



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Estudio proteómico del mecanismo de acción y efectos pleiotrópicos de antivirales de amplio espectro dirigidos al hospedador

**Descripción general** (resumen y metodología):

### DESCRIPCIÓN GENERAL Y METODOLOGÍA

El trabajo que se propone se enmarca en una línea de investigación cuyo objetivo general es el desarrollo de antivirales de amplio espectro dirigidos contra dianas humanas esenciales para la gemación de múltiples familias de virus, incluyendo retrovirus (VIH, HTLV), filovirus (Ebola, Marburgo), rhabdovirus (Rabia) y arenavirus (Lassa).

En el contexto de proyectos anteriores se han identificado candidatos antivirales prometedores, cuyo mecanismo de acción debe ser confirmado. Asimismo, al estar dirigidos al hospedador, es necesario evaluar el nivel de efectos pleiotrópicos y efectos adversos indeseados. Para ello, hemos abordado el estudio proteómico mediante espectrometría de masas de alta resolución de muestras celulares infectadas con diferentes virus (Ebola, Marburgo, Nipah, Cedar, entre otros) y tratadas con los candidatos más prometedores.

En este trabajo se abordará el estudio proteómico mediante espectrometría de masas de muestras de cultivos celulares infectados con el virus Ebola para evaluar el impacto del tratamiento antiviral en la expresión de proteínas humanas y víricas.

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

**Objetivos planteados:**

### OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El trabajo se realizará en el Departamento de Química Física de la UGR en colaboración con el Friedrich Loeffler Institut de Alemania, que proporcionará las muestras para el análisis proteómico. Con este trabajo se persigue un doble objetivo:

- 1.- Preparación y procesado de las muestras de cultivos celulares infectados con y sin tratamiento para su estudio mediante espectrometría de masas de alta resolución.
- 2.- Tratamiento y análisis de los perfiles proteómicos para la identificación del impacto en el proteoma hospedador de la infección vírica y del tratamiento con los candidatos antivirales.

### PLAN DE TRABAJO:

#### Objetivo 1.- Preparación y procesado de muestras proteómicas.

El estudiante trabajará con muestras de cultivos celulares proporcionadas por la Dra. Sandra Diederich en el Friedrich Loeffler Institut. Estas muestras incluirán células infectadas con los virus de interés y células infectadas y tratadas con el antiviral, que incluirán lisados celulares, así como partículas víricas. Todos los cultivos han sido previamente inactivados y se encuentran almacenados a -80 °C en nuestro laboratorio.

El estudiante estará implicado en todas las etapas de procesado y preparación de muestras. Estas tareas implicarán:

- 1.1.- Digestión de las muestras mediante el método single-pot, solid-phase-enhanced sample preparation (SP3)
- 1.2.- Cuantificación relativa de la expresión de proteínas mediante liquid chromatography in tandem with mass spectrometry (LC-MS/MS) con el método de data-independent acquisition (DIA).

**Objetivo 2.- Análisis de los perfiles de espectrometría de masas mediante "workflow" bioinformático para el estudio del proteoma.**

El estudiante participará en todos los pasos que implican el "workflow" bioinformático de proteómica.

Los ficheros de datos generados en los experimentos de espectrometría de masas se analizarán mediante el software Spectronaut. El "data cleaning" y el tratamiento estadístico se efectuarán con el software Perseus y la visualización de datos proteicos se realizará con diferentes aplicaciones online y utilizando diferentes bases de datos del proteoma humano con el fin de identificar y cuantificar los efectos de la infección y el tratamiento antiviral en la expresión de proteínas (EnrichR, Reactome, Genecodis, STRING, FunRich, etc.).

El estudiante creará diferentes ilustraciones de alta resolución para la visualización interactiva de los diferentes proteomas con la ayuda de software como Cytoscape. Los resultados serán comparados y analizados para a) confirmar el mecanismo de acción del antiviral y b) evaluar efectos pleiotrópicos.

#### **Bibliografía básica:**

Montero F, Parra-López M, Rodríguez-Martínez A, Murciano-Calles J, Buzon P, Han Z, Lin LY, Ramos MC, Ruiz-Sanz J, Martínez JC, Radi M, Moog C, Diederich S, Harty RN, Pérez-Sánchez H, Vicente F, Castillo F, Luque I. Exploring the druggability of the UEV domain of human TSG101 in search for broad-spectrum antivirals. *Protein Sci.* 2025 Jan;34(1):e70005. doi: 10.1002/pro.70005. PMID: 39724449; PMCID: PMC11670305.

Calistri A, Reale A, Palù G, Parolin C. Why Cells and Viruses Cannot Survive without an ESCRT. *Cells.* 2021 Feb 24;10(3):483. doi: 10.3390/cells10030483. PMID: 33668191; PMCID: PMC7995964.

Ferraiuolo RM, Manthey KC, Stanton MJ, Triplett AA, Wagner KU. The Multifaceted Roles of the Tumor Susceptibility Gene 101 (TSG101) in Normal Development and Disease. *Cancers (Basel).* 2020 Feb 14;12(2):450. doi: 10.3390/cancers12020450. PMID: 32075127; PMCID: PMC7073217.

Hughes, C.S., Moggridge, S., Müller, T. et al. Single-pot, solid-phase-enhanced sample preparation for proteomics experiments. *Nat Protoc* **14**, 68–85 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0082-x>

Yu C, Adavikolanu R, Kaake RM, Huang L. Mass Spectrometry-Based Proteomics Technologies to Define Endogenous Protein-Protein Interactions and Their Applications to Cancer and Viral Infectious Diseases. *Mass Spectrom Rev.* 2025 Feb 9. doi: 10.1002/mas.21926. Epub ahead of print. PMID: 39924651.

Viswanathan K, Früh K. Viral proteomics: global evaluation of viruses and their interaction with the host. *Expert Rev Proteomics.* 2007 Dec;4(6):815-29. doi: 10.1586/14789450.4.6.815. PMID: 18067418.

#### **Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

Conocimientos de inglés a nivel B2 para la lectura y comprensión de artículos relacionados con la temática del trabajo

Interés en estudios biofísicos y biología estructural de proteínas

Interés en biocomputación y manejo básico de lenguajes de programación (python o R)

**Plazas:** 1

#### **2. DATOS DEL TUTOR/A:**

**Nombre y apellidos:** IRENE LUQUE FERNÁNDEZ

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** QUÍMICA FÍSICA

**Correo electrónico:** iluque@ugr.es

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

**Nombre y apellidos:** MARIA HERNANDEZ VALLADARES

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** QUÍMICA FÍSICA

**Correo electrónico:** mariahv@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:** MARÍA BARBA PÉREZ

**Correo electrónico:** mariabp04@correo.ugr.es