UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE CIENCIAS

Propuesta TFG. Curso 2024/2025

GRADO: Grado en Biología

CÓDIGO DEL TFG: 200-163-2024/2025

1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Interaccion parasito celula hospedadora

Descripción general (resumen y metodología):

La enfermedad de Chagas, causada por el parásito Trypanosoma cruzi, debido a los flujos migratorios, está considerada actualmente como una enfermedad de extensión global. Solo en España se consideran infectados entre el 6 y 9% de los inmigrantes latinoamericanos. El curso de la enfermedad posee marcadamente dos fases, una aguda con una mortalidad de alrededor del 5%, con una parasitemia elevada en sangre y una fase crónica que empieza a desarrollarse entre las 3 y 8 semanas tras la infección, donde la enfermedad se vuelve en la mayor parte de los casos asintomática con baja parasitemia. De hecho, se estima que solo el 30% de los casos desarrollan síntomas patognomónicos serios relacionados con la enfermedad. La enfermedad se caracteriza por desarrollar, en algunos casos, una cardiomiopatía grave, mientras que en otras ocasiones aparecen megasíndromes intestinales, sin que hasta este momento se conozcan bien sus causas. En España, se considera que un paciente tiene la enfermedad de Chagas crónica cuando dos pruebas serológicas han resultado positivas o con una prueba de PCR en casos de enfermedad crónica. Así pues, el uso de las pruebas de PCR para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas crónica es controvertido siendo necesaria la estandarización de las técnicas especialmente la purificación y extracción del ADN, así como de las sondas para llevar a cabo la amplificación por PCR o Real Time qPCR.

Las EV segregadas por células son consideradas como mecanismos de comunicación celular. Estas vesículas, antes consideradas como “basura celular”, se ha demostrado que participan en procesos patológicos como la creación de los nichos metastásicos en tumores. Las EV son portadoras “cargo” de numerosas proteínas, miRNAs y DNA y han sido estudiadas en todas las secreciones con el fin del diagnóstico en tumores o incluso en enfermedades infecciosas como es el tema propuesto, la Tripanosomiasis Americana o mal de Chagas. La presencia de dichas EV conteniendo los antígenos del parásito han sido descritas por nuestro grupo de investigación formando inmunocomplejos en el plasma y suero tanto de los pacientes agudos como crónicos afectados por la enfermedad de Chagas. Las EV en su proceso de biogénesis dejan expuestos al exterior fosfolípidos de membrana. Esta característica está siendo aplicada en técnicas biotecnológicas de captura de las mismas mediante afinidad específica que tienen algunos fosfolípidos por determinadas proteínas como es la fosfatidilserina con la anexina. Se ha probado que matrices de nitrocelulosa, celulosa se pueden funcionalizar con péptidos sintéticos y juega un papel en la inmovilización de moléculas.

En el presente proyecto, y en base recientes publicaciones previas de nuestro grupo, pretendemos purificar de una manera asequible y accesible las EV para estudiar el papel de dichas EV e inmunocomplejos en el diagnóstico inmunológico y molecular de dicha enfermedad.

Tipología: Trabajos experimentales, de toma de datos de campo o de laboratorio.

Objetivos planteados:

En el presente proyecto, y en base recientes publicaciones previas de nuestro grupo, pretendemos purificar de una manera asequible y accesible las EV para estudiar el papel de dichas EV e inmunocomplejos en el diagnóstico inmunológico y molecular de dicha enfermedad.

1. Conocer el ciclo infectivo in vitro de T. cruzi
2. Aislamiento de vesículas extracelulares de las formas amastigote de Trypanosoma cruzi
3. Caracterización de las vesículas extracelulares por tamaño y contenido

Bibliografía básica:

1. WHO Releve Epidemiol. Hebd. 90, 33–43 (2015).
   2. Hotez, P.J. et al. PLoS Negl. Trop. Dis. 8, e2865 (2014).
   3. Requena-Méndez, A. et al. PLoS Negl. Trop. Dis. 9, e0003540 (2015).
   4. Gascon, J., Bern, C. & Pinazo, M.-J. Chagas Dis. 100 Years Discov. Beyond 115, 22–27 (2010).
   5. Schmunis, G.A. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 102, 75–85
   6. Muñoz, J. et al. Clin. Infect. Dis. 48, 1736–1740 (2009).
   7. Herrador, Z. et al. PLoS Negl. Trop. Dis. 9, e0003710 (2015).
   8. Lee, B.Y., Bacon, K.M., Bottazzi, M.E. & Hotez, P.J. Lancet Infect. Dis. 13, 342–348 (2013).
   9. Cornet-Gomez, A., Retana Moreira, L., Kronenberger, T. & Osuna, A. Sci. Rep. 13, 7618 (2023).
   10. Coura, J.R. & Borges-Pereira, J. Chagas Dis. 100 Years Discov. Beyond 115, 5–13 (2010).
   11. Lewis, M.D. & Kelly, J.M. Trends Parasitol. 32, 899–911 (2016).
   12. Muñoz-Vilchez, M., Dominguez-Castellano, A. & Guerra-Martin, M. Sist Sanit Navar 42, 281–290 (2019).
   13. Rassi, A., Rassi, A. & Marin-Neto, J.A. The Lancet 375, 1388–1402 (2010).
   14. Machado, F.S. et al. Semin. Immunopathol. 34, 753–770 (2012).
   15. Coura, J.R. Mem Inst Oswaldo Cruz 112, (2007).
   16. Myriam, H. et al. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 38, 46–48 (2005).
   17. Teixeira Antonio R. L., Hecht Mariana M., Guimaro Maria C., Sousa Alessandro O., & Nitz Nadjar Clin. Microbiol. Rev. 24, 592–630 (2011).
2. 18. Makarova, J., Maltseva, D. & Tonevitsky, A. Front. Mol. Biosci. 10, (2023).
   19. Raposo, G. & Stoorvogel, W. J. Cell Biol. 200, 373–383 (2013).
   20. Harper, M.T. Extracell. Vesicles Cardiovasc. Metab. Dis. 259–275 (2023).doi:10.1007/978-981-99-1443-2_17
   21. Villagrasa, A. et al. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 19, 303–313 (2014).
   22. Schorey, J.S. & Bhatnagar, S. Traffic 9, 871–881 (2008).
   23. Webber, J., Yeung, V. & Clayton, A. Extracell. Vesicles Paradigm Shift We Think Cell-Cell Commun. Mol. Neuroprotection 40, 27–34 (2015).
   24. Robbins, P.D. & Morelli, A.E. Nat. Rev. Immunol. 14, 195–208 (2014).
   25. Zhang, Q. et al. Cell Rep. 27, 940-954.e6 (2019).
   26. Da Silveira, J.F., Abrahamsohn, P.A. & Colli, W. Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr. 550, 222–232 (1979).
   27. Buscaglia, C.A., Campo, V.A., Frasch, A.C.C. & Di Noia, J.M. Nat. Rev. Microbiol. 4, 229–236 (2006).
   28. Mendonça-Previato, L., Penha, L., Garcez, T.C., Jones, C. & Previato, J.O. Glycoconj. J. 30, 659–666 (2013).
   29. de Lederkremer, R.M. & Colli, W. Glycobiology 5, 547–552 (1995).
   30. Balaj, L. et al. Nat. Commun. 2, 180 (2011).
   31. van Niel, G., Porto-Carreiro, I., Simoes, S. & Raposo, G. J. Biochem. (Tokyo) 140, 13–21

(2006).
32. Gastpar, R. et al. Cancer Res. 65, 5238–5247 (2005).
33. Khushman, M. et al. Pancreas 46, 782–788 (2017).
34. Almeida, I.C. & Gazzinelli, R.T. J. Leukoc. Biol. 70, 467–477 (2001).
35. Lander Noelia et al. Infect. Immun. 78, 231–240 (2010).
36. Retana Moreira, L. et al. Int. J. Mol. Sci. 22, (2021).
37. Retana Moreira, L., Rodríguez Serrano, F. & Osuna, A. PLoS Negl. Trop. Dis. 13, e0007163 (2019).
38. Díaz Lozano, I.M. et al. Sci. Rep. 7, 44451–44451 (2017).
39. Orrego, L.M., Romero, R., Osuna, A. & De Pablos, L.M. Parasite Genomics Methods Protoc. 301–317 (2021).doi:10.1007/978-1-0716-1681-9_16
40. Seco-Hidalgo, V., De Pablos, L.M. & Osuna, A. Open Biol. 5, 150190 (2015).
41. De Pablos, L.M. et al. Sci. Rep. 6, 27293 (2016).
42. Cestari, I., Ansa-Addo, E., Deolindo, P., Inal, J.M. & Ramirez, M.I. J. Immunol. 188, 1942–1952 (2012).
43. Raghavan, M. & Bjorkman, P.J. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 12, 181–220 (1996).
44. Cornet-Gomez, A., Moreira, L.R., Gomez-Samblás, M. & Osuna, A. Front. Immunol. 14, (2023).
45. Singhal, J. et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 12, (2022).
46. Lozano, N. et al. PLOS ONE 18, e0282814 (2023).
47. Garcia, M.N. et al. Am. Soc. Trop. Med. Hyg. 92, 325–330 (2015).
48. Herrero-Martínez, J.M. et al. Trop. Med. Int. Health 28, 912–922 (2023).
49. de Sousa, A.S., Vermeij, D., Ramos, A.N. & Luquetti, A.O. The Lancet 403, 203–218 (2024).
50. Lidani, K.C.F. et al. Front. Public Health 7, 166–166 (2019).
51. Echeverría, L. et al. Glob. Heart 15, 26 (2020).
52. De Pablos Luis Miguel et al. Infect. Immun. 79, 3993–4001 (2011).
53. de Souza, G. et al. Front. Immunol. 14, (2023).
54. Duaso, J. et al. Placenta 31, 705–711 (2010).
55. AU - Lässer, C., AU - Eldh, M. & AU - Lötvall, J. J. Vis. Exp. e3037 (2012).doi:10.3791/3037
56. Duffy, T. et al. PLoS Negl. Trop. Dis. 3, e419 (2009).
57. Li, S. et al. Chem. Commun. 59, 591–594 (2023).
58. Morales-Sanfrutos, J. et al. Org Biomol Chem 9, 851–864 (2011).
59. Prescilla-Ledezma, A. et al. Int. J. Mol. Sci. 23, (2022).
60. De Pablos Luis M. & Osuna Antonio Infect. Immun. 80, 169–174 (2012).
61. Prescilla Ledezma, A. (2021).at <http://hdl.handle.net/10481/68557>
62. Ledezma, A.P. et al. PLOS ONE 15, e0241921 (2020).
63. Kuttiyarthu Veetil, N. et al. Dev. Comp. Immunol. 151, 105106 (2024).
64. Barranco-Gómez, O. et al. Parasit. Vectors 16, 69 (2023).
65. Cruz-Bustos, T. et al. Front. Cell. Infect. Microbiol. 13, (2023).
66. Sandoval-Ramírez, T. et al. PLoS Negl. Trop. Dis. 17, e0011777 (2023).
67. Diaz Lozano, I.M. et al. Front. Endocrinol. 13, (2022).

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

El proyecto es novedoso científicamente en sus planteamientos ya que trataremos de usar las EV del parásito, como muestra de biopsia líquida presentes en los fluidos biológicos como prueba confirmatoria del diagnóstico de la enfermedad de Chagas.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: MARÍA MERCEDES GÓMEZ SAMBLÁS

Ámbito de conocimiento/Departamento: PARASITOLOGÍA

Correo electrónico: msambla@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos: ANTONIO OSUNA CARRILLO DE ALBORNOZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: PARASITOLOGÍA

Correo electrónico: aosuna@ugr.es

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:

Centro de convenio Externo:

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos: QIHANG CHEN

Correo electrónico: qihangchen@correo.ugr.es