



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Anexo II

TITULACIÓN: Grado en Biología

MEMORIA INICIAL DEL TRABAJO FIN DE GRADO

CENTRO: Facultad de Ciencias Experimentales

CURSO ACADÉMICO: 2014-15



UNIVERSIDAD DE JAÉN

Facultad de Ciencias Experimentales

Relación entre genotipo del virus de la Hepatitis C y uso de LDLR como cofactor de entrada

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)

Antonio José Caruz Arcos

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

Experimental

4. COMPETENCIAS (*) Y RESULTADOS DE APRENDIZAJE

Competencias generales:

CG1, CG2, CG4, CG5, CG6, CG7, CG8, CG9, CG11, CG12

Competencias transversales:

CT1, CT2, CT3, CT4, CT5, CT6, CT7, CT8, CT9, CT10

Competencias Específicas:

CE4, CE6, CE9, CE36, CE37, CE39, CE40, CE41

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.
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.
Resultado 216001E	Capacidad para realizar tareas especializadas en biología molecular y celular

5. ANTECEDENTES

Varios datos sugieren que el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDLR) es un co-receptor para el virus de la hepatitis C (VHC):

- LDLR soluble puede inhibir la infectividad del VHC
- Altos niveles en plasma de LDL se asocian con curación de la infección después del tratamiento



UNIVERSIDAD DE JAÉN

- Los genotipos de LDLR, especialmente el SNP rs14158 tienen un impacto sinérgico sobre la probabilidad de alcanzar la RVS con Peg- IFN más RBV , así como en la cinética viral después de comenzar el tratamiento.

Además recientemente nuestro grupo evaluó el impacto de los polimorfismos genéticos en los genes relacionados con la síntesis y transporte de colesterol sobre la carga viral de VHC en plasma (VL). Los datos indicaron que los SNPs rs1433099 y rs2569540 localizados en el extremo 3' del gen LDLR están asociados con los niveles de carga viral pero sólo en pacientes infectados con genotipos 1 y 4 del VHC, pero no en pacientes infectados con virus de genotipo 3. Ello parece indicar que existe una diferencia funcional entre ambos genotipos virales en relación con LDLR.

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El curso clínico de la infección por VHC de genotipos 1 y 4 está influido por polimorfismos de LDLR debido a que su envuelta utiliza esta proteína como co-receptor no así los virus de genotipo 3.

7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

Fase 1: puesta a punto de la amplificación del gen de la envuelta completa del VHC de genotipos 1 y 3. Esto incluye retrotranscripción del ARN del suero (previamente extraído en los hospitales de Valme de Sevilla y Reina Sofía de Córdoba). Y PCR nested del gen de la envuelta con oligonucleótidos específicos de genotipo viral.

Fase 2: Clonación de las envueltas virales en un plásmido de expresión eucariota bajo control del promotor del CMV.

Fase 3: Secuenciación de los diferentes clones

Fase 3: Transfección en cultivos celulares y cuantificación mediante citometría de flujo de la expresión en membrana.

8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon λ and hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 10: 1048-1050.
2. Pineda JA, et al. Interleukin 28 B Genotype Is a Potent Predictor of Response to Therapy with Pegylated Interferon plus Ribavirin in HIV/HCV-Co-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco (EEUU), Febrero 2010. Abst N°: 656.
3. Rallon N, et al. Strong Association of a Single Nucleotide Polymorphism Located Near the Interleukin-28b Gene with Response to Hepatitis C Therapy in HIV/HCV Co-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco (EEUU), 16-19 Febrero 2010. Abstract número: 165LB.
4. del Valle J, et al. Baseline serum LDL cholesterol levels predict sustained virologic response to peg-INF+RBV in HIV/HCVvirus-coinfected patients. *AIDS* 2008; 22: 923-930.
5. Li JH, et al. Interferon-lambda genotype and low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with chronic hepatitis C infection. *Hepatology* 2010; Epub ahead to print.
6. Fischer DG, Tal N, Novick D, Barak S, Rubinstein M. An antiviral soluble form of the LDL receptor induced by interferon. *Science* 1993;262:250-253.
7. Molina S. et al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by HCV. *J. Hepatology* 2007; 46: 411-419.
8. Petit JM, et al. Cell surface expression of LDL receptor in chronic hepatitis C: correlation with viral load. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293:416-420.
9. Hennig BJW, et al. Association of LDLR polymorphism and outcome of HCV infection. *Genes and Immunity* 2002; 3: 359-367.
10. Caruz A. et al. Association of low-density lipoprotein receptor genotypes with hepatitis C viral load. *Genes and Immunity* 2014.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

En función de la disponibilidad del alumno y del laboratorio, este trabajo será realizado en horario de mañana o tarde.

El cronograma semanal provisional puede establecerse de la siguiente forma:

Semanas I -III: Retrotranscripción de los ARN de suero de unos 10 pacientes de cada genotipo viral con alta carga viral.

Semanas IV - XII: Puesta a punto de la PCR nested de amplificación del gen de la envuelta viral.

Semana XIII-XIV: Clonación de las envueltas en un plásmido de expresión eucariota. Secuenciación, transfección en cultivos celulares y determinación de los niveles de expresión mediante citometría de flujo. Elaboración de las conclusiones. Redacción final, corrección, impresión y presentación del trabajo.