UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Propuesta TFG. Curso 2024/2025

GRADO: Grado en Biología

CÓDIGO DEL TFG: 200-194-2024/2025

1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Relación de la mitocondria con el microambiente tumoral hipóxico

Descripción general (resumen y metodología):

La hipoxia es una característica común de los tumores sólidos, asociada a un crecimiento tumoral acelerado y angiogénesis aberrante, lo que disminuye la eficacia de los tratamientos; y del mismo modo se relaciona al proceso de metástasis. La hipoxia genera altas demandas energéticas y gradientes de oxígeno (O2) intratumoral, contribuyendo a la plasticidad y heterogeneidad de los tumores y promoviendo un fenotipo más agresivo. La mitocondria es un orgánulo que ayuda a mantener la homeostasis energética de la célula tumoral y su capacidad de adaptarse a condiciones de baja disponibilidad de O2. Considerando las necesidades energéticas de las células tumorales y teniendo en cuenta su capacidad para reprogramar el metabolismo basal, la conexión entre la progresión del tumor y las mitocondrias durante la respuesta a hipoxia es evidente. La respuesta celular a la ausencia de O2 está regulada por los Factores Inducibles por Hipoxia (HIF) cuya acción transcripcional regula la expresión de aproximadamente 1500 genes implicados en angiogénesis, metabolismo, supervivencia, proliferación y diferenciación celular. Las proteínas PARPs (Poli ADP-Ribosas Polimerasas) regulan gran cantidad de procesos celulares, desde reparación del ADN y estabilidad del genoma hasta transcripción, replicación y control del ciclo celular (METER REF). PARPs catalizan la síntesis de polímeros ramificados de unidades ADP-ribosa o PAR y su transferencia a diferentes proteínas diana, en una reacción llamada Poli ADP-Ribosilación (PARylation). En un contexto tumoral, el uso de inhibidores catalíticos de PARPs (PARPi) ha supuesto un hito en el tratamiento de tumores que presentan alta malignidad asociada a un sistema de recombinación homóloga comprometido (HR-BRCA1mut). En los últimos años en nuestro grupo hemos demostrado que la modificación por PAR sobre diversos miembros de la familia HIF es un evento molecular que determina la respuesta tumoral ante una situación de hipoxia. En este trabajo evaluamos el efecto del metabolismo PARP sobre la respuesta mitocondrial de células tumorales a hipoxia real, con el objetivo principal de descifrar los mecanismos moleculares que favorecen la adaptación a un microambiente tumoral adverso e identificar posibles dianas terapéuticas asociadas a la dinámica y función mitocondrial de la célula tumoral.
Metodología: Estudio de los procesos de dinámica (fusión, fisión y mitofagia) y función mitocondrial en células tumorales en un microambiente tumoral hipóxico. Principales Métodos: Cultivos Celulares (Transfección, siRNA, Tratamiento con antineoplásicos, Hipoxia Real en Cámara Baker Ruskin InvivoO2), biología de proteínas (WB, IPs, IFs, co-IPs), dinámica mitocondrial (Potencial de Membrana Mitocondrial, ROS, Estudio Morfológico por TEM, Mitofagia Estructural)

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

Objetivos planteados:

En este trabajo evaluamos el efecto del metabolismo PARP sobre la respuesta mitocondrial de células tumorales a hipoxia real, con el objetivo principal de descifrar los mecanismos moleculares que favorecen la adaptación a un microambiente tumoral adverso e identificar posibles dianas terapéuticas asociadas a la dinámica y función mitocondrial de la célula tumoral

Bibliografía básica:

1. Wicks and Gregg. J Clin Invest (2022)
2. Papadaki and Magklara. Cancers (Basel) (2022).

3. Fares et al. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020).
4. Majidpoor and Mortezaee. Med Oncol (2021).
5. Scheid et al. British Journal of Cancer (2021).
6. Semenza. Curr Opin Cell Biol (2001).
7. Pezzuto and Carico. Curr Mol Med (2018).

8. Martín-Oliva et al. Cancer Res. (2006).
9. Slade. Genes Dev. (2020).

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Haber superado con éxito las asignaturas relacionadas con la biología celular y molecular de organismo eucariotas

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: José Manuel Rodríguez Vargas

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOLOGÍA CELULAR

Correo electrónico: jmrodriguez@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. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: CELIA MARCHANTE MOYA

Correo electrónico: celiammoya19@correo.ugr.es