



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: Reprogramación celular del proepicardio mediada por microRNAs

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

El corazón adulto es un órgano post-mitótico cuya capacidad de renovación y regeneración está altamente comprometida. Distintos insultos biológicos como la isquemia y/o la obstrucción coronaria provocan insuficiencia cardíaca que en muchos casos es letal, convirtiéndose por tanto en un serio problema tanto médico como socio-económico. Por ello, la búsqueda de alternativas para poder paliar dicha insuficiencia cardíaca se hace imperativa. En la actualidad, el trasplante cardíaco supone una alternativa quirúrgica con alta tasa de éxito sin bien la demanda supera con creces la oferta de la que se dispone. La terapia celular ha supuesto en los últimos años una nueva estrategia prometedora para poder disminuir considerablemente las disfunciones cardíacas. Distintos estudios experimentales han demostrado que la reprogramación de células que recubren el corazón, es decir el epicardio, puede ser una estrategia terapéutica adecuada para generar nuevos cardiomiocitos y/o para reprogramar que los cardiomiocitos ya existentes. En este contexto, es importante resaltar que durante el desarrollo cardiovascular el proepicardio no es capaz de diferenciarse a cardiomiocitos, si bien si lo hace *in vitro* cuando se encuentra aislado, sugiriendo que existen moléculas señalizadoras que inhiben dicho potencial.

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 la actualidad estamos analizando el papel funcional de distintos microRNAs durante el desarrollo del proepicardio.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El proepicardio tiene la potencialidad de dar distintos tipos celulares, entre los cuales destacan las fibroblastos cardíacos, las células del músculo liso vascular, el endotelio vascular y más recientemente los adipocitos que rodean al corazón adulto. Además de estas tipos células, *in vitro*, las células del proepicardio también puede convertirse en cardiomiocitos. Nuestra hipótesis de trabajo se plantea como la posibilidad de modular la diferenciación celular a partir de células del proepicardio para generar células con potencial terapéuticos, es decir cardiomiocitos y/o células vasculares, mediante la identificación de microRNAs que favorezcan dicha diferenciación.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

En este TFG queremos desarrollar y optimizar un sistema de cultivos de proepicardio en gota colgante (similar al sistema usado para la formación de cuerpos embrionarios), transfección con microRNAs, marcaje con colorantes vitales y posterior implante en un corazón en desarrollo. Esta metodología nos permitirá reprogramar la diferenciación celular del proepicardio así como identificar hacia que tipo de células se diferencian in vivo dichas células.

En este trabajo realizaremos explantes del proepicardio de HH17, los cultivaremos durante 24-48 en gota colgante en medio de cultivo, transfectaremos dos microRNAs, en concreto miR-23 y miR195, respectivamente así como sus controles no transfectados y estudiaremos el linaje celular desarrollado a partir de las células de proepicardio tratadas mediante cortes histológicos y microscopía confocal.

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 28 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.bbtagrm.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>