UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Propuesta TFG. Curso 2025/2026

GRADO: Grado en Bioquímica

CÓDIGO DEL TFG: 261-015-2025/2026

1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Derivados di- y triterpénicos como reguladores duales en procesos de inflamación y apoptosis

Descripción general (resumen y metodología):

Las plantas sintetizan una inmensa diversidad de terpenoides con roles defensivos. Entre ellos, los di- y triterpenos representan scaffolds moleculares privilegiados para el diseño de fármacos multitarget. Modificaciones semisintéticas como la pegilación, conjugación con fluoróforos o ensamblajes click han reforzado su citotoxicidad frente a células tumorales y, en paralelo, suprimido la producción de mediadores pro-inflamatorios (Yang & Liu, 2023). Nuestro grupo ha contribuido a este avance con derivados pegilados de ácido oleanólico de potente acción antiinflamatoria (Jannus et al., 2021), sondas fluorescentes NBD-triterpénicas con marcada citotoxicidad contra B16-F10, HT-29 y HepG2 (Medina-O'Donnell et al., 2023), junto con una reciente revisión de las bioactivades del oleanólico y sus análogos (Jannus, Sainz and Reyes-Zurita, 2024). Además, hemos extendido nuestros estudios hacia diterpenos, como los de tipo labdano, cuya semisíntesis ha generado compuestos con potente actividad dual anticancerígena y antiinflamatoria (Yasser et al., 2024). Estos compuestos han demostrado modular rutas moleculares clave como NF-κB, MAPK, iNOS y caspasas, consolidando su potencial como quimio-preventivos y coadyuvantes oncológicos (Zhang et al., 2024).

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

Objetivos planteados:

Objetivo general

Evaluar de manera integrada la actividad **antiinflamatoria** y **anticancerígena** de **una serie de derivados di- y triterpénicos de nuevo diseño** y dilucidar los mecanismos moleculares que sustentan dichos efectos.

Plan de trabajo

1. **Screening de citotoxicidad.** Determinar IC_{50} de los compuestos mediante el ensayo MTT (sal de tetrazolio) en líneas de carcinoma de colon (HT-29), hepatocarcinoma (HepG-2), melanoma murino (B16-F10) y mocitos/ macrófagos (RAW 264.7).
2. **Actividad antiinflamatoria.** Cuantificar óxido nítrico tras estimulación con LPS (ensayo de Griess) y utilizándolo como marcador de inflamación.
3. **Citometría de flujo.**

   - **Apoptosis** (Anexina V-FITC/PI): Discriminando cuatro poblaciones: Viables ($FITC^-/PI^-$), Apoptosis temprana ($FITC^+/PI^-$), Apoptosis tardía ($FITC^+/PI^+$) y Necrosis ($FITC^-/PI^+$).
   - **Ciclo celular:** Tiñendo con PI y analizando los resultados mediante el modelo Watson pragmático para obteniendo la distribución en G0/G1, S y G2/M.

     Potencial mitocondrial (ΔΨm): Incubar con Dihidrorodamina cuyo paso a Rodamina 123 es proporcinal al potencial de membrana mitocondrial ($\lambda_exc \approx 505$ nm / $\lambda_em \approx 530$ nm); una disminución ≥20 % de la fluorescencia respecto al control indica despolarización.
   - **Expresión génica/proteica.** Analizar paneles RT^2-PCR y Western blot de marcadores pro-inflamatorios (TNF-α, IL-6) y apoptóticos (caspasa-3, BAX/Bcl-2),

siempre que sea posible.

4. **Relación estructura/actividad (SAR).** Correlacionar sustituciones químicas con potencias biológicas para priorizar los scaffolds líderes.

Bibliografía básica:

1. Medina-O'Donnell M, Vega-Granados K, Rivas F, et al. Synthesis, optical properties, and antiproliferative evaluation of NBD-triterpene fluorescent probes. J Nat Prod. 2023;86(1):166-175. doi:10.1021/acs.jnatprod.2c00880.
2. Yasser YK, Gil D, et al. Semisynthesis and antitumour evaluation of natural derivatives from ent-kaurene. Int J Mol Sci. 2024; 25(23):13222. doi:10.3390/ijms252313222.
3. Jannus F, Sainz J, Reyes-Zurita FJ. Principal bioactive properties of oleanolic acid, its derivatives, and analogues. Molecules. 2024; 29(14): 3291. doi:10.3390/molecules29143291.
4. Yang Y, Liu J. Terpenoid scaffolds as multitarget anticancer agents: recent advances and perspectives. Nat Rev Drug Discov. 2023;22:745-763.
5. Zhang L, Wang P, Chen D, et al. Terpenoid-based PROTACs for targeted degradation of inflammatory mediators. Nat Chem Biol. 2024;20:112-120

Impacto esperado

La obtención de terpenoides capaces de inducir apoptosis tumoral y atenuar la inflamación crónica ofrecerá candidatos prometedores como nutracéuticos y/o coadyuvantes oncológicos.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El compuesto o compuestos concretos que aparecerán en el TFG serán aquellos que muestren mejores resultados en el screening inicial para cada una de las bioactividades propuestas.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: FERNANDO JESÚS REYES ZURITA

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: ferjes@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:

Centro de convenio Externo:

5. <u>DATOS DEL ESTUDIANTE</u>:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: