



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Anexo II

TITULACIÓN: Grado en Biología

MEMORIA INICIAL DEL TRABAJO FIN DE GRADO

CENTRO: Facultad de Ciencias Experimentales



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Título del Trabajo Fin de Grado: Papel funcional de miR-29 y miR-200 en la regulación de canales iónicos

1. DATOS BÁSICOS DE LA ASIGNATURA

NOMBRE: Trabajo Fin de Grado

CÓDIGO: 10216001

CARÁCTER: Obligatorio

Créditos ECTS: 12

CURSO: Cuarto

CUATRIMESTRE: Segundo

2. TUTOR/COTUTOR(en su caso)

DIEGO FRANCO JAIME

3. VARIANTE Y TIPO DE TRABAJO FIN DE GRADO (Artículo 8 del Reglamento de los Trabajos Fin de Grado)

ESPECÍFICO; EXPERIMENTAL

4. COMPETENCIAS (*) Y RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Competencias generales:

CG6. Realizar análisis crítico de trabajos científicos y familiarizarse con su estructura.

CG7. Utilizar las fuentes de información dentro del ámbito de las Ciencias de la Vida.

CG9. Aplicar los principios básicos del pensamiento y del método científico.

Competencias transversales:

CT1. Adquirir capacidad de gestión de la información, análisis y síntesis

CT3. Ser capaz de comunicarse correctamente de forma oral y escrita en la lengua materna

CT4. Conocer una lengua extranjera

CT6. Desarrollar actitudes críticas basadas en el conocimiento

CT7. Ser capaz de realizar aprendizaje autónomo para el desarrollo continuo profesional

CT8. Ser capaz de adaptarse a nuevas situaciones y de tomar decisiones

CT9. Tener sensibilidad hacia temas de índole social y medioambiental

Competencias Específicas:

* Estas son las competencias mínimas. Añadir las competencias necesarias para cada Trabajo Fin de Grado propuesto

Resultados de aprendizaje

Resultado 216001A

Capacidad de integrar creativamente sus conocimientos para resolver un problema biológico real.

Resultado 216001B

Capacidad para estructurar una defensa sólida de los puntos de vista personales apoyándose en conocimientos científicos bien fundados.

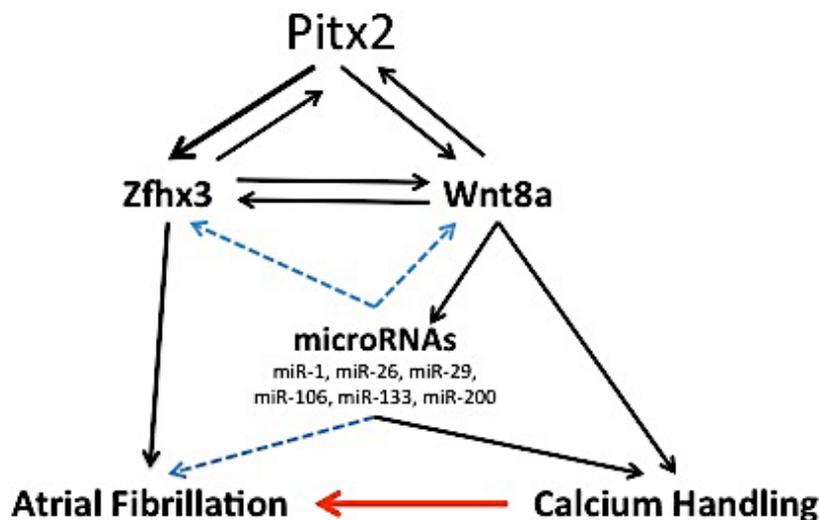


UNIVERSIDAD DE JAÉN

Resultado 216001C	Destreza en la elaboración de informes científicos complejos, bien estructurados y bien redactados.
Resultado 216001D	Destreza en la presentación oral de un trabajo, utilizando los medios audiovisuales más habituales.

5. ANTECEDENTES

Nuestro grupo de investigación ha determinado en los últimos años el papel modulador del factor de transcripción Pitx2 en la electrofisiología cardíaca y como dicho proceso se ve alterado en distintos contextos biológicos provocando así arritmias cardíacas. A nivel de señalización hemos establecido un complejo árbol de interacciones moleculares que tiene como un nodo importante la regulación de un amplio número de microRNAs como se muestra en el siguiente esquema.



Los microRNAs constituyen un nuevo grupo de moléculas reguladoras de la expresión génica a nivel post-transcripcional. Como su nombre indica, son moléculas monocatenarias de ARN de corto tamaño, 22-24 nucleótidos, que se unen mediante complementariedad nucleotídica a las regiones 3' no traducida (3'UTR) de los transcritos (ARNm) promoviendo su degradación o la inhibición de la traducción. Durante la última década se han identificado un alto número de microRNAs que presentan un perfil de expresión tejido-específico tanto durante el desarrollo embrionario y el adulto como en procesos fisiopatológicos. En nuestro laboratorio hemos identificado el perfil de expresión de microRNAs durante el desarrollo cardiovascular y en fibrilación auricular. Asimismo hemos identificado la función específica de distintos microRNAs regulando la expresión de factores de transcripción miogénicos. Además, hemos contribuido al análisis de la regulación tejido-específica de un conjunto de estos microRNAs y hemos establecido el papel funcional de dos microRNAs miR-23 y miR-199 en procesos biológicos esenciales para el correcto desarrollo de las válvulas cardíacas. En este contexto, nuestro próximo objetivo es analizar el papel funcional de distintos microRNAs en la regulación de canales iónicos, particularmente el papel funcional de miR-29 y miR-200.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La falta de función del factor de transcripción Pitx2 promueve alteraciones en la expresión de los microRNAs miR-29 y miR-200, así de un amplio número de genes que codifican para canales iónicos con una función esencial en la electrofisiología cardíaca. En particular, es importante resaltar que miR-29 puede potencialmente regular a los canales SCN3B, SCN4B (canales de sodio), CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CAMKII (canales de calcio y proteínas asociadas a la homeostasis del calcio en cardiomiocitos) y KCNJ11, KCNJ12, KCNJ6, HCN4, KCNN3 (canales de potasio) en base a las predicciones de TargetScan y



UNIVERSIDAD DE JAÉN

miRanda. Así mismo miR-200 podría potencialmente modular la expresión de SCN5A (canales de sodio), CACNA1C, CAMKII and CACNB4 (canales de calcio y proteínas asociadas a la homeostasis del calcio en cardiomiocitos), KCNJ2, KCNJ6, KCNJ11, KCNJ15 and KCNJ16 (canales de potasio). Por ello, creemos que miR-29 y miR-200 representa potencialmente intermediadores entre la disfunción de Pitx2 y las alteraciones electrofisiológicas que se observan en los modelos de falta de función de este factor de transcripción.

7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

En este trabajo realizaremos cultivos de células cardiomiocíticas HL1 durante 24 horas y los transfectaremos con los microRNAs miR-29 y miR-200, respectivamente, así como sus controles no transfectados para estudiar la regulación diferencial de distintos canales iónicos (sodio, calcio y potasio) mediante qPCR.

8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

1. Lozano-Velasco E, Vallejo D, Esteban FJ, Doherty C, Hernández-Torres F, Franco D, Aránega AE. A Pitx2-MicroRNA Pathway Modulates Cell Proliferation in Myoblasts and Skeletal-Muscle Satellite Cells and Promotes Their Commitment to a Myogenic Cell Fate. *Mol Cell Biol.* 2015 Sep 1;35(17):2892-909. doi: 10.1128/MCB.00536-15. Epub 2015 Jun 8. PubMed PMID: 26055324; PubMed Central PMCID: PMC4525317.
2. Lozano-Velasco E, Hernández-Torres F, Daimi H, Serra SA, Herraiz A, Hove-Madsen L, Aránega A, Franco D. Pitx2 impairs calcium handling in a dose-dependent manner by modulating Wnt signalling. *Cardiovasc Res.* 2015 Aug 4. pii: cvv207. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26243430.
3. Torrado M, Franco D, Lozano-Velasco E, Hernández-Torres F, Calviño R, Aldama G, Centeno A, Castro-Beiras A, Mikhailov A. A MicroRNA-Transcription Factor Blueprint for Early Atrial Arrhythmogenic Remodeling. *Biomed Res Int.* 2015;2015:263151. doi: 10.1155/2015/263151. Epub 2015 Jun 28z PubMed PMID: 26221584; PubMed Central PMCID: PMC4499376.
4. Bonet F, Dueñas Á, López-Sánchez C, García-Martínez V, Aránega AE, Franco D. MiR-23b and miR-199a impair epithelial-to-mesenchymal transition during atrioventricular endocardial cushion formation. *Dev Dyn.* 2015 Oct;244(10):1259-75. doi: 10.1002/dvdy.24309. Epub 2015 Aug 26. PubMed PMID:26198058.
5. Daimi H, Lozano-Velasco E, Haj Khelil A, Chibani JB, Barana A, Amorós I, González de la Fuente M, Caballero R, Aránega A, Franco D. Regulation of SCN5A by microRNAs: miR-219 modulates SCN5A transcript expression and the effects of flecainide intoxication in mice. *Heart Rhythm.* 2015 Jun;12(6):1333-42. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.018. Epub 2015 Feb 19. PubMed PMID: 25701775.
6. Hernandez-Torres F, Aránega AE, Franco D. Identification of regulatory elements directing miR-23a-miR-27a-miR-24-2 transcriptional regulation in response to muscle hypertrophic stimuli. *Biochim Biophys Acta.* 2014 Sep;1839(9):885-97. doi: 10.1016/j.bbagr.2014.07.009. Epub 2014 Jul 19. PubMed PMID: 25050919.
7. Chinchilla A, Daimi H, Lozano-Velasco E, Dominguez JN, Caballero R, Delpón E, Tamargo J, Cinca J, Hove-Madsen L, Aránega AE, Franco D. PITX2 insufficiency leads to atrial electrical and structural remodeling linked to arrhythmogenesis. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011 Jun;4(3):269-79. doi:10.1161/CIRCGENETICS.110.958116. Epub 2011 Apr 21. PubMed PMID: 21511879.
8. Chinchilla A, Lozano E, Daimi H, Esteban FJ, Crist C, Aránega AE, Franco D. MicroRNA profiling during mouse ventricular maturation: a role for miR-27 modulating Mef2c expression. *Cardiovasc Res.* 2011 Jan 1;89(1):98-108. doi:10.1093/cvr/cvq264. Epub 2010 Aug 24. PubMed PMID: 20736237.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

Noviembre 2015-Enero 2016 Diseño experimental del trabajo de investigación y de los reactivos (premiRNAs y medios de cultivos) necesarios para la consecución del TFG

Febrero 2016-Abril 2016 Realización de los trabajos de investigación experimental en el laboratorio (grupo Desarrollo Cardiovascular)

Mayo 2016-Julio(Septiembre) 2016 Redacción y corrección del TFG

10. IMPLICACIONES ÉTICAS

El TFG requiere autorización de la Comisión de Ética: Sí No

En caso afirmativo, es preceptivo adjuntar la autorización del Comité de Bioética de la Universidad de Jaén o, en su defecto, la solicitud realizada a dicha Comisión.

Nota informativa: Para completar este Anexo II se recomienda consultar la guía docente de la asignatura del Trabajo Fin de Grado que está disponible en el siguiente enlace:

https://uvirtual.ujaen.es/srv/es/informacionacademica/catalogoguiasdocentes/p/2014-15/2/102A/10216001/es/2014-15-10216001_es.html

Más información:

<http://www10.ujaen.es/conocenos/centros/facexp/trabajofingrado>