UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Propuesta TFG. Curso 2026/2027

GRADO: Grado en Bioquímica

CÓDIGO DEL TFG: 261-076-2026/2027

1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Estudio de la producción de BHB-aminoácidos en macrófagos humanos y de su papel en la modulación del inflamasoma NLRP3

Descripción general (resumen y metodología):

La inflamación crónica de bajo grado, también conocida como metainflamación, es característica de la obesidad y otras enfermedades metabólicas y contribuye al desarrollo de complicaciones como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. En este contexto, el inflamasoma NLRP3 desempeña un papel importante en la modulación de la respuesta inflamatoria al regular la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1β (IL-1β) y la interleucina-18 (IL-18). Estudios preclínicos han demostrado que la activación del inflamasoma NLRP3 contribuye a alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad, como la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática.

La actividad del inflamasoma NLRP3 está influenciada por el estado metabólico sistémico. Durante el ayuno y las dietas cetogénicas, el hígado aumenta la producción de cuerpos cetónicos, principalmente β-hidroxibutirato (BHB), que constituye un sustrato energético alternativo ante la ausencia de glucosa. Además de su función metabólica, el BHB participa en procesos de señalización celular y se ha demostrado que inhibe la activación del inflamasoma NLRP3 tanto in vitro como in vivo.

Recientemente, se ha descubierto una ruta metabólica de cuerpos cetónicos en la que la enzima CNDP2, expresada en distintos tipos celulares (incluidas células del sistema inmunitario y del epitelio digestivo), cataliza la formación de BHB-aminoácidos a partir de BHB y distintos aminoácidos. Estos compuestos constituyen una nueva familia de metabolitos cetónicos que están presentes en sangre humana y de ratón en condiciones basales, y cuyos niveles circulantes aumentan en respuesta a estímulos de cetosis. Algunos de ellos, en particular BHB-fenilalanina (BHB-Phe), reducen la ingesta y el peso corporal en modelos animales de obesidad. Dada la expresión de CNDP2 en células inmunitarias, resulta de interés investigar si los BHB-aminoácidos también participan en la regulación de la respuesta inflamatoria y, en particular, en la inhibicion inflamasoma NLRP3. Sin embargo, esta posible función aún no se ha estudiado.

El objetivo principal de este trabajo es caracterizar la producción de BHB-aminoácidos en macrófagos humanos mediante espectrometría de masas y evaluar su posible efecto inhibidor sobre la activación del inflamasoma NLRP3 en un modelo in vitro.

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

Objetivos planteados:

Objetivos planteados:

1. Revisión bibliográfica.
2. Caracterizar la producción de BHB-aminoácidos en macrófagos humanos mediante espectrometría de masas.
3. Establecer un modelo in vitro de activación del inflamasoma NLRP3 en macrófagos humanos.
4. Evaluar el efecto de distintos BHB-aminoácidos sobre la activación del inflamasoma NLRP3 y la respuesta inflamatoria asociada.

Bibliografía básica:

[1] Vandanmagsar, B.; Youm, Y.-H.; Ravussin, A.; Galgani, J. E.; Stadler, K.; Mynatt, R. L.; Ravussin, E.; Stephens, J. M.; Dixit, V. D. The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. Nature Medicine **2011**, 17 (2), 179–188. https://doi.org/10.1038/nm.2279

[2] Newman, J. C.; Verdin, E. β-Hydroxybutyrate: A Signaling Metabolite. Annual Review of Nutrition **2017**, 37 (1), 51–76. https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064916
[3] Youm, Y.-H.; Nguyen, K. Y.; Grant, R. W.; Goldberg, E. L.; Bodogai, M.; Kim, D.; D'Agostino, D.; Planavsky, N.; Lupfer, C.; Kanneganti, T. D.; Kang, S.; Horvath, T. L.; Fahmy, T. M.; Crawford, P. A.; Biragyn, A.; Alnemri, E.; Dixit, V. D. Ketone Body β-Hydroxybutyrate Blocks the NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammatory Disease. Nature Medicine **2015**, 21 (3), 263–269. https://doi.org/10.1038/nm.3804
[4] Moya-Garzon, M. D.; Wang, M.; Li, V. L.; Lyu, X.; Wei, W.; Tung, A. S.-H.; Raun, S. H.; Zhao, M.; Coassolo, L.; Islam, H.; Oliveira, B.; Dai, Y.; Spaas, J.; Delgado-Gonzalez, A.; Donoso, K.; Alvarez-Buylla, A.; Franco-Montalban, F.; Letian, A.; Ward, C. P.; Liu, L.; Svensson, K. J.; Goldberg, E. L.; Gardner, C. D.; Little, J. P.; Banik, S. M.; Xu, Y.; Long, J. Z. A β-Hydroxybutyrate Shunt Pathway Generates Anti-Obesity Ketone Metabolites. Cell **2025**, 188 (1), 175-186.e20. https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.10.032

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: MARÍA PAZ CARRASCO JIMÉNEZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: mpazcj@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: MARIA DOLORES MOYA GARZON

Correo electrónico: mdoloresmg@ugr.es

Nombre de la empresa o institución: Dpto. QUÍMICA FARMACEUTICA Y ORGÁNICA

Dirección postal: Facultad Farmacia. Campus de Cartuja s,n 18071

Puesto del tutor en la empresa o institución: Investigadora Ramón y Cajal

Centro de convenio Externo: Genyo

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: NATALIA ZAMORA CLAVERIAS

Correo electrónico: nzamora@correo.ugr.es