



## Variabilidad biológica y factores de virulencia en *Neospora caninum* y *Toxoplasma gondii*: influencia en la patogenia de la enfermedad en los rumiantes domésticos

Referencia AGL2016 5935-C2-2-R

Investigadora principal Julio Benavides

### Resto de investigadores del equipo

Juana Pereira Bueno

M<sup>a</sup> del Carmen Ferreras Estrada

Gary Entrican (Moredun Research Institute. Escocia, RU)

Frank Katzer (Moredun Research Institute. Escocia, RU)

### Duración

Desde 030.12.2016 hasta 29.12.2019

### Resumen

La neosporosis bovina está considerada como una de las principales causas de aborto a nivel mundial y la toxoplasmosis, además de ser una importante causa de aborto en los pequeños rumiantes, es una de las principales zoonosis en la UE. Por el momento, no existen vacunas frente a la neosporosis y es necesario mejorar las herramientas inmunoproliféricas disponibles frente a la toxoplasmosis. El presente proyecto pretende explorar las similitudes entre *Neospora caninum* y *Toxoplasma gondii* en su interacción con los rumiantes domésticos, utilizando la variabilidad intra-específica existente en ambos protozoos para caracterizar factores de virulencia comunes en el ciclo lítico, determinando su papel en la interacción parásito-hospedador. Para ello, se va a utilizar un amplio espectro de metodologías (técnicas -ómicas y análisis computacional, biología molecular y celular y modelos animales murinos y rumiantes) en una aproximación que va desde la molécula al animal e intenta poner en evidencia los mecanismos patogénicos comunes entre estas dos enfermedades. Debido al enfoque multidisciplinar de la propuesta, en este proyecto, de tres años de duración, colaborarán investigadores especialistas en Sanidad Animal, Parasitología, Inmunología, y Biología Molecular de dos universidades diferentes (Universidad Complutense de Madrid -SALUVET-UCM, subproyecto 1-, Universidad de León -ULE, subproyecto 2-), así como investigadores de dos centros extranjeros (Universidad de California-Davis -UC-Davis, colaborador en el subproyecto 1- y Moredun Research Institute -MRI, colaborador en el subproyecto 2-).

El proyecto se plantea tres objetivos: 1. Evaluación y caracterización de los factores de virulencia en el ciclo lítico de *N. caninum*, evaluando los candidatos previamente determinados por SALUVET-UCM en proyectos anteriores y generando mutantes defectivos en estos factores mediante la tecnología CRISPR/CAS que se caracterizarán en células diana bovina (macrófagos y trofoblasto) y en un modelo murino gestante; 2. Obtención de aislados ovinos de *T. gondii* y su caracterización, utilizando para ello el modelo murino de infección por *T. gondii* y células diana

ovinas (macrófago y trofoblasto) e investigando los factores de virulencia compartidos entre *N. caninum* y *T. gondii*; y 3. Normalización de modelos rumiantes gestantes de las infecciones por *N. caninum* y *T. gondii* y su aplicación en el estudio de la influencia de la variabilidad biológica y los factores de virulencia en la patogenia y respuesta inmunitaria del hospedador. Los modelos normalizados se utilizarán para investigar la importancia de los factores de virulencia identificados en el objetivo 1 y la variabilidad en la virulencia determinada en el objetivo 2. El logro de estos objetivos permitirá una mejor comprensión de la variabilidad intraespecífica en la neoporosis y en la toxoplasmosis y permitirá la identificación de factores de virulencia que podrían utilizarse, en el futuro, en una formulación vacunal eficaz. Estos factores podrían ser compartidos por otros protozoos apicomplejos relevantes en el hombre y en animales. Finalmente, la información que se obtenga sobre la regulación de la célula hospedadora durante la infección ayudarán a entender los mecanismos moleculares y celulares frente a patógenos intracelulares en sus hospedadores rumiantes.