



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Efecto del tratamiento antioxidante sobre las células endoteliales en diabetes

Descripción general (resumen y metodología):

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se ha convertido en un problema de salud pública cada vez mayor, ya que se espera que el número de adultos afectados y la proporción de pacientes con DM2 con complicaciones vasculares crezcan considerablemente en los próximos años [1]. Se han logrado avances significativos en la comprensión de la etiología y patogénesis de la DM2, pero en la actualidad no existen estrategias terapéuticas eficaces para combatir las lesiones vasculares provocadas por la DM2. Las células, incluidas las endoteliales, adquieren un fenotipo preactivado y memoria metabólica, exhibiendo aumento del estrés oxidativo, expresión de genes inflamatorios, activación vascular endotelial y eventos protrombóticos, lo que conduce a complicaciones vasculares. La disfunción mitocondrial juega un papel fundamental en todos estos cambios. La melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) es una molécula endógena con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que protegen las mitocondrias contra el estrés oxidativo [2], [3]. La coenzima Q10 (CoQ10) es una quinona endógena lipófila que juega un papel principal en la bioenergética mitocondrial, participando en la regulación del transporte de electrones y el potencial redox, sirve como sensor del metabolismo y previene la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP) [4], potenciando las funciones de la melatonina. La producción de ambas moléculas disminuye con la edad, además se han mostrado beneficios terapéuticos en trastornos relacionados con el envejecimiento, particularmente en enfermedades cardiovasculares y metabólicas [5]-[7].

Nosotros proponemos aplicar y evaluar un tratamiento que mejore directamente la función mitocondrial y disminuya el estrés oxidativo. Para esto se utilizarán las células humanas endoteliales de cordón umbilical (HUVEC) (jóvenes y senescentes), que se cultivarán en condiciones de normoglucemia e hiperglucemia, tratados y sin aplicar el tratamiento propuesto. Se evaluará el efecto del tratamiento sobre algunos de los marcadores relacionados con el estrés oxidativo (EO), los cuales se medirán mediante las técnicas que permiten medir tanto la expresión génica (qRT-PCR), como la expresión de las proteínas (Western Blott).

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

Objetivos planteados:

Hito: Demostrar la eficacia del tratamiento sobre marcadores moleculares y vías de señalización en los modelos in vitro, en condiciones de hiperglucemia.

Objetivos específicos:

- En las células se medirán los marcadores relacionados con el estrés oxidativo y sistema antioxidante: SOD2, GPX, GRD, CAT, HO-1, NOX, ROS, NRF2/KEAP1.
- Análisis y determinación de marcadores de interés.
- Aprender analizar los datos usando programas estadísticos.

Bibliografía básica:

- [1] International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium. 2019.

- [2] G. Escames, J. León, M. Macías, H. Khaldy, and D. Acuña-Castroviejo, "Melatonin counteracts lipopolysaccharide-induced expression and activity of mitochondrial nitric oxide synthase in rats.," FASEB J., 2003.
- [3] F. Ortiz et al., "Melatonin protects the mitochondria from oxidative damage reducing oxygen consumption, membrane potential, and superoxide anion production," J. Pineal Res., vol. 46, no. 2, pp. 188-198, 2008.
- [4] M. Alcázar-Fabra, P. Navas, and G. Brea-Calvo, "Coenzyme Q biosynthesis and its role in the respiratory chain structure," Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg., vol. 1857, no. 8, 2016.
- [5] R. K. A. Sayed et al., "The impact of melatonin and nlrp3 inflammasome on the expression of micrnas in aged muscle," Antioxidants, vol. 10, no. 4, 2021.
- [6] M. E. Díaz-Casado et al., "In Vivo Determination of Mitochondrial Respiration in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Treated Zebrafish Reveals the Efficacy of Melatonin in Restoring Mitochondrial Normalcy," Zebrafish, vol. 15, no. 1, 2018.
- [7] R. K. A. Sayed et al., "The Protective Effect of Melatonin Against Age-Associated, Sarcopenia-Dependent Tubular Aggregate Formation, Lactate Depletion, and Mitochondrial Changes," Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci., vol. 73, no. 10, pp. 1330-1338, 2018.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El estudiante tiene que comprometerse a aprender y realizar las técnicas propuestas, saber aplicar las reglas básicas de cultivo celular, y servir de apoyo en la tarea de cultivo.

Al igual que se debe aprender usar sistema Stratagene QuantStudio 7 Pro (Applied Biosystems) para las qRT-PCR, software 1D Image Analysis. La representación y el análisis de los datos se realizarán con los programas GraphPad Prism 9.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: IRYNA RUSANOVA RUSANOVA

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: irusanova@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:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: JAVIER GUTIERREZ SANCHEZ

Correo electrónico: javigutierrez@correo.ugr.es