



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Sensibilización de células tumorales hipóxicas a los inhibidores de PARPs. La mitocondria como diana terapéutica

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. 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.

Técnicas generales de biología celular: cultivos y mantenimiento, transfección, siRNA, co-IF, TEM

Técnicas generales de biología de proteínas: WB, IPs, Citometría para medición de ROS o Potencial de membrana mitocondrial, co-IPs

Técnicas generales de biología molecular: RTqPCR, ChIP, Transcriptómica

Tipología: Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

Objetivos planteados:

Objetivo general: En la propuesta actual pretendemos estudiar y obtener nuevas pistas conceptuales sobre la interacción entre HIF-1 α , principal impulsor de la respuesta a la hipoxia, con las mitocondrias como un potencial mecanismo regulador novedoso de la hipoxia intratumoral. La inhibición de PARP será la herramienta clave para caracterizar esta interacción funcional, permitiendo la descripción de nuevos objetivos mitocondriales en respuesta a la hipoxia.

Objetivo 1: Identificar la presencia de HIF-1 α en las mitocondrias durante la hipoxia (mitoHIF-1 α). Caracterización del mecanismo de translocación de mitoHIF-1 α en células cancerosas.

Objetivo 2: Función transcripcional de mitoHIF-1 α . Identificar la interacción de HIF1- α con el ADNmt durante la hipoxia y estudiar el mecanismo transcripcional en genes mitocondriales dependientes

de HRE.

Objetivo 3: Caracterizar la contribución de mitoHIF-1 α a la respuesta hipóxica: dinámica/metabolismo de las mitocondrias e impacto en los marcadores de malignidad relacionados con las mitocondrias: EMT, cascada inflamatoria y células madre cancerosas (CSC).

Bibliografía básica:

1. Wicks and Gregg. J Clin Invest (2022). **2.** Semenza. Curr Opin Cell Biol (2001). **3.** Kaelin et al. Mol Cell (2008). **4.** Shao. et al. Mol. Cancer (2018). **5.** Graham and Unger. Int. J. Nanomedicine (2018). **6.** Papadaki and Magklara. Cancers (Basel) (2022). **7.** Harris. Nat Rev Cancer (2002). **8.** Pezzuto and Carico. Curr Mol Med (2018). **9.** Thompson. Cell (2016). **10.** Fares et al. Signal Transduction and Targeted Therapy (2020). **11.** Majidpoor and Mortezaee. Med Oncol (2021). **12.** Scheid et al. British Journal of Cancer (2021). **13.** Infantino et al. Int J Mol Sci (2021). **14.** Zhong et al. Mol Cell (2016). **15.** Slade. Genes Dev. (2020). **16.** Dias et al. Nat Rev Clin Oncol. (2021). **17.** Chan et al. Clin Cancer Res. 2021. **18.** González-Flores A. et al. Oncogene (2014). **19.** Martín-Oliva et al. Cancer Res. (2006). **20.** Martí et al. Redox Biol (2021). **21.** Karicheva et al. Oncotarget (2016). **22.** Beck et al. Cell Death and Diff (2019). **23.** Rodríguez-Vargas et al. Cell Cycle (2019). **24.** Rodríguez-Vargas JM et al. Cell Death and Dis (2020). **25.** Majuelos-Melguizo*; Rodríguez-Vargas* et al. Cancers (2022). **26.** Zamudio-Martínez et al. J Exp Clin Cancer Res (2021). **27.** Martín-Guerrero et al. Exp Eye Res. (2019). **28.** Abadía-Molina et al. Scientific Reports (2017).

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

haber cursado con éxito asignaturas relacionadas con aspectos básicos de biología celular y molecular de células eucariotas

Se valorará positivamente el haber estado de alumno interno

Gran capacidad de integración en grupos humanos y buen nivel de inglés

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:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: