



**ANA MAITE FOLLE LOPEZ**

Licenciada

[maitefolle@gmail.com](mailto:maitefolle@gmail.com)

Av. a la Playa 35, Paso Carrasco, Canelones  
095292242

**SNI**

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas  
Categorización actual: Inicial (Activo)

Fecha de publicación: 05/10/2018  
Última actualización SNI: 05/10/2018

## Datos Generales

### INSTITUCIÓN PRINCIPAL

Universidad de la República/ Facultad de Ciencias - UDeLaR / Laboratorio de Inmunología - Instituto de Química Biológica / Uruguay

### DIRECCIÓN INSTITUCIONAL

Institución: Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR / Sector Educación Superior/Público  
Dirección: Laboratorio de Inmunología - Instituto de Química Biológica/ Instituto de Higiene, Av. Alfredo Navarro 3051 / 11600 / Montevideo, Montevideo, Uruguay  
Teléfono: (00598) 24874320  
Correo electrónico/Sitio Web: [maitefolle@gmail.com](mailto:maitefolle@gmail.com)

## Formación

### Formación académica

#### CONCLUIDA

##### MAESTRÍA

###### Maestría en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA) (2012 - 2015)

Universidad de la República - Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay  
Título de la disertación/tesis: Caracterización estructural y funcional del antígeno B del parásito *Echinococcus granulosus*  
Tutor/es: Ana María Ferreira y Carlos Batthyány  
Obtención del título:  
Sitio web de la disertación/tesis: [No aún, pasaje a doctorado](#)  
Institución financiadora: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay  
Palabras Clave: Lipoproteínas *Echinococcus granulosus* Unión a células HLBP Composición proteica Composición lipídica  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

##### GRADO

###### Licenciatura en Ciencias Biológicas (2006 - 2011)

Universidad de la República - Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay  
Título de la disertación/tesis: Efectos del cloruro de litio sobre la localización subcelular de MARCKS durante la neurulación en embriones de pollo  
Tutor/es: Flavio R. Zolessi  
Obtención del título: 2012  
Palabras Clave: Neurulación Defectos en el cierre del tubo neural Cloruro de litio MARCKS Cultivo de embriones  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

#### EN MARCHA

##### DOCTORADO

###### Doctorado en Ciencias Biológicas (UDELAR-PEDECIBA) (2015)

Universidad de la República, Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay  
Título de la disertación/tesis: Caracterización estructural y funcional del antígeno B del parásito *Echinococcus granulosus*  
Tutor/es: Ana María Ferreira, Carlos Batthyány  
Institución financiadora: Universidad de la República / Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR, Uruguay  
Palabras Clave: Lipoproteínas *Echinococcus granulosus* Antígeno B Metabolismo lipídico Interfaz hospedero-parásito Regulación del sistema inmune  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

## Formación complementaria

### CONCLUIDA

#### CURSOS DE CORTA DURACIÓN

##### **Advanced Course in Immunology (01/2016 - 01/2016)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / American Association of Immunologists, Estados Unidos  
60 horas  
Palabras Clave: Inmunidad innata Inmunidad adaptativa  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Inmunología

##### **Modificaciones postraduccionales de proteínas (01/2013 - 01/2013)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Universidad de la República, Uruguay  
120 horas  
Palabras Clave: Proteínas Modificaciones postraduccionales (PTMs) Metodologías para el estudio de PTMs  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /

##### **Extracción, separación e identificación de carotenoides (01/2013 - 01/2013)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Química - UDeLaR, Uruguay  
50 horas  
Palabras Clave: Carotenoides en la naturaleza Estructura y propiedades Funciones Análisis Modelado de estructuras  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Carotenoides

##### **Fundamentos y aplicaciones de la citometría de flujo (01/2013 - 01/2013)**

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay  
Palabras Clave: Estructura de los citómetros de flujo Fluorocromos Tipos de citómetros de flujo Análisis de resultados Aplicaciones de la citometría de flujo  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Citometría de flujo

##### **Lípidos y Proteínas de unión a lípidos: aspectos estructurales y su relación con la función (01/2013 - 01/2013)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay  
80 horas  
Palabras Clave: Metabolismo lipídico Lípidos Proteínas de unión a lípidos Parasitología Lipoproteínas plasmáticas de vertebrados  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Biología de lípidos

#### **Principios y aplicaciones de la espectroscopía de fluorescencia (01/2012 - 01/2012)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

62 horas

Palabras Clave: Fluorescencia Anisotropía de fluorescencia FRET Quenching de la fluorescencia Microscopía de fluorescencia

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica /

#### **Avances en la Biología Celular y Molecular de Plelmintos Parásitos (01/2012 - 01/2012)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

60 horas

Palabras Clave: Plelmintos parásitos Biología parasitaria Genomas y transcriptomas

Herramientas bioinformáticas Bases de datos

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Parasitología

#### **Curso Básico de Cultivo de Células (01/2012 - 01/2012)**

Sector Gobierno/Público / Ministerio de Educación y Cultura / MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

40 horas

Palabras Clave: Cultivos celulares Electroporación Conteo celular Medios de cultivo Clasificación celular

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Cultivo y clasificación celular

#### **Mass Spectrometry in Proteomics (01/2012 - 01/2012)**

Sector Organizaciones Privadas sin Fines de Lucro/Sociedades Científico-Tecnológicas / Institut Pasteur de Montevideo / Institut Pasteur de Montevideo , Uruguay

60 horas

Palabras Clave: Espectrometría de masa Proteómica Análisis de espectros Búsquedas en bases de datos

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Métodos de Investigación en Bioquímica / Espectrometría de masa en proteómica

#### **Bioinformática aplicada a análisis celulares y moleculares (01/2011 - 01/2011)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Veterinaria - UDeLaR , Uruguay

21 horas

Palabras Clave: Análisis de imágenes Análisis de datos Análisis de secuencias

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Análisis celulares y moleculares

#### **Introducción al desarrollo del sistema nervioso (01/2010 - 01/2010)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

30 horas

Palabras Clave: Neurulación Neurogénesis Polaridad celular Seguimiento y guía axonal Muerte neuronal Desarrollo de la glía

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

#### **Organización y dinámica del núcleo celular (01/2010 - 01/2010)**

Sector Gobierno/Público / Ministerio de Educación y Cultura / MEC. Instituto de Investigaciones Biológicas «Clemente Estable» , Uruguay

32 horas

Palabras Clave: Núcleo celular Territorios cromosómicos FISH Expresión génica

Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Genética y Herencia /

## **PARTICIPACIÓN EN EVENTOS**

### **Congreso Nacional de Biociencias (2017)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay

### **XXVII Reunión anual de la SAP (2015)**

Tipo: Encuentro  
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Protozoología, Argentina  
Palabras Clave: Parásitos Taller de helmintos  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

### **XV Jornadas de la SUB (2014)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay  
Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Lipoproteína Caracterización estructural Interfaz hospedero-parásito Unión a células  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

### **8th International Conference on Lipid Binding Proteins (2013)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de la Plata, Argentina  
Palabras Clave: Proteínas de unión a lípidos Biología estructural Biodiversidad Fisiopatologías Interacciones Regulación y señalización  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Proteínas de unión a lípidos

### **XIV Jornadas de la SUB (2012)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay  
Palabras Clave: Lipoproteínas Echinococcus granulosus Cestodos Antígeno B Metabolismo lipídico Modulación de la inflamación  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

### **Desarrollo y Plasticidad del Sistema Nervioso (2010)**

Tipo: Simposio  
Institución organizadora: Facultad de Ciencias, UDeLaR, Uruguay  
Palabras Clave: Neurulación Neurogénesis Polaridad celular Muerte neuronal Crecimiento y guía axonal  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

### **XIII Jornadas de la SUB (2010)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay

## **Idiomas**

Inglés

Entiende muy bien / Habla muy bien / Lee muy bien / Escribe bien

#### Portugués

Entiende bien / Habla bien / Lee bien / Escribe bien

## Áreas de actuación

### CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Ciencias Biológicas/Biología del Desarrollo/Desarrollo del Sistema Nervioso

### CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Ciencias Biológicas/Bioquímica y Biología Molecular /Biología parasitaria

### CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

Ciencias Biológicas/Otros Tópicos Biológicos /Inmunología

## Actuación profesional

### SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PÚBLICO - UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA - URUGUAY

Facultad de Ciencias - UDeLaR

### VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN

#### Funcionario/Empleado (09/2014 - a la fecha)

Ayudante ,20 horas semanales

Llamado N° 092/14 para la provisión interina de un cargo de Ayudante (Gdo. 1, 20 hs., cargo N° 41508 ) del Laboratorio de Inmunología - Unidad Asociada del Instituto de Química Biológica.

Dictado de actividades prácticas de los cursos "Introducción a la Inmunología e "Inmunología II" y desempeño de tareas de investigación.

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

#### Funcionario/Empleado (06/2011 - 03/2013)

Ayudante ,38 horas semanales

Cargo por Proyecto CSIC I+D 023-348 Estructura y función del antígeno B del parásito

Echinococcus granulosus. Responsable Dra. Ana María Ferreira del Laboratorio de Inmunología, Instituto de Química Biológica.

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

#### Funcionario/Empleado (06/2011 - 06/2011)

Ayudante ,20 horas semanales

Llamado 056/2011. Cargo docente para el dictado de clases prácticas del curso Biología Celular, Instituto de Biología, Departamento de Biología Celular y Molecular, sección Biología Celular.

Cargo renunciado por acumulación de horas.

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

#### Funcionario/Empleado (02/2010 - 03/2011)

Ayudante ,10 horas semanales

Cargo por Proyecto CSIC C831-102 "Caracterización de la expresión y funciones de MRP

(MARCKS related protein) en el desarrollo del sistema nervioso". Responsables Dra. Cristina Arruti y Dr. Flavio Zolessi del Laboratorio de Cultivo de Tejidos, Sección Biología Celular, Departamento de Biología celular y Molecular - Facultad de Ciencias.

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

#### Estructura y actividades inmunológicas del Antígeno B (06/2011 - a la fecha)

El parásito *Echinococcus granulosus* es capaz de establecerse, crecer y perdurar en su hospedero vertebrado por largos períodos de tiempo, lo cual demuestra su enorme capacidad para controlar los mecanismos de defensa montados por su hospedero. Esto convierte a *E. granulosus* en un excelente modelo para aprender acerca de cómo funcionan los mecanismos que apagan la respuesta inmune, particularmente la inflamación, y lo hacen en forma sostenida. El grupo denominado "Inmunidad Innata" del Laboratorio de Inmunología (Facultad de Ciencias/Química), del cual formo parte, se ha abocado al estudio de estos mecanismos desplegados por *E. granulosus*. En particular, nuestro grupo lleva varios años trabajando para comprender alguno de estos mecanismos regulatorios, en base al estudio de una lipoproteína parasitaria que ha mostrado actividades inmunorreguladoras. Esta lipoproteína se conoce como antígeno B (EgAgB) y pertenece a una familia de proteínas de unión a ligandos hidrofóbicos específicas de cestodos (HLBP) cuya función aún no se ha esclarecido. Pensamos que se trata de una lipoproteína clave para el transporte de lípidos esenciales del hospedero al parásito con capacidad de regular la respuesta inmune montada por el hospedero. La existencia de una comunicación bi-direccional entre metabolismo e inmunidad podría explicar que el EgAgB cumpla estas dos funciones en forma simultánea. Hasta el momento hemos logrado caracterizar las fracciones proteica y lipídica que componen a la partícula de EgAgB nativa así como describir ciertas características asociadas a sus posibles funciones. Actualmente estamos trabajando en caracterizar la función metabólica e inmunorreguladora de la lipoproteína nativa y el presente proyecto será de gran ayuda para lograrlo. Conocer la estructura y los mecanismos que utilizan componentes con capacidad de modular la inflamación es de gran valor para el diseño de nuevas drogas que permitan reproducir estos efectos en situaciones patológicas asociadas a la pérdida de control de la inflamación.

Fundamental

30 horas semanales

Facultad de Ciencias, Laboratorio de Inmunología, Instituto de Química Biológica, Integrante del equipo

Equipo: Ana Maite FOLLE LOPEZ, FERREIRA, AM, SILVA-ÁLVAREZ, V, LAGOS S

Palabras clave: Antígeno B Lipoproteína *Echinococcus granulosus* Composición proteica y lipídica

Función inmunorreguladora Sistema inmune innato

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

#### Caracterización subcelular de MARCKS durante el cierre del tubo neural en embriones de pollo (04/2010 - 04/2011)

Fundamental

20 horas semanales

Facultad de Ciencias, Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Sección Biología Celular, Integrante del equipo

Equipo: FOLLE, AM, ZOLESSI, FR, C, ARRUTI, APARICIO G

Palabras clave: Neurulación Cloruro de litio MARCKS PKC

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

### PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

#### Moléculas y mecanismos inmunorreguladores del parásito *Echinococcus granulosus* (04/2015 - a la fecha)

Este proyecto nuclea varias líneas de investigación del Grupo CSIC Inmunidad Innata, dentro de las cuales se incluye el trabajo que estoy realizando en el marco de mis estudios de posgrado, asociado al análisis del posible papel del Antígeno B en la adaptación de *E. granulosus* a su hospedero, particularmente a través de su interacción con células mieloides.

30 horas semanales

Facultad de Ciencias, Laboratorio de Inmunología, Instituto de Química Biológica  
Investigación

Integrante del Equipo

En Marcha

Financiación:

Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: Ana María FERREIRA VAZQUEZ (Responsable), Alvaro Juan DÍAZ YACOBASSO (Responsable)

Palabras clave: Echinococcus granulosus Adaptación del parásito a su hospedero Sistema Inmune Innato

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

#### **Elucidación de la estructura y función del Antígeno B de Echinococcus granulosus (06/2011 - 03/2013)**

Este proyecto buscó avanzar en la caracterización de la composición proteica y lipídica del Antígeno B de E. granulosus, así como también en el análisis de su interacción con monocitos y macrófagos humanos

38 horas semanales

Facultad de Ciencias , Laboratorio de Inmunología, Instituto de Química Biológica

Investigación

Integrante del Equipo

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Maestría/Magister:1

Financiación:

Comisión Sectorial de Investigación Científica - UDeLaR, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: Ana María FERREIRA VAZQUEZ (Responsable)

Palabras clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Caracterización proteica Caracterización lipídica

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Inmunología parasitaria

#### **Efectos del cloruro de litio sobre la localización subcelular de MARCKS durante el cierre del tubo neural en embriones de pollo (04/2010 - 12/2011)**

20 horas semanales

Facultad de Ciencias , Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Sección Biología Celular

Investigación

Integrante del Equipo

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Pregrado:1

Equipo:

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

### **DOCENCIA**

#### **Licenciatura en Ciencias Biológicas (10/2016 - 12/2016)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Introducción a la Inmunología, 100 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

#### **Licenciatura en Ciencias Biológicas (10/2015 - 12/2015)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Introducción a la Inmunología, 100 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

#### **Licenciatura en Ciencias Biológicas (10/2013 - 12/2013)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Introducción a la Inmunología (Facultad de Ciencias), 100 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

**Licenciatura en Ciencias Biológicas (03/2011 - 04/2011)**

Maestría

Asistente

Asignaturas:

Curso internacional de posgrado 2011 Ricardo Miledi Neuroscience Trainig Program, 30 horas, Teórico-Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

**Licenciatura en Ciencias Biológicas (08/2010 - 11/2010)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Biología del Desarrollo, 60 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo /

**Licenciatura en Ciencias Biológicas (03/2010 - 07/2010)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Biología Celular, 50 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Biología Celular

**Licenciatura en Ciencias Biológicas (03/2009 - 07/2009)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Biología Celular, 50 horas, Práctico

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Biología Celular

**SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PÚBLICO - UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA - URUGUAY**

Comisión Académica de Posgrado

**VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

**Becario (04/2016 - a la fecha)**

Docotrado ,30 horas semanales

Beca de Doctorado otorgada por 36 meses

Escalafón: No Docente

**Becario (07/2015 - 03/2016)**

Finalización de Maestría ,30 horas semanales

Beca de finalización de maestría otorgada por 9 meses

Escalafón: No Docente

**SECTOR GOBIERNO/PÚBLICO - AGENCIA NACIONAL DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN - URUGUAY**

Agencia Nacional de Investigación e Innovación

**VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

**Becario (04/2013 - 06/2015)**



,30 horas semanales

Esta beca de maestría se extendió por 3 meses más de los 24 meses previstos por licencia maternal (marzo a mayo de 2015)

## **SECTOR EDUCACIÓN SUPERIOR/PÚBLICO - UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA - URUGUAY**

### Facultad de Química - UDeLaR

#### **VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

##### **Funcionario/Empleado (08/2013 - 09/2014)**

Ayudante ,25 horas semanales

Llamado N° 179/13 - Ayudante de la Cátedra de Inmunología - DEPPIO (Esc. G, Gdos. 1, 25 hs. sem.). Dictado de clases prácticas de los cursos "Introducción a la Inmunología" de Facultad de Ciencias (Octubre y Noviembre de 2013) e "Inmunología II" de Facultad de Química (Mayo y Junio de 2014).

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

#### **ACTIVIDADES**

##### **DOCENCIA**

###### **Química Farmacéutica (03/2018 - a la fecha)**

Grado

Responsable

Asignaturas:

Inmunología II, 100 horas, Práctico

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

###### **Química Farmacéutica (03/2017 - 05/2017)**

Grado

Responsable

Asignaturas:

Inmunología II, 100 horas, Práctico

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

###### **Químico Farmacéutico (03/2014 - 05/2014)**

Grado

Asistente

Asignaturas:

Inmunología II, 100 horas, Práctico

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

##### **CARGA HORARIA**

Carga horaria de docencia: 20 horas

Carga horaria de investigación: 30 horas

Carga horaria de formación RRHH: Sin horas

Carga horaria de extensión: Sin horas

Carga horaria de gestión: Sin horas

#### **Producción científica/tecnológica**

En junio de 2011 comencé a trabajar como ayudante en el proyecto CSIC I+D "Estructura y función del antígeno B del parásito *Echinococcus granulosus*", dirigido por la Dra. Ana María Ferreira del Laboratorio de Inmunología de la Facultad de Ciencias. Este proyecto buscó avanzar en la caracterización de uno de los antígenos más relevantes del parásito *Echinococcus granulosus*, el antígeno B (AgB). Se trata de una compleja lipoproteína capaz de alcanzar la interfaz hospedero-parásito y con posible función inmunorreguladora y participación en el metabolismo lipídico del

parásito. Dicho proyecto fue finalizado en marzo de 2013 con resultados alentadores mayormente obtenidos con mi participación. En este tema decidí centrar mis estudios de posgrado; actualmente me encuentro realizando el Doctorado en Ciencias Biológicas (con pasaje de maestría a doctorado) bajo la dirección de la Dra. Ana Ferreira y la co-dirección del Dr. Carlos Batthyány. Mi proyecto busca ahondar en la caracterización de las propiedades bioquímicas y biológicas del AgB. Forma parte de un proyecto CSIC Grupos sobre el parásito *Echinococcus granulosus* que se encuentra en ejecución y cuento con una beca de la Comisión Académica de Posgrado que financia mi participación. Los resultados que he obtenido hasta el momento han permitido la publicación de dos trabajos científicos como primer autora: "Characterisation of Antigen B protein species present in the hydatid cyst fluid of *Echinococcus canadensis* G7 genotype" en la revista arbitrada PLoS NTD y "Echinococcus granulosus Antigen B binds to monocytes and macrophages: contribution of the protein and phospholipid moieties" (como primer autora compartida en calidad de igualdad) en la revista arbitrada Parasites and Vectors. Recientemente he participado en la publicación de un nuevo artículo denominado "Antigen B from *Echinococcus granulosus* is a novel ligand for C-reactive protein" en la revista arbitrada Parasite Immunology. Asimismo cuento con una revisión sobre el AgB titulada "Echinococcus granulosus antigen B: A Hydrophobic ligand binding protein at the Host-parasite interface" publicada a principios de 2015 por nuestro grupo de investigación. Habiendo avanzado exitosamente con los primeros objetivos de mi doctorado busco ahora profundizar en las propiedades biológicas del AgB sobre las células de la inmunidad innata, buscando comprender si esta lipoproteína es capaz de inducir fenotipos reguladores sobre las mismas que contribuyan a explicar la notable adaptación que exhibe el parásito en su hospedero. Dentro de este tema me encuentro desarrollando un proyecto CSIC Iniciación del cual soy responsable. Desde mediados de 2016 a comienzos de 2018 fui co-tutora del trabajo de finalización de carrera de la Licenciatura en Bioquímica de la estudiante Sofia Lagos, que buscó evaluar el efecto modulador del AgB sobre macrófagos humanos.

Desde el año 2013 hasta el momento he participado como ayudante en la preparación y el dictado de las clases prácticas de los cursos de "Inmunología" (Facultad de Ciencias) e "Inmunología II" (Facultad de Química). Asimismo he participado en la toma de exámenes orales en diversas oportunidades.

## Producción bibliográfica

### ARTÍCULOS PUBLICADOS

#### ARBITRADOS

##### **Antigen B from *Echinococcus granulosus* is a novel ligand for C-reactive protein (Completo, 2018)**

FOLLE, AM, Silva-Álvarez, V, Lagos, S, Dee, VM, FERREIRA, A.M.

Parasite Immunology, 2018

Palabras clave: *Echinococcus granulosus* Antigen B c-reactive protein Immunomodulation

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Otros Tópicos Biológicos / Inmunología

Medio de divulgación: Internet

ISSN: 01419838

DOI: [10.1111/pim.12575](https://doi.org/10.1111/pim.12575)

Antigen B (EgAgB) is a phosphatidylcholine (PC)-rich lipoprotein of *Echinococcus granulosus* s.l. larva, potentially capable of modulating the activation of various myeloid cells, including macrophages. Since C-reactive protein (CRP) can act as an innate receptor with ability to bind the phosphocholine moiety of PC in lipoproteins, we investigated whether EgAgB and CRP could interact during cystic echinococcosis infection (CE), and how CRP binding could affect the modulation activities exerted by EgAgB on macrophages. To that end, we firstly investigated the occurrence of CRP induction during human CE. We found that 61% of CE patients, but none of healthy donors, exhibited serum CRP levels higher than 10 mg/mL, suggesting that CRP can be induced during the chronic phase of CE. Furthermore, human CRP was capable of binding specifically to EgAgB with high affinity ( $0.6 \pm 0.1$  nM); this binding was Ca<sup>2+</sup>-dependent and involved the phosphocholine moiety of PC, but not EgAgB8/1, EgAgB8/2 or EgAgB8/3 apolipoproteins. Finally, CRP presence altered the modulation exerted by EgAgB on the cytokine response of LPS-activated macrophages. Overall, our results suggest that CRP presence during CE may contribute to a complex scenario of interactions between EgAgB and myeloid cells, influencing the cytokine response induced during macrophage activation.

Scopus® WEB OF SCIENCE™

##### **Characterisation of Antigen B Protein Species Present in the Hydatid Cyst Fluid of *Echinococcus canadensis* G7 Genotype (Completo, 2017)**

FOLLE, AM, Kitano, ES., LIMA, A., Gil, M., Cucher, M., Mourglia-Ettlin, G., Iwai, LK., Rosenzvit, M., Batthyány, C., FERREIRA, A.M.

PLoS Neglected Tropical Diseases, 2017

Palabras clave: Antigen B Echinococcus canadensis Proteomic characterisation G7 Genotype Hydatid cyst fluid

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología Parasitaria

Medio de divulgación: Internet

ISSN: 19352735

DOI: [10.1371/journal.pntd.0005250](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005250)

The larva of cestodes belonging to the *Echinococcus granulosus sensu lato* (s.l.) complex causes cystic echinococcosis (CE). It is a globally distributed zoonosis with significant economic and public health impact. The most immunogenic and specific *Echinococcus*-genus antigen for human CE diagnosis is antigen B (AgB), an abundant lipoprotein of the hydatid cyst fluid (HF). The AgB protein moiety (apolipoprotein) is encoded by five genes (AgB1-AgB5), which generate mature 8 kDa proteins (AgB8/1-AgB8/5). These genes seem to be differentially expressed among *Echinococcus* species. Since AgB immunogenicity lies on its protein moiety, differences in AgB expression within *E. granulosus* s.l. complex might have diagnostic and epidemiological relevance for discriminating the contribution of distinct species to human CE. Interestingly, AgB2 was proposed as a pseudogene in *E. canadensis*, which is the second most common cause of human CE, but proteomic studies for verifying it have not been performed yet. Herein, we analysed the protein and lipid composition of AgB obtained from fertile HF of swine origin (*E. canadensis* G7 genotype). AgB apolipoproteins were identified and quantified using mass spectrometry tools. Results showed that AgB8/1 was the major protein component, representing 71% of total AgB apolipoproteins, followed by AgB8/4 (15.5%), AgB8/3 (13.2%) and AgB8/5 (0.3%). AgB8/2 was not detected. As a methodological control, a parallel analysis detected all AgB apolipoproteins in bovine fertile HF (G1/3/5 genotypes). Overall, *E. canadensis* AgB comprised mostly AgB8/1 together with a heterogeneous mixture of lipids, and AgB8/2 was not detected despite using high sensitivity proteomic techniques. This endorses genomic data supporting that AgB2 behaves as a pseudogene in G7 genotype. Since recombinant AgB8/2 has been found to be diagnostically valuable for human CE, our findings indicate that its use as antigen in immunoassays could contribute to false negative results in areas where *E. canadensis* circulates. Furthermore, the presence of anti-AgB8/2 antibodies in serum may represent a useful parameter to rule out *E. canadensis* infection when human CE is diagnosed.

WEB OF SCIENCE™

#### ***Echinococcus granulosus* Antigen B binds to monocytes and macrophages modulating cell response to inflammation (Completo, 2016)**

VALERIA SILVA, FOLLE, AM, RAMOS, AL., KITANO, ES, IWAI, LK, CORRALIZA, I, CÓRSICO, B, FERREIRA, A.M.

Parasites and Vectors, 2016

Palabras clave: Antigen B Cell binding Lipoproteins Proteomics Modulation of inflammation

Medio de divulgación: Internet

ISSN: 17563305

DOI: [10.1186/s13071-016-1350-7](https://doi.org/10.1186/s13071-016-1350-7)

Valeria Silva-Álvarez y Ana Maite Folle son co-autoras, contribuyeron por igual a este trabajo. Antigen B (EgAgB) is an abundant lipoprotein released by the larva of the cestode *Echinococcus granulosus* into the host tissues. Its protein moiety belongs to the cestode-specific family known as hydrophobic ligand binding protein (HLBP), and is encoded by five gene subfamilies (EgAgB8/1-EgAgB8/5). The functions of EgAgB in parasite biology remain unclear. It may play a role in the parasite's lipid metabolism since it carries host lipids that *E. granulosus* is unable to synthesise. On the other hand, there is evidence supporting immuno-modulating activities in EgAgB, particularly on innate immune cells. Both hypothetical functions might involve EgAgB interactions with monocytes and macrophages, which have not been formally analysed yet. METHODS: EgAgB binding to monocytes and macrophages was studied by flow cytometry using inflammation-recruited peritoneal cells and the THP-1 cell line. Involvement of the protein and phospholipid moieties in EgAgB binding to cells was analysed employing lipid-free recombinant EgAgB subunits and phospholipase D treated-EgAgB (lacking the polar head of phospholipids). Competition binding assays with plasma lipoproteins and ligands for lipoprotein receptors were performed to gain information about the putative EgAgB receptor(s) in these cells. Arginase-I induction and PMA/LPS-triggered IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-10 secretion were examined to investigate the outcome of EgAgB binding on macrophage response. RESULTS: Monocytes and macrophages bound native EgAgB specifically; this binding was also found with lipid-free rEgAgB8/1 and rEgAgB8/3, but not rEgAgB8/2 subunits. EgAgB phospholipase D-treatment, but not the competition with phospholipid vesicles, caused a strong inhibition of EgAgB binding activity, suggesting an indirect contribution of phospholipids to EgAgB-cell interaction. Furthermore, competition binding assays indicated that this interaction may involve receptors with affinity for plasma lipoproteins. At

functional level, the exposure of macrophages to EgAgB induced a very modest arginase-I response and inhibited PMA/LPS-mediated IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  secretion in an IL-10-independent manner.  
CONCLUSION: EgAgB and, particularly its predominant EgAgB8/1 apolipoprotein, are potential ligands for monocyte and macrophage receptors. These receptors may also be involved in plasma lipoprotein recognition and induce an anti-inflammatory phenotype in macrophages upon recognition of EgAgB.

Scopus® WEB OF SCIENCE™

#### **Echinococcus granulosus antigen B: A Hydrophobic ligand binding protein at the Host-parasite interface (Reseña, 2014)**

VALERIA SILVA, FOLLE, AM, RAMOS, AL., ZAMARREÑO, F, COSTABEL, MD, GARCÍA-ZEPEDA, E, SALINAS G, CÓRSICO, B, FERREIRA, A.M.

Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 2014

Palabras clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Proteína de unión a ligandos hidrofóbicos (HLBP) Lipoproteína Transportador de lípidos esenciales

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Parasitología

Medio de divulgación: Internet

Escrito por invitación

ISSN: 09523278

DOI: [10.1016/j.plefa.2014.09.008](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.09.008)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0952327814001525>

Lipids are mainly solubilized by various families of lipid binding proteins which participate in their transport between tissues as well as cell compartments. Among these families, Hydrophobic Ligand Binding Proteins (HLBPs) deserve special consideration since they comprise intracellular and extracellular members, are able to bind a variety of fatty acids, retinoids and some sterols, and are present exclusively in cestodes. Since these parasites have lost catabolic and biosynthetic pathways for fatty acids and cholesterol, HLBPs are likely relevant for lipid uptake and transportation between parasite and host cells. Echinococcus granulosus antigen B (EgAgB) is a lipoprotein belonging to the HLBP family, which is very abundant in the larval stage of this parasite. Herein, we review the literature on EgAgB composition, structural organization and biological properties, and propose an integrated scenario in which this parasite HLBP contributes to adaptation to mammalian hosts by meeting both metabolic and immunomodulatory parasite demands.

Scopus® WEB OF SCIENCE™

## Formación de RRHH

### TUTORÍAS CONCLUIDAS

#### GRADO

##### **Estudio de la capacidad del Antígeno B del parásito Echinococcus granulosus de modular la expresión de citoquinas en macrófagos (2016)**

Tesis/Monografía de grado

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Sofía Lagos

Medio de divulgación: Papel

País/Idioma: Uruguay, Español

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Interfaz hospedero-parásito

Inmunomodulación Macrófagos humanos

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

La estudiante Sofía Lagos obtuvo su título de Licenciada en Bioquímica en Febrero de 2018

#### OTRAS

##### **Búsqueda de actividad lipasa en la larva de Echinococcus granulosus (2016)**

Otras tutorías/orientaciones

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Ciencias - UDeLaR, Uruguay

Tipo de orientación: Cotutor en pie de igualdad

Nombre del orientado: Paula Giacoy

Medio de divulgación: Papel  
País/Idioma: Uruguay, Español  
Palabras Clave: Echinococcus granulosus Líquido hidático Actividad lipasa  
Áreas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria  
Co-tutoría del programa acercando distancias, organizado y financiado por PEDECIBA y ANEP.

## Otros datos relevantes

### PREMIOS, HONORES Y TÍTULOS

#### Mejor póster de la sesión (2014)

(Nacional)

Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB)

El antígeno B de Echinococcus granulosus: una proteína de unión a lípidos en la interfaz hospederoparásito AM. Folle, V. Silva, L.K. Iwai, E. Kitano, F. Zamarreño, M. Costabel, C. Batthyány, B. Córscico, y A.M. Ferreira XV Jornada de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (Argentino Hotel de Piriápolis - Maldonado, Uruguay - 5 al 7 de setiembre de 2014)

#### Mejor póster de la sesión (2012)

(Internacional)

Molecular and Cellular Biology of Helminth Parasites VII

Characterisation of the native lipid moiety of Echinococcus granulosus antigen B G. Obal, A.L. Ramos, V. Silva, M. Folle; A. Lima; C. Batthyány, M.I. Bessio, F. Ferreira, G. Salinas, A.M Ferreira Molecular and Cellular Biology of Helminth Parasites VII (Hydra, Grecia - 2 al 7 de setiembre de 2012)

### PRESENTACIONES EN EVENTOS

#### Latitud Ciencias (2018)

Otra

Actividad de extensión abierta al público realizada en la Intendencia Municipal de Montevideo. Circuito didáctico sobre el parásito Echinococcus granulosus, agente causante de la Hidatidosis. Uruguay

Tipo de participación: Otros

Nombre de la institución promotora: Facultad de Ciencias

#### Congreso Nacional de Biociencias (2017)

Congreso

Estudio de la capacidad del Antígeno B de modular la expresión de citoquinas en macrófagos

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 30

Nombre de la institución promotora: Sociedad Uruguaya de Biociencias (SUB)

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Macrófagos Inmunorregulación

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Inmunología parasitaria

Estudio de la capacidad del Antígeno B de modular la expresión de citoquinas en macrófagos Lagos, Sofía<sup>1</sup>; Folle, Maite<sup>1</sup>; Silva, Valeria<sup>1</sup>; Fló, Martín<sup>2</sup>; Carrión, Federico<sup>2</sup>; Pritsch, Otto<sup>2</sup>; Ferreira, Ana María El antígeno B (EgAgB) es la principal lipoproteína (~230 kDa) producida por la larva (hidátide) del parásito Echinococcus granulosus s.l.. Sus apolipoproteínas están codificadas por una familia multigénica y polimórfica perteneciente a una familia de proteínas exclusiva de cestodos con capacidad de unir ligandos hidrofóbicos. En el hospederero, la hidátide induce una respuesta inmune tipo Th2 modificada, caracterizada por un fuerte componente regulador. Diversos trabajos sugieren que el EgAgB modula la inflamación asociada a la activación de células innatas y contribuye a inducir un perfil tipo Th2. Sin embargo, en dichos trabajos se utilizaron preparaciones que no son representativas del EgAgB en su estado nativo. Para estudiar el efecto del EgAgB nativo sobre las células innatas se purificaron las partículas lipoproteicas a partir de líquido hidático siguiendo protocolos previamente optimizados. La caracterización de estas partículas mediante SDS-PAGE y DLS mostró que constituyen una población homogénea. Se estudió luego el efecto del EgAgB sobre macrófagos, estimulando macrófagos humanos THP-1 con varios agonistas de PRR, en presencia o ausencia de EgAgB, y analizando la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-6 por ELISA. El EgAgB nativo fue capaz

de inhibir la secreción de ambas citoquinas pro-inflamatorias inducida por LPS y zymosán, pero no mostró efectos sobre la secreción inducida por mananos, Pam3 y Polil:C, sugiriendo diferencias en su capacidad de influenciar vías de activación mediadas por diferentes PRRs. Por otro lado, en estos ensayos el EgAgB nativo indujo per se secreción de IL-1 $\beta$  e IL-6 de forma dosis-dependiente, pero no se ha podido discriminar si esto representa un efecto intrínseco del EgAgB o deriva de pirógenos (contaminantes derivados de la purificación y difíciles de eliminar dadas la propiedades bioquímicas del EgAgB). Para responder esta pregunta se está trabajando actualmente en la expresión recombinante de las apolipoproteínas del EgAgB en células de insecto.

#### **Seminarios del Departamento de Biociencias de Facultad de Química (2016)**

Seminario

Divulgación del trabajo de posgrado titulado ?Caracterización estructural y funcional del antígeno B del parásito Echinococcus granulosus?

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Nombre de la institución promotora: Departamento de Biociencias de Facultad de Química - DEP BIO

#### **XLI Congress of the Brazilian Society of Immunology 2016 (2016)**

Congreso

Functional characterization of Echinococcus granulosus Antigen B

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Carga horaria: 45

Nombre de la institución promotora: Sociedad Brasileira de Inmunología

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antigen B Lipoprotein Functional characterization Macrophages

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología Celular, Microbiología / Inmunología parasitaria

FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF Echinococcus granulosus ANTIGEN B Specialty: IMMUNOLOGY OF INFECTION AND PARASITIC DISEASES (ID) Authors: MARÍA VALERIA SILVA-ÁLVAREZ; ANA MAITE FOLLE; SOFIA LAGOS; ANA LÍA RAMOS and ANA MARÍA FERREIRA Introduction The establishment and persistence of the larval stage of the parasite Echinococcus granulosus within host viscera is associated with control of host inflammation. One of the most abundant larvasecreted products that has been suggested as an immune modulator is the lipoprotein Antigen B (EgAgB). Although its function has not been completely elucidated, evidence exists that EgAgB influences the activation and/or differentiation of innate immune cells. Our aim is to further understand the molecular bases associated with these effects. EgAgB protein moiety belong to a novel, cestodespecific family that comprises different isoforms named EgAgB8/1-EgAgB8/5. In addition, native EgAgB particles includes many classes of lipids, such as sterol esters, fatty acids triglycerides and phospholipids. The lipid:protein ratio of EgAgB is highly variable, resulting in a population of particles very heterogeneous in size. It suggests that EgAgB requires adopting a very well organized structure to accommodate different amounts of lipids in a single particle, sharing similarities with lipoproteins found in invertebrate hemolymph or vertebrate plasma. In previous studies we demonstrated that EgAgB is able to specifically bind monocytes and macrophages principally employing apolipoproteins EgAgB8/1 and EgAgB8/3. In this work, we evaluated the effects of EgAgB on macrophage activation. Methods and Results We obtained EgAgB particles with different amount of lipids employing methods based on immunopurification or density gradient ultracentrifugation. We then evaluated by ELISA IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$  and IL10 in the supernatant of macrophages stimulated with TLR agonists in presence of EgAgB particles. We found that EgAgB with different lipidprotein proportions have differential effects on macrophages, altering their cytokine production. Conclusion Overall, our results suggest that EgAgB is recognized by macrophages and that its effects on these cells may depend on the lipid content of the particle. It suggests that binding of EgAgB particles to different cell receptors could trigger distinct signaling pathways, or alternatively, that EgAgB could use these receptors to delivery parasitemodified lipids with different properties. This work was supported by a national grant from the Comisión Sectorial de Investigación Científica (Programa I+D Grupos 2014) and by national fellowships from Agencia Nacional de Investigación e Innovación and Comisión Académica de Posgrado.

#### **XXVII Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Protozoología (2015)**

Encuentro

El antígeno B de Echinococcus granulosus: una proteína de unión a lípidos en la interfaz hospedero-parásito

Argentina

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 25

Nombre de la institución promotora: Sociedad Argentina de Patozoología

Palabras Clave: Lipoproteínas Echinococcus granulosus Antígeno B Espectrometría de masa Unión a células HLBP

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

Resumen (también presentado en formato poster) El antígeno B (AgB) es una lipoproteína abundante del parásito Echinococcus granulosus. Se acumula como producto de excreción/secreción en el líquido hidático (LH) y logra alcanzar el exterior de la larva (hidátide). Su fracción proteica pertenece a una nueva familia de proteínas de unión a ligandos hidrofóbicos (HLBP) y agrupa al menos 5 genes que generan productos polimórficos de 8 kDa (apolipoproteínas, AgB8/1-5). La fracción hidrofóbica compone el 50% de la partícula e incluye una amplia variedad de lípidos neutros y polares, muchos de los cuales el parásito es incapaz de sintetizar dado su restringido metabolismo lipídico. Esto sugiere que el AgB podría ser clave en la solubilización y el transporte de lípidos esenciales, tomados del hospedero, para satisfacer las demandas anabólicas del parásito. Como la especificidad de unión de los ligandos hidrofóbicos recae en el componente proteico, resultó de interés identificar cuales apolipoproteínas componen el AgB del LH de hidátides fértiles y no fértiles y de protoscólex. En todas ellas el AgB8/1 fue la principal apolipoproteína (95% de abundancia relativa por LC-MS/MS). Se identificaron AgB8/2, 3 y 4 en todas las muestras mientras que AgB8/5 sólo en LH de hidátides fértiles. Dada la necesidad de E. granulosus de adquirir lípidos esenciales, las células en la interfaz hospedero-parásito representan un blanco de interés para el AgB. Recientemente describimos la capacidad del AgB nativo de unirse específicamente a monocitos y macrófagos. Como la mayoría de las hidátides tienen localización hepática, estudiamos si el AgB puede interactuar con hepatocitos, utilizando citometría de flujo. El AgB nativo se unió a hepatocitos HepG2 con saturación a altas concentraciones e inhibición con AgB frío. Los resultados hacen relevante el análisis de los efectos desencadenados sobre el hepatocito a partir de la unión del AgB, tanto a nivel del metabolismo como de la síntesis de moléculas asociadas a las funciones de defensa.

**XXIX Jornadas Nacionales de Hidatidosis. XXXVII Jornadas Internacionales de Hidatidología. I Reunión de Echinococcosis Neotropical del Cono Sur Y Panamazonia (2014)**

Congreso

Proteínas que unen lípidos de Echinococcus spp

Argentina

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 30

Nombre de la institución promotora: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS)

Pórfido JL, Silva V, Folle M, Brehm K, Ferreira AM, Rosenzvit M, Córscico B (expositor oral).

Proteínas que unen lípidos de Echinococcus spp. XXIX Jornadas Nacionales de Hidatidosis. XXXVII Jornadas Internacionales de Hidatidología. I Reunión de Echinococcosis Neotropical del Cono Sur Y Panamazonia. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán. Buenos Aires, Argentina. 8-10 Octubre 2014.

**XV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias (2014)**

Encuentro

El antígeno B de Echinococcus granulosus: una proteína de unión a lípidos en la interfaz hospedero-parásito

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antígeno B Lipoproteína Unión a células Receptores celulares

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

PREMIO A MEJOR POSTER DE LAS JORNADAS Folle M, Silva V, Iwai L, Kitano E, Zamarreño F, Costabel M, Batthyány C, Córscico B, Ferreira AM El antígeno B (EgAgB) es una lipoproteína abundante en el metacestodo de Echinococcus granulosus. A nivel proteico está formado por subunidades pertenecientes a cinco subfamilias (EgAgB8/1-EgAgB8/5) con expresión diferencial en distintas estructuras del metacestodo. Su componente lipídico comprende una amplia variedad de lípidos, muchos de los cuales no pueden ser sintetizados por el parásito. Esto sugirió la participación del EgAgB en la adquisición de lípidos esenciales del hospedero, lo que podría involucrar su interacción con distintos blancos moleculares, incluyendo células presentes en el entorno del metacestodo. En este trabajo encontramos que el EgAgB nativo y las subunidades

EgAgB8/1 y EgAgB8/3 deslipidizadas se unen a monocitos/macrófagos. Determinamos que la fosfatidilcolina del EgAgB nativo participa en esta interacción, ya que el tratamiento con fosfolipasa D disminuye un 80% su capacidad de unión. No obstante, la unión del EgAgB a monocitos preincubados con vesículas de fosfatidilcolina fue inhibida sólo un 10%, sugiriendo que este fosfolípido participaría principalmente modificando la exposición de las subunidades proteicas en el EgAgB nativo. El modelado molecular de las subunidades de EgAgB sugiere que presentan motivos moleculares capaces de ser reconocidos por receptores de lipoproteínas plasmáticas. Realizamos ensayos de competencia utilizando ligandos de estos receptores y ensayos de unión empleando macrófagos de ratones deficientes en el receptor de LDL. Los resultados obtenidos indicarían que el EgAgB no emplea receptores compartidos con lipoproteínas plasmáticas. Otras estrategias experimentales serán necesarias para la identificación del receptor así como para elucidar el papel del EgAgB en el metabolismo lipídico de *E. granulosus*.

#### 8th International Conference on Lipid binding proteins (2013)

Congreso

Echinococcus granulosus antigen B: a novel anti-inflammatory lipoprotein at the host-parasite interface

Argentina

Tipo de participación: Expositor oral

Nombre de la institución promotora: International Conference on Lipid binding proteins

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antigen B Lipoprotein Cestodes Parasite-host interaction

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

Silva V, Folle M, Ramos AL, Obal G, Lima A, Gil M, Batthyany C, González G, Salinas G, Córscico B, Ferreira AM (oral expositor) Antigen B (EgAgB) is an abundant lipoprotein produced by the larval stage (hydatid) of the cestode parasite Echinococcus granulosus and present at the host-parasite interface. Cestodes have a very restricted lipid metabolism; they are unable to synthesize fatty acids, phospholipids and sterols de novo. Thus, EgAgB may have a relevant function for parasite biology. This work summarises recent advances on the structure and function of EgAgB. It comprises a population of particles heterogeneous in size, with an average molecular mass of 229 kDa. EgAgB apolipoprotein components have been well characterised; they share homology with a group of hydrophobic ligand binding proteins, present exclusively in cestode organisms, and consist of different 8-kDa isoforms encoded by a polymorphic multigene family comprising five subfamilies (EgAgB1 to EgAgB5). The most abundant isoforms in fertile hydatids of G1 and G7 Echinococcus strains are EgAgB1 and EgAgB4, which are mainly synthesised by the germinal layer and protoscoleces, respectively. Analysis of the ability of delipidated recombinant EgAgB apolipoproteins to bind lipids in vitro showed that they bind a variety of fatty acids. Moreover, characterisation of the lipid ligands bound to EgAgB in vivo revealed that they constituted 40-50% of EgAgB total mass and consist of a variety of neutral (mainly triacylglycerides, sterols and sterol esters) and polar (mainly phosphatidylcholine) lipids. 16:0, 18:0 and 18:1(n-9) are the most abundant fatty acids in EgAgB. Interestingly, EgAgB can be utilised as a substrate for a novel lipoprotein lipase activity detected in the hydatid fluid, which strongly suggests that it may act as a source of fatty acids for the metacestode. In vitro EgAgB binds to monocyte and macrophages; protein as well as phosphatidylcholine moieties contribute to this interaction. Competition-binding assays suggest that EgAgB and LDL share a cell receptor on monocyte/macrophages. EgAgB signalling on these cells triggers anti-inflammatory pathways associated with downregulation of LPS-induced NF- $\kappa$ B activation/translocation and cytokine secretion. Overall, this scenario suggests that EgAgB plays a role in the uptake and transportation of essential lipids across parasite structures and that EgAgB interaction with host innate immune cells may trigger anti-inflammatory signalling pathways contributing to immunomodulation of host defenses.

#### 8th International Conference on Lipid binding proteins (2013)

Congreso

Structural and functional characterization of Echinococcus granulosus antigen B

Argentina

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: International Conference on Lipid binding proteins

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antigen B Lipoprotein Protein and lipid composition Cell interactions Cellular receptors

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

M. Folle, V. Silva, A. Lima, M. Gil, A.L. Ramos, B. Córscico, C. Batthyány y A.M. Ferreira Antigen B (EgAgB) is an abundant lipoprotein present in the larval stage of the parasite Echinococcus granulosus, which has been mostly characterized in terms of its diagnostic value. Its protein moiety -apolipoproteins- belong to the cestode-specific hydrophobic ligand binding protein family (HLBP).



They are encoded by a polymorphic family of genes grouped in 5 subfamilies EgAgB8/1 to EgAgB8/5; however, their lipid binding properties, distribution and frequency in different parasite strains is poorly known. We studied the composition (apolipoproteins and lipids) of EgAgB present in different larval tissues, analyzing putative differences between parasite strains. EgAgB8/1 and EgAgB8/4 were the most abundant apolipoproteins present in G1 and G7 strains. EgAgB8/2 was absent in G7 supporting the concept that it is a pseudogene in this strain. Interestingly, EgAgB apolipoprotein composition depended on hydatid fertility; EgAgB8/2 and EgAgB8/4 were mostly present in fertile hydatids while EgAgB8/1 was found in both fertile and infertile ones. In addition, EgAgB contained a wide variety of phospholipids and neutral lipids, including fatty acids and cholesterol; no differences in lipid classes were observed between fertile/infertile hydatids or parasite strains. Since cestodes are unable to synthesize fatty acids and sterols de novo, EgAgB may be essential for lipid acquisition and transport from host tissues to hydatid structures. Lipid acquisition may involve EgAgB interactions with host cells because it binds to monocytes and macrophages. This binding was partially inhibited by LDL, implying that EgAgB and LDL could share a cell receptor. Furthermore, EgAgB can be used as a substrate for a novel lipoprotein lipase activity detected in hydatids; this indicates that hydrolysis of TAGs contained in EgAgB may deliver fatty acids into hydatid structures to be used for anabolic purposes. Overall these results suggest a novel role for EgAgB in Echinococcus lipid metabolism.

#### **XIV Jornadas de la SUB (2012)**

Congreso

Hacia la caracterización estructural y funcional del antígeno B del parásito Echinococcus granulosus

Uruguay

Tipo de participación: Expositor oral

Carga horaria: 24

Nombre de la institución promotora: Sociedad Uruguaya de Biociencias

Palabras Clave: Lipoproteínas Echinococcus granulosus Cestodos Antígeno B Interacción con sistema inmune

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

Asistí a las XIV Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Biociencias en calidad de conferencista. Fui seleccionada por la mesa de Parasitología para realizar la presentación oral de mi trabajo de Maestría llevado a cabo hasta el momento. HACIA LA CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DEL ANTÍGENO B DEL PARÁSITO Echinococcus granulosus M. Folle<sup>1</sup>, A. Lima<sup>2</sup>, V. Silva<sup>3</sup>, A.L. Ramos<sup>1</sup>, B. Córscico<sup>3</sup>, C. Batthyány<sup>2</sup> y A.M. Ferreira<sup>1</sup> 1 Cátedra de Inmunología, Instituto de Higiene, Facultad de Química (UDELAR); 2 Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, Instituto Pasteur de Montevideo; 3 Laboratorio de Interacciones Lípido-Proteína, INIBIOLP, Facultad de Ciencias Médicas, La Plata, Argentina El antígeno B (EgAgB) es una lipoproteína inmunogénica presente en el metacestodo de Echinococcus granulosus (quiste hidático, QH). Su componente lipídico es heterogéneo, incluyendo una amplia variedad de lípidos neutros y fosfolípidos. Su componente proteico (8 kDa) comparte homología con un grupo de proteínas de unión a ligandos hidrofóbicos específica de los cestodos; está codificado por una familia de genes polimórficos que se agrupan en 5 subfamilias -EgAgB1 a EgAgB5-, cuya distribución en el QH y frecuencia en diferentes cepas del parásito se conoce pobremente. En este trabajo analizamos las apolipoproteínas presentes en diferentes tejidos/compartimentos del QH y las posibles diferencias entre distintas cepas de E. granulosus. Purificamos el EgAgB por cromatografía de intercambio iónico seguida de ultracentrifugación en gradiente de densidad y analizamos su composición proteica por 2D-electroforesis/MALDI-MS. Para la cepa G1 (ovina) la comparación de la composición del EgAgB purificado de QH fértiles vs. no fértiles sugiere que las isoformas EgAgB8/1 y EgAgB8/2 son las principales apolipoproteínas sintetizadas por la capa germinativa. Como EgAgB8/4 fue detectada sólo en QH fértiles, es probable que sea sintetizada por los protoscoleces. La principal diferencia con la cepa G7 (porcina) fue la presencia de EgAgB8/3 en QH fértiles. Como E. granulosus tiene un metabolismo lipídico muy restringido, el EgAgB podría participar en la adquisición de lípidos del hospedador. La utilización de receptores para lipoproteínas por parte del EgAgB en células del hospedero se examinó en monocitos y macrófagos; el EgAgB se unió selectivamente a estas células utilizando receptores compartidos con la LDL.

#### **Molecular and Cellular Biology of Helminth Parasites VII (2012)**

Congreso

Characterisation of the native lipid moiety of Echinococcus granulosus antigen B

Grecia

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Molecular and Cellular Biology of Helminth Parasites

Palabras Clave: Echinococcus granulosus Antigen B Lipoprotein Lipid moiety characterisation

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

Antigen B (EgAgB) is the most abundant and immunogenic antigen produced by the larval stage (metacestode) of *Echinococcus granulosus*. It is a lipoprotein, the structure and function of which have not been completely elucidated. EgAgB apolipoprotein components have been well characterised; they share homology with a group of hydrophobic ligand binding proteins (HLBPs) present exclusively in cestode organisms, and consist of different isoforms of 8-kDa proteins encoded by a polymorphic multigene family comprising five subfamilies (EgAgB1 to EgAgB5). In vitro studies have shown that EgAgB apolipoproteins are capable of binding fatty acids. However, the identity of the native lipid components of EgAgB remains unknown. The present work was aimed at characterising the lipid ligands bound to EgAgB in vivo. EgAgB was purified to homogeneity from hydatid cyst fluid and its lipid fraction was extracted using chloroform:methanol mixtures. This fraction constituted approximately 40-50% of EgAgB total mass. High-performance thin layer chromatography revealed that the native lipid moiety of EgAgB consists of a variety of neutral (mainly triacylglycerides, sterols and sterol esters) and polar (mainly phosphatidylcholine) lipids. Gas-liquid chromatography analysis showed that 16:0, 18:0 and 18:1(n-9) are the most abundant fatty acids in EgAgB. Furthermore, size exclusion chromatography coupled to light scattering demonstrated that EgAgB comprises a population of particles heterogeneous in size, with an average molecular mass of 229 kDa. Our results provide the first direct evidence of the nature of the hydrophobic ligands bound to EgAgB in vivo and indicate that the structure and composition of EgAgB lipoprotein particles are more complex than previously thought, resembling high density plasma lipoproteins. Results are discussed considering what is known on lipid metabolism in cestodes, and taken into account the *Echinococcus* spp. genomic information regarding both lipid metabolism and the EgAgB gene family.

#### **Jornadas Internas del Instituto Pasteur de Montevideo (2011)**

Encuentro

Caracterización estructural y funcional del antígeno B de *Echinococcus granulosus*

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Instituto Pasteur de Montevideo

Palabras Clave: Lipoproteínas *Echinococcus granulosus* Cestodos Antígeno B Electroforesis bidimensional Espectrometría de masas

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF *Echinococcus granulosus*

ANTIGEN B M. Folle<sup>1</sup>, A. Lima<sup>2</sup>, V. Silva<sup>3</sup>, B. Córscico<sup>3</sup>, C. Batthyány<sup>2</sup> y A.M. Ferreira<sup>1</sup> 1 Cátedra de Inmunología, Instituto de Higiene, Facultad de Química (UDELAR); 2 Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, Instituto Pasteur de Montevideo; 3 Laboratorio de Interacciones Lípido-Proteína, INIBIOLP, Facultad de Ciencias Médicas, La Plata, Argentina Antigen B (EgAgB) is an immunogenic lipoprotein present in the hydatid cyst, the larval stage or metacestode of the parasite *Echinococcus granulosus*. Its lipid component is heterogeneous including a wide variety of neutral lipids and phospholipids. The apolipoprotein component is encoded by a polymorphic family of genes grouped in 5 subfamilies: EgAgB8/1 to EgAgB8/5; their distribution and frequency in different metacestode parasite strains is poorly known. These apolipoproteins belong to the cestode specific Hydrophobic Ligand Binding Protein family (HLBP). EgAgB is likely involved in parasite acquisition of lipids from the host since cestodes have a very limited lipid metabolism. To test this hypothesis we focused on the identification of apolipoproteins present in different metacestode tissues/compartments, the lipids they bind and putative differences between parasite strains. We set up a new method for EgAgB purification based on ion exchange chromatography followed by ultracentrifugation in KBr gradient. Subsequently, the apolipoprotein composition of EgAgB by bidimensional electrophoresis and mass spectrometry was analyzed. Parasite material from the G1 strain (well adapted to ovine hosts), exhibited apolipoproteins EgAgB8/1, EgAgB8/2 and EgAgB8/4 (in a minor proportion) in the hydatid fluid of fertile cysts. In accordance with their theoretical pI, most of EgAgB8/1 and EgAgB8/2 focused at pH around 9. However, a significant proportion of both components showed more acidic pI, which correlates with oligomerization. Similar results were observed for EgAgB obtained from the G7 strain (well adapted to suine hosts). Protein modifications that could explain this unexpected observation are under study.

#### **7as Jornadas SBBM (2011)**

Encuentro

Hacia la caracterización estructural y funcional del antígeno B del parásito *Echinococcus granulosus*

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular  
Palabras Clave: Lipoproteínas Echinococcus granulosus Cestodos Antígeno B Electroforesis bidimensional Espectrometría de masas

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología parasitaria

HACIA LA CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL DEL ANTÍGENO B DEL PARÁSITO Echinococcus granulosus M. Folle<sup>1, 2</sup>, V. Silva<sup>3</sup>, A. Lima<sup>2</sup>, C. Batthyány<sup>2</sup>, B. Córscico<sup>3</sup> y A.M. Ferreira<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> Cátedra de Inmunología, Instituto de Higiene, Facultad de Química (UDELAR); <sup>2</sup> Unidad de Bioquímica y Proteómica Analíticas, Instituto Pasteur de Montevideo; <sup>3</sup> Laboratorio de Interacciones Lípido-Proteína, INIBIOLP, Facultad de Ciencias Médicas, La Plata, Argentina  
El antígeno B (EgAgB) es una lipoproteína inmunogénica presente en el metacestodo de E. granulosus (quiste hidático). Su componente lipídico es heterogéneo, incluyendo una amplia variedad de lípidos neutros y fosfolípidos. Su componente proteico (8 kDa), está codificado por una familia de genes polimórficos específica de los cestodos que unen ligandos hidrofóbicos. Estos genes se agrupan en 5 subfamilias -EgAgB8/1 a EgAgB8/5- cuya distribución en el metacestodo y frecuencia en diferentes cepas del parásito se conoce pobremente. Como los cestodos no son capaces de sintetizar colesterol, fosfolípidos y ácidos grasos de novo, el EgAgB podría estar involucrado en la adquisición de lípidos del hospedero. Como un primer paso para abordar esta hipótesis buscamos identificar qué apolipoproteínas están presentes en diferentes tejidos/compartimientos del quiste, qué lípidos unen y si hay diferencias entre cepas distintas del parásito. Desarrollamos un nuevo método de purificación del EgAgB basado en fraccionamiento por intercambio iónico y ultracentrifugación en gradiente de KBr, y analizamos su composición por electroforesis bidimensional y espectrometría de masa. Hasta el momento observamos que el líquido hidático de quistes de la cepa G1 (bien adaptada al hospedero ovino) contiene el EgAgB8/1, EgAgB8/2 y en menor proporción EgAgB8/4. La mayoría de las isoformas EgAgB8/1 y EgAgB8/2 se enfocaron a pH 9, coincidiendo con sus pI teóricos, pero una proporción de éstas mostró pI más ácidos, que se asocian a oligomerización. Resultados similares se observaron con el EgAgB obtenido de la cepa G7 (adaptada al cerdo). Las posibles modificaciones en las proteínas que explican esta observación están bajo estudio.

#### **Jornada Expo Cierre 2011 (2011)**

Encuentro

Caracterización funcional de MARCKS durante el cierre del tubo neural

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Programa de Apoyo a la Investigación Estudiantil 2009, PAIE-CSIC

Palabras Clave: Neurulación Defectos en el cierre del tubo neural MARCKS Cultivo de embriones Teratógenos PKC

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

Resumen publicable: CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE MARCKS DURANTE EL CIERRE DEL TUBO NEURAL Gonzalo Aparicio y Maite Folle Facultad de Ciencias Docente orientador: Flavio Zolessi El encéfalo y la médula espinal derivan del tubo neural, el cual se forma en el desarrollo embrionario mediante el pliegue de la capa superficial, el ectodermo. Defectos en el cierre del tubo neural producen malformaciones de alta prevalencia en humanos (como anencefalia o espina bífida), y se ha descrito un aumento en el riesgo de estos defectos en respuesta a agresiones ambientales. MARCKS es una proteína ubicua que modula al citoesqueleto de actina y es sustrato mayor de la proteína quinasa C (PKC). Su eliminación en el ratón resulta en una falla en la formación del sistema nervioso central cefálico, y se ha demostrado que normalmente se acumula en el borde apical de las células de la placa neural durante el cierre. Con el objetivo de contribuir a la comprensión de las funciones de MARCKS en el proceso de neurulación, tratamos embriones de pollo con un agonista de PKC y con una droga de uso común en tratamientos psiquiátricos (cloruro de litio). Con ambos fármacos constatamos defectos en el proceso del cierre del tubo neural, tanto a nivel macroscópico como microscópico, además de cambios en la distribución subcelular de MARCKS y otras moléculas marcadoras de la polaridad celular.

#### **Society for Developmental Biology 70th Annual Meeting (2011)**

Congreso

MARCKS subcellular translocation during neural tube closure in the chick, and its modulation by PKC activity

Uruguay

Tipo de participación: Poster

Nombre de la institución promotora: Society for Developmental Biology

Palabras Clave: Neurulación Defectos en el cierre del tubo neural MARCKS Cultivo de embriones

PKC

Areas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Biología del Desarrollo / Desarrollo del Sistema Nervioso

MARCKS SUBCELLULAR TRANSLOCATION DURING NEURAL TUBE CLOSURE IN THE CHICK, AND ITS MODULATION BY PKC ACTIVITY Gonzalo Aparicio, Maite Folle, Cristina Arruti, Flavio R. Zolessi Biología Celular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay

MARCKS, a major plasma membrane PKC substrate, is an actin modulating protein whose depletion in mice mainly affects neural development, including the appearance of cephalic neural tube defects (NTD). We have shown that MARCKS is transiently accumulated at the apical border of chick neural plate cells during neurulation. In order to understand the mechanistic roles of MARCKS and its translocation in this developmental process, we have pharmacologically modified the activity of key protein kinases on cultured chick embryos. Inhibiting GSK-3b with the teratogen LiCl only causes NTD at high doses, and these defects are associated to extensive cell death but not to MARCKS relocalization. As MARCKS association to the cell membrane is strongly inhibited by PKC phosphorylation, we then treated the embryos with PMA, a PKC agonist. In this case, NTD were extensive, and MARCKS was mostly detached from the membrane to granules in the cytoplasm. In the neural plate, cell polarity appeared affected, with extensive apical membrane blebbing and a displacement of apical markers to a central area of the neuroepithelium. The very ordered apical actin rings observed in control epithelium were completely distorted, with the formation of thick F-actin bundles irregularly accumulated throughout the neural plate. Interestingly, a fraction of PKC-phosphorylated MARCKS also appeared accumulated around, although not completely co-localizing with, these actin bundles. Our results show that PKC activity must be tightly regulated during neurulation and that even if the localization of most cellular MARCKS is sensitive to its deregulation, the presence of bundled actin filaments may interfere with its translocation to the cytoplasm.

## Indicadores de producción

<b>PRODUCCIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>4</b>
<b>Artículos publicados en revistas científicas</b>	4
Reseña	1
Completo	3
<b>FORMACIÓN RRHH</b>	<b>2</b>
<b>Tutorías/Orientaciones/Supervisiones concluidas</b>	2
Otras tutorías/orientaciones	1
Tesis/Monografía de grado	1