



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Producción y caracterización de nanoanticuerpos dirigidos contra la fisión del VIH

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

La infección por VIH continúa siendo una pandemia de primer orden con cerca de 40 millones de personas viviendo con el virus y más de 1 millón de nuevas infecciones anuales. En ausencia de una vacuna efectiva, los tratamientos actuales consisten en combinaciones de fármacos antirretrovirales que reducen la carga viral pero no eliminan el virus del reservorio de células infectadas. Por esta razón es necesario continuar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas contra el VIH.

El VIH infecta las células del sistema inmune (linfocitos T, macrófagos y células dendríticas). Para ello hace uso de la glicoproteína de la envoltura (Env), que promueve la fusión entre las membranas viral y celular. En este proceso, la subunidad transmembrana gp41 de Env debe adherirse a la membrana celular mediante la inserción de su péptido de fusión y plegarse sobre sí misma para formar un manojito de 6 hélices formado por los dominios de heptarrepeticiones HR1 y HR2. Péptidos, compuestos o anticuerpos que se unen a estas regiones e interfieren con la interacción endógena entre HR1 y HR2 constituyen el grupo de los llamados "inhibidores de fusión". Una estrategia atractiva consiste en la utilización de dominios variables de anticuerpos de cadena única de camélidos, conocidos como nanoanticuerpos o "nanobodies" (NBs). Los NBs presentan grandes ventajas con respecto a los anticuerpos monoclonales clásicos debido a su pequeño tamaño, facilidad de producción, alta solubilidad, gran estabilidad y baja inmunogenicidad, mientras que retienen gran afinidad y especificidad de unión. Los NBs se pueden seleccionar mediante inmunización de camélidos con un antígeno adecuado.

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

**Objetivos planteados:**

En este TFG, el estudiante realizará la producción de un conjunto de nanoanticuerpos (NBs) que han sido seleccionados inmunizando una alpaca con una proteína mimética de la región HR1 de gp41. Los NBs serán clonados en vectores de expresión comerciales adecuados para la sobreexpresión en bacterias *E. coli*. Posteriormente, se purificarán y se caracterizarán mediante varias técnicas biofísicas (dicroísmo circular, dispersión dinámica de luz, calorimetría diferencial de barrido) para determinar su estructura, solubilidad y estabilidad. Finalmente, se harán ensayos de unión a la proteína mimética de HR1 mediante calorimetría isotérmica de titulación para evaluar su afinidad de unión y su capacidad de interferir con la interacción HR1 y HR2 en gp41.

**Bibliografía básica:**

- [1] M. Dumoulin, et al. Single-domain antibody fragments with high conformational stability, *Protein Sci.* 11 (2002) 500-515, <https://doi.org/10.1110/ps.34602>.
- [2] S. Muyldermans. Annual review of animal biosciences applications of nanobodies 59 (2025) 19, <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419>.
- [3] L. Sun, et al. Alpaca-derived nanobody targeting the hydrophobic pocket of the HIV-1 gp41 NHR broadly neutralizes HIV-1 by blocking six-helix bundle formation, *Curr Res Microb Sci* 7 (2024), <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100263>.
- [4] D. Polo-Megías et al. Neutralizing nanobodies against SARS-CoV-2 recognizing highly conserved epitopes at the Spike's S2 subunit, *Int. J. Biol. Macromol.* 340 (2026) 150022, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.150022>

**Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

**Plazas:** 1

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

**Nombre y apellidos:** FRANCISCO CONEJERO LARA

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

**Correo electrónico:** conejero@ugr.es

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

**Nombre y apellidos:** MARIO CANO MUÑOZ

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

**Correo electrónico:** mariocano@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:**

**Correo electrónico:**