



1. DATOS DEL TFG OFERTADO:

Título: *Estudio de los cambios en la acetilación en ausencia de la NAD+asa CD38 en procesos inflamatorios*

Resumen (máx 250 palabras, estructurado en Introducción, Objetivos y Plan de trabajo):

CD38 es una glicoproteína de transmembrana y la principal NAD+asa en tejidos de mamíferos¹. CD38 cataliza la hidrólisis de nicotinamida adenina dinucleotido NAD+ a ADPR, que facilita la apertura del canal de cationes no selectivo TRPM2 (*Transient receptor potential melastatin 2*) y la entrada de Ca²⁺^{2,3,4}. El consumo de NAD⁺ por parte de CD38 limita la cantidad de sustrato para otras enzimas que utilizan NAD⁺ (sirtuinas y poly (ADP-ribose) polymerasas (PARPs))⁴. Las sirtuinas son deacetilasas NAD⁺-dependientes que catalizan la transferencia de los grupos acetilo de lisinas a ADPR del NAD⁺^{5,6}. Tejidos y células de ratones CD38^{-/-} tienen una concentración intracelular de NAD⁺ 20-30 veces mayor que ratones silvestres de la estirpe B6 (WT)^{2,3}. Luego se observa una mayor actividad deacetilasa de SIRT1 vs. ratones WT⁴. La acetilación reversible del grupo epsilon-amino de las lisinas tiene efectos en metabolismo y señalización. La acetilación y la fosforilación de aminoácidos próximos modulan interacciones proteína-proteína y afectan la actividad enzimática de acetiltransferasas y deacetilasas^{6,7}. SIRT1 se une y deacetila múltiples factores de transcripción de la familia IRF (del inglés *Interferon regulatory factors*)⁶. Nuestro grupo, es experto proteómico,^{1,8,9,10,11} y pertenece a la Plataforma de Recursos Biomoleculares y Bioinformáticos (ProteoRed-PRB2)-ISCIII¹².

Objetivo: Identificar nuevos sustratos de sirtuinas por proteómica de alta resolución mediante espectrometría de masas (LC/MS, MALDI). Caracterización mediante anticuerpos específicos.

Plan de trabajo: Aislar células peritoneales de ratones WT y CD38^{-/-}, tratados con pristano dos semanas antes. Lisar células, cuantificar proteínas, electroforesis y western blot. Acetilación en la señalización de IFN I.

- Rosal-Vela, A. *Contribución de CD38 al desarrollo de la artritis autoinmune inducida por colágeno en un modelo murino: estudios proteómicos y funcionales*. (2014). ISBN: 978-84-9028-868-9. Editor: U. de Granada. D.L.: GR 669-2014.
- Aksoy, P., *et al.* Regulation of intracellular levels of NAD: a novel role for CD38. *Biochem Biophys Res Commun* **345**, 1386-1392, (2006).
- Young, G. S., *et al.* Decreased cADPR and increased NAD+ in the Cd38^{-/-} mouse. *Biochem Biophys Res Commun* **346**, 188-192 (2006).
- Chini, E. N. CD38 as a regulator of cellular NAD: a novel potential pharmacological target for metabolic conditions. *Curr Pharm Des* **15**, 57-63 (2009).
- Bai, P. *et al.* PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metab* **13**, 461-468, (2011).
- Yang, H., *et al.* Histone deacetylase sirtuin 1 deacetylates IRF1 protein and programs dendritic cells to control Th17 protein differentiation during autoimmune inflammation. *J Biol Chem* **288**, 37256-37266, (2013).
- Tang, X. *et al.* Acetylation-dependent signal transduction for type I interferon receptor. *Cell* **131**, 93-105, (2007).
- Rosal-Vela, A. *et al.* Distinct serum proteome profiles associated with collagen-induced arthritis, and complete Freund's Adjuvant-induced Inflammation in CD38^{-/-} mice: the discriminative power of protein species or proteoforms. *Proteomics*, 15:3382-93 (2015).
- Pavon, E. J. *et al.* Increased expression and phosphorylation of the two S100A9 isoforms in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus: A proteomic signature for circulating low-density granulocytes. *Journal of proteomics* **75**, 1778-1791, (2012).
- Pavon, E. J. *et al.* Proteomic analysis of plasma from patients with systemic lupus erythematosus: Increased presence of haptoglobin alpha2 polypeptide chains over the alpha1 isoforms. *Proteomics* **6 Suppl 1**, S282-292 (2006).
- Pavon, E. J. *et al.* Increased CD38 expression in T cells and circulating anti-CD38 IgG autoantibodies differentially correlate with distinct cytokine profiles and disease activity in systemic lupus erythematosus patients. *Cytokine* **62**, 232-243, (2013).
- Rardin, M. J. *et al.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **110**, 6601-6606, (2013).

Tabla de actividades y dedicación estimada:

Planteamiento, orientación y supervisión	30 horas
Exposición del trabajo	1 horas
Desarrollo del trabajo	239 horas
Preparación de la memoria	30 horas
TOTAL (12 ECTS)	300 horas

OFERTADO POR:

Profesor del Departamento

Profesor del Departamento junto con Empresa o Institución

Propuesto por alumno ()

() En el caso de TFG propuesto por alumno, por favor completar la siguiente información sobre el mismo:

Apellidos: Franco Herrera **Nombre:** Carolina

e-mail institucional: carolinafh@correo.ugr.es

2. MODALIDAD:	Trabajo bibliográfico		<input type="checkbox"/>
	Trabajo experimental **	X	<input type="checkbox"/>
	Informe o proyecto de naturaleza profesional **		<input type="checkbox"/>

3. DATOS DEL TUTOR/A UGR:

Apellidos: Ruiz Ruiz
Teléfono: (34) 958 246631

Nombre: M. CARMEN
e-mail: mcarmenr@ugr.es

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada.

**En el caso de trabajos desarrollados en Empresas u otras Instituciones ajenas a la Universidad de Granada, por favor completar la siguiente información:

TUTOR/A DE LA EMPRESA O INSTITUCIÓN:

Apellidos: ZUBIAUR MARCOS

Nombre: Mercedes

Empresa/Institución: Instituto de Parasitología y Biomedicina, CSIC

Teléfono: 958-181659

e-mail: mzubiaur@ipb.csic.es