de la data de la presa de possessió en el lloc de treball, que ha de ser degudament diligenciada.

Tercera.- En l'exercici de les funcions que se li assignin, la persona nomenada queda sotmesa a les directrius del seu cap o caps.

Quarta.- Aquest nomenament és essencialment temporal i queda sense efecte quan la plaça sigui ocupada per un funcionari o quan desaparegui la situació urgent que el va motivar.

Així mateix, resta sense efecte per les causes següents:

- a) Quan no calguin els serveis de l'interessat/ada.
- b) Quan la plaça sigui ocupada per un funcionari.
- c) Pel transcurs del temps especificat en el nomenament.
- d) En cas de renúncia.
- e) Quan un cop instruït un expedient disciplinari s'acordi de revocar-ne el nomenament.

RESOLUCIO DE NOMENAMENT D'INTERI

Atès que és estrictament necessari proveir llocs de treball per garantir el funcionament normal dels serveis del Departament de Salut,

Atesos els articles 124 i 125 del Text únic de la Llei de la funció pública de l'Administració de la Generalitat de Catalunya, aprovat pel Decret legislatiu 1/1997, de 31 d'octubre,

Atès el que disposa l'article 1.i) de la Resolució de 21 de març de 2001, de delegació de determinades facultats del secretari general del departament de Salut en la directora de Serveis (DOGC núm. 3356 de 27.3.2001),


RESOLC:

Nomenar el senyor Francisco GARCIA GARCIA, amb NIF núm. 052704795L, interí del cos de diplomats, estadístics, grup B, a partir del dia 7 de novembre de 2005 i fins el 6 de febrer de 2006, i adscriure'l a la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Salut.

Aquest nomenament és subjecte al dret administratiu i a allò que disposen els articles 122, 124, 125 i 126 del Text únic de la Llei de la funció pública de l'Administració de la Generalitat de Catalunya i en especial, a les condicions que s'estableixen annexes.

Barcelona, 7 de novembre de 2005

El director de Serveis

 Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
Seguretat Social

∞ Lluís Torrens i Mèlich

 Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Faig constar que aquesta fotocòpia reproduïx fidelment l'original.



Cap del Negociat d'Incidències
Barcelona 11-11-05



INFORME DE VIDA LABORAL - SITUACIONES

DATOS IDENTIFICATIVOS

NOMBRE Y APELLIDOS GARCIA GARCIA FRANCISCO	Nº SEGURIDAD SOCIAL 460188466354	DOCUMENTO IDENTIFICATIVO D.N.I. 052704795L
---	-------------------------------------	---

SITUACIONES

RÉGIMEN	EMPRESA SITUACIÓN ASIMILADA A LA DE ALTA	FECHA DE ALTA	FECHA DE EFECTO DE ALTA	FECHA DE BAJA	C.T.	CTP %	G.C.	DÍAS	C.I.
GENERAL	46022444464 FUND.COM.VALENCIANA CENTRO INVES.PRINCIPE	03.09.2007	03.09.2007	---	189	---	02	3532	00H
GENERAL	46006314879 VAC.RETRIB.NO DISFRU	09.01.2012	09.01.2012	09.01.2012	---	---	--	1	DH9
GENERAL	46128173780 UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA	01.09.2014	01.09.2014	13.10.2015	501	16,0	01	65	MKJ
GENERAL	46128173780 UNIVERSIDAD POLITECNICA DE VALENCIA	04.12.2012	04.12.2012	27.03.2013	501	16,0	01	18	282
GENERAL	46006314879 UNIVERSIDAD DE VALENCIA	14.10.2009	14.10.2009	08.01.2012	501	21,3	01	212	GC2
GENERAL	08120538488 UNIVERSITAT DE BARCELONA	02.10.2006	02.10.2006	14.09.2007	501	16,0	01	56	A3L
GENERAL	08032821990 GENERALITAT DE CATALUNYA DEPART.SANITAT I	07.02.2006	07.02.2006	31.08.2007	418	---	02	571	64I
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	21.06.2002	21.06.2002	31.12.2006	---	---	07	1655	MCI
GENERAL	08032821990 GENERALITAT DE CATALUNYA DEPART.SANITAT I	07.11.2005	07.11.2005	06.02.2008	418	---	02	92	R2S
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	02.06.1997	02.06.1997	19.06.2002	---	---	07	1844	AGP
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	01.07.1995	01.07.1995	12.05.1996	---	---	07	317	6CB
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	20.02.1995	20.02.1995	16.05.1995	---	---	07	86	XN5
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	30.01.1995	30.01.1995	05.02.1995	---	---	07	7	AGF
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	28.01.1994	28.01.1994	08.01.1995	---	---	07	346	J94
GENERAL	46020770004 GENERALIDAD VALENCIANA (SERVASA)	06.05.1993	06.05.1993	26.01.1994	---	---	07	266	HB4
GENERAL	46101751586 AYUNTAMIENTO DE VALENCIA	01.04.1993	01.04.1993	05.05.1993	---	---	07	35	OQP
GENERAL	PRESTACION DESEMPLEO. EXTINCION	06.03.1992	06.03.1992	14.06.1992	---	---	08	101	8A5
GENERAL	46022650083 GARCIA NAVARRO FRANCISCO	06.09.1990	06.09.1990	05.03.1992	004	50,0	08	274	OGC
GENERAL	46253 MUNPAL VALENCIA	15.06.1992	15.06.1992	31.03.1993	---	---	D	290	AIO

2671

CODIFICACIONES INFORMÁTICAS

Resumen de huellas de línea: ELG

REFERENCIA: C0701705000001	FECHA: 06.05.2017	HORA: 22:42:32	HUELLA: R7A127BO	SOLICITANTE: INTERNET	PÁGINA: 2 de 2
-------------------------------	----------------------	-------------------	---------------------	--------------------------	-------------------

AVLFATB2





INFORME DE VIDA LABORAL

GARCIA GARCIA FRANCISCO
PZ SANTA CRUZ Nº 6 PISO 3 PTA 5
46003 VALENCIA
VALÈNCIAVALENCIA

De los antecedentes obrantes en la Tesorería General de la Seguridad Social al día 06 de Mayo de 2017, resulta que D/Dª GARCIA GARCIA FRANCISCO, nacido/a el 15 de Noviembre de 1968, con Número de la Seguridad Social 460188466354, D.N.I. 052704795L, domicilio en PLAZA SANTA CRUZ Nº 6 PISO 3 PTA. 5, 46003 VALENCIA VALÈNCIAVALENCIA

ha figurado en situación de alta en el Sistema de la Seguridad Social durante un total de

26 Años
8 meses
28 días

9.767 días

Presenta las situaciones que se relacionan en las sucesivas hojas del presente informe.

Durante los días indicados en el párrafo anterior Vd. ha estado de forma simultánea en dos, o más, empresas del mismo Régimen del Sistema de la Seguridad Social -pluriempleo-, o en dos, o más, Regímenes distintos del citado Sistema -pluriactividad-, durante un total de 771 días, por lo que el total de días en los que figura efectivamente en situación de alta en el Sistema de la Seguridad Social es de

24 Años
7 meses
18 días

8.996 días

Cualquier duda o aclaración sobre este informe le será atendida en el teléfono 901 50 20 50, en la web www.seg-social.es o en cualquier Administración de la Seguridad Social.

La información sobre las situaciones indicadas no comprende ni los datos relativos a los Regímenes Especiales de los Funcionarios Civiles del Estado, de las Fuerzas Armadas y de los Funcionarios al servicio de la Administración de Justicia, ni los datos relativos a los periodos trabajados en el extranjero.

A los efectos previstos en el artículo 5 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal se informa que los datos incorporados en el presente informe se encuentran incluidos en el Fichero General de Afiliación, creado por Orden de 27 de julio de 1994. Respecto a los citados datos podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación y cancelación en los términos previstos en dicha Ley Orgánica.

6092

CODIFICACIONES INFORMÁTICAS

41/EP/130

REFERENCIA: C0701705000001	FECHA: 06.05.2017	HORA: 22:42:32	HUELLA: Q5XOODGK	SOLICITANTE: INTERNET	PÁGINA: 1 de 2
-------------------------------	----------------------	-------------------	---------------------	--------------------------	-------------------

Este documento no será válido sin la codificación informática.

En la página web www.seg-social.es (Sede Electrónica > Servicios ciudadanos, empresas y administraciones > Ciudadanos > Servicios sin certificado digital > Informe de vida laboral > notas aclaratorias) dispone de información que le permitirá comprender los conceptos y denominaciones usados en este informe.



CONSELLERIA DE SANITAT
SUBSECRETARIA PARA LA AGENCIA
VALENCIANA DE LA SALUD
ESCUELA VALENCIANA DE ESTUDIOS
PARA LA SALUD (EVES)


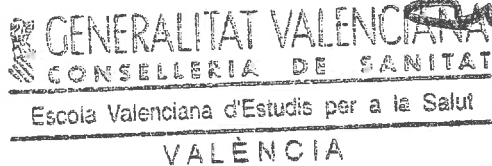
Juan de Garay, 21
46017 VALENCIA
Tel. 96 386 93 69
Fax 96 386 93 70

D. RAFAEL PESET PÉREZ, DIRECTOR GENERAL DE LA ESCUELA VALENCIANA
DE ESTUDIOS PARA LA SALUD,

CERTIFICA:

Que D. Francisco García García, ha sido beneficiario de una beca para formación y colaboración en proyectos de investigación de la EVES, adjudicada por Resolución de 29 de julio de 2002, del Conseller de Sanidad (DOGV núm. 4.311, de 9 de agosto de 2002) y prorrogada por Resolución de 13 de diciembre de 2002 (DOGV núm. 4.459 de 13 de marzo de 2003), durante el periodo del 10 de agosto de 2002 al 16 de septiembre de 2003, con una dedicación total de 35 horas semanales, de conformidad con lo establecido en la Orden de 12 de marzo de 2002, de la Conselleria de Sanidad, por la que se convocan dichas becas.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, expido este certificado en Valencia a veintinueve de septiembre de dos mil tres.



GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut
VALENCIA

MARISA ORTUÑO TOMÁS, Jefa del Servicio de Gestión Administrativa del Instituto Valenciano de Estadística,

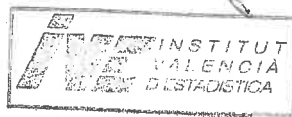
C E R T I F I C O: Que según consta en los antecedentes de este Instituto, D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, con D.N.I. nº 52.704.795-L, disfrutó de una beca para la realización de prácticas profesionales en el Instituto Valenciano de Estadística por el periodo siguiente:

Del 16/09/2003 AL 30/04/2004

Y para que conste, a petición del interesado, expido el presente en Valencia, a cinco de mayo de dos mil cuatro.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'M' followed by a horizontal line.



D. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL, DIRECTOR GENERAL DE LA FUNDACIÓN
PARA LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE

CERTIFICA: Que Dº. FRANCISCO GARCIA GARCIA fue becario
de la Fundación para la Investigación del Hospital La Fe de Valencia
desde el 16 de Mayo de 2005 hasta el 5 de Noviembre de 2005
adscrito al Proyecto de Investigación "INFANCIA Y MEDIO
AMBIENTE (INMA) (G03/176)".

Por todo lo cual, expido el presente certificado, en Valencia a 2 Julio de 2007.



Fundación para la Investigación Hospital La Fe.

Avda. Campanar, 21. Escuela de Enfermería, 6ª planta, Despacho 619. 46009 Valencia.

Tel.: (+34) 96 1973313 – (+34) 961973328; Fax: +34 96 349 4416

E-mail: fundacion_lafe@gva.es

RESOLUCIÓN DEL
EXCMO. Y MAGFCO.
SR. RECTOR
619/04
Elche, 03/05/2004



Jesús Rodríguez-Marín, Rector de la Universidad Miguel Hernández, y en virtud de las atribuciones que me han sido conferidas por el Decreto 137/1997, de 1 de abril del Gobierno Valenciano por el que se aprueba la Normativa Singular Reguladora de la actividad de la misma,

Resuelvo Nombrar:

Becario de Investigación

a

D. Francisco García García

(con N.I.F. N° 52.704.795 - L)

Fdo.: Salvador Viniegra Bover
Vicerrector de Investigación y Desarrollo Tecnológico
(p.d. según R.R. 903/03)

Tipo de Beca:	Beca de Especialización
Período de disfrute:	Del 1 de mayo de 2004 al 30 de abril de 2005
Tipo de dedicación:	Total
Proyecto:	“Red de Centros de Infancia y Medio Ambiente”
Institución/Entidad Financiadora:	“Instituto de Salud Carlos III”
Referencia:	IPDO06
Departamento:	Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología
División:	
Profesor responsable:	Dña. María Luisa Rebagliato Ruso



INSTITUT VALENCIÀ D'ESTUDIS EN SALUT PÚBLICA
I V E S P

CENTRO COLABORADOR PARA EL DESARROLLO DE LA SALUD PÚBLICA
CENTRE COL·LABORADOR PER AL DESENVOLUPAMENT DE LA SALUT PÚBLICA
COLLABORATING CENTRE FOR THE DEVELOPMENT OF PUBLIC HEALTH



ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
ORGANITZACIÓ MUNDIAL DE LA SALUT
WORLD HEALTH ORGANIZATION

OFICINA REGIONAL PARA EUROPA
OFICINA REGIONAL PER A EUROPA
REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

Miguel C. Muñoz Feliu, funcionario de carrera de la Generalidad Valenciana, bibliotecario del Instituto Valenciano de Estudios en Salud Pública

CERTIFICA que D.Francisco García García, DNI 52704795, ha colaborado en nuestra biblioteca y en el centro de documentación de la OMS adscrito a dicho instituto, participando en la elaboración de una memoria estadística sobre adquisiciones de material bibliográfico y documental. Dichas labores se desarrollaron, con plena satisfacción de este centro, entre el cuatro de marzo de 1996 y el tres de abril de 1997.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado, en Valencia, a 15 de abril de 1997

Miguel C. Muñoz



INSTITUT VALENCIÀ D'ESTUDIS
EN SALUT PÚBLICA
BIBLIOTECA

Fdo.: Miguel C. Muñoz Feliu

C.8. Otros méritos

C.8.1. Idiomas

Nivel en lectura, escritura y comunicación oral.

- Inglés: excelente, muy bien, fluido.
- Catalán / valenciano: excelente, excelente, excelente
- Francés: bien, bien, básico.
- Español: nativo.

C.8.2. Programación

- Software estadístico: R, SPSS, Stata.
- Sistemas operativos: Linux, Mac OS X, Windows.
- Herramientas bioinformáticas de anotación y análisis de datos ómicos. Principales bases de datos clínicos y biológicos.
- Otros: LaTeX, Bash.

C.8.3. Revisor / editor en revistas científicas

- Revisor en la revistas científicas "Bioinformatics", "Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry", "Gene", "Gaceta Sanitaria".
- [Miembro del equipo editorial de la revista "Insights in Biotechnology and Bioinformatics" \(2018\).](#)

C.8.4. Miembro de tribunales de tesis o trabajo de fin de máster

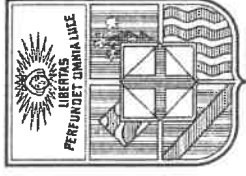
- Miembro del tribunal del trabajo de fin de máster en Bioinformática de la Universitat de Valencia, titulado "Meta-Análisis Funcional de la Subfertilidad Endometrial" presentado por Almudena Devesa Peiró. Valencia, 19 Enero 2018.
- Miembro del tribunal de la tesis "Identification of new biomarkers in endometrial fluid (EF) has emerged as a non-invasive alternative diagnosis in endometrial biology" presentada por Alessia Grasso. ID: 714143. Universitat de València, 20 Febrero 2018.

C.8. Otros méritos

C.8.1. Idiomas

Nivel en lectura, escritura y comunicación oral.

- Inglés: excelente, muy bien, fluido.
- Catalán: excelente, excelente, excelente
- Francés: bien, bien, básico.
- Español: nativo.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

El rector de la Universitat de Barcelona atorga aquest

▲ *Certificat de nivell superior de llengua catalana* ▲

a

Francisco García García

per haver superat les proves d'avaluació
del nivell superior de llengua catalana dels Serveis Lingüístics,
amb la qualificació

de notable

(Aquest curs té un valor de 8 crèdits de lliure elecció)

Barcelona, 6 de juliol de 2007

La persona interessada

El rector

Per delegació: el vicerector de Relacions Institucionals,
Comunicació i Política Lingüística

~~La cap dels Serveis Lingüístics~~



UNIVERSITAT DE BARCELONA



Serveis Lingüístics

Llibre 6

Foli 100

Núm.

3334



GENERALITAT VALENCIANA

CONSELLERIA DE CULTURA, EDUCACIÓ I ESPORT

LA JUNTA QUALIFICADORA DE
CONEIXEMENTS DE VALENCIÀ

lliura a

FRANCISCO GARCIA I GARCIA

amb DNI 52.704.795

el present

CERTIFICAT OFICIAL ADMINISTRATIU
DE CONEIXEMENTS DE VALENCIÀ
GRAU MITJÀ

registrat amb el núm. M/03/8692

València, 15 de desembre de 2003

El President

El Secretari



CERTIFICACIÓN ACADÉMICA OFICIAL

CURSO 2013

Don/Doña M^a DESAMPARADOS REDONDO ANDRÉS, como Secretario/a de este centro.

CERTIFICO: que el/la alumno/a FRANCISCO GARCIA GARCIA, con DNI/NIE/pasaporte 52704795L y expediente 0080498, natural de VALENCIA (VALENCIA), nacido/a el 5 de noviembre de 1968, tiene cursados los siguientes estudios:

Estudios / Asignaturas	Ev. Final	Calificaciones	
		Ev. Final	Ev. Extraordinaria
CNB - Francés	Escola Oficial D'idiomes Valencia 46013220	2013/2014	Resultado Prueba Certificación APTO
Comprensión escrita ()		APTO	
Comprensión oral ()		APTO	
Expresión e interacción escrita ()		APTO	
Expresión e interacción oral ()		APTO	
CNI - Inglés	Escola Oficial D'idiomes Valencia 46013220	2013/2014	Resultado Prueba Certificación APTO
Comprensión oral		APTO	
Expresión e interacción oral		APTO	
Comprensión escrita		APTO	
Expresión e interacción escrita		APTO	

PN: PRUEBA DE NIVEL
 VIA: PRUEBA VIA
 ADB: ACCESO DIRECTO BACHILLERATO
 APH: ACCESO PRUEBA HOMOLOGADA

RPH: RENUNCIA ACCESO PRUEBA HOMOLOGADA
 RAB: RENUNCIA ACCESO BACHILLER
 PEE: PÉRDIDA DE ESCOLARIDAD
 TRS: TRASLADO DE MATRÍCULA

RN: RENUNCIA SIN JUSTIFICAR
 RNJ: RENUNCIA JUSTIFICADA
 OFF: OFERTA FORMATIVA
 ADB: ACCESO DIRECTO BACHILLERATO

APH: ACCESO PRUEBA HOMOLOGADA
 C2: C2 INGLÉS

CURSOS, CICLOS Y NIVELES
 (Plan BOE 19.05.1990)
 Curso 1º, 2º, 3º CE = Ciclo Elemental
 Curso 4º, 5º CS = Ciclo Superior
 (Plan BOE 04.01.2007)
 Curso 1º, 2º NB = Nivel Básico
 Curso 1º, 2º NI = Nivel Intermedio
 Curso 1º, 2º NA = Nivel Avanzado
 Curso C1 = Nivel C1
 Curso C2 = Nivel C2

EQUIVALENCIAS PLANES DE ESTUDIOS
 (BOE 04.01.2007)(Consejo de Europa, MCERL)
Cursos Certificados
 1º CE = 1ºNB
 2º CE = 2ºNB
 3º CE = 2ºNI
 4º CS = 1ºNA
 5º CS = 2ºNA
 C1
 C2
 CNB = Nivel A2 MCERL
 Certificado CE = CNI = Nivel B1 MCERL
 Certificado CS = CNA = Nivel B2 MCERL
 Certificado C1 = Nivel C1 MCERL
 Certificado C2 = Nivel C2 MCERL

PLAN (BOE 13.11.83)
 Módulos 1, 2, 3 = 1º CE
 Módulos 4, 5, 6 = 2º CE
 Módulos 7, 8, 9 = 3º CE

THAT'S ENGLISH
 PLAN 2008 (BOE 19.06.08)
 Módulos 1, 2, 3 = 1º NB
 Módulos 4, 5 = 2º NB
 Módulos 6, 7 = 1º NI
 Módulos 8, 9 = 2º NI

PLAN 2011 (BOE 1º
 Módulos 1, 2 = 1º B
 Módulos 3, 4 = 2º B
 Módulos 5, 6 = 1º B
 Módulos 7, 8 = 2º B
 Módulos 9, 10 = 1º B
 Módulos 11, 12 = 2

EQUIVALENCIAS VALENCIANO (DOG 24-08-94)
 CE = Grau Mitjà de la Junta Qualificadora
 CS = Grau Superior de la Junta Qualificadora

CERTIFICACIONES
 CE (Ciclo Elemental) = Cursos 1º, 2º, 3º CE
 CS (Ciclo Superior) = Cursos 4º, 5º CS
 CNB (Certificado de Nivel Básico) = Cursos 1º, 2º NB
 CNI (Certificado de Nivel intermedio) = Cursos 1º, 2º NI
 CNA (Certificado de Nivel Avanzado) = Cursos 1º, 2º NA
 C1 (Certificado de Nivel C1) = Curso C1
 C2 (Certificado de Nivel C2) = Curso C2

CADA CURSO OFICIAL PRESENCIAL APTO EQUIVALE A 120 HORAS LECTIVAS POR CURSO

Y para que conste, a petición del interesado, firmo el presente certificado en VALÈNCIA, a 9 de julio de 2014.

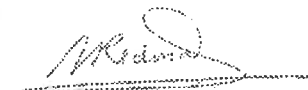
El/La Director/a



CHRISTIAN PORCAR BATALLER



El/La Secretario/a

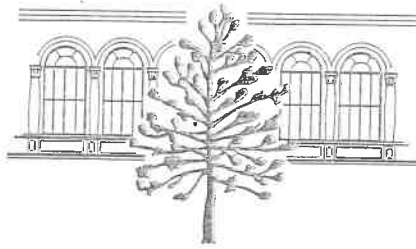


M^a DESAMPARADOS REDONDO ANDRÉS

C.8. Otros méritos

C.8.2. Programación

- Software estadístico: R, SPSS, Stata.
- Sistemas operativos: Linux, Mac OS X, Windows.
- Herramientas bioinformáticas de anotación y análisis de datos ómicos. Principales bases de datos clínicos y biológicos.
- Otros: LaTeX, Bash.



DON ENRIQUE DE FRANCISCO ENCISO, DIRECTOR DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ESTUDIOS EN SALUD PUBLICA,

CERTIFICA:

Que Don FRANCISCO GARCIA GARCIA , ha asistido al SEMINARIO: INTRODUCCION AL ANALISIS EPIDEMIOLOGICO CON EL PAQUETE ESTADISTICO STATA, celebrado en este Instituto, el 7 y 8 de mayo de 1998, con un total de 12 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia a once de mayo de mil novecientos noventa y ocho.

Nº de registro 2974



D. JOAQUIN IBARRA HUESA, DIRECTOR DE L'ESCOLA VALENCIANA D'ESTUDIS DE LA SALUT

CERTIFIQUE

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha assistit a l'activitat formativa **CURS ANÀLISI EPIDEMIOLÒGICA AMB R**, dins del Pla de Formació Eves, celebrat en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, del 4 al 5 de Juny de 2007, amb una durada de 15 hores lectives.

CERTIFICO

Que **FRANCISCO GARCIA GARCIA**, ha asistido a la actividad formativa **CURSO ANALISIS EPIDEMIOLOGICO CON R**, dentro del Plan de Formación Eves, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios de la Salud, del 4 al 5 de Junio de 2007, con una duración de 15 horas lectivas.

**GENERALITAT VALENCIANA**
CONSELLERIA DE SANITAT
Escola Valenciana d'Estudis per a la Salut
VALÈNCIA

I, perquè conste, signe aquest certificat
València, 30 d'Abril del 2008

Y, para que conste, firmo este certificado
Valencia, 30 de Abril del 2008

Número de Registre/Número de Registro: 2007/A/04691





D^a. PAZ ARVIZA VALVERDE, SECRETARIA DE LA ESCUELA VALENCIANA DE ESTUDIOS PARA LA SALUD

CERTIFICA:

Que D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, ha asistido al SEMINARIO: EL PROGRAMA ESTADÍSTICO PARA EPIDEMIOLOGOS EPIDAT, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, el 18 de octubre de 2002, con un total de 7 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia a cinco de diciembre de dos mil dos.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escuela Valenciana de Estudios para la Salud
VALENCIA

Nº de registro: 2002/04/00629



D^a. PAZ ARVIZA VALVERDE, SECRETARIA DE LA ESCUELA VALENCIANA DE ESTUDIOS PARA LA SALUD

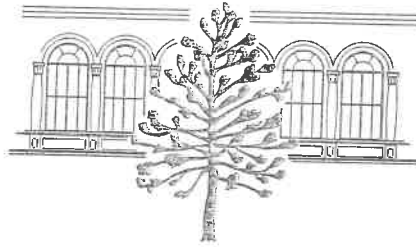
CERTIFICA:

Que D. FRANCISCO GARCÍA GARCÍA, ha asistido al CURSO DE EXTENSIÓN DE MODELOS DE REGRESIÓN CON EL PAQUETE ESTADÍSTICO STATA 8.0, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, los días 14 y 15 de abril de 2003, con un total de 16 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia a veinticinco de abril de dos mil tres.


GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Escuela Valenciana d'Estudis per a la Salut
VALENCIA

Nº de registro: 2003/05/00306



INSTITUT VALENCIÀ D'ESTUDIS EN SALUT PÚBLICA
I V E S P

DON ENRIQUE DE FRANCISCO ENCISO, DIRECTOR DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ESTUDIOS EN SALUD PUBLICA,

CERTIFICA:

Que Don FRANCISCO GARCIA GARCIA , ha asistido al curso ANALISIS DE DATOS EPIDEMIOLOGICOS CON EL PAQUETE ESTADISTICO STATA ,celebrado en este Instituto, del 29 al 31 de marzo de 1999, con un total de 20 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia a treinta y uno de marzo de mil novecientos noventa y nueve.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT
Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública
VALENCIA

Nº de registro 5015





f EVES

GENERALITAT
VALENCIANA
CONSELERIA DE SALUTAT

D^a. PAZ ARVIZA VALVERDE, SECRETARIA DE LA ESCUELA VALENCIANA
DE ESTUDIOS PARA LA SALUD

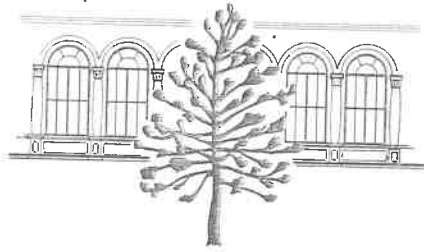
CERTIFICA:

Que D. **FRANCISCO GARCÍA GARCÍA**, ha asistido a la **Curso Introducción al S-PLUS. Uso en análisis de datos en ciencias de la salud**, celebrado en la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud, del 12 al 16 de mayo de 2003, con un total de 20 horas lectivas.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Valencia a nueve de julio de dos mil tres

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELERIA DE SALUTAT
Escuela Valenciana de Estudios para la Salud
VALENCIA

Nº de registro: 2003/04/00235



INSTITUT VALENCIÀ D'ESTUDIS EN SALUT PÚBLICA
I V E S P

DON POMPEYO ESPARZA BERNABEU, COORDINADOR DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ESTUDIOS EN SALUD PUBLICA,

CERTIFICA:

Que DON FRANCISCO GARCIA GARCIA, según antecedentes que constan en este Instituto, ha asistido al Curso: "ANÁLISIS ESTADÍSTICO CON ORDENADOR PERSONAL: PAQUETE SPSS/PC PARA WINDOWS", celebrado en este Instituto del 4 al 15 de noviembre de 1996, con un total de 40 horas lectivas, habiendo superado la evaluación correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos firmo el presente certificado en Valencia a veintitrés de diciembre de mil novecientos noventa y seis.

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT I CONSUM
Institut Valencià d'Estudis en Salut Pública
VALENCIA

Registrado en Libro II, folio 235, núm. 13.894



D. ARTURO GONZALEZ DEL RIO RAMS, Director del curso DATAMINING de la
Universidad Politécnica de Valencia, considerando que

D. FRANCISCO GARCIA GARCIA

con DNI número: **52.704.795**

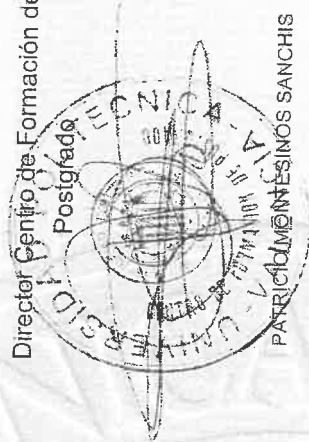
ha asistido regularmente a las sesiones de dicho curso, celebrado del 8/02/02 al 22/02/02
con una duración total de 20 horas, y para que conste a los efectos oportunos se expide
el presente

CERTIFICADO DE APROVECHAMIENTO

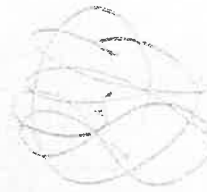
Valencia, a 25 de marzo de 2002

Director Centro de Formación de
Postgrado

Director del Curso



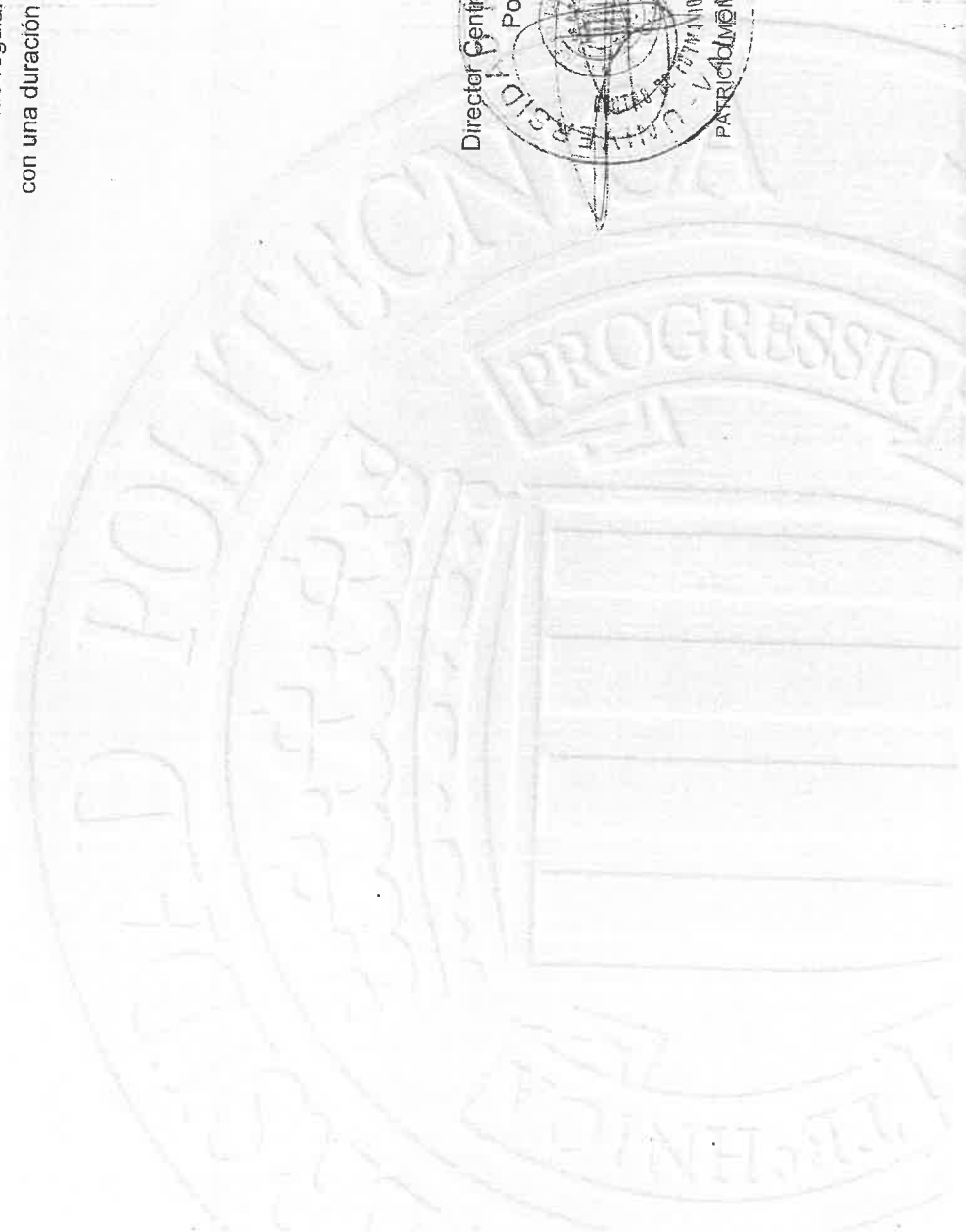
PATRICIO MONESINOS SANCHIS

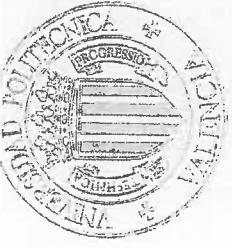


ARTURO GONZALEZ DEL RIO RAMS

Nº de registro: 02/3349

UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA





UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA

D. ARTURO GONZALEZ DEL RIO RAMS, Director del Curso DATAWAREHOUSE de la
Universidad Politécnica de Valencia, considerando que

D. FRANCISCO GARCIA GARCIA

con DNI número: **51704795**

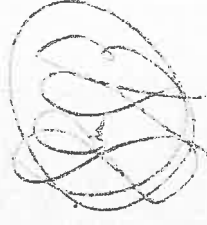
ha asistido regularmente a las sesiones de dicho curso, celebrado del 4/07/02 al 10/07/02
con una duración total de 20 horas, y para que conste a los efectos oportunos, se expide
el presente

CERTIFICADO DE APROVECHAMIENTO

Valencia, a 22 de julio de 2002

Director Centro de Formación de
Postgrado

Director del Curso



PATRICIO MONTESINOS SANCHIS

ARTURO GONZALEZ DEL RIO RAMS

Nº de registro: 02/9644



Orbassano 21/November/2008

Dr Francisco García has participated to the data EXON 1.0 ST arrays analysis course, Italy, 19-21/November/2008 organized by AIRBB (Associazione per la Ricerca Biomedica e Biotecnologia c/o Dip. Scienze Cliniche e Biologiche, Az. Ospedaliero Universitaria S. Luigi, Regione Gonzole 10, Orbassano (TO) 10043).

The organizer

Prof. Raffaele A. Calogero

AIRBB ASSOCIAZIONE
ITALIANA PER LA
RICERCA
C.F. 95569440019

01
10
AT
CG

High performance computing FOR Next Generation Sequencing

Local committee of
“High performance computing for Next Generation Sequencing”
certifies that

Francisco García

has attended the
“High performance computing for Next Generation Sequencing” Workshop
held in Valencia (Spain), 21–22th May 2012



Ana Conesa



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION



CONSEJO REGULADOR
DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Y TECNOLÓGICAS



Joaquín Dopazo

C.8. Otros méritos

C.8.3. Revisor en revistas científicas

Revisor en la revista "Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry". 2015.

Revisor en la revista "Gaceta Sanitaria". 2005.

Mira, José Joaquín
Montes, Agustín
Moreno, Conchita
Moreno, Víctor
Muslera, Elvira
Natal, Carmen
Navarro, Carmen
Navarro, María Dolors
Navarro, José Luis
Navarro, Gemma
Navas, Ana
Nerín, Isabel
Noguer, Isabel
Nolasco, Andreu
Nuño, Roberto
Ocharan-Corcuera, J. Julián
Olalla, Patricia
Oliva, Juan
Orcau, Àngels
Ortún, Vicente
Padrós, Sandra
Parada, Antoni
Pasarín, M. Isabel
Pastor, Raimundo
Peiró, Rosana
Pérez, Pol
Pérez, Gloria
Pinilla, Jaime
Pinillos, Mariola
Pollán, Marina

Portillo, Fabiola
Pumarola, Tomás
Quiles, Joan Manuel
Ramalle, Enrique
Ramon, Josep Maria
Rebagliato, Marisa
Rebollo, Pablo
Regidor, Enrique
Repullo, José Ramón
Revuelta, Elisa
Revuelta, Gemma
Ribes, Josepa
Ridao, Manolo
Rius, Cristina
Rodríguez, Luis
Rodríguez, Marisol
Rodríguez, Eva
Rodríguez, María Ángeles
Rodríguez, Maica
Rodríguez-Artalejo, Fernando
Ronda, Elena
Ruano, Alberto
Rubio, Carlos
Rue, Montse
Ruiz, Miguel
Ruiz, Agustín
Ruiz, Carlos
Ruiz, María Teresa
Ruiz, Isabel
Sacristán, José Antonio

Sala, Maria
Salamanca, José Manuel
Sampietro-Colom, Laura
Sans, Susana
Santiago, María Isolina
Sarría, Antonio
Schiaffino, Anna
Segú, Lluís
Seguí-Gómez, Maria
Segura, Andreu
Seoane, Luis
Shafey, Omar
Silvestre, Carmen
Slof, John
Sotoca, Rafael
Tardón, Adonina
Tenías, José María
Terracini, Benedetto
Torrella, Ana
Unda, Eloy
Vara, Luis Alberto
Varela, M. Carmen
Vilagut, Gemma
Vilella, Anna
Villalbí, Joan Ramón
Villanueva, Vicent
Vives, Carmen
Zimmermann, Marta
Zulaika, Daniel

Evaluadores del año 2005

(Reviewers of 2005)

Un años más queremos agradecer la decisiva contribución de todos los que, con su trabajo de evaluación, nos han ayudado a seleccionar y mejorar los manuscritos recibidos en GACETA SANITARIA durante el año 2005. Su apoyo riguroso, pero no menos constructivo, supone una garantía de servicio a autores y lectores, así como un generoso respaldo a nuestra tarea editorial. Vaya para todos ellos y ellas esta mínima muestra de nuestra sincera gratitud, con el deseo de poder seguir contando con sus aportaciones y sugerencias en años venideros.

Abad, José María
Abraira, Víctor
Aguacil, Juan
Agudo, Antonio
Aizpuru, Felipe
Aldana, Josefa María
Aldasoro, Elena
Alfonso, Rosario
Allepuz, Alejandro
Alonso, Jordi
Alonso, Juan Pablo
Álvarez, Susana
Álvarez-Dardet, Carlos
Antó, Josep M.
Antón, Pedro
Antón, Francisco
Aranaz, Jesús María
Arias, Pedro
Ariza, Carles
Arranz, Manuel
Arrazola, Ander
Badia, Xavier
Barbero, J.A.
Belza, María José
Benach, Joan
Bernal, Enrique
Bertolín, José Manuel
Bohigas, Lluís
Boix, Raquel
Bolúmar, Francisco
Bonilla, Elena
Borràs, Josep M.
Borrell, Carmen
Bosch, Félix
Brezmes, Ana
Brugal, M. Teresa
Caamaño, Francisco
Cabases, Juan
Cabiades, Laura
Calderón, Carlos
Cano, Rosa

Cantarero, David
Casabona, Jordi
Casas, Mercè
Castaño, Eusebi
Castells, Xavier
Castilla, Jesús
Cebrià, Jordi
Cerdà, Teresa
Cervera, Pedro
Chirlaque, M. Dolores
Cleries, Ramon
Cortès, Immaculada
Costa, Joan
Cuaresma, Esmeralda
Díez, Elia
Domingo, Antònia
Domínguez, Ángela
Domínguez, Felicitis
Durán, Marta
Duro, Juan Carlos
Elosua, Roberto
Escribá-Agüir, Vicenta
Fajo, Marta
Fernández, Karoline
Ferrer, Montserrat
Franco, Álvaro
Fuente, Luis, de la
Gabilondo, Luis
Gandarillas, Ana
García, Antonio J.
García, Montse
García, Anna
García, Patricia
García, Aníbal
García, Francisco
García, José Javier
García, Luis
García-Benavides, Fernando
Garín, Olatz
Garminde, Idoia
Gérvás, Juan

Gimeno, David
Gisbert, Ramón
Gispert, Rosa
Gonzalo, Elena
Gosalbes, Victoria
Granados, Alicia
Guallar, Pilar
Gutiérrez, Asunción
Gutiérrez, Juan Luis
Herdman, Michael
Hernández, Ildelfonso
Herranz, Nuria
Herrera, Dionisio
Hidalgo, Álvaro
Ibern, Pere
Icart, M. Teresa
Iñiguez, Carmen
Jansà, Josep Maria
Jiménez, Rodrigo
Jovell, Albert
Juárez, Carmelo
Larizgoitia, Itziar
Latour, Jaime
Lazcano, Eduardo
Leuscher, Edith
Librero, Julian
Lledó, Rafael
López, Gonzalo
López, Julio
López, María José
López-Torres, Jesús D.
Malats, Nuria
Mar, Javier
March, Joan Carles
Marrugat, Jaume
Martín-Moreno, José M.
Martínez-González, Miguel Ángel
Mata, Isabel, de la
Mckee, Martín
Meneu, Ricard
Merino, Begoña

Dear Dr. Garcia, Francisco :

Thanks you very much for your evaluation of this manuscript, which we recently received.
We highly appreciate your assistance with Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry and would like to have your intimate understanding of the journal in future as well.
We are also pleased to receive a new submission to the journal from your group.

Sincerely yours,

Garcia Francisco 先生

Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry の投稿論文の査読報告を拝受致しました。
お忙しいところ、ご査読いただき、誠に有り難うございました。
日頃の BBB 誌へのご協力に心から感謝申し上げますとともに、
今後とも変わらぬご理解とご協力を賜りますよう、
また、貴グループからの BBB 誌への投稿もお待ち申し上げており

07-May-2015

[Manuscript Detail]

Manuscript ID : BBB-150207

Title : Transcription profiling analysis of genes underlying the defense response to Tobacco Etch Virus in different ecotypes of Arabidopsis thaliana

Dr. Takahiro ISHIKAWA

Associate Editor, Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry

ishikawa@life.shimane-u.ac.jp

Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry

Tel. 03-3815-1907

Fax 03-3815-1920

Yasue HIOKA

Japan Society for Bioscience, Biotechnology, and Agrochemistry
