

Parte A. DATOS PERSONALES
Fecha del CVA

14/09/2022

| | |
|--------------------|---------------------------|
| Nombre y apellidos | Luisa María Sierra Zapico |
|--------------------|---------------------------|

A.1. Situación profesional actual

| | | | |
|-----------------------|--|--------------|------------|
| Organismo | Universidad de Oviedo | | |
| Dpto./Centro | Biología Funcional. Área de Genética | | |
| Categoría profesional | Prof. Titular de Universidad | Fecha inicio | 28/05/1992 |
| Espec. cód. UNESCO | 2409 | | |
| Palabras clave | Daño en el ADN, reparación del ADN, sistema NER, ensayo cometa, Drosophila, células humanas, | | |

A.2. Formación académica (título, institución, fecha)

| | | |
|--|-------------|------|
| Licenciatura/Grado/Doctorado | Universidad | Año |
| Licenciatura en Ciencias, Sección Biológicas | Oviedo | 1981 |
| Doctorado en Biología | Oviedo | 1986 |

A.3. Indicadores generales de calidad de la producción científica (véanse instrucciones)

Sexenios: 5, último de 2013-18.

Tesis en 10 años: 2 defendidas y 2 en realización.

Citas totales: 609 según la Web of Science.

Promedio de citas/año en los últimos 5 años: 30.

Publicaciones en Q1: de los 51 artículos en revistas, 37 figuran en Q1 de alguna disciplina.

Además, 7 capítulos de libro y un libro. Según la editorial Humana Press/Springer, desde el año 2014 en que se publicó hasta finales del 2018, se han descargado (previo pago) mas de 17000 capítulos del libro que he coeditado.

Índice H: 16.

Parte B. RESUMEN LIBRE DEL CURRÍCULUM (máximo 3500 caracteres, incluyendo espacios en blanco)

Toda mi vida científica se ha centrado en el estudio del efecto de exposiciones a agentes que dañan el DNA. Después de demostrar el efecto de la acroleína a nivel de población de Drosophila, y su actividad genotóxica *in vivo* en células somáticas y germinales, mi trabajo se centró en el estudio de las consecuencias de los distintos daños inducidos en el ADN, así como su eliminación por los sistemas de reparación de daños en el ADN en células germinales *in vivo*, a través de espectros de mutación y utilizando agentes alquilantes modelo. Demostramos que las alquilaciones en átomos de nitrógeno no son daños mutagénicamente relevantes en células germinales premeióticas, porque se reparan de modo bastante eficiente. Además, demostramos el importante papel de los sistemas de reparación por escisión de nucleótido (NER) y por la proteína Mus308/PolQ en la reparación de daños en átomos de oxígeno y de nitrógeno, en células germinales masculinas y femeninas, utilizando ENU y DES. Por último, demostramos también las diferencias en respuesta entre las células germinales femeninas y masculinas, *in vivo*.

Más recientemente, y dentro del Grupo de Investigación Espectrometría de Masas y Análisis Biomédicos (EMAB), hemos implementado un método de determinación de los aductos inducidos por cisplatino en el ADN, por espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-MS), que nos ha permitido demostrar, al menos *in vitro*, que la cuantificación de los aductos, y su reparación, junto con la medida de Pt intracelular y la inestabilidad genómica inducidos por cisplatino, puede constituir un modelo fiable de predicción de resistencia, esencial en la identificación rápida del fracaso de la terapia antitumoral.

Hemos desarrollado distintas metodologías relacionadas con la detección bien del número de copias del gen *HER2*, o bien con la determinación de los niveles de proteína codificada por este gen, que se puedan usar como biomarcadores.

Estudiando la influencia de los metabolitos fumarato y succinato, y sus formas metiladas, en la respuesta al daño en el DNA inducido por peróxido de hidrógeno y cisplatino, encontramos que todos ellos alteran esta respuesta con incrementos del daño detectado (que no dependen de la concentración de metabolito), sin alterar la viabilidad, la apoptosis o la progresión del ciclo celular.

Finalmente, encontramos que el canal de potasio voltaje dependiente ERG disminuye el daño inducido en el DNA, y aumenta la sensibilidad de las células tratadas, sin alterar la apoptosis ni la progresión del ciclo celular, en un proceso dependiente de la conductancia del canal.

Todo este trabajo me ha permitido ser Investigadora Principal/Investigadora en más de 20 proyectos de investigación regionales, nacionales y/o europeos, coautora de 50 artículos publicados en revistas de alto/medio impacto, 7 capítulos de libro y mas de 130 comunicaciones en congresos nacionales e internacionales, además de ser co-editora de un libro. He sido directora/codirectora de 9 Tesis Doctorales, 16 Seminarios de Investigación (DEA), 2 Tesis de Licenciatura y 5 Trabajos Fin de Máster.

Soy miembro de la Sociedad Española de Genética (SEG), de la Sociedad Europea de Mutagénesis (EEMGS) y Genómica Ambiental y Vicepresidenta de la Sociedad Española de Mutagénesis Ambiental (SEMA).

Parte C. MÉRITOS MÁS RELEVANTES *(ordenados por tipología)*

C.1. Publicaciones: Artículos

1. Rodríguez Pescador, A.; Gutiérrez Romero, L.; Blanco-González, E.; Montes-Bayón, M.; Sierra, L.M. Intracellular Biotransformation of Ultrasmall Iron Oxide Nanoparticles and Their Effect in Cultured Human Cells and in Drosophila Larvae In Vivo. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8788. <https://doi.org/10.3390/ijms23158788>.
2. Celada L., T. Cubiella, J. San-Juan-Guardado, A. San Jose, N. Valdes, P. Jiménez-Fonseca, I. Diaz, J.M. Enguita, A. Astudillo, E. Alvarez-Gonzalez, L.M. Sierra, M.-D. Chiara. Differential HIF2a protein expression in human carotid body and adrenal medulla under physiologic and tumorigenic conditions. *Cancers* 2022, 14, 2986. <https://doi.org/10.3390/cancers14122986>.
3. Fernández Asensio, A., M. Corte-Rodríguez, J. Bettmer, L.M. Sierra, M. Montes-Bayón, E. Blanco-González (2021). Targeting HER2 protein in individual cells using ICP-MS detection and its potential as prognostic and predictive breast cancer biomarker. *Talanta* 235: 122773. Doi: 10.1016/j.talanta.2021.122773.
4. Fernández Asensio, A., E. Álvarez-González, A. Rodríguez, L.M. Sierra, E. Blanco-González (2021). Chromatographic methods coupled to mass spectrometry for the determination of oncometabolites in biological samples- A Review. *Analytica Chimica Acta* 1177: 338646. Doi: 10.1016/j.aca.2021.338646.
5. Fernández-Villabrille, S., E. Álvarez-González, F. Barros, P. De La Peña, L.M. Sierra* (2021). Influence of Kv11.1 (hERG1) K⁺ channel expression on DNA damage induced by the genotoxic agent methyl methanesulfonate. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol* 473:197–217. Doi: 10.1007/s00424-021-02517-2.
6. Zambrano-Andazol, I., N. Vázquez, M. Chacón, R.M. Sánchez- Avila, M. Persinal, C. Blanco, Z. González, R. Menéndez, M. Sierra, A. Fernández-Vega, T. Sánchez, J. Merayo-Lloves, A. Meana (2020). Reduced Graphene Oxide Membranes in Ocular Regenerative Medicine. *Materials Science & Engineering C-Mater Biol Appl* 114: 111075. Doi: 10.1016/J.msec.2020.111075.
7. Barros, F., P. De La Peña, P. Domínguez, L.M. Sierra, L.A. Pardo (2020). The EAG voltage-dependent K⁺ channel subfamily: Similarities and differences in structural organization and gating. *Frontiers in Pharmacology* 11: 411. Doi: 10.3389/fphar.2020.00411.
8. Fernández Asensio, A., L.M. Sierra, M. Montes-Bayón, E. Blanco-González (2019). Sensitive determination of the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) by immunopolymerase chain reaction with inductively coupled plasma-mass spectrometry detection. *Analytica Chimica Acta* 1090: 39-46. Doi: 10.1016/j.aca.2019.09.047.

9. Barros, F., L.A. Pardo, P. Domínguez, L.M. Sierra, P. De La Peña (2019). New structures and gating of voltage-dependent potassium (Kv) channels and their relatives: A multi-domain and dynamic question. *International Journal of Molecular Sciences* 20, 248. Doi: 10.3390/ijms20020248.
10. Fernández Asensio, A., T. Iglesias, A. Cotarelo, M. Espina, E. Blanco-González, L.M. Sierra*, M. Montes-Bayón (2018). Multiplex polymerase chain reaction in combination with gel electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry: A powerful tool for the determination of gene copy number variations and gene expression changes. *Analytica Chimica Acta* 1023: 64-73. Doi: 10.1016/j.aca.2018.03.047.
11. Espina, M., Corte-Rodríguez, M., Aguado, L., Montes-Bayón, M., Sierra, M.I., Martínez-Cambor, P., Blanco-González, E., Sierra, L.M.* (2017). Cisplatin resistance in cell models: evaluation of metallomic and biological predictive biomarkers to address early therapy failure. *Metallomics* 9:564-574. Doi: 10.1039/c7mt00014f.
12. Corte-Rodríguez, M., M. Espina, L.M. Sierra, E. Blanco, T. Ames, M. Montes-Bayón, A. Sanz-Medel (2015). Quantitative evaluation of cellular uptake, DNA incorporation and adduct formation in cisplatin sensitive and resistant cell lines: Comparison of different Pt-containing drugs. *Biochem. Pharmacol.* 98 (1): 69-77. Doi: 10.1016/j.bcp.2015.08.112.
13. Iglesias, T., M. Espina, M. Montes-Bayón, L.M. Sierra, E. Blanco-González (2015) Anion Exchange chromatography for the determination of 5-methyl-2'-deoxycytidine: application to cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant ovarian cancer cell lines. *Anal. Bioanal. Chem.* 407: 2423-2431. Doi: 10.1007/s00216-014-8070-7.
14. Iglesias, T., M. Espina, L.M. Sierra, J. Bettmer, E. Blanco-González, M. Montes-Bayón, A. Sanz-Medel (2014). Enhanced detection of DNA sequences using end-point PCR amplification and on-line gel electrophoresis (GE)-ICP-MS: determination of gene copy number variations. *Anal. Chem.* 86(22): 11028-32. Doi: 10.1021/ac502671fl.
15. Gaivão, I., L.M. Sierra* (2014). Drosophila Comet Assay: insights, uses and future perspectives. *Frontiers in Genetics- Genomic Assay Technology*. Vol. 5: 304. Doi: 10.3389/fgene.2014.00304.

*Autor de correspondencia.

Publicaciones: Libros y Capítulos de libro

1. Fernández, H., L.M. Sierra (2022). *Pteridium aquilinum*: a threat for biodiversity and human and animal health. In: Marimuthu J, Fernández H, Kumar A, Thangaiiah S, (eds.). *Ferns: Biotechnology, Micropropagation, Medicinal uses and Environmental regulation*. Springer-Singapore, 2022, pp 697-713. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-6170-9_30.
2. Gaivão, I., J. Ferreira, L.M. Sierra (2021). The w/w+ Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) of *Drosophila melanogaster* for detecting antegenotoxic activity. En: Soloneski, S.M.E. and M.L. Larramendy eds. *Genotoxicity and Mutagenicity. Mechanisms and Tests Methods*. IntechOpen, London. Doi: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.91630>.
3. Sierra, L.M., I. Gaivão (2014) Genotoxicity and DNA Repair: a practical approach. *Methods in Pharmacology and Toxicology*. Springer Protocols. Humana Press, New York. ISBN: 978-1-4939-1067-0.

C.2. Proyectos

1. "Ayudas para Grupos de Investigación de Organismos del Principado de Asturias durante el periodo 2021-2023". Financiado por Fundación para la Investigación Científica y Técnica (FICYT). SV-PA-21-AYUD/2021/51399. PR-Proyecto Plan Regional. 01/01/2021 a 31/12/2023. Investigadora Principal: Elisa Blanco. Financiación: 196.800 €.
2. "Caracterización, seguimiento y estudio del impacto biológico de fármacos nanoestructurados y nanopartículas biogeneradas por implantes metálicos: nuevas estrategias analíticas". Financiado por Ministerio de Economía y Competitividad. PID2019-104334RB-I00. 1/06/2020 a 31/05/2023. Investigadores Principales: Elisa Blanco González y María Montes Bayón. Subvención: 145.000 €.
3. "Espectrometría de masas y análisis biomédico". Financiado por PRI del Principado de Asturias. GRUPIN IDI/2018/000242. 12/2018-31/12/2020. Investigadora Principal: Elisa Blanco González. Subvención: 148.500 €

4. “Oncometabolitos y metalofármacos nanoestructurados: Desarrollo de nuevas metodologías para su análisis, evaluación de la respuesta biológica y utilidad en la práctica clínica”. Financiado por Ministerio de Economía y Competitividad. CTQ2016-80069-C2-1-R. 30/12/2016 a 29/12/2019. Investigadores Principales: Elisa Blanco González y María Montes Bayón. Subvención: 153.670 €.

5. “Desarrollo de nuevas estrategias bioanalíticas para la monitorización cuantitativa de modificaciones en el ADN/ARN: expresión de genes, número de copias y cambios epigenéticos, en procesos tumorales empleando técnicas de espectrometría de masas (MS)”. Financiado por PRI del Principado de Asturias. FC-15-GRUPIN14-010. 31/12/2014-31/12/2017. Investigadora Principal: Elisa Blanco González. Subvención: 131.200 €.

C.3. Contratos, méritos tecnológicos o de transferencia

C.4. Patentes

C.5. Dirección de trabajos

1. Codirección, junto con la Dra. Elisa Blanco González, de la Tesis Doctoral de D. Alejandro Fernández Asensio, calificación “Sobresaliente *cum laude*”, titulada “Desarrollo de nuevas estrategias analíticas para la determinación de biomarcadores tumorales genómicos y proteicos mediante espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo”. 2017-2021.

2. Dirección de Tesis Doctoral de Dña. Marta Espina Fernández, calificación “Sobresaliente *cum laude*”, titulada “Resistencia al cisplatino: relevancia del análisis preciso del daño inducido en el ADN y su reparación, y de la metilación del ADN en genomas y secuencias específicas”. 12/2012-05/2017. Premio Extraordinario de Doctorado en enero 2019.

C.6. Participación en Actividades de Formación

1. Codirección, junto con la Dra. Elisa Blanco González, Catedrática de Química Analítica de la Universidad de Oviedo, de la Tesis Doctoral de Alonso Rodríguez Pescador, en fase de realización, titulada “Evaluación, *in vitro* and *in vivo*, de la citotoxicidad y genotoxicidad de nuevas nanopartículas de óxido de hierro (ultra-pequeñas y no magnéticas) con potencial aplicación en biomedicina”. Fecha de inicio: 09/2019. Artículos 1 y 4 en **C1. Publicaciones**.

2. Codirección, junto con la Dra. Elisa Blanco González, Catedrática de Química Analítica de la Universidad de Oviedo, de la Tesis Doctoral de Enol Álvarez González, en fase de realización, titulada “Oncometabolitos: relevancia en la respuesta al daño en el ADN”. Fecha de inicio: 09/2018. Publicaciones: Artículos 2, 4 y 5 en **C1. Publicaciones**.

3. Codirección, junto con la Dra. Elisa Blanco González, Catedrática de Química Analítica de la Universidad de Oviedo, de la Tesis Doctoral de Alejandro Fernández Asensio, calificación “Sobresaliente *cum laude*”, titulada “Nuevas estrategias analíticas basadas en PCR-ICP-MS para el estudio de marcadores genómicos y proteómicos de la respuesta celular al cisplatino”. 06/2017-12/2021. Publicaciones: Artículos 3, 4, 8 y 10 en **C1. Publicaciones**. Alejandro Fernández Asensio en la actualidad trabaja en una empresa farmacéutica.

4. Dirección de la Tesis Doctoral de Dña. Marta Espina Fernández, calificación “Sobresaliente *cum laude*”, titulada “Resistencia al cisplatino: relevancia del análisis preciso del daño inducido en el ADN y su reparación, y de la metilación del ADN en genomas y secuencias específicas”. 12/2012-05/2017. Premio Extraordinario de Doctorado en enero 2019. Publicaciones: Artículos 10 a 14 en **C1. Publicaciones**.

Desarrollo profesional: Marta Espina es en la actualidad Profesora de Secundaria por oposición.

C.7. Miembro de Comités Editoriales

Miembro del Comité Editorial de Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis de 2002 a 2015.