

Título: PROTEÓMICA CUANTITATIVA E INMUNOPROTEÓMICA DIRIGIDAS AL ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN ENTRE EL HOSPEDADOR Y CANDIDA ALBICANS: RESPUESTA MEDIADA POR MACRÓFAGOS Y POR ANTICUERPOS//QUANTITATIVE PROTEOMICS AND IMMUNOPROTEOMICS TO EXPLORE HOST AND CANDIDA ALBICANS COMPLEX INTERPLAY: FOCUS ON MACROPHAGE AND ANTIBODY RESPONSES

Nombre: Oliveira Vaz, Catarina

Universidad: Universidad Complutense de Madrid

Departamento: Universidad Complutense de Madrid

Fecha de lectura: 05/11/2019

Programa de doctorado: Programa de Doctorado en Microbiología y Parasitología por la Universidad Complutense de Madrid

Dirección:

> **Director:** MARIA CONCEPCION GIL GARCIA

> **Director:** LUCÍA MONTEOLIVA DÍAZ

Tribunal:

> **presidente:** JESUS PLA ALONSO

> **secretario:** FRANCISCO JAVIER ARROYO NOMBELA

> **vocal:** JOAQUÍN ABIAN MOÑUX

> **vocal:** FERNANDO JOSE CORRALES IZQUIERDO

> **vocal:** RAFAEL CARLOS PRADOS ROSALES

Descriptores:

> CULTIVO CELULAR

> MICOLOGIA

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> <http://eprints.ucm.es/63029/>

> <https://eprints.ucm.es/id/eprint/63029/>

Localización: E-PRINTS COMPLUTENSE

Resumen: Candida albicans es una levadura que forma parte de la microbiota de individuos sanos; sin embargo, ante un desequilibrio de la microbiota o inmunosupresión, se puede desarrollar una infección, siendo la candidiasis invasora, IC, un problema clínico relevante. El estudio de la interacción hospedador-patógeno es crucial para conocer cómo el sistema inmunitario responde a C. albicans. La proteómica es una tecnología muy útil para el estudio de los cambios de proteínas y sus modificaciones postraduccionales durante dicha interacción, así como para la identificación de proteínas inmunogénicas posibles biomarcadores para el

diagnóstico de las IC. En el Capítulo 1 de esta Tesis, se realizó el estudio de la abundancia diferencial de proteínas tras un enriquecimiento en proteínas de unión al ATP, mediante una estrategia proteómica donde se han comparado macrófagos humanos interaccionando con *C. albicans* y macrófagos control. Se cuantificaron 547 proteínas, incluyendo 137 de unión al ATP, y 85 fosfopéptidos. De éstos, 59 proteínas y 5 fosfopéptidos mostraron cambios de su abundancia tras la interacción. Las proteínas que se incrementaron estaban principalmente implicadas en la síntesis de proteínas, mientras que las que la disminuyeron se relacionaron con proteólisis y transporte de iones. A nivel funcional, los macrófagos presentaron un aumento de las señales antiapoptóticas. Además, se detectó una elevada respuesta proinflamatoria y una ausencia de activación de mi-ARNs involucrados en la regulación de la respuesta inflamatoria. Paralelamente se realizó el análisis de los cambios globales en el proteoma y el fosfoproteoma de macrófagos tras interaccionar con *C. albicans* y con bolitas. De un total de 6166 proteínas cuantificadas, 89 proteínas variaron su abundancia después de la interacción con *C. albicans* y no con las bolitas. El análisis GO mostró un importante enriquecimiento de proteínas implicadas en el procesamiento de ARN entre las proteínas que disminuyeron. Por otro lado, las proteínas que aumentaron su abundancia estaban implicadas en procesos de proliferación celular y biosíntesis del fosfatidilinositol. En cuanto a los fosfopéptidos, de los 9615 cuantificados, 135 variaron su abundancia tras interaccionar con *C. albicans*. El análisis de interacciones de las proteínas a las que pertenecen estos fosfopéptidos también reveló su implicación en procesos de transcripción y, procesamiento del ARN, además de en otros procesos como reorganización del citoesqueleto, señalización celular y respuesta inmune.

En el Capítulo 2, el análisis proteómico del secretoma de hifas de *C. albicans* llevó a la identificación de 301 proteínas. Dichas proteínas del secretoma se utilizaron en la búsqueda de biomarcadores de IC mediante un análisis inmunoproteómico en el que se enfrentaron a distintos grupos de sueros humanos; pacientes con IC, asociada o no a catéteres, y pacientes control. Los niveles de anticuerpos frente al secretoma de *C. albicans* fueron mayores en ambos grupos de pacientes con IC en comparación con el control. La estrategia inmunoproteómica permitió identificar 7 proteínas antigénicas: Bgl2, Eno1, Glx3, Sap5, Pgc1, Pra1 y Tdh3. De ellas, Bgl2, Eno1, Glx3 y Pgc1 permitieron la discriminación entre pacientes con IC y pacientes control. Las proteínas Bgl2 y Glx3 no presentaron inmunorreactividad frente al grupo control.

En resumen, los estudios de proteoma y fosfoproteoma global junto al análisis proteómico de proteínas de unión al ATP permitieron profundizar en el conocimiento de los posibles procesos de remodelación del macrófago tras interaccionar con *C. albicans*. Además, la estrategia inmunoproteómica ha permitido proponer que los anticuerpos IgG frente a las proteínas Bgl2 y Glx3 son biomarcadores potenciales para el diagnóstico de IC. Estos estudios son de relevancia por su posible utilidad en el diagnóstico temprano y preciso de IC y para el desarrollo de estrategias para un tratamiento más adecuado de estas infecciones.