

Convocatoria de ayudas para la iniciación a la investigación

Proyecto de iniciación a la investigación

Título del proyecto: Miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho tipo 5: mecanismos y nuevas aproximaciones terapéuticas (ARVC5)

Línea de investigación a la que se vincula: Fisiopatología cardíaca

Departamento: Fisiología

Supervisor: M^a Rosario Salvador Palmer

1. RESUMEN Y OBJETIVOS

La miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho (MAVD) es una enfermedad hereditaria del músculo cardíaco caracterizada por la sustitución de éste con tejido fibroadiposo. Se trata de una enfermedad devastadora, ya que el primer síntoma es a menudo la muerte súbita cardíaca. En concreto, la MAVD tipo 5 es el subtipo más agresivo de MAVD y ha sido asociada con una mutación puntual en la proteína transmembrana 43, codificada por el gen TMEM43. La función y localización de TMEM43 es desconocida, así como el mecanismo por el cual la mutación da lugar a la enfermedad.

Anteriormente se ha observado que esta mutación de TMEM43 activa GSK3, proteína involucrada en un gran número de vías de señalización intracelular relacionadas con la proliferación celular, la migración o la apoptosis entre otras. Por tanto, se pretende indagar en esta vía con el objetivo de explorar los mecanismos moleculares que median el desarrollo de MAVD y proponer alguna estrategia terapéutica para su tratamiento.

2. TAREAS A REALIZAR

Esta investigación se hará en colaboración con el departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia con motivo de la realización de mi trabajo de fin de máster en modalidad experimental. Para ello se llevarán a cabo las siguientes tareas:

- Extracción de RNA y obtención de cDNA a partir de muestras de corazón de un modelo murino de MAVD, con el fin de cuantificar por qPCR la expresión de TMEM43.

- Western Blot a partir de iPSCs humanas con la mutación de TMEM43 para cuantificar la cantidad de diversas proteínas implicadas en la ruta de akt/GSK3, como GSK3, β -catenina o akt.
- Cultivo de cardiomiocitos derivados de iPSCs transfectadas con TMEM43 mutado para observar la eficacia de las aproximaciones terapéuticas propuestas. Además, se estudiará el efecto de los fármacos sobre la contracción de estas células mediante técnicas de análisis de imagen.
- Ecocardiografía y electrocardiograma para observar la progresión de la enfermedad en el modelo animal y confirmar además su validez.

3. IMPACTO FORMATIVO

El desarrollo de este proyecto tendrá un impacto formativo complementario sobre las siguientes competencias asociadas a las materias obligatorias del máster de fisiología:

- Se aplicarán técnicas de procesado, tratamiento y análisis de imágenes y señales a la electrocardiografía y la ecografía realizada en el modelo murino del que se dispone; y se utilizarán herramientas de análisis de softwares asociados al tratamiento de imágenes para la obtención y procesamiento de vídeos en el estudio de contracción en cultivos celulares. Esto permitirá aplicar los conocimientos obtenidos en la asignatura “Análisis Digital de Señales e Imágenes en Fisiología”, integrando las nuevas tecnologías en la labor investigadora, obteniendo información de interés científico a partir de las imágenes y adquiriendo una actitud crítica para emitir juicios argumentados.
- Los datos experimentales obtenidos necesitarán un adecuado tratamiento para el que deberán aplicarse los conocimientos obtenidos en la asignatura “Métodos de Tratamiento de Datos en Fisiología”. Así, se diferenciará entre los distintos métodos estadísticos para realizar el correcto análisis y presentación de los datos y se llevarán a cabo con el programa estadístico SPSS.
- Para la realización de los experimentos de fisiología, histología y biología molecular deberá seleccionarse la instrumentación comercializada apropiada para el estudio a realizar y se tendrán en cuenta los principios básicos de control de calidad, prevención de riesgos, seguridad y sostenibilidad según los conocimientos adquiridos en la asignatura “Métodos de Trabajo de Laboratorio en Fisiología”. También se aplicarán los conocimientos adquiridos sobre DNA

- recombinante, cultivo de células animales y humanas y análisis de expresión génica, lo que complementará las competencias adquiridas en la asignatura.
- Para desarrollar el trabajo de laboratorio en investigación cardiovascular se utilizarán muchas de las técnicas estudiadas en la asignatura “Técnicas Especiales de Investigación Cardiovascular” con la oportunidad de ser original en el desarrollo y/o aplicación de ideas en el contexto de la investigación y adquiriendo destreza en el manejo e interpretación de los resultados.
 - Por último, se trabajará en equipos multidisciplinares y se adquirirá una mayor capacidad de síntesis a la hora de elaborar una memoria clara y concisa de los resultados y conclusiones obtenidas para el Trabajo de Fin de Máster. Además, se expondrá y defenderá una presentación y se diseñarán los objetivos de un trabajo de investigación.

En general, se integrarán los conocimientos obtenidos en el máster con el fin de ampliar mi capacidad de resolución así como de juicio, permitiendo realizar una toma de decisiones rápida y eficaz y comunicar las conclusiones y conocimientos de forma clara y sin ambigüedades. Por último, a nivel personal, como estudiante con vistas a continuar con la carrera científica, la obtención de esta beca de iniciación a la investigación supone la posibilidad de ampliar mi formación en cuanto a personal investigador, adquiriendo una mayor autonomía, dinamismo y habilidad en el trabajo de laboratorio.

En Valencia, a 21 de mayo de 2019

VºBº Rosario Salvador
Supervisora del proyecto