



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Estudio del metabolismo de NAD⁺ y la dinámica mitocondrial en modelos de síndrome de Leigh durante hipoxia

Descripción general (resumen y metodología):

Las mitocondrias se consideran orgánulos que realizan diversas funciones interconectadas, produciendo ATP (fosforilación oxidativa) y numerosos intermediarios biosintéticos. Los defectos o la desregulación mitocondrial han demostrado tener un papel clave en diversas patologías humanas, entre ellas el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas. Las Enfermedades Mitocondriales (EM) son un grupo de trastornos genéticos que afectan la forma en que las mitocondrias producen energía. El síndrome de Leigh, también conocido como Encefalopatía Necrosante Subaguda que aparece en la infancia, es una enfermedad mitocondrial progresiva y devastadora, asociada con una disfunción primaria o secundaria de la fosforilación oxidativa mitocondrial. La naturaleza heterogénea de este trastorno, basada en parte en la complejidad de la genética mitocondrial y las interacciones entre los genomas nuclear y mitocondrial, ha dificultado especialmente el desarrollo de terapias. Por ello, la hipoxia (condiciones en las que se reduce la disponibilidad de O₂) se considera una terapia que mejora las características clínicas de la enfermedad y aumenta la esperanza de vida de los animales sometidos a ella. Aún se desconoce el mecanismo molecular por el cual los factores HIF, principales moduladores de la respuesta celular a la hipoxia, regulan la dinámica mitocondrial y mejoran el fenotipo neurológico. Las terapias basadas en inhibidores catalíticos de PARP (PARPi), ampliamente utilizados en la clínica y con una alta eficacia en enfermedades metabólicas como el cáncer o el Parkinson, tienen un futuro prometedor. Datos previos de nuestro laboratorio han evidenciado el papel de las proteínas PARP en la estabilidad de los factores HIF en el cáncer. Por ello, en el plan de trabajo de este Trabajo Final de Grado (TFG) proponemos evaluar el impacto de los PARPi en la respuesta mitocondrial y glucídico a la hipoxia en el síndrome de Leigh, con el objetivo de describir nuevas dianas moleculares en enfermedades mitocondriales.

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 modelos celulares de Leigh en atmósferas controladas de baja concentración de oxígeno.
2. Preparación de muestras proteicas, RNA y ADN complementario para evaluar marcadores de metabolismo mitocondrial y glucídico 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 al tratamiento con PARPi de la mitocondria de modelos de fibroblastos de Leigh durante hipoxia, con el fin de identificar rutas metabólicas, proteínas y procesos morfológicos que se relacionen con la adaptación mitocondrial a la ausencia de oxígeno

2. Determinar el impacto sobre el metabolismo del NAD^+ durante hipoxia en respuesta a PARPi, con el fin de explorar la respuesta bioquímica a nivel de glicólisis anaeróbica y acidosis láctica.
3. Identificar alteraciones en proliferación en modelos de fibroblastos de Leigh durante hipoxia, con el fin de evaluar el papel del proceso de ADP-ribosilación en dicha respuesta.

Bibliografía básica:

1. Chen et al. Signal Transduction and Targeted Therapy (2023); 2. Protasoni and Zeviani. Int J Mol Sci. (2021); 3. David C. Chan. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. (2020); 4. Avula S et al. Curr Treat Options Neurol. (2015); 5. Baker M.J. et al. Open Biology (2022); 6. Baldo Schubert M and Vilarinho L. Orphanet Journal of Rare Diseases (2020); 7. Baertling F Et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2014); 8. Gerards M et al. Mol Genet Metab. (2016); 9. Ferrari M et al. PNAS (2017); 10. Lee C F et al. Scientific Reports (2019); 11. Wicks and Gregg. J Clin Invest (2022); 12. Semenza. Curr Opin Cell Biol (2001); 13. Kaelin et al. Mol Cell (2008); 14. Shao. et al. Mol. Cancer (2018); 15. Graham and Unger. Int. J. Nanomedicine (2018).

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El actual proyecto se vincula al programa teórico y práctico impartido 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:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

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: CARMEN TORESANO RUEDA

Correo electrónico: ctoresano@correo.ugr.es