

CARTA DE SOLICITUD

1ª CONVOCATORIA DE PROYECTOS SEI PARA MICROMECEAZGO

Requisitos de elegibilidad:

Como establece la convocatoria tengo los requisitos necesarios para aplicar a esta convocatoria:

1. **Soy miembro de la SEI** con más de un año de antigüedad.
2. He tenido **financiación propia** a través de 3 proyectos nacionales (adjunto envío un CV completo)

a. TITULO DEL PROYECTO: “Terapia génica de la infección por VIH-1 con una quimera de CD4 que se retiene en el retículo endoplásmico”

ENTIDAD FINANCIADORA: Comunidad de Madrid. CUANTÍA: 18.975€

DURACION 2003-2004. Nº de expediente: 08.2/0027.1/2003

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M. Esther San José Martínez

b. TITULO DEL PROYECTO: “Caracterización de un nuevo factor antiviral anti-VIH”

ENTIDAD FINANCIADORA: Comunidad de Madrid. CUANTÍA: 18.000€

DURACION 2004-2005. Nº de expediente: GR/SAL/0146/2004.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M. Esther San José Martínez

c. TITULO DEL PROYECTO: “Terapia génica de la infección por VIH-1. Caracterización de un nuevo factor antiviral anti-VIH”

ENTIDAD FINANCIADORA: Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña. CUANTÍA: 12.000€

DURACION 2005-2008.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M. Esther San José Martínez

He tenido un **contrato Ramón y Cajal** con una prórroga de 1 año más, en el período: 2003-2009.

3. Mi centro de trabajo, la Universidad Europea de Madrid (UE), está **acreditado como entidad de investigación** reconocida y ubicada en España.
4. Adjunto envío la **carta de la Escuela de Doctorado e Investigación de la UE**, en la que apoyan mi propuesta.

*Esther San José Martínez, PhD
Profesor titular de Inmunología*



Universidad
Europea Madrid
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

D. Sergio Calvo Fernández, Vicerrector de Investigación y Director de la Escuela de Doctorado e Investigación de la Universidad Europea de Madrid, en adelante UEM,

AUTORIZA

A D^a. M. Esther San José Martínez, profesora titular del Departamento de Farmacia y Biotecnología de esta Universidad a participar como investigadora principal en la propuesta “ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA CRÓNICA MIELOIDE” que se va a presentar a la 1^a Convocatoria de PROYECTOS SEI para micro-mecenazgo convocada por la Sociedad Española de Inmunología.

Asimismo, con el fin de poder participar y concurrir, confirmo que conozco y apoyo la propuesta y acredito que la investigadora principal, en su carácter de personal docente e investigador de la UEM, reúne las condiciones para realizar dicha investigación.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Villaviciosa de Odón, Campus Universitario, a 5 de abril de 2017.

Universidad
Europea Madrid
LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

ESCUELA DE DOCTORADO E INVESTIGACIÓN

TÍTULO DEL PROYECTO

ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA EN LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA CRÓNICA MIELOIDE



INVESTIGADOR PRINCIPAL, POSICIÓN, CENTRO

Esther San José Martínez, PhD
Profesor Titular de Inmunología
Universidad Europea de Madrid

OBJETIVO DEL PROYECTO

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematológica causada por una alteración en la traducción de señales. Los pacientes sufren una translocación genética que da lugar a la formación de una proteína de fusión ABL-BCR con actividad tirosina quinasa permanente. Esta enfermedad tiene una prevalencia de 0,7 casos/100.000 habitantes, con mal pronóstico, siendo generalmente una enfermedad incurable y con una media de supervivencia de 3/4 años.

Muchos de estos pacientes a día de hoy se tratan con inhibidores de tirosina quinasa (ITKs) y este tratamiento a largo plazo induce un mecanismo activador de células con respuesta anticancerosa que les permite abandonar el tratamiento y controlar por sí mismos la enfermedad, aunque algunos sufren recaídas pasado un tiempo. Este mecanismo inmunomodulador parece estar basado en la activación de células CD3+/CD8+low, con perfil TCR $\gamma\delta$ (subtipo de células importante como respuesta a tumores e infecciones). Nuestra hipótesis es que la detección de estas células podría servir como marcador para saber cuándo abandonar el tratamiento, evitando de esta forma las recaídas.

El **objetivo general** del proyecto sería por tanto analizar el papel de los ITKs en la **activación/diferenciación de células TCR $\gamma\delta$** . Para ello los objetivos específicos serían:

1. Estudio de la diferenciación a TCR $\gamma\delta$ de PBMCs de donantes sanos en presencia de distintos ITKs.
2. Estudio de la diferenciación a TCR $\gamma\delta$ de PBMCs de donantes sanos en presencia de diferentes líneas celulares tumorales (K562, Daudi, BT549, MCF-7, SW480) en presencia de distintos ITKs.
3. Análisis y caracterización *ex vivo* de las poblaciones de células TCR $\gamma\delta$ en células de pacientes con LMC tratados con distintos ITKs durante al menos 6 meses.

Metodología: Se llevaran a cabo estudios fenotípicos (citometría de flujo con anti-pan $\gamma\delta$, V δ 2-, V δ 2+, CD8, CD3, etc.) y de funciones efectoras de las células mencionadas como son activación (expresión de CD69, CD25, HLA-DR), proliferación (tinción con CFSE), degranulación (detección de granzima B), citotoxicidad (liberación de Cromo, de IFN γ), etc.

POR QUE COLABORAR EN EL PROYECTO

En el año 2013 la revista Science declaró la Inmunoterapia frente al cáncer como el avance científico a destacar en el año 2013. Sin embargo es necesario conocer a fondo los diferentes mecanismos que gobiernan la activación del sistema inmune en relación a los tumores. La evaluación del nivel de activación de células TCR $\gamma\delta$ en estos pacientes podría ser un marcador que permitiera determinar cuando está indicada la retirada de los fármacos con seguridad para evitar la aparición de recidivas. Estas células están alcanzando un papel principal tanto en respuesta a tumores como a infecciones, pero sin embargo se desconoce cuáles son sus mecanismos de activación.

¿POR QUÉ NOSOTROS?, ¿CUÁL ES NUESTRA EXPERIENCIA PREVIA?

Mis conocimientos como inmunóloga en el campo de la activación del sistema inmunológico, están avalados por mis publicaciones científicas en revistas de alto índice de impacto en las que se han descrito diferentes aspectos como es la estequiometría del receptor TCR así como su activación una vez que contacta con el antígeno. En los últimos 2 años colaboro con el Dr. Jürgen Kuball del University Medical Center de Utrecht identificando ligandos que activan las células TCR $\gamma\delta$. El laboratorio está implicado en numerosos ensayos clínicos basados en la transferencia génica de receptores TCRs específicos de tumor en pacientes con diferentes neoplasias hematológicas. Este laboratorio será un apoyo fundamental tanto a nivel logístico como de conocimientos y por ello en el periodo de 2 años será imprescindible ir allí a realizar parte de los experimentos de la actividad efectora de los linfocitos TCR $\gamma\delta$.

El resto de los experimentos se realizarán en el laboratorio de la Dra. Mayte Coiras del Instituto de Salud Carlos III. Este laboratorio está implicado en el estudio del efecto de estos inhibidores en relación a las células NK y disponen de las muestras de los pacientes y de toda la infraestructura necesaria.

El presupuesto solicitado servirá para comprar material imprescindible para llevar a cabo la investigación, así como la ayuda de una estudiante, la asistencia a un congreso y una estancia de 1 mes en el laboratorio de Holanda.

CANTIDAD A FINANCIAR SOLICITADA

| | primer año | segundo año |
|---|------------|-------------|
| Inventariable (pipetus, pipetas) | 1.500 € | - |
| Fungible (tubos, eppendorfs, tips, etc) | 2.000 € | 2.000 € |
| Reactivos (medios, anticuerpos) | 5.000 € | 5.000 € |
| Estudiante en practicas | 3.600 € | 3.600 € |
| Viaje a University Medical Center, Utrecht | | 1.500 € |
| Congresos Sociedad Española de Inmunología (SEI) Immunotherapy of cancer conference (ITOC) | - | 2.000 € |
| TOTAL/AÑO | 12.100 € | 15.100 € |
| TOTAL PROYECTO | 26.200 € | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, et al. Leukemia (2009) 23, 1398–1405.
2. Expansion of highly differentiated CD8⁺ T-cells or NK-cells in patients treated with dasatinib is associated with cytomegalovirus reactivation. Kreutzman A, Ladell K, Koechel C, et al. Leukemia (2011) 25, 1587–1597.
3. Rapid and sustained increase of large granular lymphocytes and rare cytomegalovirus reactivation during dasatinib treatment in chronic myelogenous leukemia patients. Tanaka H, Nakashima S, Usuda M. Int J Hematol (2012) 96:308–319.

COMPROMISOS ADQUIRIDOS

1. Como IP del proyecto me comprometo a emitir un informe de 500 palabras y 1-2 imágenes sobre los resultados obtenidos al finalizar el período de dos años. Este informe se publicará en la web y en la revista de la SEI. Además, presentaré los resultados en el siguiente congreso de la SEI a la finalización del proyecto.
2. En los manuscritos mencionaré en Funding o acknowledgements section como “funding from the Spanish Society for Immunology”.
3. Además, me comprometo a premiar a los donantes, según el importe de la donación. Estos premios se indicarán en el momento de colgar el proyecto en la web. Ejemplos de premios a donantes son la entrega del informe final sobre resultados obtenidos, carta de agradecimiento del equipo, visita guiada al centro de trabajo, invitación a una conferencia, etc...

ESTHER SAN JOSÉ MARTÍNEZ

PERSONAL INFORMATION

ADDRESS: C/Julián Hernández, 13, 2ºA, 28043 Madrid

E-MAIL: esther.sjm@gmail.com

DATE OF BIRTH: January 17, 1966

TEL: (34) 91 759 9885/652 81 8012

NATIONALITY: Spanish

EDUCATION

| | |
|--|---------------|
| PhD, Molecular Biology and Biochemistry Universidad Autónoma de Madrid Thesis: Inhibition of HIV replication by interfering with gp160 processing Director: Balbino Alarcón Center: Centro de Biología Molecular SO, CSIC, Madrid | 1997 Spain |
| Bachelor of Science, Chemistry, speciality Biochemistry Universidad Complutense de Madrid | 1990 Spain |
| Secondary Education, Colegio San Pablo, CEU | 1994 Spain |

WORK EXPERIENCE

| | |
|--|----------------------|
| 10/09/2013-actually UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID <i>Assistant Professor</i> <i>Pharmacy and Biotechnology Department</i> <i>Biomedical faculty</i> <ul style="list-style-type: none">• Teacher in English of Immunology, Virology and Biotech Business management to Pharmacy and Biotechnology degrees• Management of laboratory practice groups of Virology and Immunology• Tribunal member of end degree projects• Tutor of end degree projects• Tribunal member of the thesis: "Impact of CD3 Haploinsufficiency in expression and function of TCR/CD3 complex in humans and mice", Universidad Complutense de Madrid, 2015• Performance of collective work: Development of hybrid training materials. Blended subjects.• Implementation of the Bologna Process• Implementation to the Biotechnology and double degree of Pharmacy-Biotechnology "Inquiry Based Learning or IBL"• Scientific activities related with Immunotherapy against cancer | Madrid, Spain |
|--|----------------------|

04/2009 – 11/2012
ZURKO RESEARCH S.L.
R&D Consultant

Madrid, Spain

- Writing research grant proposals to obtain European funding: State of the Art, Impact, Implementation (including IPR management) from the VII Frame Program (Madame Curie, IAPP, Capacities, Cooperation, etc.), and EUROSTARS, EUREKA.
- Writing National and Regional Research Proposals to obtain Spanish funding (CDTI-European funds, regional programs) for different entities (companies and research centers).
- Conducting Seminars about Spanish and EU funding opportunities (FP7, CIP, and others) for SMEs, research centers and large companies.
- Responsible for CMO Services at Proteos Biotech, contract manufacturing organization, specialized in scale up production of biologics (recombinant proteins, enzymes, antibodies, vaccines, etc.) in GMP conditions. In charge of finding partners and customers from different industries: Pharma, Cosmetic, Food Industry, etc.

12/1997 – 03/2009
CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR S.O., CSIC

Madrid, Spain

Senior Post-doc (2003-2009 Ramón y Cajal Program from the Spanish government, 1997-2001 different kind of post-doctoral fellowships and contracts)

- Responsible for different research lines from European and National projects:
 - Development of new anti-tumoral treatments based on immune response and gene therapy
 - Development of new anti-HIV treatments based on gene therapy, inhibiting entry process and blocking gp160 maturation
- Conducting seminars at international scientific meetings and preparing and presenting posters
- Supervising undergraduate and post-graduate students; Co-direction of a doctoral thesis
- Publishing scientific works in scientific international journals with high impact index, and critically revised colleagues' manuscripts
- Participating in numerous scientific projects as a scientist or collaborator
- Teaching of post-graduate courses (Master and Doctorate)
 - “Treatment of HIV in the era of the potent antiretroviral therapy”
Servicio de Medicina interna.
Universidad Complutense de Madrid (2002-2008)
 - “Molecular Biology of HIV”.
Departamento de Biología Molecular.
Universidad Autónoma de Madrid (2002-2008)
 - “Master in AIDS”.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid (2003-2012)

OTHER RELEVANT EXPERIENCE

01/09/2016-01/03/2017

UNIVERSITY MEDICAL CENTER, UMC

Utrecht, Netherlands

Fellowship by Universidad Europea de Madrid and UMC

Short stay as scientific staff

Laboratory of Translational Immunology

TCR $\gamma\delta$ CELLS AS KEY POINT FOR IMMUNOTHERAPY AGAINST CANCER.

STUDY OF THE MECHANISMS BY WHICH TCR $\gamma\delta$ GET ACTIVATED

05/2015

UNIVERSITY MEDICAL CENTER, UMC

Utrecht, Netherlands

Fellowship by Universidad Europea de Madrid and UMC

Short stay as scientific staff

Laboratory of Translational Immunology

TCR $\gamma\delta$ CELLS AS KEY POINT FOR IMMUNOTHERAPY AGAINST CANCER

STUDY OF THE MECHANISMS BY WHICH TCR $\gamma\delta$ GET ACTIVATED

01/1994 – 11/1997

Madrid, Spain

CENTRO DE BIOLOGÍA MOLECULAR S.O., CSIC

HOSPITAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Fellowship by Ministerio de Educación y Ciencia, PHD,

INHIBITION OF HIV REPLICATION BY INTERFERING WITH GP160 PROCESSING.

1992-1994

Madrid, Spain

INSTITUTO DE SALUD CARLOS III, MADRID

Fellowship by Bristol Myers

DETECTION OF HIV RESISTANT STRAINS IN VITRO AGAINST DDI AND AZT IN HIV INFECTION

1988

Mülheim ad Ruhr, Germany

MAX PLANCK INSTITUT FÜR KOHLENFORSCHUNG, ALEMANIA

Fellowship by Deutscher Akademischer Austauschdienst, DAAD.

ORGANIC SYNTHESIS OF MOLECULES

LANGUAGES

Spanish mother tongue

English high level written and spoken

German medium level written and high level spoken

AWARDS

1998 Scientific Research applied to infectious diseases; Prize awarded by Hoechst Marion Roussel Foundation, endowed with 12,000 €.

PATENTS

2002 “New therapeutic composition for prevention and treatment of HIV infection in humans”

Authors: Balbino José Alarcón Sánchez, **María Ester San José Martínez**, Irene Zaldívar Notario y María Teresa Gómez Buendía.

Application number: 200200616/Priority Country: Europe, USA, Japan

Official Body: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Spain

2007 “Gp120 protein polypeptide capable of inhibiting the viral life cycle AIDS”

Authors: Balbino José Alarcón Sánchez, Irene Zaldívar Notario, **María Ester San José Martínez**.

Application Number 200700907/Priority Country: Europe, USA, Japan

Official Body: Consejo Superior de Investigaciones Científicas, CSIC, Spain

SCIENTIFIC PUBLICATIONS

San José, E., Muñoz-Fernández M.A., Alarcón, B. Megalomicin inhibits HIV-1 replication and interferes with gp160 processing. *Virology*. 1997, 239(2): 303-14.

Niedergang, F., **San José, E.**, Rubin, B., Alarcón, B., Dautry-Varsat, A., Alcover, A. Differential cytosolic tail dependence and intracellular fate of T-cell receptors internalized upon activation with superantigen or phorbol ester. *Res Immunol*. 1997. 148(4): 231-45.

San José, E., Muñoz-Fernández M.A., Alarcón, B. Retroviral vector-mediated expression in primary human T cells of an endoplasmic reticulum-retained CD4 chimera inhibits human immunodeficiency virus type-1 replication. *Hum Gene Ther*. 1998. 9(9): 1345-57.

San José, E., Sahuquillo A.G., Bragado, R., Alarcón, B. Assembly of the TCR/CD3 complex: CD3 epsilon/delta and CD3 epsilon/gamma dimers associate indistinctly with both TCR alpha and TCR beta chains. Evidence for a double TCR heterodimer model. *Eur J Immunol*. 1998. 28(1): 12-21.

Zapata, D.A., Pacheco-Castro, A., Torres, P.S., Ramiro, A.R., **San José, E.**, Alarcón, B., Alibaud L., Rubin, B., Toribio, M.L., Regueiro, J.R. Conformational and biochemical differences in the TCR-CD3 complex of CD8⁺ versus CD4⁺ mature lymphocytes revealed in the absence of CD3g. *J.Biol.Chem*. 1999. 274(49): 35119-35128.

San José E., Alarcón, B. Receptor engagement transiently diverts the T cell receptor heterodimer from a constitutive degradation pathway. *J.Biol.Chem*. 1999. 274(47): 33740-33746.

San José, E., Borroto, A., Niedergang, F., Alcover, A., Alarcón, B. Triggering the TCR complex causes the downregulation of nonengaged receptors by a signal transduction-dependent mechanism. *Immunity*. 2000. 12(2): 161-70.

Borroto, A., **San José, E.**, Monjas, A., Roumier, A., Gutiérrez, D., Martí, M., Terhorst C., Alcover A. and Alarcón B. All or none downregulation of the T cell antigen receptor. *Inmunología*. 2001 20 (3): 119-129

Thomas S, Xue SA, Cesco-Gaspere M, **San José E**, Hart DP, Wong V, Debets R, Alarcón B, Morris E and Stauss HJ. Targeting the Wilms tumor antigen 1 by TCR gene transfer: TCR variants improve tetramer binding but not the function of gene modified human T cells. *J. Immunol*. 2007 179 (9): 5803-10

Sebestyen Z, Schooten E, Sals T, Zaldívar I, **San José E**, Alarcón B, Rosato A, Szöllösi J, Willemsen RA and Debets R. Human TCR incorporating CD3z induces correct pairing of TCRa and b chains following gene transfer. *J. Immunol*. 2008, 180: 7736-7746.

Zaldívar I, Muñoz-Fernández MA, Alarcón B, **San José E**. Expression of a modified form of CD4 results in the release of an anti-HIV factor derived from the Env sequence. *J. Immunol*. 2009, 183(2):1188-96

PERSONAL FUNDING FOR RESEARCH

PROJECT TITLE: "Gene therapy for HIV infection by the expression of an endoplasmic-retained CD4 chimera"
FUNDING ENTITY: Comunidad de Madrid
DURATION: 2003 - 2004
PRINCIPAL INVESTIGATOR: **M. Esther San José Martínez**

PROJECT TITLE: "Characterization of a novel soluble factor against HIV"
FUNDING ENTITY: Comunidad de Madrid
DURATION: 2004 - 2005
PRINCIPAL INVESTIGATOR: **M. Esther San José Martínez**

PROJECT TITLE: "Gene therapy for HIV infection. Characterization of a novel antiviral factor anti-HIV"
FUNDING ENTITY: Fundación de Investigación Médica Mutua Madrileña
DURATION: 2005 - 2008
PRINCIPAL INVESTIGATOR: **M. Esther San José Martínez**