



Universidad de Valladolid



## Propuesta de Trabajo de Fin de Grado

Datos del Trabajo de Fin de Grado
<b>Título:</b> Estudio del Efecto de la Microglía Deficiente en ADNP sobre el Fenotipo de Neuronas Dopaminérgicas
<b>Tutor:</b> Víctor Tapias Molina
<b>Departamento UVA:</b> Fisiología
<b>Directores externos (si procede):</b>
<b>Institución o empresa externa a la UVA (si procede):</b>
<b>Breve descripción:</b>  <b>1. Introducción</b> <p>La enfermedad de Parkinson (EP) se define como una enfermedad neurodegenerativa crónica y progresiva caracterizada principalmente por la pérdida de neuronas productoras de dopamina (DA) en la sustancia negra (SN) y la acumulación de <math>\alpha</math>-sinucleína (<math>\alpha</math>-sin) mal plegada en cuerpos de Lewy (LB) y neuritas de Lewy<sup>1</sup>. Aunque los mecanismos subyacentes precisos siguen siendo desconocidos, la activación crónica del sistema inmune juega un papel clave en la etiopatogenia de la EP.</p> <p>Estudios en tejido cerebral de sujetos con EP han identificado numerosos marcadores inflamatorios en este trastorno, entre ellos citocinas, quimiocinas y la proteína reactante de fase aguda. También se han detectado alteraciones en las células inmunitarias en pacientes vivos con EP, concretamente en las células T y los monocitos<sup>2,3</sup>. Se ha reportado un aumento significativo en los niveles de citocinas y quimiocinas proinflamatorias en muestras de sangre y líquido cefalorraquídeo de individuos con EP<sup>3-5</sup>.</p> <p>El ADNP (activity-dependent neuroprotective protein) es un factor de transcripción compuesto por nueve dedos de zinc y un homeodominio que juega un papel clave en la formación y el desarrollo del cerebro. Tanto en cerebros humanos como de ratones, el ADNP se expresa predominantemente en el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral<sup>6,7</sup>. El ADNP se encuentra en el citoplasma en asociación con los microtúbulos, lo que está vinculado a la formación de espinas dendríticas, el transporte axónico, la mejora de la unión de Tau a los microtúbulos y la protección contra la hiperfosforilación de tau<sup>8</sup>.</p> <p>Se ha demostrado que el ADNP está involucrado en el control de genes relacionados con la neurogénesis. De hecho, se conoce que el ADNP alberga actividades protectoras que se asignan al péptido de secuencia derivado del ADNP NAPVSIQ (denominado NAP), que proporciona una potente neuroprotección tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i><sup>6,7</sup>. Mutaciones somáticas cerebrales en ADNP inducen la progresión de la taupatía en la enfermedad de Alzheimer y en el síndrome autismo/ADNP.</p> <b>2. Hipótesis de trabajo</b> <p>Por primera vez, nuestro laboratorio estudiará las consecuencias funcionales que puede tener sobre las neuronas dopaminérgicas (DA) una microglía (no homeostática) que, tras activarse en ausencia de ADNP, presenta respuestas inflamatorias exacerbadas.</p> <b>3. Objetivos</b> <b>3.1. Objetivo general</b> <p>Estudiar si el medio condicionado con microglía estimulada presenta diferencias en presencia o ausencia de ADNP en cultivos de neuronas DA. Evaluaremos si la microglía deficiente en ADNP induce un proceso de neurodegeneración.</p> <b>3.2. Objetivos específicos</b>

SR. COORDINADOR DEL GRADO EN BIOMEDICINA Y TERAPIAS AVANZADAS

Debe remitirse al Coordinador del Grado ([grado.biomedicina@uva.es](mailto:grado.biomedicina@uva.es)).



Universidad de Valladolid



<p><b>Objetivo 1.</b> Investigar si el knockdown de ADNP en la microglía podría inducir un fenotipo neurodegenerativo en cultivos de neuronas DA.</p> <p><b>Objetivo 2.</b> Estudiar si la deficiencia microglial de ADNP daría lugar a un deterioro sináptico y una disfunción mitocondrial en células productoras de DA.</p> <p><b>Objetivo 3.</b> Determinar el mecanismo molecular por el cuál la depleción de ADNP induce neurodegeneración DA.</p> <p><b>4. Técnicas</b></p> <p>Cultivos celulares, inmunocitotoquímica, microscopia láser confocal, Western blotting, RT-qPCR.</p> <p><b>5. Referencias bibliográficas</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Koeglperger T, Rumpf SL, Schliesser P, et al. Neuropathology of incidental Lewy body &amp; prodromal Parkinson's disease. <i>Mol Neurodegener.</i> May 12 2023;18(1):32. doi:10.1186/s13024-023-00622-7</li><li>2. Grozdanov V, Bliederaeuser C, Ruf WP, et al. Inflammatory dysregulation of blood monocytes in Parkinson's disease patients. <i>Acta Neuropathol.</i> Nov 2014;128(5):651-63. doi:10.1007/s00401-014-1345-4</li><li>3. Hall S, Janelidze S, Surova Y, Widner H, Zetterberg H, Hansson O. Cerebrospinal fluid concentrations of inflammatory markers in Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders. <i>Sci Rep.</i> Sep 5 2018;8(1):13276. doi:10.1038/s41598-018-31517-z</li><li>4. Ahmadi Rastegar D, Ho N, Halliday GM, Dzamko N. Parkinson's progression prediction using machine learning and serum cytokines. <i>NPJ Parkinsons Dis.</i> 2019;5:14. doi:10.1038/s41531-019-0086-4</li><li>5. Karpenko MN, Vasilishina AA, Gromova EA, Muruzheva ZM, Miliukhina IV, Bernadotte A. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease. <i>Cell Immunol.</i> May 2018;327:77-82. doi:10.1016/j.cellimm.2018.02.011</li><li>6. Bassan M, Zamostiano R, Davidson A, et al. Complete sequence of a novel protein containing a femtomolar-activity-dependent neuroprotective peptide. <i>J Neurochem.</i> Mar 1999;72(3):1283-93. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0721283.x</li><li>7. Zamostiano R, Pinhasov A, Gelber E, et al. Cloning and characterization of the human activity-dependent neuroprotective protein. <i>J Biol Chem.</i> Jan 5 2001;276(1):708-14. doi:10.1074/jbc.M007416200</li><li>8. Hadar A, Kapitansky O, Ganaïem M, et al. Introducing ADNP and SIRT1 as new partners regulating microtubules and histone methylation. <i>Mol Psychiatry.</i> Nov 2021;26(11):6550-6561. doi:10.1038/s41380-021-01143-9</li></ol>
<b>Asociado a Prácticas Externas (SI o NO): SI</b>
<b>Nombre del estudiante preasignado (si procede): Manuel Mateos Prieto</b>

Firma tutor:

SR. COORDINADOR DEL GRADO EN BIOMEDICINA Y TERAPIAS AVANZADAS

Debe remitirse al Coordinador del Grado ([grado.biomedicina@uva.es](mailto:grado.biomedicina@uva.es)).