



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Adaptaciones metabólicas del GBM de grado IV en respuesta al tratamiento con TMZ durante hipoxia

Descripción general (resumen y metodología):

El glioblastoma multiforme (GBM) de grado IV es la forma más agresiva y maligna de glioma, concretamente un astrocitoma. Se le considera el tipo de tumor cerebral primario más común en adultos y se caracteriza por un crecimiento rápido. El GBM presenta alta tasa de proliferación celular y gran capacidad invasiva en el tejido cerebral circundante, además de una alta capacidad de adaptación metabólica y de resistencia a procesos de muerte celular inducidos por quimioterapéuticos clásicos. Los pacientes presentan un mal pronóstico con una esperanza de vida de aproximadamente 16 meses. A pesar de la gran cantidad de estudios realizados, se le considera un tumor de gran dificultad para la identificación de dianas terapéuticas de gran potencial clínico. En este sentido, nuestro grupo ha identificado que las proteínas PARP y el Proceso de ADP-ribosilación juegan un papel crucial en las rutas de adaptación a los tratamientos clásicos con el quimioterapéutico Temozolomida (TMZ). En este trabajo final de grado (TFG) proponemos identificar la respuesta adaptativa del GBM durante la ausencia de oxígeno (hipoxia) con el fin de sensibilizar al tratamiento con TMZ. La base molecular de este TFG se basará en el tratamiento durante hipoxia con inhibidores de las proteínas HIFs, principales moduladores de la respuesta a hipoxia, a través de técnicas de siRNA, y el tratamiento con inhibidores de su función transcripcional (HIF inhibitors y PARP inhibitors). El principal objetivo será evaluar los procesos de dinámica y función mitocondriales, así como de un estudio general de las principales rutas de reprogramación metabólica (glicólisis anaeróbica, metabolismo del α -cetoglutarato, eje AMPk/mTORC1). La metodología que se propone para alcanzar los objetivos que se planteen en este TFG se resume de la siguiente forma: 1. Conocer y aplicar las técnicas y métodos relacionados con el cultivo, mantenimiento y tratamiento de células tumorales en atmósferas controladas de baja concentración de oxígeno. 2. Preparación de muestras proteicas, ARN y ADN complementario para evaluar marcadores de metabolismo por la tecnología de RTqPCR, Western Blot e Inmunoprecipitación. 3. Aplicar protocolos específicos para medir metabolitos (ATP, NAD/NADH, Lactato), estrés oxidativo (mitoROS) y potencial de membrana mitocondrial durante hipoxia, así como procesos de proliferación/viabilidad y muerte celular.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

Los principales objetivos planteados en el plan de trabajo para este TFG son: 1. Caracterizar la respuesta del GBM de grado IV durante hipoxia con el fin de identificar rutas metabólicas, proteínas y procesos morfológicos que se relacionen con la adaptación del tumor a la ausencia de oxígeno. 2. Determinar si dichas dianas moleculares favorecen el tratamiento con TMZ en GBM grado IV. 3. Identificar los procesos de muerte celular y rutas de proliferación celular afectadas durante la combinación de hipoxia, PARPi y cotratamiento con TMZ.

Bibliografía básica:

Bibliografía básica para la puesta en marcha del trabajo (4-5 referencias): 1. Semenza GL. HIF-1 and mechanisms of hypoxia sensing. *Curr Opin Cell Biol.* 2001 Apr;13(2):167-71. 2. Martín-Oliva D, Aguilar-Quesada R, O'valle F, Muñoz-Gámez JA, Martínez-Romero R, García Del Moral R, Ruiz de Almodóvar JM, Villuendas R, Piris MA, Oliver FJ. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase modulates tumor-related gene expression, including hypoxia-inducible factor-1 activation, during skin carcinogenesis. *Cancer Res.* 2006 Jun 1;66(11):5744-56. 3. Gonzalez-Flores A, Aguilar-Quesada R, Siles E, Pozo S, Rodríguez-Lara MI, López-Jiménez L, López-Rodríguez M, Peralta-Leal A, Villar D,

Martín-Oliva D, del Peso L, Berra E, Oliver FJ. Interaction between PARP-1 and HIF-2 α in the hypoxic response. *Oncogene*. 2014 Feb 13;33(7):891-8. 4. Martí JM, Garcia-Diaz A, Delgado-Bellido D, O'Valle F, González-Flores A, Carlevaris O, Rodríguez-Vargas JM, Amé JC, Dantzer F, King GL, Dziedzic K, Berra E, de Álava E, Amaral AT, Hammond EM, Oliver FJ. Selective modulation by PARP-1 of HIF-1 α -recruitment to chromatin during hypoxia is required for tumor adaptation to hypoxic conditions. *Redox Biol*. 2021 May;41:101885. 5. Majuelos-Melguizo, J#; Rodríguez-Vargas JM# et al. Glioblastoma Cells Counteract PARP Inhibition through Pro-Survival Induction of Lipid Droplets Synthesis and Utilization. *Cancers (Basel)* . 2022 Jan 30;14(3):726. doi: 10.3390/cancers14030726

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El actual proyecto se vincula al programa teórico y práctico impartidos en la asignatura de Biología Celular, así como al plan de trabajo de la asignatura Trabajo Final de Grado, ambas pertenecientes a Grado de Biología de la Universidad de Granada. El estudiante debe haber cursado y aprobado las asignaturas relacionadas con este TFG e impartidas por el departamento del cual forma parte el tutor, en este caso departamento de Biología Celular. En este caso el estudiante participa como alumno interno en el departamento bajo la tutela del profesor que actuará como tutor de su TFG, por lo tanto conoce los aspectos básicos en cultivos celulares y parte de la metodología que se aplicará en su plan de trabajo.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: JOSÉ MANUEL RODRÍGUEZ VARGAS

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOLOGÍA CELULAR

Correo electrónico: jmrodriguez@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: JERÓNIMO BORREGO PÉREZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOLOGÍA CELULAR

Correo electrónico: jerobo@ugr.es

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: PATRICIA MUÑOZ SALAS

Correo electrónico: patriciamunsal@correo.ugr.es