



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Cuádruplex de guanina como nuevas dianas terapéuticas frente a orthoflavivirus

Descripción general (resumen y metodología):

Los virus de RNA representan una grave amenaza para la salud humana debido a su capacidad de causar enfermedades con elevada mortalidad, morbilidad y un gran impacto socioeconómico. Ejemplos recientes como el VIH, el virus de la hepatitis C, el Ébola, el Zika o el SARS-CoV-2 han demostrado la vulnerabilidad global frente a este tipo de infecciones y la necesidad urgente de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. Entre ellos, los orthoflavivirus constituyen un importante problema de salud pública. Este grupo incluye virus como el del Nilo Occidental (WNV), Dengue (DENV), Zika (ZIKV) y fiebre amarilla (YFV), muchos de ellos transmitidos por mosquitos u otros artrópodos hematófagos. Las infecciones suelen comenzar de forma asintomática, lo que dificulta su detección temprana, y actualmente existen pocas vacunas o tratamientos eficaces. De hecho, las estrategias antivirales tradicionales, centradas en inactivar proteínas virales, son poco eficaces frente a virus RNA debido a su alta capacidad de mutación y generación de resistencias.

El genoma de los orthoflavivirus es una cadena de RNA de polaridad positiva de unos 11.000 nt de longitud, que contiene un único marco de lectura abierta (ORF) que codifica 10 proteínas. Este ORF está flanqueado por dos regiones no traducibles (5' y 3' UTRs) que portan información esencial para su viabilidad. Las UTRs del genoma viral se caracterizan por concentrar elementos de RNA altamente conservados en estructura que desempeñan funciones críticas para la viabilidad y el fitness viral. Por ello, estos elementos surgen como nuevas dianas terapéuticas prometedoras para desarrollar antivirales más efectivos.

En el genoma de algunos orthoflavivirus se han identificado estructuras de cuádruplex de guanina (G4), destacando su posible uso como dianas terapéuticas y proponiendo la búsqueda de ligandos de G4 (G4L) como posibles antivirales. Desde entonces, algunos estudios en ZIKV o YFV han analizado con más detalle estos G4 y han sugerido funciones para algunos de ellos. Además, algunos compuestos han mostrado una inhibición modesta de la replicación e infección viral. Sin embargo, en el genoma del WNV aún no se han realizado estudios detallados sobre G4.

El/la estudiante profundizará en el estudio del papel de los motivos G4 en el genoma de orthoflavivirus. Para ello, estudiará el efecto de un conjunto de G4L en traducción y/o replicación viral y se identificarán los sitios G4 diana en el genoma. Se emplearán técnicas de virología molecular, biología molecular, bioquímica y cultivo celular. En paralelo, se familiarizará con el manejo de recursos científicos bibliográficos y conceptos para la elaboración de una memoria de divulgación de resultados del desarrollo de un proyecto científico y su defensa.

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

Objetivos planteados:

Cronograma: desglose orientativo de las actividades

- Actividades presenciales
Planteamiento, orientación y supervisión: 10 horas
Exposición del trabajo: 1 hora
- Actividades no presenciales
Estudio y trabajo autónomo del estudiante: 289 horas

Total (12 ECTS): 300 horas

Bibliografía básica:

- Sarkar, S. and Armitage, B. A. (2016). Targeting a potential G-quadruplex forming sequence found in the West Nile virus genome by complementary gamma-peptide nucleic acid oligomers. ACS Infect. Dis. 2021, 7, 1445–1456.
- Fernández-Sanlés, A.; Ríos-Marco, P.; Romero-López, C. and Berzal-Herranz, A. (2017). Functional information stored in the conserved structural RNA domains of flavivirus genomes. Front. Microbiol. 8:546.
- Berzal-Herranz, A.; Berzal-Herranz, B.; Ramos-Lorente, S. E. and Romero-López, C. (2022). The genomic 3' UTR of flaviviruses is a translation initiation enhancer. Int. J. Mol. Sci., 23, 8604 (doi: 10.3390/ijms23158604).

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: JOSÉ MANUEL JIMÉNEZ LÓPEZ

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I

Correo electrónico: jmajimen@ugr.es

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

Nombre y apellidos:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos: Cristina Romero López

Correo electrónico: cristina_romero@ipb.csic.es

Nombre de la empresa o institución: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, IPBLN-CSIC, Departamento de Biología Molecular

Dirección postal: Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Avda. del Conocimiento, 17. 18016 Armilla (Granada)

Puesto del tutor en la empresa o institución: Investigadora Postdoctoral CSIC

Centro de convenio Externo: Instituto de Parasitología y Biomedicina “López-Neyra”, IPBLN-CSIC

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: