



**SOFÍA TABARES DA ROSA**

Lic.BQ

[stabaresdarosa@fq.edu.uy](mailto:stabaresdarosa@fq.edu.uy)

**SNI**

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas

Categorización actual: Iniciación (Activo)

Fecha de publicación: 18/09/2018  
Última actualización SNI: 18/09/2018

## Datos Generales

### INSTITUCIÓN PRINCIPAL

Universidad de la República/ Facultad de Química - UDeLaR/ Uruguay

### DIRECCIÓN INSTITUCIONAL

Institución: Universidad de la República / Facultad de Química - UDeLaR / Sector Educación Superior/Público

Dirección: Av Alfredo Navarro 3051 / 11600 / Montevideo , Montevideo , Uruguay

Teléfono: (5982) 24874334

Correo electrónico/Sitio Web: [sofia5\\_86@hotmail.com](mailto:sofia5_86@hotmail.com)

## Formación

### Formación académica

#### CONCLUIDA

##### GRADO

###### Licenciatura en Bioquímica (2005 - 2009)

Universidad de la República - Facultad de Ciencias - UDeLaR , Uruguay

Título de la disertación/tesis:

Obtención del título: 2009

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes

#### EN MARCHA

##### DOCTORADO

###### Doctorado en Química (UDELAR-PEDECIBA) (2014)

Universidad de la República, Facultad de Química - UDeLaR, Uruguay

Título de la disertación/tesis: aplicaciones biotecnológicas de los anticuerpos mono dominio de los camélidos

Tutor/es: Gualberto González

Institución financiadora: Agencia Nacional de Investigación e Innovación / Agencia Nacional de Investigación e Innovación , Uruguay

Palabras Clave: Phage Display Inmunoensayos Bibliotecas de Anticuerpos

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / biotecnología Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

Maestría

###### Maestría en Química (UDELAR-PEDECIBA) (2011)

Universidad de la República, Facultad de Química - UDeLaR, Uruguay

Título de la disertación/tesis: Aplicaciones biotecnológicas de los anticuerpos monodominio de los camélidos

Tutor/es: Gualberto González-Sapienza

Palabras Clave: Inmunoensayos Bibliotecas de anticuerpos de Camélidos Phage Display

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental /

inmunoensayos  
Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental /  
Bibliotecas de anticuerpos de Camélidos

## Formación complementaria

### CONCLUIDA

#### CURSOS DE CORTA DURACIÓN

##### **ESCALAMIENTO DE BIOPROCESOS: DEL CULTIVO A LA PURIFICACIÓN DE PROTEÍNAS HETERÓLOGAS (01/2013 - 01/2013)**

Sector Extranjero/Internacional/Otros / Universidad Nacional del Litoral , Argentina

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología Industrial / Bioproductos, Biomateriales, Bioplásticos, Biocombustibles, Bioderivados, etc. / Expresión de proteínas

##### **Modificaciones postraduccionales de las proteínas: ampliando el Código Genético (01/2013 - 01/2013)**

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

50 horas

##### **Introducción a la Bioinformática (01/2013 - 01/2013)**

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

60 horas

##### **Proteomas de parásitos. Fundamentos y aplicaciones (01/2012 - 01/2012)**

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

25 horas

Palabras Clave: espectrometría de masas proteomica Electroforesis bi dimensional

##### **(01/2012 - 01/2012)**

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

21 horas

Palabras Clave: espectrometría de masas

##### **Inmunología de la reproducción (01/2012 - 01/2012)**

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

25 horas

Areas de conocimiento:

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

##### **Producción, purificación y caracterización estructural de proteínas (01/2011 - 01/2011)**

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

69 horas

##### **Biotecnologías de la Salud: Fundamentos y Aplicaciones (01/2011 - 01/2011)**

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

75 horas

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Biotecnología relacionada con la Salud /

##### **Expresión de proteínas recombinantes (01/2011 - 01/2011)**

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

Uruguay

**Bioensayos aplicados a la evaluación de la actividad e inocuidad de productos naturales in vitro, in vivo, y ex vivo (01/2011 - 01/2011)**

Sector Educación Superior/Público / Universidad de la República / Facultad de Química - UDeLaR,  
Uruguay  
14 horas

**PARTICIPACIÓN EN EVENTOS**

**Congreso Nacional de Biociencias (2017)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay  
Palabras Clave: nanobodies haptens Cristalografía de rayos X  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología Estructural

**Pasantía (2016)**

Tipo: Otro  
Institución organizadora: Universidad de California, Davis, Estados Unidos  
Palabras Clave: nanobodies haptens Cristalografía de rayos X  
Areas de conocimiento:  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología Estructural

**23rd Congress of the International Union of Biochemistry and Molecular Biology (IUBMB) and 44th Annual Meeting of the Brazilian Society for Biochemistry and Molecular Biology SBBq (2015)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: SBBq-Sociedad Brasileira de Bioquímica y Biología Molecular, Brasil  
Palabras Clave: Single-domain antibodies site-directed mutagenesis haptens  
Areas de conocimiento:  
Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Bibliotecas de anticuerpos  
Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular /

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

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: SUB-Sociedad Uruguaya de Biociencias, Uruguay  
Palabras Clave: nanobodies maduración in vitro haptens  
Areas de conocimiento:  
Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental /

**ENAIQUI 3.0, Encuentro Nacional de Ciencias Químicas tercera edición. (2013)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Pedeciba Química, Uruguay

**Superfund Research Program Annual Meeting (2011)**

Tipo: Encuentro  
Areas de conocimiento:  
Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

**Segundo encuentro nacional de ciencias químicas, ENAIQUI 2011 (2011)**

Tipo: Congreso  
Institución organizadora: Pedeciba, Uruguay  
Palabras Clave: Phage Display Anticuerpos monodominio Inmunoensayos  
Areas de conocimiento:  
Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

**Pasantía (2010)**

Tipo: Otro

Institución organizadora: Universidad de California, Davis, Estados Unidos

Palabras Clave: Inmunoensayos haptenos

Áreas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental /

Bibliotecas de anticuerpos de Camélidos

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental /  
inmunoensayos

#### **XI Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Bioquímica y Biología Molecular (2009)**

Tipo: Congreso

Institución organizadora: Seccional Bioquímica y Biología Molecular, Sociedad Uruguaya de  
Biociencias, Uruguay

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de  
proteínas recombinantes

## **Idiomas**

### **Inglés**

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

### **Portugués**

Entiende bien / Habla regular / Lee regular / Escribe regular

## **Áreas de actuación**

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / biotecnología

### **INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA**

Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Inmunoensayos para la  
detección agroquímicos

### **INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA**

Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Bibliotecas de anticuerpos de  
Camélidos

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Tecnología de hibridomas

### **CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS**

Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Estrategias de maduración de la afinidad de  
anticuerpos in vitro

## **Actuación profesional**

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

Facultad de Química - UDeLaR

### **VÍNCULOS CON LA INSTITUCIÓN**

**Becario (01/2017 - a la fecha)**

Beca de Finalización Doctorado CAP, 30 horas semanales

Escalafón: Docente

Grado: Grado 1

Cargo: Interino

**Becario (03/2015 - 03/2017)**

,30 horas semanales  
Beca de Doctorado de la ANII  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Becario (05/2014 - 03/2015)**

Estudiante de Doctorado ,30 horas semanales  
Beca de finalización de estudios de maestría CAP  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Becario (03/2011 - 03/2013)**

Beca de Maestría ANII ,30 horas semanales  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Becario (04/2010 - 04/2011)**

Investigador ,40 horas semanales  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Becario (03/2009 - 04/2010)**

Investigador ,20 horas semanales  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Becario (04/2009 - 04/2010)**

Beca de iniciación de la ANII ,20 horas semanales  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

**Otro (03/2008 - 03/2009)**

Pasante de fin de carrera ,30 horas semanales  
Realización de la Tesina de grado  
Escalafón: Docente  
Grado: Grado 1  
Cargo: Interino

## ACTIVIDADES

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

**Nanobodies y su interacción con pequeñas moléculas (03/2014 - a la fecha)**

Los anticuerpos de dominio simple (sdAbs), presentes en los camélidos presentan características biotecnológicas únicas. El sitio de unión al antígeno, el dominio VHH, es pequeño (15kDa) y fácilmente expresado en *E. coli* y su estabilidad térmica y química, permite utilizarlos en aplicaciones en que los anticuerpos convencionales fallan. Debido a la simplicidad de su manipulación genética es relativamente fácil construir bibliotecas de VHHs de alta diversidad, de las cuales se han aislado numerosos VHH contra diversas macromoléculas, sin embargo, pocos ejemplos de VHHs anti-haptenos de alta afinidad han sido reportados. Los haptenos son moléculas pequeñas como toxinas, pesticidas, drogas, etc. y por ende disponer de anticuerpos de alta afinidad para su detección y monitoreo es crucial. En los anticuerpos convencionales, el reconocimiento de pequeñas moléculas

ocurre en lo profundo de una hendidura hidrofóbica formada por la interface de las regiones variables de cadenas pesadas y livianas. En cuanto a los sdAbs dicho reconocimiento inicialmente había sido cuestionado, sin embargo hoy en día se disponen de estructuras cristalográficas de VHH-hapteno que han revelado formas de reconocimiento poco convencionales. El ejemplo más interesante resulta el reconocimiento del Metotrexato, donde el CDR1 y una región inusual en FR3 forman una cavidad tipo tunel que contiene al hapteno. La determinación de estructuras cristalográficas de complejos VHH-hapteno, son fundamentales para comprender el mecanismo de reconocimiento involucrado en dicha interacción y representa una valiosa información para el diseño de bibliotecas sintéticas focalizadas al reconocimiento de haptenos. El principio que rige el diseño de dichas bibliotecas, se basa en que la topografía del sitio de unión del anticuerpo se correlaciona con el tamaño del antígeno. De esta forma, dado un anticuerpo del cual se conoce la estructura cristalográfica del complejo con su antígeno, variando únicamente los residuos mayormente involucrados en la interacción, se puede lograr mantener la topografía de la cavidad de unión al antígeno pero cambiar su especificidad hacia el reconocimiento de nuevos blancos. Por lo tanto la generación de conocimiento a nivel estructural de los complejos nanobodies-haptenos resulta de gran interés, no sólo para comprender como ocurre esta interacción sino también con fines prácticos para el diseño de bibliotecas de anticuerpos.

30 horas semanales , Integrante del equipo

Equipo:

Palabras clave: Bibliotecas de Anticuerpos nanobodies haptenos Cristalografía de rayos X

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Biología Estructural

#### **Aplicaciones biotecnológicas de los anticuerpos monodominio de los camélidos (02/2011 - 09/2014 )**

Los anticuerpos monodominio de los camélidos tienen un gran potencial para ser usados como herramientas biotecnológicas, su termoestabilidad, simplicidad en la manipulación genética y su facilidad de expresión son las principales ventajas que los hacen tan atractivos para esto. Por este motivo hemos comenzado a trabajar empleando dichos anticuerpos para el desarrollo de inmunoensayos para pequeñas moléculas. El Triclocarban (TCC, 315 KDa), es un antimicrobiano ampliamente usado en productos de cuidado personal. La bioacumulación del TCC y sus consecuencias tanto a nivel ambiental como a nivel de la salud animal y humana, han generado la necesidad de desarrollar métodos rápidos y fiables como el ELISA para el monitoreo de muestras ambientales. Empleando bibliotecas de anticuerpos construidas a partir de sueros hiperinmunizados de llamas se aislaron anticuerpos anti-TCC, los cuales fueron utilizados para el desarrollo de un ELISA competitivo para la detección de TCC. Por otra parte, los anticuerpos monodominio aislados contra TCC podrían ser utilizados para la purificación de proteínas recombinante con el tag correspondiente. En esta dirección, se aislaron péptidos (8-11 aminoácidos) específicos de nuestros anticuerpos de dominio simple anti-TCC usando bibliotecas de péptidos (Phage Display). Los péptidos se seleccionarán por competición con TCC y su secuencia se usará como tag, de forma que al clonar el gen de interés, la proteína se produzca como una fusión péptido-proteína. Para la purificación se emplearían columnas con el anticuerpo anti-TCC inmovilizado, y para su elusión se empleará TCC, del cual se dispone comercialmente. El nuevo tag tendría aplicación general y serviría también para detectar la proteína recombinante con el VHH conjugado a enzimas o fluoróforos.

Aplicada

40 horas semanales

Facultad de Química, Cátedra de Inmunología, Integrante del equipo

Equipo: GONZÁLEZ-SAPIENZA G.

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Bibliotecas de anticuerpos de Camélidos

#### **Aislamiento y funcionalidad de péptidos antiangiogénicos con potencial valor terapéutico. (04/2009 - 04/2010 )**

El proceso de angiogénesis, consistente en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente. La misma ocurre primariamente durante el desarrollo embrionario, y en adultos solamente se observa durante procesos fisiológicos como la regeneración de tejidos en el proceso de sanación de heridas, o durante el ciclo menstrual de las mujeres. La activación de la angiogénesis es una condición necesaria para el desarrollo de tumores, ya que la expansión del mismo requiere de aportes de nutrientes y oxígeno, en la progresión desde el tumor pre-maligno al cáncer invasivo. Se conocen varias moléculas que regulan este proceso, entre las cuales el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y las angiopoyetinas (Ang) han centrado la atención. Estas últimas son glicoproteínas que actúan sobre los receptores tipo tirosina- quinasas Tie-1 y Tie2. Los ligandos del receptor Tie-1 están poco caracterizados, mientras que los ligandos del

receptor Tie-2, las angiopoyetinas, Ang1-4, se han estudiado extensamente. Entre estas, la Ang1 y Ang2 juegan el papel principal en la estabilización (Ang1) y la remodelación (Ang2) de la vasculatura. Mientras que la Ang1 media la interacción entre las células endoteliales y las de soporte estabilizando los vasos sanguíneos, la Ang2 actúa como antagonista, impidiendo que Ang 1 se una a su receptor Tie-2. De esta forma, la acción de la Ang2 permite la desestabilización de la vasculatura, la cual es crítica para que ocurra el proceso de angiogénesis. El endotelio vascular tumoral presenta características distintivas, con sobre-expresión de factores angiogénicos, lo que ha sido explotado para fomentar la destrucción de la vasculatura tumoral, sin afectar la vasculatura normal. Se han observado prometedores resultados utilizando inhibidores angiogénicos, particularmente los que involucran la vía VEGF-VEGFR. Algunos ejemplos de los mismos son, el Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado contra VEGF soluble, el cual fue aprobado recientemente para tratamiento del cáncer de colon). En la Cátedra de Inmunología se ha venido utilizando con éxito la tecnología de phage display para la selección de ligandos peptídicos para distintas aplicaciones. Esta técnica permite que millones de péptidos de secuencia aleatoria sean enfrentados a una molécula selectora a los efectos de aislar los respectivos ligandos. En esta propuesta, se pretende utilizar el receptor Tie2 como molécula selectora y aislar los péptidos con alta afinidad, generando así candidatos peptídicos con potencial actividad terapéutica en el proceso de angiogénesis tumoral.

20 horas semanales

Facultad de Química, Cátedra de Inmunología, Integrante del equipo

Equipo: GONZÁLEZ-SAPIENZA G.

Áreas de conocimiento:

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Expresión de proteínas recombinantes

#### **Desarrollo de anticuerpos monoclonales anti inmunoglobulinas de llamas (04/2009 - 04/2010 )**

La respuesta inmune en los camélidos está caracterizada por presentar un tipo especial de anticuerpos carentes del dominio liviano, además de los anticuerpos convencionales. Este tipo sobresaliente de anticuerpos se denomina anticuerpos de cadena pesada y está constituido por dos subclases diferentes, las IgG2 e IgG3, mientras que la subclase denominada IgG1 corresponde a los anticuerpos convencionales. Los anticuerpos de cadena pesada son sumamente atractivos como herramientas biotecnológicas, por otra parte, resulta de particular interés el estudio de la respuesta inmune en estos mamíferos pudiendo descifrar cuando y con qué tipo de antígenos la respuesta de cadena pesada se hace dominante o no. En esta dirección, nuestro grupo de investigación trabajó en la búsqueda de anticuerpos monoclonales contra las diferentes subclases de las inmunoglobulinas presentes en llamas. En una primera instancia se realizó la puesta a punto de la purificación de las distintas subclases IgG1, IgG2, e IgG3 en base a las diferentes afinidades de estos grupos de gammas por proteína G y A. Luego con las inmunoglobulinas obtenidas se inmunizaron ratones con el fin de generar anticuerpos monoclonales contra las mismas, para lo cual se llevaron a cabo varias fusiones.

40 horas semanales

Facultad de Química, Cátedra de Inmunología, Integrante del equipo

Equipo: GONZÁLEZ-SAPIENZA G.

Áreas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Tecnología de hibridomas

#### **Producción de Dectina-1 y recombinante para la detección de beta-glucanos y la producción de anticuerpos anti-dectina (03/2008 - 03/2009 )**

La Dectina-1 es el principal receptor contra  $\beta$ -glucanos y por lo tanto juega un rol fundamental en el inicio de la respuesta inmune frente a patógenos que expresan estos carbohidratos, principalmente hongos y levaduras. Disponer de Dectina-1 recombinante es de gran utilidad para estudiar las funciones de este receptor en el sistema inmune. En esta dirección, el gen de la Dectina-1 murina fue clonado en el vector de expresión pET 28 a (+), y posteriormente se transformó el vector recombinante a la cepa de E.Coli, BL21. Luego de optimizar las condiciones de expresión de la proteína recombinante, ensayando diferentes tiempos, temperaturas de inducción, y diferentes concentraciones del agente inductor (IPTG), se llevó a cabo la inducción a gran escala. Posteriormente, empleando cromatografía de afinidad en columnas de Ni-NTA se pudo obtener altos rendimientos de la proteína recombinante pura. La dectina-1 recombinante fue empleada para el desarrollo de un ELISA sandwich para la detección de beta-glucanos. Con dicho fin una alícuota de la proteína recombinante fue conjugada a biotina y empleando ambas formas de la proteína se llevó a cabo dicho inmunoensayo. Por otra parte, se inmunizaron llamas para obtener anticuerpos anti-dectina, la importancia de obtener dichos anticuerpos radica en que el receptor dectina ha sido sugerido como blanco de inmunización.

30 horas semanales

Facultad de Química, Cátedra de Inmunología, Integrante del equipo

Equipo: GONZÁLEZ-SAPIENZA G., ROSSOTTI M

Áreas de conocimiento:

## PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

### Estudio de la interacción de anticuerpos de dominio único con haptenos usando triclocarban como modelo (03/2013 - 05/2015 )

Los camélidos y algunas especies de tiburones, además de los anticuerpos convencionales formados por cadenas pesadas y livianas, producen anticuerpos que carecen de cadena liviana (sdAbs). En éstos, el sitio de unión al antígeno está formado únicamente por el dominio variable de la cadena pesada (VHH) lo cual no impide que unan macromoléculas con afinidades similares a los anticuerpos convencionales, pero distintos trabajos han cuestionado su capacidad de unir moléculas pequeñas (haptenos). Aparentemente esta dificultad estaría asociada a la carencia de la interfase cadena liviana-pesada que es donde se forma el bolsillo de unión a haptenos en los anticuerpos convencionales. Esto representa una importante limitación para su utilización, por ejemplo, en la neutralización de toxinas o drogas, donde su pequeño tamaño resulta particularmente ventajoso para lograr una rápida biodistribución. Recientemente, aplicando una estrategia de selección competitiva, hemos aislado una serie de VHHs de llama que unen el triclocarban (un bactericida de 314 Da) con afinidad nanomolar, siendo los mejores valores reportados al momento para VHH anti-haptenos (Tabares-da Rosa, Rossotti et al. 2011). Utilizando este compuesto como modelo, pretendemos desarrollar una estrategia general de diversificación y selección por afinidad de VHHs, para producir una segunda generación de VHHs contra triclocarban libre de muy alta afinidad. Con este panel de anticuerpos realizaremos estudios de resonancia plasmática de superficie (SPR) y cristalográficos, para explorar los límites de afinidad que puede alcanzar la interacción VHH-hapteno y contribuir a la comprensión de los principios que gobiernan la misma.

30 horas semanales

Facultad de Química, Cátedra de Inmunología

Investigación

Integrante del Equipo

Concluido

Alumnos encargados en el proyecto:

Maestría/Magister:1

Financiación:

Agencia Nacional de Investigación e Innovación, Uruguay, Apoyo financiero

Equipo: Sofía TABARES DA ROSA

Palabras clave: VHH haptenos

Áreas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología del Medio Ambiente /

## DOCENCIA

### Licenciatura en Bioquímica y Licenciatura en Biología (10/2010 - 10/2012 )

Grado

Asistente

Asignaturas:

Inmunología, 9 horas, Práctico

Áreas de conocimiento:

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

## EXTENSIÓN

### (01/2017 - a la fecha )

Departamento de Biociencias

1 horas

## PASANTÍAS

### Determinación de estructuras cristalográficas de anticuerpos de dominio simple contra haptenos (04/2016 - 09/2016 )

Universidad de California, Davis

40 horas semanales

### Construcción de bibliotecas de anticuerpos de simple dominio para aislar nanobodies contra el antimicrobiano triclocarban y el insecticida fipronil (03/2010 - 06/2010 )



### CARGA HORARIA

Carga horaria de docencia: Sin 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

La respuesta inmune en los camélidos presenta la peculiaridad de poseer anticuerpos de simple dominio (sdAbs); los cuales carecen de cadena liviana y su sitio de unión al antígeno se sitúa completamente en el dominio variable de la cadena pesada (VHH o nanobody). Su simplicidad, termoestabilidad y su facilidad de expresión hacen que los VHHs sean atractivos para uso como herramientas biotecnológicas, siendo ampliamente utilizados para la detección de diversas macromoléculas así como moléculas blanco más pequeñas a las que denominamos haptenos, las cuales engloban moléculas de crucial interés tales como drogas, pesticidas, antimicrobianos, etc. Con sólo 16kDa de tamaño, los nanobodies han demostrado ser capaces de reconocer eficientemente su molécula blanco describiéndose interacciones de muy alta afinidad y formas de reconocimiento muy peculiares para el caso de haptenos.

En el marco de mi trabajo de posgrado nos hemos focalizado en la generación de nanobodies de alta afinidad contra haptenos para su implementación en técnicas de monitoreo. Si bien inicialmente la capacidad de reconocer pequeñas moléculas por parte de los nanobodies había sido cuestionada, hemos demostrado que es posible generar nanobodies de alta afinidad contra haptenos, empleando el antimicrobiano Triclocarban (TCC) como modelo. Diseñando una cuidadosa estrategia de selección de las bibliotecas de anticuerpos nos permitió obtener nanobodies con afinidades del orden nM por el TCC (Tabares-da Rosa, Rossotti 2011) y posteriormente dicha estrategia fue empleada para otros haptenos (Kim, McCoy et al. 2012). Si bien los anticuerpos convencionales reconocen los haptenos en lo profundo de una hendidura hidrofóbica, existen pocos ejemplos que reportan la forma de unión de nanobodies con haptenos, como discutimos en el review Single-Domain Antibodies As Versatile Affinity Reagents for Analytical and Diagnostic Applications publicado recientemente en Frontiers Immunology. En este sentido, para completar mi investigación, hemos resuelto la estructura cristalográfica de 3 nanobodies diferentes en complejo con el TCC, las cuales revelaron una forma de interacción descrita previamente como tunnel binding, en la cual el CDR1 forma un túnel que contiene al hapteno. Dicha forma de interacción contiene una gran superficie del hapteno oculta tal como ocurre en los anticuerpos convencionales, lo que concuerda con la alta afinidad por el TCC que presentan los nanobodies (manuscrito en preparación). Los resultados obtenidos como parte de mi investigación representan un gran aporte para comprender la forma de reconocimiento de pequeñas moléculas por parte de los nanobodies y también demuestran el potencial que tienen estos anticuerpos para ser empleados en la inmunodetección de haptenos. En este último período he presentado parte de los resultados de mi tesis en el Congreso Nacional de Biociencias 2017, trabajamos en la escritura del review y en el manuscrito de un paper basado en las estructuras cristalográficas de nanobodies (PDB ID: 5VL2, 5VLV, 5VM0, 5VM4, 5VM6). Finalmente he comenzado con la escritura de mi tesis de doctorado, pero actualmente mis actividades se han interrumpido por motivos de licencia maternal.

## Producción bibliográfica

### ARTÍCULOS PUBLICADOS

#### ARBITRADOS

**Single-domain Antibodies as Versatile Affinity Reagents for Analytical and Diagnostic Applications (Completo, 2017)**

GONZÁLEZ-SAPIENZA G., ROSSOTTI M., TABARES-DA ROSA S  
Frontiers in Immunology, v.: 8 2017

Palabras clave: Phage Display VHH nanobodies haptenos Inmunodetección imagenología

Áreas de conocimiento:

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

Medio de divulgación: Internet

ISSN: 16643224

DOI: [10.3389/fimmu.2017.00977](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00977)

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00977/full>

**Streamlined method for parallel identification of single domain antibodies to membrane receptors on whole cells (Completo, 2015)**

ROSSOTTI M, TABARES-DA ROSA S, ALFAYA L, LEIZAGOYEN C, MORON G, GONZÁLEZ-SAPIENZA G.

Biochimica et Biophysica Acta, v.: 7 p.:1397 - 1404, 2015

Palabras clave: Phage Display Cell receptor Nanobody Flow cytometry In vivo biotinylation Immunoprecipitation

Areas de conocimiento:

Ciencias Médicas y de la Salud / Biotecnología de la Salud / Tecnologías que involucran la identificación de ADN, proteínas y enzimas / Receptores de Membrana

Ciencias Naturales y Exactas / Otras Ciencias Naturales / Otras Ciencias Naturales / Inmunología

Medio de divulgación: Papel

ISSN: 00063002

DOI: [10.1016/j.bbagen.2015.03.009](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2015.03.009)

**Isolation of Alpaca Anti-Hapten Heavy Chain Single Domain Antibodies for Development of Sensitive Immunoassay (Completo, 2012)**

KIM HJ, MCCOY MR, MAJKOVA Z, DECHANT JE, GEE SJ, TABARES-DA ROSA S, GONZÁLEZ-SAPIENZA GG, HAMMOCK BD

Analytical Chemistry, v.: 84 p.:1165 - 1171, 2012

Palabras clave: Phage Display VHH ELISA competitivo

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

Ciencias Naturales y Exactas / Ciencias Biológicas / Bioquímica y Biología Molecular / Phage Display

Medio de divulgación: Internet

ISSN: 00032700

DOI: [10.1021](https://doi.org/10.1021)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

**Competitive Selection from Single Domain Antibody Libraries Allows Isolation of High-Affinity Antihapten Antibodies That Are Not Favored in the Llama Immune Response (Completo, 2011)**

TABARES-DA ROSA S, ROSSOTTI M, CARLEIZA C, CARRIÓN F, PRITSCH O, AHN KC, LAST JA, HAMMOCK BD, GONZÁLEZ-SAPIENZA G

Analytical Chemistry, v.: 83 18, p.:7213 - 7220, 2011

Palabras clave: Phage Display Anticuerpos monodominio ELISA competitivo Triclocarban

Areas de conocimiento:

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / Bibliotecas de anticuerpos de Camélidos

Ingeniería y Tecnología / Biotecnología del Medio Ambiente / Biotecnología Medioambiental / inmunoensayos

Medio de divulgación: Papel

ISSN: 00032700

DOI: [10.1021/ac201824z](https://doi.org/10.1021/ac201824z)

Scopus® WEB OF SCIENCE™

## Indicadores de producción

<b>PRODUCCIÓN BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>4</b>
Artículos publicados en revistas científicas	4
Completo	4