



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Impacto de las variantes genéticas comunes en regiones asociadas a lncRNAs sobre la infertilidad masculina

Descripción general (resumen y metodología):

La infertilidad masculina constituye un problema de salud reproductiva complejo cuya etiología depende de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos y ambientales. A pesar de los avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la espermatogénesis, una proporción importante de los casos continúa sin una causa claramente identificada.

Los ARN largos no codificantes (long non-coding RNAs, lncRNAs) representan una familia de moléculas reguladoras de más de 200 nucleótidos que participan en múltiples procesos celulares relacionados con la regulación de la expresión génica. En los últimos años se ha demostrado que numerosos lncRNAs desempeñan funciones esenciales en el desarrollo de las células germinales masculinas, la diferenciación testicular y la espermatogénesis. Alteraciones en su expresión o función se han asociado con diferentes fenotipos de infertilidad masculina, lo que sugiere que estas moléculas podrían actuar como biomarcadores y potenciales dianas terapéuticas.

Las variantes genéticas comunes, especialmente los polimorfismos de un único nucleótido (SNPs), localizados en regiones que codifican lncRNAs o en sus elementos reguladores, podrían modificar la expresión, estructura o capacidad funcional de estas moléculas, contribuyendo a la susceptibilidad genética a la infertilidad masculina.

Este Trabajo de Fin de Grado plantea identificar y caracterizar variantes genéticas asociadas a lncRNAs potencialmente implicadas en infertilidad masculina mediante una estrategia integradora que combinará herramientas bioinformáticas de priorización funcional y análisis de datos genómicos con estudios experimentales de validación. El objetivo final es determinar el posible papel funcional de dichas variantes y su contribución a los mecanismos moleculares implicados en la alteración de la fertilidad masculina.

Plan de trabajo y metodología general:

1. Reunión con el tutor para establecer los objetivos específicos del trabajo y revisar la bibliografía relacionada con lncRNAs e infertilidad masculina.
2. Búsqueda bibliográfica y recopilación de información sobre lncRNAs implicados en espermatogénesis y fertilidad masculina.
3. Identificación de SNPs localizados en regiones asociadas a lncRNAs mediante el uso de bases de datos genómicas y herramientas bioinformáticas.
4. Priorización funcional in silico de las variantes identificadas para evaluar su posible impacto biológico y su relación con infertilidad masculina.
5. Análisis de los mecanismos moleculares potencialmente afectados por las variantes seleccionadas.
6. Validación experimental de los SNPs candidatos mediante ensayos funcionales apropiados.
7. Análisis e interpretación de los resultados obtenidos.
8. Elaboración de la memoria del TFG.
9. Reuniones periódicas de seguimiento y revisión de la memoria por parte del tutor.
10. Preparación de la defensa del trabajo.

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

- Identificar variantes genéticas comunes localizadas en regiones asociadas a lncRNAs relacionadas con la infertilidad masculina.
- Priorizar y caracterizar funcionalmente los SNPs candidatos mediante herramientas bioinformáticas.
- Validar experimentalmente el papel funcional de las variantes asociadas.
- Determinar el efecto de estas variantes sobre la expresión o función de los lncRNAs implicados en la fertilidad masculina.
- Contribuir al conocimiento de los mecanismos genéticos que participan en la infertilidad masculina y a la identificación de posibles biomarcadores moleculares.

Bibliografía básica:

- Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):96-118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):159. doi: 10.1038/s41580-021-00330-4. PMID: 33353982; PMCID: PMC7754182.
- Kopp F, Mendell JT. Functional Classification and Experimental Dissection of Long Noncoding RNAs. *Cell.* 2018 Jan 25;172(3):393-407. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.011. PMID: 29373828; PMCID: PMC5978744.
- Joshi M, Rajender S. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in spermatogenesis and male infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Oct 30;18(1):103. doi: 10.1186/s12958-020-00660-6. PMID: 33126901; PMCID: PMC7599102.
- Kyrgiagini MA, Sarafidou T, Mamuris Z. The Role of Long Noncoding RNAs on Male Infertility: A Systematic Review and In Silico Analysis. *Biology (Basel).* 2022 Oct 15;11(10):1510. doi: 10.3390/biology11101510. PMID: 36290414; PMCID: PMC9598197.
- Shao Z, Hu J, Jandura A, Wilk R, Jachimowicz M, Ma L, Hu C, Sundquist A, Das I, Samuel-Larbi P, Brill JA, Krause HM. Spatially revealed roles for lncRNAs in Drosophila spermatogenesis, Y chromosome function and evolution. *Nat Commun.* 2024 May 7;15(1):3806. doi: 10.1038/s41467-024-47346-w. PMID: 38714658; PMCID: PMC11076287.
- Cerván-Martín M, Tüttelmann F, Lopes AM, Bossini-Castillo L, Rivera-Egea R, Garrido N, Lujan S, Romeu G, Santos-Ribeiro S, Castilla JA, Carmen Gonzalvo M, Clavero A, Maldonado V, Vicente FJ, González-Muñoz S, Guzmán-Jiménez A, Burgos M, Jiménez R, Pacheco A, González C, Gómez S, Amorós D, Aguilar J, Quintana F, Calhaz-Jorge C, Aguiar A, Nunes J, Sousa S, Pereira I, Pinto MG, Correia S, Sánchez-Curbelo J, López-Rodrigo O, Martín J, Pereira-Caetano I, Marques PI, Carvalho F, Barros A, Gromoll J, Bassas L, Seixas S, Gonçalves J, Larriba S, Kliesch S, Palomino-Morales RJ, Carmona FD. Immune and spermatogenesis-related loci are involved in the development of extreme patterns of male infertility. *Commun Biol.* 2022 Nov 10;5(1):1220. doi: 10.1038/s42003-022-04192-0. PMID: 36357561; PMCID: PMC9649734.
- González-Muñoz S, Long Y, Guzmán-Jiménez A, Cerván-Martín M, Higuera-Serrano I, Castilla JA, Clavero A, Garrido N, Luján S, Yang X, Guo X, Liu J, Bassas L, Seixas S, Gonçalves J, Lopes AM, Larriba S, Bossini-Castillo L, Palomino-Morales RJ, Wang C, Hu Z, Carmona FD. Trans-ethnic GWAS meta-analysis of idiopathic spermatogenic failure highlights the immune-mediated nature of Sertoli cell-only syndrome. *Commun Biol.* 2025 Apr 5;8(1):571. doi: 10.1038/s42003-025-08001-2. PMID: 40188177; PMCID: PMC11972312.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: ROGELIO JESÚS PALOMINO MORALES

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: rpm@ugr.es

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

Nombre y apellidos: SARA GONZALEZ MUÑOZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: saragonmu@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: