



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:

Farmacogenética de vacunas frente al VIH-1

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)

General / 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

La genética del huésped puede tener un efecto profundo sobre la susceptibilidad al VIH-1, eficacia de las vacunas (VE) y la respuesta inmune a la vacunación (1). La farmacogenética de la VE frente al VIH-1 es un tema poco explorado, con sólo el 3 loci identificados (2) (3) (4). La identificación de nuevos biomarcadores asociados a VE en el VIH-1 puede contribuir a una mejor comprensión de la correlación genética de la protección, un mejor diseño de vacunas y la vacunación en función del perfil del individuo.

En un estudio de asociación de genes candidatos realizado por nuestro grupo, hemos identificado a CR2 como un factor genético del huésped asociado con la resistencia innata al VIH-1 en IDU (5). Nuestra población descubrimiento fue muy uniforme: todos son varones, blancos caucásicos de ascendencia española, los usuarios de drogas por vía intravenosa positivos para VHC; incluyendo 201 de alta expuestos seronegativos (HESN) y 250 individuos VIH-1 positivos. Se encontraron dos SNPs que se asocian de manera significativa después de la corrección de Bonferroni con la resistencia a la infección por VIH-1; rs1567190 situado en CR2 y rs2842704 en C4BPA. Un meta-análisis que incluye una cohorte independiente de los individuos HESN de Italia en riesgo de infección por vía sexual confirmada sólo la asociación de CR2 con el riesgo de infección.

El gen CR2 codifica una proteína de membrana que funciona como el principal receptor de C3d / IC3. CR2 junto con CD19, CD81 y CD225, forma el complejo co-receptor de células B en la superficie de los linfocitos B. En células dendríticas foliculares (CDF) CR2 captura C3 recubierto antígenos, aparentemente para mantener estos en la superficie durante largos períodos de tiempo, lo que facilita una respuesta inmune prolongada (6). Existen dos isoformas principales que resultan de splicing alternativo CR2-L y CR2-S. La primera forma se expresa principalmente en las células dendríticas foliculares; la segunda isoforma se expresa principalmente en los linfocitos B. Las funciones específicas de cada isoforma, así como su capacidad de unión a los ligandos naturales son desconocidas.

Función CR2 puede ser subvertido por algunos virus que utilizan anticuerpos y / o complemento para una entrada altamente eficiente en las células diana; en un proceso conocido como la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de la infección viral.

Dos tipos de ADE se han descrito en el contexto del VIH-1. El primer tipo de ADE depende de la interacción entre el anticuerpo y FcR, en concreto el Fc γ RIIIa parece ser el receptor más importante para ADE FcR-dependiente. Polimorfismos en este gen se asocian con VE en un ensayo de prueba de vacunación con gp120 recombinante (7). En segundo lugar, ha sido descrito un mecanismo dependiente de la expresión CR2/CR1 en las células diana (8, 9) y probablemente está mediada por y el aumento de la adhesión del virus-anticuerpo-complemento (C3d) través de la unión con CR2 en la superficie diana (10) (11). Curiosamente ha sido sugerido que la vacunación podría aumentar el riesgo de infección en los vacunados que albergan genotipos específicos (3). Además, la potenciación de la infección después de la vacunación es estadísticamente significativa en el caso de otro ensayo(12).

El haplotipo protector de CR2 muestra niveles más bajos de ARNm total de CR2, así como la reducción de expresión isoforma corta. Ningún fenotipo ha sido asociado con las variantes CR2, pero es plausible que polimorfismo funcional CR2 podría modular el intervalo de respuesta de IgG. En el modelo de ratón, la expresión CR2 en las células dendríticas foliculares es necesario para la generación de una respuesta robusta de IgG (13). Además la inhibición en ratón de Cr2 con mAb o Cr2 soluble disminuye la respuesta en forma de anticuerpos frente a los antígenos.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los genotipos de CR2 pueden afectar a la VE solos o en interacción con FcγRIIIa, un factor genético descrito previamente asociado a la VE.

7. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ACTIVIDADES A REALIZAR

Extracción de ADN y ARN a partir de linfocitos de pacientes vacunados o placebo (400)

Determinación de la calidad mediante espectrofotometría.

Determinación de polimorfismos genéticos en CR2, C4BPA y CFH

Estudios de asociación genética entre los polimorfismos y varios fenotipos inmunológicos en dos grupos de infectados por VIH (vacunados y placebo).

Efecto fenotípico del genotipo de CR2 sobre diferentes parámetros inmunológicos.

8. DOCUMENTACIÓN/BIBLIOGRAFÍA

1. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB, Haralambieva IH, Jacobson RM. Vaccinomics and a new paradigm for the development of preventive vaccines against viral infections. *Omic* : a journal of integrative biology. 2011;15(9):625-36.
2. Li SS, Gilbert PB, Tomaras GD, Kijak G, Ferrari G, Thomas R, et al. FCGR2C polymorphisms associate with HIV-1 vaccine protection in RV144 trial. *The Journal of clinical investigation*. 2014;124(9):3879-90.
3. Forthal DN, Gabriel EE, Wang A, Landucci G, Phan TB. Association of Fcγ receptor IIIa genotype with the rate of HIV infection after gp120 vaccination. *Blood*. 2012;120(14):2836-42.
4. Fitzgerald DW, Janes H, Robertson M, Coombs R, Frank I, Gilbert P, et al. An Ad5-vectored HIV-1 vaccine elicits cell-mediated immunity but does not affect disease progression in HIV-1-infected male subjects: results from a randomized placebo-controlled trial (the Step study). *The Journal of infectious diseases*. 2011;203(6):765-72.
5. Herrero R, Real LM, Rivero-Juarez A, Pineda JA, Camacho A, Macias J, et al. Association of complement receptor 2 polymorphisms with innate resistance to HIV-1 infection. *Genes and immunity*. 2015;16(2):134-41.
6. Cinamon G, Zachariah MA, Lam OM, Foss FW, Jr., Cyster JG. Follicular shuttling of marginal zone B cells facilitates antigen transport. *Nat Immunol*. 2008;9(1):54-62.
7. Forthal DN, Gabriel EE, Wang A, Landucci G, Phan TB. Association of Fcγ receptor IIIa genotype with the rate of HIV infection after gp120 vaccination. *Blood*. 2012;120(14):2836-42.
8. Huber G, Banki Z, Lengauer S, Stoiber H. Emerging role for complement in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(5):419-26.
9. Willey S, Aasa-Chapman MM, O'Farrell S, Pellegrino P, Williams I, Weiss RA, et al. Extensive complement-dependent enhancement of HIV-1 by autologous non-neutralising antibodies at early stages of infection. *Retrovirology*. 2011;8:16.
10. Lund O, Hansen J, Soorensen AM, Mosekilde E, Nielsen JO, Hansen JE. Increased adhesion as a mechanism of antibody-dependent and antibody-independent complement-mediated enhancement of human immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 1995;69(4):2393-400.
11. Fust G. Enhancing antibodies in HIV infection. *Parasitology*. 1997;115 Suppl:S127-40.
12. Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008;372(9653):1881-93.
13. Fang Y, Xu C, Fu YX, Holers VM, Molina H. Expression of complement receptors 1 and 2 on follicular dendritic cells is necessary for the generation of a strong antigen-specific IgG response. *Journal of immunology*. 1998;160(11):5273-9.
14. Gilbert PB, Peterson ML, Follmann D, Hudgens MG, Francis DP, Gurwith M, et al. Correlation between immunologic responses to a recombinant glycoprotein 120 vaccine and incidence of HIV-1 infection in a phase 3 HIV-1 preventive vaccine trial. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(5):666-77.
15. Forthal DN, Gilbert PB, Landucci G, Phan T. Recombinant gp120 vaccine-induced antibodies inhibit clinical strains of HIV-1 in the presence of Fc receptor-bearing effector cells and correlate inversely with HIV infection rate. *Journal of immunology*. 2007;178(10):6596-603.
16. Flynn NM, Forthal DN, Harro CD, Judson FN, Mayer KH, Para MF, et al. Placebo-controlled phase 3 trial of a recombinant glycoprotein 120 vaccine to prevent HIV-1 infection. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191(5):654-65.



UNIVERSIDAD DE JAÉN

9. CRONOGRAMA PROVISIONAL

Extracción de ADN y ARN: 60 horas

Genotipación y estudios de expresión génica mediante PCR cuantitativa: 40 horas

Estudios estadísticos (asociación simple, haplotípica, epistasia con FcγRIIIa): 20 horas

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://virtual.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>