



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Búsqueda de reguladores específicos de la actividad JAK1. Medicina personalizada

**Descripción general** (resumen y metodología):

JAK1 actúa como un nodo central en múltiples complejos asociados a receptores de citoquinas y su activación depende estrictamente del ensamblaje, la proximidad molecular y la dinámica local del macrocomplejo receptor-quinasa, lo que lo convierte en un ejemplo representativo y exigente desde el punto de vista metodológico. Además, JAK1 participa en vías centrales de homeostasis e inmunidad (IFN, IL-6, IL-10, entre otras), y su desregulación está implicada en un amplio espectro de patologías inflamatorias, autoinmunes y oncológicas

Se ha descrito una serie de variantes de significado clínico de JAK1 (<https://www.omim.org/entry/618999>). Entre ellas se han identificado mutaciones que conducen a una hiperactivación como son las mutaciones A634D, S703I y H596D.

**Tipología:** Trabajo de investigación o desarrollo bioinformático

**Objetivos planteados:**

Se propone, partiendo de la estructura de JAK1, la incorporación de las siguientes mutaciones descritas y mediante modelización usando programas como Dynamut2, tratar de dilucidar cómo podrían afectar a la actividad de JAK1, por una parte, y, por otra parte, abrir la posibilidad de buscar, frente a ellas, activadores o inhibidores específicos para esas versiones mutadas (en definitiva, la mayoría han sido identificadas en pacientes y se asocian a patologías concretas).

**Bibliografía básica:**

- Hu, X., Li, J., Fu, M., Zhao, X. & Wang, W. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther* **6**, 402 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
- Agashe, R. P., Lippman, S. M. & Kurzrock, R. JAK: Not Just Another Kinase. *Mol Cancer Ther* **21**, 1757-1764 (2022). <https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-22-0323>
- Eletto, D. et al. Biallelic JAK1 mutations in immunodeficient patient with mycobacterial infection. *Nat Commun* **7**, 13992 (2016). <https://doi.org/10.1038/ncomms13992>
- Sun, S. et al. A novel approach to study multi-domain motions in JAK1's activation mechanism based on energy landscape. *Brief Bioinform* **25** (2024). <https://doi.org/10.1093/bib/bbae079>
- Gruber, C. N. et al. Complex Autoinflammatory Syndrome Unveils Fundamental Principles of JAK1 Kinase Transcriptional and Biochemical Function. *Immunity* **53**, 672-684.e611 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.006>
- Horesh, M. E. et al. Individuals with JAK1 variants are affected by syndromic features encompassing autoimmunity, atopy, colitis, and dermatitis. *J Exp Med* **221** (2024). <https://doi.org/10.1084/jem.20232387>

**Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

- Tener un nivel avanzado de inglés
- Haber realizado previamente ejercicios de modelización de estructura de proteínas
- Conocer rutas de señalización centrales para poder interpretar los resultados

**Plazas:** 1

**2. DATOS DEL TUTOR/A:**

**Nombre y apellidos:** MARÍA DOLORES GIRÓN GONZÁLEZ

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II

**Correo electrónico:** mgiron@ugr.es

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

**Nombre y apellidos:** RAFAEL SALTO GONZÁLEZ

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II

**Correo electrónico:** rsalto@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:**

**Correo electrónico:**