

EDUCACIÓN
PÚBLICA
Y GRATUITA



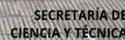
UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

LIBRO DE RESÚMENES

“AVANCES EN INMUNOLOGÍA TRASLACIONAL”
JORNADAS DE INVIERNO SAI 2024 - FOCIS GO SOUTH III

6 AL 9 DE MAYO 2024

Centro de Convenciones Edificio Sergio
Karakachoff
Universidad Nacional de La Plata



COMITÉ ORGANIZADOR

- **Martin Rumbo** (IIFP – FCE- UNLP, Presidente SAI) – Coordinador SAI
- **Guillermo Docena** (IIFP – FCE – UNLP) – Coordinador FOCIS
- **Alexis Kalergis** (FCE – IMII-P) – Coordinador FOCIS
- **Renata Curciarello** (IIFP – FCE – UNLP, Secretaria SAI)
- **Virginia Gentilini** (IMETTyB – CONICET, Tesorera SAI)
- **Marina Biedma** (IIFP – FCE – UNLP)
- **Agustina Errea** (IIFP – FCE – UNLP)
- **Griselda Moreno** (IIFP – FCE -UNLP)
- **María Serradell** (UNAJ – UNLP)
- **Paola Smaldini** (IIFP – FCE – UNLP)

COMISIÓN DIRECTIVA SAI

PRESIDENTE: Dr. Martín Rumbo

VICEPRESIDENTE: Dra. Ana Rosa Pérez

SECRETARIA: Dra. Renata Curciarello

PRO-SECRETARIA: Dra. Natalia Santucci

TESORERA: Dra. María Virginia Gentilini

PRO-TESORERA: Dra. Florencia Quiroga

VOCALES: Dra. Cinthia Stempin

Dra. Carolina Jancic

Dra. Aldana Trabucchi

Dra. Karina Andrea Gomez

Dra. Mirta Rachid

Dra. María Soledad Gori

Dra. Karina Pasquevich

Dra. Silvina Raiden

1. CARACTERIZACIÓN DE LOS LINFOCITOS B CD39^{high}CD73⁺ AMIGDALINOS

Rocío A. Pastor^{1,2}

¹*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.*

²*Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), La Plata, Argentina.*

Las amígdalas actúan como un anillo de protección de mucosa en la entrada del tracto aerodigestivo superior. Participan como órganos inductores de la inmunidad sistémica y de mucosas. En trabajos previos del laboratorio, utilizamos células mononucleares amigdalinas de pacientes de diferentes edades para evaluar los efectos del envejecimiento e inflamación, y encontramos una disminución del porcentaje de células de centro germinal (CG) y una acumulación con la edad de una subpoblación de linfocitos B que expresan CD39 y CD73, células con actividad inmunoreguladora. En este trabajo buscamos ampliar la caracterización de dicha subpoblación. Inicialmente, comparamos las poblaciones CD20+CD39^{high}CD73⁺ y CD20+CD39^{low}CD73⁻ en relación a la expresión de marcadores fenotípicos del linaje B, como son IgM, CD62L, CD10, CD44, IgD, CD38 y CD21 por citometría de flujo, hallando diferencias entre ambas poblaciones en la expresión de todos ellos. Además, observamos que alrededor de la mitad del subconjunto de células CD20+CD39^{low}CD73⁻ son linfocitos B proliferantes (Ki-67+) en las muestras extraídas de los pacientes (tiempo 0). Notablemente, la fracción de células proliferantes en las mismas condiciones para las CD20+CD39^{high}CD73⁺, es menor al 5%. Finalmente, mediante el establecimiento de cultivos primarios por 48 hs de las subpoblaciones separadas por *sorting*, sostenidas con IL2 e IL4 (mínima estimulación basal) comprobamos que no hay plasticidad fenotípica ni cambios en la capacidad proliferativa post cultivo.

Concluimos que la población CD20+CD39^{low}CD73⁻ comprende células B diferenciadas en varios estadios de activación correspondientes a las distintas etapas de centro germinal. En contraposición, los linfocitos B CD39^{high}CD73⁺ presentan características de células ‘stem-cell like’, es decir en estado de quiescencia, por lo que asumimos que también representan una población heterogénea de células B de memoria y células exhaustas o cuya diferenciación fue interrumpida.

2. ROL DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE LA RESPUESTA NEUROINFLAMATORIA, LA NEURODEGENERACIÓN ASOCIADA Y LA CONDUCTA DE RATAS HIPERTENSAS

M. Milagros Sisti^{1,*}, M. Lucrecia Longarzo^{1*}, Sofía Cervellini¹, Andrés Trostchansky², M. José Bellini^{1#} y Sabina M. Maté^{1#}.

¹*Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP); UNLP, La Plata, Argentina;* ²*Facultad de Medicina, UdelaR, Montevideo, Uruguay. (*) y (#) Igual contribución.*

e-mail de contacto: msisti@med.unlp.edu.ar

Los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 (AGs ω -3) -ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA)- producen efectos beneficiosos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Los mecanismos de acción de los AGs ω -3 son pleiotrópicos, pudiendo actuar como sustratos para la generación de mediadores lipídicos específicos que modulan la respuesta inmune e inflamatoria a nivel sistémico y del sistema nervioso central (SNC).

En este trabajo estudiamos los efectos de la suplementación nutricional temprana con EPA y DHA sobre la composición lipídica, la inflamación y la conducta de ratas espontáneamente hipertensas (SHR). Asimismo, se investigaron posibles cambios en las células inmunitarias del cerebro (microglía), subyacentes a los efectos observados. Se dividieron ratas macho normotensas (WKY) y SHR en cuatro grupos según recibieran dieta comercial (control) o dieta comercial+omega-3 vo, 200 mg/kg/día (tratado) durante 4 meses: WKY control, WKY tratado, SHR control y SHR tratado. Se midió la composición de ácidos grasos totales y la presencia de moléculas pro y antiinflamatorias derivadas del EPA y DHA. Adicionalmente, se realizó inmunohistoquímica en el cerebro para evaluar la expresión de Iba1.

Los animales SHR+ ω -3 presentaron un aumento en el contenido total de AGs ω -3, tanto en el plasma como en la corteza, y un incremento en el plasma de moléculas que intervienen en la resolución de la inflamación. Los cambios observados se tradujeron en una mayor conducta exploratoria en las ratas SHR (tratadas y control) en relación con sus controles normotensos, no se observaron cambios en las otras conductas. En cuanto al número y el fenotipo de células de la microglía (Iba1 +) se observó una disminución en el número de estas células en el grupo SHR+ ω -3.

Concluimos que los AGs ω -3 producen cambios significativos en el contenido de AGs en plasma y en corteza de ratas SHR, generan modificaciones en el comportamiento, y modifican a la microglía.

3. ESTUDIO PROSPECTIVO DE BIOMARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO INTRAVESICAL CON BACILO DE CALMETTE-GUERIN (BCG) EN PACIENTES CON CÁNCER DE VEJIGA SIN INVASION MUSCULAR

José León Mellado

Centro de Investigaciones Oncológicas (Fundación Cáncer)

La administración intravesical de BCG (inducción + 3 mantenimientos) es el principal tratamiento de pacientes (pts) con cáncer de vejiga no-músculo invasor, con una respuesta cercana al 60%. Investigando biomarcadores de respuesta a BCG, en un trabajo previo generamos un score Th2 evaluado en el TME de biopsias tumorales pre-BCG, que permitió discriminar entre Respondedores (alto)/No Respondedores (bajo), posiblemente evidenciando mayor reversión a Th1 por BCG en los Respondedores. En una nueva cohorte de pts (n=21) estamos evaluando el fenotipo y la respuesta *in vitro* frente a BCG de poblaciones inmunes presentes en muestras de orina (UL) y sangre (PBMC), obtenidas antes y durante el tratamiento, en la búsqueda de variables inmunológicas asociadas a la respuesta. En UL de pts con score Th2 alto encontramos un mayor porcentaje de células CD4⁺PD1⁺/CD8⁺PD1⁺ durante la inducción (p=0.04) y post-inducción (p=0.02), CD4⁺/CD103⁺CD39⁺TIM3⁺PD1⁺ post inducción (p=0.02) y CD8⁺ (CD45RO⁺CCR7⁻) post 1°mantenimiento (p=0.008) vs score bajo. Mediante clustering no supervisado, hallamos que una población de linfocitos T CD4⁺CD103⁺/CD39^{int}PD-1^{dim}TIM-3^{int} resultó incrementada post-inducción en pts con score bajo (p=0.019), mientras que otra CD4⁺CD103⁺/CD39^{bright}PD-1^{bright}TIM-3^{bright} fue mayor en el grupo de score alto (p=0.036). Curiosamente, en PBMC pre-BCG una población de linfocitos T CD4⁻CD8⁻ se vio disminuida de pts con score Th2 bajo vs alto (p=0.04); dicha población contiene linfocitos con TCRγδ, descritos como relevantes en la respuesta a BCG. También, en pts con score Th2 alto observamos un mayor porcentaje de Tregs (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) vs score bajo, pre- (p=0.03) y post inducción (p=0.04). PBMC estimulados con BCG *in vitro* de los pts tratados (post-inducción) mostraron un aumento de células CD8⁺TNFα⁺ vs donantes sanos (p=0.049). Estos resultados evidencian diferencias temporales en parámetros inmunes entre ambos grupos de pts que podrían relacionarse con la respuesta a BCG.

4. VACUNOLOGÍA REVERSA PARA EL DESARROLLO DE INMUNÓGENOS CONTRA LAS LEISHMANIASIS

Cenizo, R¹; Delfino, MA²; Trinitario, SN¹; Dzvonyk, P¹; Cardoso, A²; Cerny, N¹; Malchiodi, E²; Sanchez Alberti, A¹; Bivona, AE².

¹*Instituto de Microbiología y Parasitología Médica – IMPaM (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – Universidad de Buenos Aires)*

²*Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral – IDEHU (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas – Universidad de Buenos Aires)*

Las leishmaniasis son un conjunto heterogéneo de enfermedades zoonóticas vectoriales causadas por parásitos protozoarios del género *Leishmania*. Dependiendo de la especie involucrada y el estado inmunológico del paciente, el cuadro clínico puede variar desde una lesión cutánea autolimitada hasta la forma visceral que es altamente letal sin tratamiento. Las drogas terapéuticas de primera línea (antimoniales pentavalentes y anfotericina B desoxicolato o liposomal) son costosas, altamente tóxicas y administradas en complejos regímenes terapéuticos. Estas limitaciones junto al número creciente de aislamientos resistentes descritos en la bibliografía han promovido el desarrollo de vacunas profilácticas y/o terapéuticas como una estrategia de control alternativa y complementaria costo-efectiva.

Pese a numerosos esfuerzos basados en la vacunología tradicional, aún no existen vacunas aprobadas para el uso en humanos y las vacunas experimentales evaluadas hasta el momento, han presentado eficacia limitada y variable.

En el presente proyecto, proponemos la utilización de estrategias de vacunología reversa para identificar novedosos inmunógenos que potencialmente puedan conferir protección contra las distintas formas de leishmaniasis. Partiendo de los proteomas de distintas especies de *Leishmania* anotados en bases de datos, se contemplarán conservación de las proteínas en el género, la distancia filogenética con el hospedero, datos transcriptómicos de distintos estadios del parásito, predicción de epitopes CD4 y localización subcelular de las proteínas para seleccionar inmunógenos que evaluaremos de manera pre-clínica en modelos de leishmaniasis cutánea y visceral. Los candidatos vacunales que surjan tendrán potencialidad de formar parte de una vacuna pan-leishmania para humanos o alternativamente de uso veterinario para la prevención de la leishmaniasis canina dada la relevancia de los perros como reservorio del parásito.

5. DESARROLLO Y EVALUACIÓN PRE-CLÍNICA DE UNA VACUNA ORAL CONTRA SARS-COV-2

María Eugenia Gutiérrez Noble

Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico / Instituto de Higiene / Universidad de La República

Desde el comienzo de la pandemia por el virus SARS-CoV-2, muchos han sido los esfuerzos por desarrollar vacunas eficaces para controlar la enfermedad, basándose en diversas plataformas. Actualmente, se ha acumulado suficiente evidencia en cuanto a seguridad, inmunogenicidad y efectividad en reducir la infección por SARS-CoV-2 de las distintas vacunas, fundamentalmente para reducir los casos que requieren hospitalización y las muertes. Sin embargo, las vacunas aplicadas brindan una alta protección frente a la enfermedad COVID-19 en sus manifestaciones severas, pero pierden potencial en lo que refiere al control de la infección y transmisión de virus, permitiendo nuevos brotes y olas que podrían comprometer nuevamente los sistemas de salud. Esto se debe en gran medida a que la amplia mayoría de vacunas actuales, administradas de forma parenteral, potencian una fuerte respuesta inmune sistémica, pero no así a nivel de mucosas, la cual es esencial para evitar la entrada y transmisión del virus.

En este proyecto nos proponemos diseñar, construir y evaluar una vacuna oral contra SARS-CoV-2 utilizando *Salmonella* atenuada como vector de vacunación, la cual generaría una fuerte respuesta a nivel de mucosas. Se utilizarán dos estrategias diferentes presentando como antígeno dos copias de RBD en tándem; una con expresión del antígeno fusionado al fragmento C de la toxina tetánica y la otra fusionado a una proteína del sistema de secreción tipo 3 de la isla de patogenicidad SPI2 de *Salmonella*, sistema es necesario para la infección sistémica del patógeno.

La misma será extensamente evaluada y en base a los resultados se podrá determinar su efectividad frente al desafío viral en un modelo preclínico usando instalaciones apropiadas en Canadá.

6. EL SISTEMA CIRCADIANO MODULA LA PROGRESIÓN TUMORAL: ROL DE LA RESPUESTA INMUNE Y EL MICROAMBIENTE TUMORAL

Guido Hokama¹, Ignacio Aiello¹, Camila Senna¹, Diego Golombek², Natalia Paladino¹.

¹*Laboratorio de Cronobiología, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, 1876, Argentina.*

²*Laboratorio Interdisciplinario del Tiempo (LITERA), Universidad de San Andrés, Victoria, 1644, Argentina*

La mayoría de las funciones fisiológicas y comportamentales presentan ritmos diarios que son sincronizados por el ciclo de luz-oscuridad (LO) ambiental. El trabajo nocturno o en turnos rotativos, así como los viajes transmeridianos frecuentes, desincronizan los ritmos biológicos, incluyendo aquellos presentes del sistema inmune, promoviendo el desarrollo de diferentes patologías, entre ellas el cáncer. Previamente reportamos, en un modelo de melanoma murino no metastásico, que la desincronización circadiana, inducida por la exposición a un esquema de jet-lag crónico experimental (JLC, avances de 6 horas del encendido y apagado de las luces cada 2 días), produce un aumento en la tasa de crecimiento tumoral y desregula el patrón diario de citoquinas proinflamatorias y de macrófagos M1 (proinflamatorios) y M2 (inmunosupresores). En el presente trabajo, utilizando un modelo de melanoma metastásico, observamos que dicho esquema de iluminación también induce un incremento en el porcentaje de animales con metástasis pulmonares y en el número de focos metastásicos. Además, se observó un patrón diario en el porcentaje de macrófagos en animales mantenidos bajo LO: los macrófagos M1 presentaron niveles mayores en la transición noche-día, mientras que los M2 mostraron niveles elevados al comienzo de la noche. Estos patrones se perdieron en animales bajo JLC. Por otra parte, se evaluó el rol circadiano del microambiente tumoral: se obtuvieron medios condicionados de tumores extraídos en distintos puntos horarios y se observó que aquellos obtenidos durante el día inducen mayor proliferación de células tumorales in vitro. Estos resultados demuestran que la desincronización circadiana promueve la formación de metástasis, lo cual podría deberse, al menos parcialmente, a la desregulación de la respuesta inmune. El patrón diario de las células inmune podría estar modulando el microambiente tumoral, que a su vez parece afectar el crecimiento de las células tumorales.

7. ALTERNATIVAS PARA MINIMIZAR EL DAÑO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS Y SU IMPACTO EN EL PROCESO DE RECHAZO EN MODELOS EXPERIMENTALES

Jeremías Elías Moreira

Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (IMeTTyB), Universidad Favaloro-CONICET; Argentina.

Los modelos experimentales de trasplante intestinal han permitido establecer las bases mecánicas del proceso de rechazo, destacándose el impacto en la injuria por isquemia-reperfusión (IIR) intestinal como desencadenante. En este sentido, hemos realizado un modelo experimental de IIR en ratones para evaluar el efecto de la hormona sintética sGLP-2 en la IIR. Actualmente, la sGLP-2 es utilizada en protocolos clínicos de rehabilitación intestinal por su efecto trófico sobre las vellosidades, favoreciendo la normofunción intestinal. Nuestros resultados mostraron una disminución significativa en el daño por IIR aplicando sGLP-2, abriendo nuevas perspectivas traslacionales de su uso en el trasplante de órganos.

A su vez, el cierre primario de la pared abdominal (CPPA) representa actualmente un desafío quirúrgico en trasplantes de órganos abdominales. Muchos pacientes ingresan a quirófano con una cavidad abdominal pequeña como resultado de largos períodos en nutrición parenteral. Esto dificulta el CPPA, lo cual favorece la aparición de infecciones, reacciones inmunológicas y aumenta la morbi-mortalidad en pacientes. Con la evolución de las técnicas quirúrgicas, se ha propuesto el trasplante avascular de la fascia del músculo Recto Abdominal (TxARF) como alternativa para el CPPA. Sin embargo, no hay reportes sobre los aspectos inmuno fisiopatológicos posteriores al TxARF, por lo que desarrollamos un modelo de TxARF en ratas para evaluarlos. Los resultados observados por inmunohistoquímica, elasticidad e inmunogenicidad a nivel tisular y sistémico, indican como posible responsable a la IIR local y no a un proceso de alorreactividad. Nuestros resultados permiten comprender mejor la inmunobiología asociada al TxARF alentando su aplicación clínica en pacientes trasplantados como en no trasplantados.

Nuestros resultados ponen en evidencia la importancia del desarrollo de modelos experimentales que faciliten la traslación de la investigación básica en aplicaciones clínicas.

8. IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA VÍA DE SUPERVIVENCIA Y PROLIFERACIÓN TUMORAL EN LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA. S100-A9 Y SU RECEPTOR EMMPRIN COMO NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS.

Eugenia Payque¹, María Elena Márquez¹, Angimar Uriepero², Gimena Dos Santos¹, Claudia Ortega³, Agustín Correa³, Rita Uría¹, Juliana Querol¹, Florencia Palacios¹, Cecilia Guillermo⁴, Carolina Oliver⁴, Victoria Irigoín⁴, Ana Inés Landoni⁵, Eva Kundakian², Javier Pinilla-Ibarz², Pablo Oppezzo¹

¹ *Laboratorio de investigación en Leucemia Linfóide Crónica, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.*

² *Departamento de Inmunología, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, Tampa, Florida, USA*

³ *Unidad de Ingeniería de Proteínas, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.*

⁴ *Hospital de Clínicas, Cátedra de Hematología, Montevideo, Uruguay.*

⁵ *Hospital Maciel, Administración Servicios de Salud del Estado, Ministerio de Salud, Montevideo, Uruguay*

La Leucemia Linfóide Crónica (LLC) es una neoplasia de células B con expansión clonal en sangre, médula ósea y tejidos linfoides. El microambiente tumoral (MT) juega un papel crucial en su patogénesis, con centros proliferantes que actúan como nichos protectores promoviendo la supervivencia/proliferación tumoral. La estimulación antigénica y la inflamación son eventos clave regulados en la activación del sistema inmune. La activación descontrolada de linfocitos se asocia al origen y progresión de estas neoplasias. En LLC, nuestro grupo propuso una asociación entre inflamación y progresión tumoral mostrando que la sobreexpresión de la proteína S100A9 activa la vía NF- κ B (Prieto, et al., 2017). En este nuevo estudio, exploramos el potencial terapéutico del eje S100A9 y su receptor EMMPRIN en células primarias de pacientes con LLC. Nuestros resultados muestran que las células B-LLC presentan mayor expresión de EMMPRIN, en pacientes con peor pronóstico y que está N-glicosilado, mostrando dos formas diferentes de glicosilación.

La estimulación in-vitro con S100A9 activa no solo NF- κ B, sino también la vía PI3K/AKT, modulando genes involucrados en la supervivencia/proliferación celular: MCL1, BCL2, p-Rb1 y p27. Corroboramos nuestros resultados y la interacción S100A9/EMMPRIIN con un inhibidor específico de S100A9 (Tasquinimod) y un anticuerpo bloqueante anti-EMMPRIIN. Disminuyendo con ambos la activación de las dos vías, resaltando la importancia de la interacción S100A9/EMMPRIIN en la progresión leucémica.

Estos hallazgos se respaldan con experimentos in-vivo, realizamos el knock-out del gen S100A9 en un modelo murino de LLC (E μ -TCL1). Los resultados muestran que las células KO-S100A9 transferidas al huésped generan una leucemia menos agresiva que la del grupo control inoculado con células tumorales expresando S100A9.

En suma, proponemos un nuevo eje de supervivencia del clon tumoral leucémico cuya inhibición podría ser utilizada como una potencial herramienta terapéutica en la LLC.

9. TERAPIA GÉNICA OSKM PARA MEJORAR LA PÉRDIDA DE MEMORIA ASOCIADA A LA EDAD EN RATAS DE 12 MESES

Diana Camila Pasquini, Facundo Peralta, Carlos Daniel Gómez Martínez, Paula Reggiani, Gustavo Ramón Morel.

INIBIOLP, Faculty of Medical Sciences, UNLP.

Los cambios en el sistema nervioso central (SNC) a lo largo del tiempo se asocian con un deterioro progresivo en la neurogénesis y las conexiones sinápticas, que genera déficit cognitivo, específicamente pérdida de la memoria espacial y de la memoria de reconocimiento de objetos. Estas alteraciones funcionales se correlacionan con cambios morfológicos y moleculares en todo el SNC principalmente en el hipocampo. En este trabajo nos centraremos en estudiar el efecto de la terapia génica con los genes de Yamanaka (Oct4, Sox2, Klf4 y c-Myc), en el hipocampo de la rata de mediana edad. Hipotetizamos, que al ser sobreexpresados durante un breve período de tiempo en la zona subgranular de la región de la circunvolución dentada del hipocampo de ratas hembra, mediante la inyección estereotáxica de un vector adenoviral portador de los genes OSKM, permiten mantener la identidad celular y revertir, al mismo tiempo, marcas epigenéticas asociadas a la edad, favoreciendo la neurogénesis a nivel hipocampal. Se observaron cambios a nivel de la expresión de los marcadores por medio de inmunohistoquímica y Qpcr de los genes OSKM. Se vió la sobreexpresión de los 4 genes por qPCR y de Octa4 por inmunohistoquímica. las ratas tratadas bilateralmente en la zona subgranular del hipocampo con los genes OSKM, mostraron una mejor capacidad de aprendizaje en comparación con los no tratados en el laberinto de Barnes. En cuanto al reconocimiento de objetos, también se observó una mejora con el tratamiento OSKM. Nos falta completar las mediciones de expresión de marcadores de cambios epigenéticos como BP51, H2AX, H3K9me, entre otros.

10. CONTRIBUCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTI-TUMORAL CON SALMONELLA AL CONTROL DE LA OCURRENCIA DE METÁSTASIS EN UN MODELO DE MELANOMA

María Clara Plata

Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

El melanoma causa la gran mayoría de las muertes por cáncer de piel. Las opciones terapéuticas son escasas, costosas y con limitado éxito. El uso de bacterias ha sido evaluado como agentes antitumorales, y recientemente ha cobrado mayor interés por su potencial. Particularmente, *Salmonella*, tiene varias características que la hacen buena candidata: posee efecto antitumoral directo, ya que induce la muerte en células tumorales, e indirecto, promoviendo una fuerte respuesta inmune proinflamatoria.

Nuestro grupo investiga el potencial de *Salmonella* Typhimurium LVR01, una cepa atenuada en *aroC*, como inmunoterapia para el tratamiento del cáncer, demostrando ser una alternativa atractiva, particularmente contra el melanoma. El tratamiento de tumores primarios con LVR01 retarda el crecimiento tumoral y prolonga la supervivencia, pero su efecto es transitorio y limitado, sin lograr remisión completa. En cambio, el uso como terapia neoadyuvante en ratones sometidos a quimioterapia arrojó excelentes resultados, destacando su potencial en modelos de baja carga tumoral. En esta línea, el tratamiento con LVR01 previo a la remoción quirúrgica del melanoma primario determina una reducción en la diseminación de la enfermedad, permitiendo alcanzar remisión completa en más del 40% de los animales tratados. Este fenómeno puede explicarse por dos hipótesis: LVR01 previene el fenómeno de metástasis de las células tumorales; y/o la respuesta inmune anti-tumoral inducida por *Salmonella* permite eliminar células tumorales residuales. Por ello, nos planteamos estudiar los mecanismos inmunológicos inducidos por *Salmonella* que subyacen al control de la ocurrencia de metástasis en este modelo de melanoma. Estudiaremos si la respuesta antitumoral inducida es dependiente y específica del tumor y/o del tratamiento con *Salmonella*, y si evita la ocurrencia de metástasis pulmonares. También profundizaremos en el estudio de la respuesta inmune primaria y de memoria en el modelo de baja carga tumoral.

11. RELEVANCIA DE LA LINFOPOYETINA ESTROMAL TÍMICA EN LA PATOGÉNESIS DEL GLIOBLASTOMA: PAPEL DEL NEUTRÓFILO

Alejandra Infante

Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina - CONICET, Argentina.

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más común y maligno en adultos, con una mediana de supervivencia de menos de un año después del diagnóstico. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citoquina producida principalmente por células epiteliales activadas, y se ha demostrado que es un factor clave en el mantenimiento de la homeostasis inmune y en la regulación de las respuestas inflamatorias. Además, estudios recientes han encontrado que la TSLP está involucrada en cáncer. En este trabajo, nuestro objetivo fue dilucidar la relevancia de TSLP en la interacción entre los polimorfonucleares (PMN) y las células GBM.

Observamos que la línea celular U251 y las células de la biopsia de paciente (GBM-b) produjeron TSLP cuando fueron estimuladas con factor de crecimiento epidérmico (EGF). Además, la presencia de TSLP promovió aumento del diámetro en esferoides (modelo 3D con la línea celular U251) así como la generación de satélites rodeando a los esferoides principales. Por otro lado, los PMN expresaron niveles bajos de TSLP, pero existe una tendencia a incrementar en PMN de pacientes (PMN-p) cuando se cultivaron en presencia de EGF. También, observamos una disminución en la apoptosis de los neutrófilos cuando se cocultivaron con la línea celular U251 o GBM-b en presencia de TSLP. También, los PMNs produjeron IL-8 cuando se cocultivaron con la línea celular U251 o GBM-b en presencia de TSLP. Curiosamente, la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) aumentó en PMN-p en comparación con PMN de donantes sanos, y en estos últimos TSLP también aumentó la producción de VEGF. Además, la expresión de CD11b fue incrementada tanto en PMN de donantes sanos y el PMN-p cuando fueron activados con TSLP. Finalmente, confirmamos la relevancia de PMN y TSLP en GBM mediante un meta-análisis utilizando el servidor web TIMER 2.0.

Nuestros hallazgos sugieren que la TSLP está presente en los tumores de GBM y que condiciona el microambiente tumoral modulando la fisiología del neutrófilo, y pudiendo conducir a un peor pronóstico.

12. ARN LARGOS NO CODIFICANTES RELACIONADOS CON LA EVASIÓN INMUNE EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

María Rosario Iglesias

Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata

El carcinoma ductal in situ (CDIS) es una afección cancerosa local sin afectación regional ni de los ganglios linfáticos. La mayoría de los carcinomas ductales invasivos (IDC) resultan de la progresión de lesiones precursoras de DCIS. La evidencia actual sugiere que los cambios del microambiente inmune de los tumores desempeñan un papel importante en la transición de DCIS a IDC. Los ARN largos no codificantes (lncRNA) pueden modular fundamentalmente el microambiente inmunológico del tumor y la respuesta inmune antitumoral.

En esta propuesta, caracterizaremos cinco lncRNA relacionados con la evasión inmune (ir-lncRNA) que detectamos específicamente modulados en carcinomas de mama caracterizados por una firma de evasión inmune (disfunción inmune tumoral alta) y que también se ha encontrado que está asociada con la progresión del cáncer de mama en etapa temprana. Para ello proponemos realizar: a) estudios in vitro de ganancia y pérdida de función en líneas celulares DCIS e IDC, respectivamente. Investigaremos los efectos sobre el crecimiento, la proliferación, el ciclo celular, la migración y la invasión celular. Además, definiremos la ubicación nuclear y/o citoplasmática de los lncRNA de interés, identificando proteínas de unión candidatas a lncRNA y sus vías moduladas mediante extracción de ARN junto con espectrometría de masas y análisis de secuencia de ARN, respectivamente. b) Utilizaremos un modelo 'único' in vivo de CDIS intraductal mamario (MIND), que nos permitirá identificar aquellos ir-lncRNA que inducen invasión y progresión. También evaluaremos estos lncRNAs en el modelo de ratón 4T1 c) Finalmente, evaluaremos si existe una asociación entre la expresión de ir-lncRNAs candidatos y el tipo de linfocitos infiltrantes de tumores en una cohorte de pacientes con cáncer de mama y su expresión en vesículas extracelulares circulantes. Estimamos que el impacto de nuestros estudios será significativo en la detección, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama.

13. ESTRATEGIAS DE OPTIMIZACIÓN EN VACUNAS ANTITUMORALES A BASE DE NANOPARTÍCULAS

Bianchi Daiana Stephanie¹, Quereda Micaela¹, Chavero Camila¹, Rizzo Gastón¹, Dupuy Evangelina¹, Apuzzo Eugenia², Herrera Santiago Esteban², Agazzi Maximiliano Luis², Cortez Lorena María², Marmisollé Waldemar², Azzaroni Omar², Docena Guillermo¹, Smaldini Paola¹.

¹*Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, (IIFP-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.*

²*Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas, Universidad Nacional de La Plata (INIFTA-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.*

* E-mail: bianchids@hotmail.com / daianabianchi@biol.unlp.edu.ar

El desarrollo de distintas estrategias de inmunoterapia ha permitido grandes avances en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellas la utilización de vacunas basadas en nanopartículas, que pueden actuar como adyuvantes y carriers de antígenos tumorales. En este trabajo nos proponemos diseñar y optimizar el uso de nanopartículas (Np), autoensamblantes y biodegradables de polialilaminas, para su empleo en un modelo pre-clínico de melanoma como inmunoterapia anti-tumoral.

El empleo en un modelo murino de melanoma (B16-OVA), nos permitió evaluar el control del tumor, la metástasis, el infiltrado de células NK y linfocitos T en el entorno intra-tumoral y en ganglios drenantes. Empleando una estrategia terapéutica preventiva en el modelo murino, ratones C57BL/6 fueron inmunizados con dos dosis de Np-OVA, OVA o PBS en un intervalo de 14 días mediante inyección intramuscular (IM), subcutánea (SC) o de forma combinada (IM+SC). En el día 21 fueron inoculados subcutáneamente con la línea celular tumoral B16-OVA. El tamaño de los tumores en los ratones vacunados con Np-OVA resultó significativamente menor respecto a los grupos control. En cuanto a la respuesta celular, los ratones vacunados con Np-OVA presentaron un mayor infiltrado de células NK en el tumor respecto a los grupos control, así como mayor número de linfocitos T CD4 y T CD8 en ganglios drenantes.

A partir de estos resultados, nos proponemos optimizar la formulación vacunal como terapia antitumoral. Una vez implantado y desarrollado el tumor los ratones serán inmunizados con la formulación vacunal Np-OVA una vez por semana y se evaluarán parámetros tales como: crecimiento tumoral, inhibición de la angiogénesis, metástasis, sobrevida y respuesta celular.

Con los protocolos de vacunación aplicados esperamos obtener una reducción del tamaño tumoral junto a una disminución en la velocidad del crecimiento, una mayor sobrevida, como así también un mayor infiltrado de linfocitos T y células NK intratumorales.

14. REPROGRAMMING MACROPHAGES THROUGH CRISPR-CAS9: AN ALTERNATIVE TO TREATING TUMORS

Carla Sanzochi Fogolin^{1,2}, Rodrigo Nalio Ramos^{1,2}

¹*LIM 31 - Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP*

²*Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo*

Macrophages play diverse roles in the body, including modulation of tissue homeostasis, antigen presentation, phagocytosis, and pathogen elimination. There are two main macrophage differentiation pathways: embryonic-derived macrophages, which become tissue-resident, and blood-derived macrophages recruited during inflammatory processes. In the tumor microenvironment, macrophages are one of the main components of the immune infiltrate and conventionally play immunosuppressive and pro-tumorigenic roles. High cellular density of tumor-associated macrophages (TAMs) in various tumors correlates with poor prognosis. Additionally, TAMs can promote tumor growth, angiogenesis, and metastasis. The heterogeneity of these cells and their complexity have been explored with technologies such as Single Cell RNA-seq, which revealed a broad spectrum of macrophage subtypes, associated with different spatial distributions in tissues and varied functions. Currently, it is possible to genetically manipulate macrophages in vitro with the CRISPR-Cas9 gene editing approach, modulating target genes. Thus, we believe that modulating genes associated with macrophage functions could modify the functional states of these cells and provide a major gain in tumor control. Therefore, using bioinformatics tools, we aim to 1) identify and select genes expressed in macrophages and 2) induce their silencing by CRISPR-Cas9.

The main objective of the project is to induce the reprogramming of macrophages with phenotypes similar to TAMs by means of CRISPR-Cas9 targeting new targets derived from an integrative analysis of transcriptomic and proteomic data. With the implementation of gain versus loss of function mechanistic assays, we aim to understand the molecular events of macrophage reprogramming and its application in new antitumor therapies.

15. EFECTO INMUNOMODULADOR, ANTIOXIDANTE Y ANTIVIRAL DE MEMBRANA AMNIÓTICA HUMANA FRENTE A VIRUS CAUSANTES DE INMUNOPATOLOGÍAS

Rotela Matias Fabian

CEMET- HEC (Florencio Varela)

Los virus pueden producir daño celular de diferentes maneras: provocando una lesión directa sobre el tejido al cual infectan debido al efecto citopático viral o en forma indirecta como consecuencia de la respuesta inmunoinflamatoria al virus. Numerosos virus, la mayoría de ellos de importancia sanitaria, producen daño a través del desencadenamiento de la respuesta inmune o inflamatoria del hospedador a la presencia del virus. Virus como el Herpes Simplex tipo 1 (HSV-1) tienen tropismo por el tejido ocular, ya sea la conjuntiva, la córnea o la retina. En muchos casos, la respuesta inflamatoria que desencadena la infección es deletérea para el tejido blanco, dando lugar a inmunopatologías como la Queratitis Estromal Herpética. El Virus Respiratorio Sincicial Humano (VRS) posee tropismo por el tejido pulmonar, donde su replicación desencadena una fuerte secreción de citoquinas y quemoquinas que tendrían un papel preponderante en la patogénesis viral, ocasionando enfermedades que pueden variar entre manifestaciones clínicas leves hasta bronquiolitis y neumonías severas.

Los derivados de Membrana Amniótica humana (hMA) han demostrado capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora, antimicrobiana y de regeneración de tejidos. Todas estas características han potenciado su uso en diversas patologías. En las últimas décadas, la hMA se ha convertido en una eficaz alternativa terapéutica en patologías de la córnea, y recientemente en afecciones de la retina. Por otro lado, ensayos in vivo demostraron la capacidad de los componentes de hMA de reducir la inflamación y fibrosis pulmonar.

El objetivo general del presente trabajo es evaluar la capacidad inmunomoduladora, antioxidante y antiviral de extractos hMA frente a las infecciones virales con HSV-1 y VRS in vitro, en células epiteliales de tejido ocular y pulmonar, y en células inflamatorias, y en un modelo in vivo de la infección por VRS en ratón.

16. RESOLVINA D5 REMODELA EL METABOLISMO DE LOS MACRÓFAGOS M1 LIMITANDO EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR *M. TUBERCULOSIS* EN TUBERCULOSIS PLEURAL

Joaquina Barros^{1,2}, Mariano Maio^{1,2}, José Luis Marín Franco^{1,2}, Sarah Monard^{2,3}, Florencia Sabbione¹, Federico Fuentes¹, Xavier Aragone⁴, Milagro Sanchez Cunto⁴, Domingo Palmero⁴, Mario Matteo⁴, Rafael J Argüello⁵, Geanncarlo Lugo Villarino^{2,3}, Emilie Layre³, Olivier Neyrolles^{2,3}, Christel Verollet^{2,3}, and Luciana Balboa^{1,2}

¹*Instituto de Medicina Experimental (IMEX)-CONICET, Academia Nacional de Medicina, Bs.As. Argentina.*

²*International Associated Laboratory (LIA) CNRS IM-TB/HIV (1167), Buenos Aires, Argentina / IRP, France.*

³*Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, Université de Toulouse, CNRS, UPS, Toulouse, France.*

⁴*Instituto Prof. Dr. Raúl Vaccarezza and Hospital de Infecciosas Dr. F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.*

⁵*Aix Marseille Univ, CNRS, INSERM, CIML, Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille, France.*

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). A pesar de los avances en el control de esta patología, aspectos de la interacción sistema inmune-bacteria siguen sin resolverse. En este trabajo se emplean muestras de derrame pleural tuberculoso, un fluido biológico que recrea el microambiente en esa cavidad humana en el contexto de la infección por Mtb, para estudiar los cambios metabólicos que conducen a la resistencia del patógeno en los macrófagos humanos. Gracias a este enfoque metabólico, demostramos que la Resolvina D5 (RvD5), un mediador lipídico pro-resolutivo derivado del ácido graso omega-3, está presente en los derrames pleurales tuberculosos y altera la actividad glicolítica de los macrófagos, haciéndolos altamente susceptibles a Mtb. Además, RvD5 favorece la *efferoctosis* en los macrófagos M1 mientras que limita el control micobacteriano, por medio de un mecanismo de unión de a su receptor, GPR32, inhibiendo HIF-1 α . Notablemente, GPR32 se encuentra sobre expresado en macrófagos aislados de pacientes con TB. Finalmente, observamos una disminución en la capacidad glicolítica de las células presentes en la cavidad pleural al estudiar el perfil de macrófagos pleurales de pacientes con TB comparados con monocitos. Esto sugiere que la exposición al microambiente de este compartimento en particular atenúa la glicólisis en estos fagocitos. Por otro lado, encontramos un aumento en la vía glicolítica de los macrófagos pleurales de pacientes con TB bajo tratamiento antibiótico en comparación con aquellos que aún no lo comenzaron. Estos resultados, sostienen la idea de que, mecanismos activos impedirían la generación de una inmunidad protectora en la cavidad pleural por la presencia de RvD5, brindando una explicación alternativa a los relapsos en los pacientes con TB pleural sin tratamiento. Describir los mecanismos de acción mediante los cuales los lípidos como RvD5 actúan, podría acercarnos a un tratamiento más adecuado de la TB.

17. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE DE OLIGONUCLEÓTIDOS SIN MOTIVOS CPG

Dupuy Evangelina¹, Rizzo Gastón¹, Chavero Camila¹, Bianchi Daiana¹, Quereda Micaela¹, Docena Guillermo¹, Smaldini Paola¹

¹Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, (IIFP-UNLP-CONICET), La Plata, Argentina.

El desarrollo y aplicación de las vacunas para prevenir enfermedades infecciosas constituyen uno de los mayores hitos de la ciencia biomédica. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud estima que las vacunas previenen anualmente 2 a 3 millones de muertes por enfermedades infecciosas, principalmente en la población pediátrica. En la actualidad, a pesar de la gran cantidad de vacunas exitosas, siguen siendo objeto de estudios debido al resurgimiento o aparición de nuevos patógenos. El objetivo de mejorar o diseñar nuevas vacunas se basa en la disminución de una menor cantidad de antígeno, o de dosis a aplicar, o empleo de nuevos adyuvantes, nuevas vías de administración, etc. En este sentido, el desarrollo de nuevos adyuvantes es un área central en el diseño de vacunas.

En este trabajo, nos propusimos evaluar la capacidad inmunomoduladora de un grupo de oligonucleótidos sin motivos CpG para ser utilizados en la potenciación de los mecanismos protectores de las vacunas.

Se emplearon células dendríticas derivadas de médula ósea murina (BMDC) o linfocitos B humanos (LB) aislados de sangre periférica, mediante un enriquecimiento celular con perlas magnéticas, los cuales fueron estimulados con diferentes dosis de un grupo de oligonucleótidos no CpG. Se evaluó la activación celular por citometría de flujo (expresión de CD80 y CD86) y mediante la secreción de IL-6 en el sobrenadante por ELISA de captura. Tanto las BMDC como los LB mostraron un aumento en la expresión de CD86 que se correlaciona con una mayor secreción de IL-6 al ser estimulados con algunos de los oligonucleótidos evaluados con respecto a las células no estimulados.

En conclusión, encontramos oligonucleótidos no CpG capaces de activar LB y BMDC. A partir de estos resultados podemos diseñar el empleo de estos oligonucleótidos como inmunomoduladores o adyuvantes, para su uso en vacunas o inmunoterapias.

18. EFECTO DEL ESTADO TIROIDEO EN CÉLULAS DENDRÍTICAS MURINAS Y ROL DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN CÉLULAS DENDRÍTICAS HUMANAS

Elida Nahir Puentes, Antonella Blanco, Dana María Negretti-Borga, Mariana Pires Teixeira, Ana Carolina Donadio, Claudia Gabriela Pellizas, María del Mar Montesinos

Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba.

Las células dendríticas (DCs) son esenciales en la respuesta inmune al vincular la inmunidad innata y adaptativa. Resultados de nuestro laboratorio demostraron que concentraciones fisiológicas de la hormona tiroidea (HT) Triiodotironina (T3) activan las DCs murinas *in vitro* desencadenando respuestas proinflamatorias y citotóxicas, al mismo tiempo que inhiben señales regulatorias. Además, T3 potenció los efectos antitumorales de la vacunación a base de DCs en modelos murinos de cáncer.

Las afecciones asociadas a la glándula tiroides son desórdenes endocrinos con alta prevalencia en la práctica clínica, representando un problema de salud global. El hipertiroidismo se caracteriza por niveles elevados de HTs circulantes, mientras que el hipotiroidismo es consecuencia de niveles insuficientes de éstas. Aunque es conocido el impacto del estado tiroideo en ciertas células del sistema inmune, aún queda por explorar cómo los niveles alterados de HTs afectan a las DCs. Se proponen dos objetivos: 1) Estudiar el efecto del estado tiroideo sobre las características fenotípicas y funcionales de las DCs en modelos de ratones hipo e hipertiroideos; 2) Evaluar el rol de las HTs sobre las DCs humanas y su efecto en la respuesta adaptativa, considerando la posible transferencia de los resultados en modelos murinos a la clínica humana.

El hipo e hipertiroidismo fueron inducidos en ratones C57BL/6 mediante Propiltiouracilo (0,5mg/ml) y T4 (0,012mg/ml) en agua de bebida, respectivamente. Las concentraciones séricas de HTs disminuyeron en ratones hipotiroideos, mientras que aumentaron en hipertiroideos respecto a los controles. La expresión de ARNm de TSH β en hipófisis incrementó en el estado hipotiroideo y descendió en el hipertiroidismo. Se observaron diferencias en las DCs y sus subpoblaciones en bazo entre los grupos experimentales. Nuestros próximos avances permitirán conocer los mecanismos moleculares involucrados en los desórdenes inmunes como consecuencia de la patología tiroidea.

19. DESARROLLO DE VACUNAS BASADAS EN ÁCIDOS NUCLEICOS CONTRA EL VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA

Dzvonyk P^{1,2}, Delfino MA^{1,3}, Trinitario SN^{1,2}, Cenizo R^{1,2}, Cardoso A^{1,3}, Rodriguez Zuzek S¹, Malchiodi EL^{1,3}, Cerny N², Bivona AE^{1,3}, Sánchez Alberti A^{1,2}

¹*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética. Cátedra de Inmunología. Buenos Aires, Argentina.*

²*CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM). Buenos Aires, Argentina.*

³*CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral “Prof. Ricardo A. Margni” (IDEHU). Buenos Aires, Argentina.*

La fiebre amarilla (FA) es una enfermedad viral aguda causada por el Yellow Fever Virus (YFV) y transmitida por mosquitos de los géneros *Aedes* y *Haemagogus*. La enfermedad es, en la mayor parte de los casos, una infección febril autolimitada. Sin embargo, puede progresar a un síndrome severo como consecuencia de hepatitis con una letalidad del 50%.

Las cepas vacunales atenuadas derivadas de la 17D han probado ser seguras y altamente eficaces. Sin embargo, se han descriptos efectos adversos severos y se encuentra contraindicada en embarazadas, niños menores de 6 meses, inmunocomprometidos y personas con hipersensibilidad a proteínas de huevo.

Se ha demostrado que los anticuerpos neutralizantes generados por inmunización o infección están dirigidos principalmente contra epítopes conformacionales de la glicoproteína E (E) y el título de estos representa un correlato de protección.

En nuestro laboratorio, hemos diseñado distintas versiones quiméricas de E (ChimerE), eliminando y/o reemplazando las regiones transmembrana y del tallo por una serie de epítopes que forman parte de proteínas no estructurales.

Previamente se lograron expresar en el sistema baculovirus-células de insecto. Sin embargo, los bajos rendimientos junto con la ausencia de secreción, sugirieron que el sistema no era el óptimo.

Por tales razones, el presente plan de trabajo tiene como objetivo el desarrollo de pDNAs como inmunógeno contra YFV, ya que las tecnologías basadas en ácidos nucleicos representan una ventaja significativa desde el punto de vista productivo para proteínas complejas.

Hasta el presente, se lograron producir moléculas de pDNA codificantes para E y ChimerE. Con este sistema, se obtuvo un alto nivel de expresión en células eucariotas. Los próximos objetivos son el diseño de constructos que expresen y secreten Virus Like Particle (VLP) empleando E o ChimerE. Con estos inmunógenos se procederá a evaluar la inmunogenicidad, eficacia y ensayar la no inferioridad vs 17D en el modelo murino.

20. OPTIMIZACIÓN DE MÉTODOS PARA IDENTIFICAR Y CARACTERIZAR LB IGE+ EN PÓLIPOS JUVENILES DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SENSIBILIZADOS A ALÉRGENOS ALIMENTARIOS

Manuela Ilid, Guillermo H. Docena, Cecilia I. Muglia

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), Univ. Nac. La Plata, Argentina.

La IgE media las reacciones anafilácticas, de ahí el interés en estudiar su mecanismo de síntesis, regulación y secreción. Hemos identificado en pólipos colorrectales juveniles (PJ) de pacientes alérgicos una inflamación tipo 2 y presencia de centros germinales sintetizadores de IgE. Proponemos que en la respuesta inflamatoria, la mucosa colónica induce la diferenciación a linfocitos B de memoria (LBmem)IgE+, los cuales pueden migrar y desarrollarse a células plasmáticas productoras de IgE. Dado que los LB presentan receptores para IgE, debemos diferenciar las células productoras de IgE de las que la captaron en su superficie.

Para distinguir los LB y LBmem IgE+, se optimizaron ensayos de inmunofluorescencia (IFI) y citometría de flujo, respectivamente. Se emplearon anticuerpos a-IgE policlonales comerciales (controles positivos, a-IgE FITC y Bv711), así como un anticuerpo monoclonal biotinilado a-IgE producido en el laboratorio (mAb) con estreptavidina-FITC, y el anticuerpo bloqueante monoclonal humanizado Omalizumab (OM), el cual conjugamos a Alexa 488. Se realizaron IFIs en criocortes de PJ utilizando OM, mAb, a-IgE FITC y yoduro de propidio (tinción nuclear) y en citometría de flujo, se utilizaron PBMCs de personas alérgicas y se buscaron LBmem IgE+ usando marcadores para CD45, CD19, CD27, CD138, IgD, y a-IgE Bv-711/OM/mAb. Ambos anticuerpos, OM y mAb, detectaron células con morfología similar a linfocitos en las IFIs, y no así otros tipos celulares como eosinófilos. OM mostró resultados inespecíficos por citometría de flujo, mientras que el mAb fue efectivo para detectar LBmem IgE+, en contraste con el control positivo.

Nuestros hallazgos sugieren que el OM es útil para detectar células IgE+ por IFI. Mientras que el mAb demostró ser versátil, siendo efectivo en ambas técnicas (permitiendo la detección de LBmem IgE+). De esta manera, pudimos diferenciar las células IgE+ de las que presentan el complejo IgE-receptor, siendo fundamental para la identificación de los LBmemIgE+.

21. DISEÑO DE UNA PLATAFORMA DE VACUNAS MUCOSALES A BASE DE NANOTECNOLOGÍA

Camila Chavero¹, Gastón Rizzo¹, Daiana Bianchi¹, Eugenia Apuzzo², Santiago Esteban Herrera², Maximiliano Luis Agazzi², María Lorena Cortez², Waldemar Marmisollé², Omar Azzaroni², Guillermo Docena¹, Paola Smaldini¹

¹*Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP-UNLP-CONICET);*

²*Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA-UNLP-CONICET).*

Las alergias alimentarias (AA) son patologías inflamatorias en las que el sistema inmune se activa en forma aberrante frente a sustancias inocuas (alérgenos) y se postula que se debe a un desbalance entre poblaciones de linfocitos innatos (ILC2), T efectoras (Th2) y regulatorias (Treg). Actualmente la inmunoterapia oral (ITO) es el tratamiento más eficiente, que corrige el defecto inmunológico de base, aunque el principal inconveniente son las reacciones adversas, lo cual determinó que la IT sublingual (ITSL), que emplea menores cantidades de alérgeno, sea una IT alternativa más segura, aunque de menor eficiencia en cuanto a la inducción de tolerancia, en comparación con la ITO. En este sentido, nuestro grupo viene trabajando para desarrollar mejoras en la ITSL, modificando adyuvantes y cantidades de alérgeno.

La hipótesis del trabajo se basa en que el empleo de nanopartículas como adyuvante mucosal por vía sublingual junto a alérgenos de leche de vaca promueve la inducción de mecanismos inmunes sistémicos y mucosales Th1-dependientes para inmunomodular las AA.

Para demostrar esto, se realizaron ensayos *in vitro*, utilizando distintas líneas celulares tanto murinas (J774) como humanas (THP-1), las cuales se activaron en presencia de las nanopartículas y se caracterizó la respuesta mediante la medición de citoquinas IL-1 β , IL-6 secretadas por ELISA de captura ($p < 0,05$) y la muerte celular inducida a partir de la estimulación mediante citometría de flujo. Además, se realizó un tracking administrando Np-FITC por la vía sublingual, y luego de 2 hs se encontró fluorescencia en ganglios.

Como proyección a estos resultados, se realizarán ensayos *in vivo*, induciendo un perfil de respuesta Th2 en ratones Balb/c con la administración intragástrica de proteínas de leche de vaca (PLV) junto con toxina colérica con una frecuencia semanal. Luego del desafío oral con PLV donde se demuestre que los ratones fueron sensibilizados, se comienza la fase de desensibilización probando distintas formulaciones vacunales para evaluar la ITSL que presente mayor eficiencia.

22. EL ROL DE LA ONCOPROTEÍNA MUSASHI2 EN LA PROGRESIÓN DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA

Juliana Querol¹, Magalí Torres^{1,2}, Gabriel Fernández³, Eugenia Payque¹, Rita Uría¹, María Elena Márquez¹, Shih-Shih Chen⁴, Ana Inés Landoni⁵, Cecilia Guillermo⁶, Nicholas Chiorazzi⁴, Pablo Oppezzo¹ y Florencia Palacios¹

¹Laboratorio de investigación en leucemia linfocítica crónica, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

²Departamento de análisis clínicos, Centro de educación médica e Investigaciones clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Laboratory Animal Biotechnology Unit, Ins/tut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

⁴The Feinstein Institute for Medical Research, Northwell Health System, New York, United States.

⁵Hospital Maciel, Administración Servicios de Salud del Estado, Ministerio de Salud, Montevideo, Uruguay.

⁶Hospital de Clínicas, Cátedra de Hematología, Montevideo 11600, Uruguay.

La progresión de la leucemia linfocítica crónica (LLC) resulta de la expansión de una pequeña fracción de células B/CD5+ leucémicas proliferantes. Esta fracción sobreexpresa genes involucrados en la regulación de la expresión génica, como el oncogén Musashi2 (MSI2). Previamente describimos que MSI2 colabora con la supervivencia/proliferación de las células de LLC y que altos niveles se correlacionan con peor pronóstico, sugiriendo a MSI2 y proteínas involucradas en su vía de expresión como posibles blancos terapéuticos para esta leucemia.

En este trabajo nos planteamos estudiar los mecanismos moleculares que inducen la sobreexpresión de MSI2 en células B de LLC y su rol en células proliferantes. Se describió en adenocarcinoma, que la vía NOTCH1 suprime la expresión del factor de transcripción Kruppel-like factor 4 (KLF4), un regulador negativo de MSI2. Dado que las células de LLC presentan bajos niveles de KLF4, nos preguntamos si la sobreexpresión de MSI2 se deba a alteraciones en esta vía. Para ello, determinamos los niveles de expresión de KLF4/MSI2 en células de LLC mostrando una correlación inversa entre ambos. Tratamos células primarias de LLC con un inhibidor de NOTCH1 (iNOTCH1) y determinamos los niveles de NOTCH1/KLF4/MSI2. Inhibir NOTCH1 aumentó los niveles de KLF4 y disminuyó la expresión de MSI2. Para confirmar los resultados, realizamos una inmunoprecipitación de cromatina usando anti-KLF4 y amplificando el promotor de MSI2 (pMSI2). Las células de LLC tratadas con iNOTCH1 inmunoprecipitaron un fragmento correspondiente al pMSI2, indicando que KLF4 se une al mismo regulando negativamente su expresión.

En suma, proporcionamos nuevos hallazgos sobre la regulación de la expresión de MSI2 en pacientes con LLC, destacando a la vía NOTCH1/KLF4, brindando nuevas herramientas para modular/prevenir la progresión de la enfermedad.

23. MODULACIÓN DEL COMPORTAMIENTO DE CÉLULAS DENDRÍTICAS POR EL MICROAMBIENTE TUMORAL EN EL MELANOMA

Fátima Mentucci¹, Agustina Ercole², N. Belén Rumie Vittar^{1,2}, María Julia Lamberti^{1,2}

¹*INBIAS, CONICET-UNRC, Río Cuarto, Córdoba, Argentina*

²*Departamento de Biología Molecular, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, UNRC, Río Cuarto, Córdoba, Argentina*

El melanoma, responsable del 80% de las muertes por cáncer de piel, representa un desafío creciente para la salud pública. A pesar de su resistencia a los tratamientos tradicionales, la inmunoterapia surge como una alternativa prometedora, estimulando al sistema inmune para combatir el tumor. Las vacunas basadas en células dendríticas (CDs) son herramientas seguras con potencial para generar respuestas antitumorales duraderas.

Sin embargo, su eficacia se ha visto limitada por la presencia de un fenotipo inmunosupresor en las CDs derivadas de monocitos autólogos de pacientes con cáncer, utilizadas como fuente celular para el desarrollo de la vacuna.

Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto del microambiente tumoral (MAT) sobre la funcionalidad y el fenotipo de las CDs en el contexto del melanoma. Para ello, se desarrollaron cultivos tridimensionales (esferoides) que representan la heterogeneidad de la enfermedad mediante el co-cultivo de células de melanoma B16 con fibroblastos NIH-3T3. Las CDs JAWS-II se incluyeron en este microambiente y se evaluó su estado de activación en condiciones basales y bajo estímulo madurativo. Se observó que la presencia de fibroblastos afectó el fenotipo de las CDs, proporcionando evidencia preliminar del impacto del microambiente tumoral en las células inmunitarias. Tomando como base estos antecedentes, se evaluará el diálogo tumor-estroma para determinar si los fibroblastos adquieren un fenotipo de fibroblastos asociados a cáncer (CAFs) activado bajo estimulación parácrina tumoral, y su posible impacto en el comportamiento de las CDs. Asimismo, se diseñarán estrategias de ingeniería genética para generar líneas celulares que permitan diferenciar y seleccionar las poblaciones convivientes en los esferoides, lo que permitirá explorar cómo la comunicación directa e indirecta en el MAT influye en la inducción de la inmunosupresión.

24. ABORDAJE EXPLORATORIO: EVALUACIÓN DE LA HERRAMIENTA MALDI-TOF MS PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN EN PACIENTES CON SEPSIS

Jessica Rocca¹; Mailén Di Palma¹; María Florencia Toderó¹; Mónica Prieto²; Facundo N. Urteaga³; Nahuel Rubatto⁴; Elisa Estenssoro⁵; Pablo Schierloh³; Bárbara Rearte¹

¹*Instituto de Medicina Experimental - CONICET - Academia Nacional de Medicina;*

²*Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS Malbrán;*

³*IIB - Universidad Nacional de Entre Ríos;*

⁴*Sanatorio Otamendi;*

⁵*Escuela de Gobierno en Salud “Florencia Ferrera”- Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.*

La sepsis constituye una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes en unidades de terapia intensiva (UTI). Estimaciones indican una incidencia mundial de 48,9 millones de casos de sepsis al año, representando el 20% de las muertes a nivel mundial. Sepsis-3 redefine a la enfermedad como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Actualmente, el diagnóstico es limitado debido a la heterogeneidad y dinamismo del fenómeno. Por ello, este proyecto parte de la necesidad de utilizar un método o tecnología que permita una identificación precoz y estratificación de la gravedad del cuadro. Abordaremos un estudio piloto a desarrollarse a partir de pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva (UTI) del Sanatorio Otamendi, utilizando una muestra de fácil obtención como es el plasma. El objetivo general plantea desarrollar una herramienta que, mediante la identificación de huellas biomoleculares del peptidoma en plasma, permita un diagnóstico precoz y la estratificación de la gravedad en sepsis. En combinación con datos clínicos y evaluación del *status* inmune se plantea para abordar una estrategia de clasificación mediante algoritmos de machine learning y el desarrollo de modelos predictivos. En trabajos previos utilizando dos modelos distintos de sepsis experimental, hemos demostrado el potencial de la herramienta MALDI-TOF MS para discriminar diferentes estadios fisiopatológicos de la sepsis. Además, un estudio preliminar con muestras de plasma de pacientes COVID-19, permitió discriminar entre sobrevivientes de no sobrevivientes. Por otro lado, el análisis del peptidoma del día 1 de ingreso a UTI, permitió predecir la progresión de la enfermedad. La expansión de esta tecnología en los centros de salud sugiere que podría convertirse en una herramienta potencialmente transferible, rápida y económica para ayudar en la toma de decisiones diagnósticas en sepsis.

25. COATED BACTERIAL VACCINE: UN NUEVO ENFOQUE PARA LA PRESENTACIÓN DE ANTÍGENOS SOBRE LA SUPERFICIE DE *B. SUBTILIS* Y SU APLICACIÓN EN UNA VACUNA ANTITETÁNICA

Inés Harguindeguy

Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones Industriales, UNLP-CONICET, Argentina.

El tétanos es una enfermedad infecciosa aguda y frecuentemente mortal, causada por la toxina tetánica de *Clostridium tetani*. La actual vacuna es efectiva, pero su producción implica la manipulación de cepas toxigénicas de *C. tetani*. En este contexto, se ha demostrado la eficacia del fragmento C-terminal no tóxico de la toxina tetánica (TTFC) para inducir inmunidad. Nuestro grupo ha desarrollado un sistema de presentación de antígenos denominado Coated Bacterial Vaccines (CBVs). Este sistema implica la producción del antígeno de interés fusionado al extremo C-terminal de la proteína SlpA de capa S de *Lactobacillus spp* (FasTAG[®]), el cual muestra una fuerte afinidad por las membranas de bacterias Gram positivas. El antígeno se produce en sistemas de expresión heterólogos, y luego se utiliza la afinidad intrínseca de este para recubrir la superficie de bacterias Gram positivas inactivadas químicamente, que actúan como vehículos presentadores de antígenos. El objetivo de este trabajo fue evaluar la funcionalidad del sistema CBVs para desarrollar una vacuna antitetánica basada en el antígeno modelo TTFC. Para esto, se produjo el antígeno recombinante TTFC-FasTAG[®] en *E. coli* y se presentó en la superficie de *B. subtilis* para formular las CBVs. A continuación, se inmunizaron ratones BALB/c con tres dosis de CBVs (5 µg TTFC/ds), y se determinó por ELISA los niveles de IgG específicos y su distribución de isotipos IgG1/IgG2a anti-TTFC presentes en el suero. Como resultado, los niveles de anticuerpos IgG totales anti-TTFC alcanzaron un título específico de 4 log₁₀, similar a los resultados reportados para vacunas comerciales. Además, se obtuvieron títulos de anticuerpos IgG1 más altos en comparación con IgG2a, resultando en una respuesta polarizada Th2. Finalmente, los animales fueron desafiados con 100xLD50 de toxina, observándose una protección del 100%. Estos resultados demuestran que los valores de anticuerpos específicos alcanzados confieren una protección activa contra la toxina. Por otro lado, evaluamos el perfil de citoquinas inducido por CBVs mediante la estimulación de macrófagos y posterior determinación por RT-qPCR, observándose una sobreexpresión en los niveles de IL-6, IL-10 e IL-1β, consistentes con una respuesta polarizada Th2. En conclusión, el conjunto de experimentos realizados demuestra la funcionalidad de las CBVs como potencial sistema de presentación antigénica para el desarrollo de vacunas.

26. DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UNA PLATAFORMA DE NANOVACUNAS PARA USO EN ANIMALES Y HUMANOS

Rizzo Gastón¹; Sguazza Hernán²; Pecoraro Marcelo²; Smaldini Paola¹; Docena Guillermo¹

¹*Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP) CONICET-UNLP asociado CIC PBA Dto. de Cs Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas.*

²*Laboratorio de Virología (LAVIR) Dto. de Microbiología de la Facultad. Facultad de Ciencias Veterinarias UNLP.*

La nanotecnología se encuentra en auge y cumple un rol importante en el desarrollo de vacunas. Se pueden diseñar distintas nanopartículas (Np) funcionales basadas en diferentes propiedades como la composición, tamaño, forma y carga superficial para aplicaciones biomédicas. Este trabajo tiene como objetivo la utilización de Np como un vehículo seguro que presenta características adyuvantes para ser utilizado como una plataforma vacunal contra infecciones virales y bacterianas.

La Np se caracterizó utilizando células presentadoras de antígenos (APC), células epiteliales y modelos animales. Encontramos que las Np fueron internalizadas y activaron células APC con un aumento en la expresión de CD86 y producción de la citoquina pro inflamatoria IL-1 β . Con el uso de animales KO se logró demostrar que la secreción de IL-1 β dependía del inflamosoma NLRP3 y Caspasa-1. El tracking de Np fluorescente demostró que la Np es estable y llegó a órganos críticos para promover la activación inmunitaria. Asimismo, se administró OVA encapsulada en la Np por vía sistémica e intranasal y se encontró un aumento de IgG e IgG2a específico de OVA en suero y en cultivos de esplenocitos se detectó producción y secreción de IFN- γ tanto por células T CD4+ como por células T CD8+. Además, utilizando la Np y RBD como inmunógeno logramos formular un candidato vacunal efectivo contra SARS-CoV-2.

Debido a que la Np presenta un perfil Th1 se propone la formulación de una vacuna acelular contra el virus de la rabia Lyssavirus y contra la infección causada por la bacteria facultativa *Brucella suis*. En ambos candidatos vacunales se encapsularán las proteínas inmunogénicas en las Np y serán administradas por vía sistémica y/o mucosal.

27. RELEVANCIA DEL EJE GALECTINA-1 Y SUS GLICANOS COMO NUEVOS BIOMARCADORES DE ENFERMEDAD METASTÁSICA EN CÁNCER DE MAMA

Magalí Bertón

Instituto de Biología Experimental (IBYME), CONICET, CABA, Argentina

Con más de 21000 pacientes diagnosticadas por año, el cáncer de mama es el cáncer con mayor incidencia entre las mujeres. Si bien se trata de un tumor con excelente sobrevida la mortalidad que aún ocurre debido a las metástasis, insta la implementación de nuevas terapias. En el último tiempo se han generado una cantidad de alternativas terapéuticas en oncología, gestando a su vez una imperiosa necesidad: poder definir quiénes y qué tumores son los que se beneficiarían de un tratamiento o de otro. Esto ha forjado el concepto de medicina personalizada del cáncer que se basa en qué cada paciente y cada tumor es único. Conocer estas diferencias nos permitiría aplicar el tratamiento óptimo, logrando mejores resultados, para lo cual es necesario utilizar nuevos biomarcadores que orienten en la práctica clínica a definir cuál es la mejor estrategia terapéutica. Nuestros estudios previos identificaron a la proteína Galectina 1 (Gal1) como una molécula asociada a la progresión tumoral en cáncer de mama. En este proyecto nos proponemos sentar las bases para la futura utilización de Gal1 como un biomarcador pronóstico en cáncer de mama. En este sentido, la presencia de altas cantidades de Gal1 en tejidos tumorales y/o en suero nos podría indicar si la paciente cursa una enfermedad metastásica oculta o bien si presenta un alto riesgo de recurrencia lo que justificaría un tratamiento más agresivo. Para concretar el proyecto evaluaremos la expresión de Gal1 en muestras de tumores de mama y en suero de pacientes, el infiltrado tumoral y el glicofenotipo y estudiaremos su asociación con la presencia de metástasis al momento del diagnóstico y con la sobrevida libre de progresión. Para ello se utilizarán muestras de tumores y de sueros de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama del Hospital Municipal de Morón, previa firma del consentimiento informado, y se procesarán y analizarán en el laboratorio de Glicomedicina del IBYME. Nuestros hallazgos podrían abrir un campo muy interesante que permitiría posicionar a Gal1 como un biomarcador de enfermedad más agresiva. La identificación de un nuevo biomarcador en cáncer de mama podría tener relevancia en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta enfermedad tan frecuente en nuestra población.

28. MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA EFECTIVIDAD ANTITUMORAL DE SALMONELLA: ESTUDIOS DEL ROL DE LA INMUNIDAD ENTRENADA Y AUTOFAGIA.

MSc. Sofía Chilbroste

Unidad Académica de Desarrollo Biotecnológico, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

El uso de bacterias para el tratamiento del cáncer tiene una larga historia. En las dos últimas décadas ha resurgido el interés en el uso de agentes microbianos para el desarrollo de nuevas inmunoterapias en cáncer. Existe un cúmulo importante de trabajos reportando el uso de Salmonella atenuada como inmunoterapia frente al cáncer. Más allá de lo promisorio de los resultados obtenidos, es claro que los efectos inducidos por Salmonella en modelos experimentales, en general, son transitorios y, salvo excepciones, no se obtiene una remisión completa. Profundizar en la comprensión de los efectores moleculares y celulares involucrados tanto en la efectividad terapéutica de Salmonella, como en la regulación negativa de dichos efectos, permitirá avanzar en el desarrollo de cepas con capacidad de generar efectos más potentes y duraderos. Estudios recientes de nuestro grupo han demostrado que la efectividad terapéutica de la administración intratumoral de Salmonella LVR01 es dependiente de células de la inmunidad innata como macrófagos y células NK. En este trabajo investigaremos si Salmonella es capaz de inducir inmunidad entrenada. Se evaluará si el estímulo con LVR01 induce un fenotipo de inmunidad entrenada in vitro, y se realizarán ensayos in vivo en diversos modelos murinos tumorales. Se ha reportado que la administración intratumoral de Salmonella induce una rápida polarización en macrófagos infiltrantes de tumor hacia un fenotipo M1, pero luego de varios días esa polarización se pierde coincidiendo con la pérdida de actividad antitumoral. Investigaremos si la autofagia inducida por Salmonella en macrófagos, explica esa pérdida de la polarización M1. Los resultados de este trabajo aportarán a la comprensión mecanística de la actividad de las inmunoterapias basadas en Salmonella y a avanzar en el diseño de inmunoterapias costo-efectivas para el tratamiento del cáncer.

29. EXPLORANDO EL POTENCIAL DEL ANTÍGENO B DE ECHINOCOCCUS GRANULOSUS COMO MEDIADOR ANTIINFLAMATORIO Y TRANSPORTADOR DE COLESTEROL

Ana Clara Beasley

Unidad Asociada de Inmunología, Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

E. granulosus causa la echinococcosis quística promoviendo una respuesta inmune de tipo 2 modificada por fuertes mecanismos de regulación. El parásito expresa la lipoproteína llamada antígeno B (EgAgB) que es similar a la HDL de vertebrados a nivel del tamaño molecular, de la relación lípido:proteína, la heterogeneidad de sus componentes lipídicos y el predominio de hélices α en la estructura secundaria de sus apolipoproteínas. La HDL toma colesterol de los macrófagos, disminuye la respuesta de macrófagos estimulados con LPS y la subfracción HDL3 une LPS neutralizándolo en el medio extracelular. A diferencia de la HDL, las funciones del EgAgB no se conocen, pero se observó que inhibe la secreción de citoquinas por macrófagos estimulados con LPS y es capaz de tomar colesterol de los macrófagos, sugiriendo un rol en la inmunomodulación y en el metabolismo lipídico. Se buscó profundizar y estudiar la posible conexión entre estos roles. Los primeros resultados sugieren que, al igual que la HDL, el EgAgB une al LPS en solución neutralizando sus efectos activadores sobre los macrófagos. Además, nos preguntamos si la actividad de toma de colesterol podría modificar la capacidad de activación de los macrófagos. Se estudiará el potencial del EgAgB para captar colesterol de hepatocitos y del efecto del ambiente de la respuesta Th2-modificada (IL-4/IL-13/IL-10) sobre la capacidad del EgAgB/lipoproteínas plasmáticas de remover colesterol de macrófagos y hepatocitos, evaluando cambios en la expresión de receptores usados por la HDL para tomar colesterol y evaluando la respuesta de los macrófagos a estímulos inflamatorios post toma de colesterol. También se determinará si la HDL puede cederle colesterol al EgAgB. Con los resultados de tales experimentos se espera comprender mejor la actividad biológica del EgAgB buscando la conexión entre su posible papel como transportador de colesterol y los efectos antiinflamatorios observados en las células inmunitarias.

30. MODULACIÓN DEL METABOLISMO CELULAR DE CÉLULAS DENDRÍTICAS MURINAS POR LA HORMONA TIROIDEA TRIIODOTIRONINA

Antonella Blanco¹; Elida N. Puentes¹; Dana M. Negretti-Borga¹; Mariana Pires Teixeira¹; Ana C. Donadio¹; María del Mar Montesinos¹; Alexandra Latini²; Claudia G. Pellizas¹

¹*Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.*

²*Laboratorio de Bioenergética y Estrés Oxidativo (LABOX), Departamento de Bioquímica, Centro de Ciencias Biológicas, Universidad Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.*

Las células dendríticas (DCs) desempeñan un papel crucial en el inicio de la respuesta inmune al integrar señales del entorno y direccionar los perfiles de respuesta adaptativa. Nuestro grupo ha demostrado que la hormona Triiodotironina (T3) es capaz de inducir la maduración y activación de las DCs murinas, dirigiendo la respuesta adaptativa a perfiles proinflamatorios Th1 y Th17; y favoreciendo las respuestas citotóxicas. En base a estos resultados, DCs estimuladas con T3 fueron utilizadas exitosamente como vacunación antitumoral en modelos murinos de melanoma y cáncer de colon. En los últimos años, se ha dado relevancia al estudio del metabolismo celular como un factor crucial para la funcionalidad de DCs, lo que amplía las posibilidades de intervención para potenciar sus acciones. Dado que T3 está fuertemente involucrada en la regulación metabólica de mamíferos, se propone como objetivo estudiar los efectos de T3 sobre el metabolismo celular de DCs. Para ello, DCs fueron diferenciadas in vitro a partir de médula ósea de ratones C57BL6, utilizando el factor GM-CSF para obtener DCs derivadas de monocitos (GM-DC); y GM-CSF junto con FLT3-L para obtener DCs convencionales de tipo 1 (103DC). Posteriormente, DCs fueron tratadas por diferentes tiempos con T3 (10nM). Se determinó el aumento en los niveles de expresión de CD86 y MHCII, así como la producción de la citoquina IL-12p40p70 como marcadores del estado de maduración y activación de DCs. Se analizó la actividad glicolítica mediante la determinación del consumo y captación de glucosa y la producción de lactato, encontrando diferencias significativas entre las DCs tratadas con T3 y sus respectivos controles.

Además, se evaluó la respiración celular por respirometría de alta resolución, observándose diferentes efectos del tratamiento en los distintos subtipos de DCs analizados. Estudios en curso permitirán profundizar estos hallazgos y así identificar nuevas estrategias para mejorar el potencial terapéutico de DCs.

31. EVALUACIÓN DEL ROL DEL EJE IL-33/ST2 EN EL RECHAZO CRÓNICO HEPÁTICO HUMANO

Marco Santillán¹, Paula Constanza Arriola Benitez¹, Luis Pérez Illidge¹, Jeremías Moreira¹, Araceli Castro¹, Victoria Atencio², María Florencia Fernández², Claudio Tiribelli³, Valeria Descalzi², Rumbo Martín⁴, Gabriel Gondolesi^{1,2}, María Virginia Gentilini¹

¹*IMETTyB, Universidad Favaloro, CONICET.*

²*Cirugía General, Hepatología y Trasplante Hepático, HUFF.*

³*Fondazione Italiana Fegato - ONLUS, Trieste, Italy.*

⁴*IIFP, Universidad Nacional de La Plata, CONICET*

El trasplante hepático es el único tratamiento eficaz en pacientes con enfermedades hepáticas terminales o fallo hepático agudo. A pesar del advenimiento de nuevas drogas inmunosupresoras, el 10 al 20% de los pacientes trasplantados presentan rechazo crónico (RC). El desarrollo del RC es progresivo e irreversible y conduce a la pérdida de la funcionalidad del injerto hepático, requiriendo retrasplante y aumentando así la morbi-mortalidad del paciente. Una de las características distintivas del RC es el desarrollo de fibrosis. Es conocido que el eje IL-33/ST2 (por sus siglas en inglés, suppression of tumorigenicity 2) modula la respuesta inmune, y está implicado en el desarrollo de fibrosis en otras patologías hepáticas. Dado que no hay reportes respecto al rol de este eje en los pacientes trasplantados con rechazo hepático crónico, nuestro objetivo es evaluar la implicancia del mismo en la progresión de esta entidad con la finalidad de encontrar nuevos blancos terapéuticos. Para tal fin, a partir de biopsias y explantes hepáticos de nuestra cohorte de pacientes trasplantados de la Fundación Favaloro evaluamos la frecuencia y distribución de los infiltrados celulares mediante inmunohistoquímica, expresión de genes inflamatorios, regulatorios y fibrogénicos mediante qRT-PCR, la deposición de colágeno, hierro mediante tinciones histológicas específicas. Los resultados experimentales los correlacionamos con parámetros bioquímicos funcionales hepáticos. Nuestros resultados preliminares indican que el eje IL33/ST2 es modulado durante el RC. Para completar nuestro estudio observacional plantearemos diversos experimentos, entre ellos, neutralizaremos moléculas involucradas en dicho eje con el fin de poder considerarlas como potenciales blancos terapéuticos.

32. ROL DE LAS PROTEÍNAS SURFACTANTES EN LA INFECCIÓN PARA SU POTENCIAL USO TERAPÉUTICO EN INFECCIÓN POR HANTAVIRUS

J. Gilszlak, N. Periolo, V. P. Martínez, C. Bellomo; D. O. Alonso; R. Coelho; S. Kehl

Laboratorio Nacional de Referencia para Hantavirus, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), Administración Nacional de Laboratorio e Institutos de Salud (ANLIS) “Dr. C. G. Malbrán”, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Los hantavirus son un grupo de patógenos zoonóticos emergentes, con tasas de mortalidad significativas. Constituyen un importante problema de salud pública debido a su amplia distribución mundial, elevado potencial infeccioso y capacidad de producir severas enfermedades en el humano. El virus Andes (ANDV) es responsable del Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en Argentina y gran parte de Sudamérica. El SPH comienza como un síndrome febril agudo que deriva rápidamente en insuficiencia respiratoria y falla hemodinámica como consecuencia de la disfunción vascular, caracterizada por vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, siendo este último el episodio central de la patogenia del SPH. La protección contra la infección respiratoria es proporcionada por la barrera física formada por 2 tipos de células epiteliales alveolares (CEA): las CEA I comprenden el 95% de la superficie alveolar y están involucradas en llevar a cabo el intercambio gaseoso; mientras que las CEA II ocupan solo el 5% del espacio alveolar e intervienen en la distensión y la recuperación del tamaño de los alvéolos, mediante la síntesis y secreción de proteínas surfactantes (SPs). Dentro de las SPs, se distinguen 4 (SP-A, SP-B, SP-C y SP-D) que facilitan la superficie de absorción y unión de fosfolípidos tensioactivos a patógenos microbianos para mejorar su eliminación y prevenir o reducir la gravedad de la infección. Este proyecto tendrá como eje fundamental evaluar en modelo in vivo, como impacta la infección en la producción de las proteínas surfactantes por parte de las CEA II. Analizando la caracterización fenotípica de estas células, nos permitirá comprender los efectos del virus en el tejido pulmonar, observando directamente en estas células la expresión de SPs, receptores celulares y moléculas co-estimuladoras. La suma de los resultados y su interpretación tendrá el propósito de candidatearlas como potenciales para el tratamiento en enfermedades infecciosas pulmonares.

33. ESTUDIO DEL ROL DE LAS ALARMINAS EN LAS INTERACCIONES CELULARES QUE INDUCEN FIBROSIS EN LA MUCOSA INTESTINAL

Anahí E. Rendón Soria, Dra. Renata Curciarello y Dra. Cecilia Muglia

Instituto de Estudio Inmunológicos y Fisiopatológicos (CONICET- UNLP-CICPBA asociado)

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) y pólipos colorrectales juveniles (JCP) son condiciones donde se produce una inflamación crónica en el tracto gastrointestinal y predomina la fibrosis por la continua activación de células como fibroblastos, miofibroblastos y células musculares lisas. La presencia de ciertos microorganismos, sus metabolitos o antígenos dietarios promueven la activación de las células epiteliales que liberan alarminas y actúan sobre células inmunes y estromales de la mucosa intestinal. Entre ellas se destacan el rol de TSLP (linfopoyectina estromal tímica), IL-25 e IL-33 como mediadores solubles en la diferenciación de linfocitos Th2, Treg y como activadores de ILC2 residentes de tejido, favoreciendo la liberación de distintas citoquinas, que activan a los fibroblastos. Nuestro objetivo es estudiar los mecanismos celulares y moleculares implicados en el proceso inflamatorio crónico inducido por alarminas en la mucosa intestinal de pacientes con EII y JCP, evaluar las vías de señalización implicadas y mediadores pro-fibróticos, a fin de identificar posibles blancos terapéuticos para prevenir el daño severo en estas patologías.

Se generarán cultivos primarios de fibroblastos, células epiteliales y organoides a partir de muestras colónicas de pacientes adultos con EII y de JCP para los ensayos *in vitro*. Se analizarán la proliferación, diferenciación y activación celular sobre biopsias de tejidos y sobre cultivos celulares primarios bajo los efectos de las alarminas, aguas fecales y antígenos dietarios, y se repetirán los mismos utilizando inhibidores de las vías de señalización involucradas.

A partir de estos resultados se espera dilucidar los mecanismos de modulación y activación de las poblaciones celulares implicadas en la fibrosis intestinal, y de esta manera identificar nuevos blancos terapéuticos y así revertir complicaciones en los pacientes con EII o alergia alimentaria.

34. EVALUACIÓN DEL PAPEL DE LA GLICOSILACIÓN EN LA FUNCIÓN TUMORAL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR (VEGF).

Maria Eugenia Cedres

Laboratorio de Inmunomodulación y Vacunas, Unidad Académica de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

En el ámbito de la salud mundial, el cáncer se encuentra entre las enfermedades de mayor impacto. En particular, el cáncer de pulmón es uno de los tipos más prevalentes y es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres. Durante la transformación maligna, las células tumorales presentan alteraciones en los procesos de glicosilación, lo que conduce a la aparición de numerosos glicoantígenos tumorales como el antígeno Tn, resultado de una glicosilación incompleta. Por otro lado, la angiogénesis, que se define como el proceso de formación de vasos sanguíneos, es un mecanismo utilizado por los tumores para el suministro de nutrientes y oxígeno, así como para la evacuación de los desechos. Este proceso se encuentra gobernado por factores de crecimiento, principalmente el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A). Evidencias previas apuntan a que una desregulación en la glicosilación puede promover la adquisición de resistencia a las terapias anti-angiogénicas.

Por último, es importante resaltar que VEGF-A también puede inducir la proliferación y la resistencia a la apoptosis en células tumorales, al interactuar con su receptor VEGF-R1. En nuestro grupo de investigación se han establecido modelos celulares tumorales preclínicos que presentan glicosilación incompleta, potenciando la expresión del antígeno Tn. Nuestros principales resultados, demuestran que el antígeno Tn potencia el crecimiento y escape tumoral y su presencia se asocia con un mayor grado de vascularización.

En este contexto, el objetivo general de este proyecto de maestría es evaluar cómo la O-glicosilación aberrante que induce la expresión del antígeno Tn en células tumorales de pulmón puede afectar la función del VEGF-A y eventualmente potenciar la proliferación del tumor. De esta forma, podremos acercarnos a la comprensión a nivel molecular del papel de glicosilación aberrante en la función pro-tumoral del VEGF-A en un modelo de cáncer de pulmón murino.

35. ESTUDIO PRECLÍNICO DE CURVA DOSIS-RESPUESTA DE CANDIDATO VACUNAL ADENOVIRAL ANTI *TRYPANOSOMA CRUZI*

Sebastián Trinitario

IMPaM (UBA-CONICET)

Trypanosoma cruzi es el protozoo causante de la Enfermedad de Chagas, una enfermedad tropical desatendida que afecta al menos 6 millones de personas en todo el mundo y para la cual aún no se dispone de una vacuna efectiva y segura.

Con el objetivo de generar una fuerte respuesta inmune de tipo I se desarrolló un Adenovirus 48 no replicante capaz de realizar delivery génico de traspaina, un antígeno quimérico previamente validado como vacuna anti-*T. cruzi*. Para determinar la dosis óptima de la nueva formulación, se realizó un estudio de comparación de dosis evaluando inmunogenicidad y marcadores de reactogenicidad.

Para esto se inmunizaron por vía intramuscular ratones C3H hembras con dos dosis de: I) Placebo (PBS), II) 1×10^6 UFP Ad48-trasp, III) 1×10^7 UFP Ad48-trasp, IV) 1×10^8 UFP Ad48-trasp, V) 1×10^9 UFP Ad48-trasp y VI) Traspaina-CDA (10 ug – 50 ug). Para evaluar la seguridad, se realizó un seguimiento del peso de los animales y se midieron los niveles de IL-6 sérica 24 horas post inmunización por ELISA. La respuesta humoral fue evaluada por ELISA indirecto, mientras que la respuesta celular se analizó por citometría de flujo con ensayos de marcación intracelular de citoquinas (ICS) y marcadores inducidos por activación (AIM).

Interesantemente, no se observaron cambios significativos en la variación de peso ni en los niveles de IL-6 con ninguna de las dosis evaluadas. Por el contrario, se detectó una asociación positiva entre el aumento de dosis y los niveles de IgG antígeno-específica, así como también en la activación y producción de IL-2, TNF- α e IFN- γ por parte de linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ re-estimulados con Traspaina. Mas aún, la respuesta celular obtenida con las mayores dosis fue ampliamente superior a la generada con el candidato de referencia (Traspaina-CDA).

Considerando esto, la mayor dosis analizada resulta superadora en términos de su inmunogenicidad y perfil de seguridad.

36. CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA DE TIPO TH2 EN MODELOS *IN-VITRO* Y *EX-VIVO* DE ENFERMEDADES EOSINOFÍLICAS GASTROINTESTINALES.

Julian Vaccaro, Renata Curciarello, Guillermo H. Docena

Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), CONICET y Universidad Nacional de La Plata, La Plata (BA) Argentina.

Las Enfermedades Eosinofílicas Gastrointestinales (EEoG) comprenden un conjunto de afecciones que se caracterizan por la presencia predominante de eosinófilos en diferentes tramos del tracto gastrointestinal. En estos trastornos, los eosinófilos migran a la lámina propia en un entorno inflamatorio influenciado principalmente por citoquinas de tipo 2. Sin embargo, aún no se comprenden completamente los mecanismos moleculares subyacentes. Este estudio busca caracterizar la respuesta celular en un entorno inflamatorio Th2 de la mucosa esofágica, mediante ensayos *in-vitro* y *ex-vivo*.

Se estudió el compartimiento epitelial utilizando la línea celular de esófago humano EPC-2. Se evaluó por ELISA la secreción de CCL26 y TSLP como respuesta al estímulo con IL-13, IL-4 o IFN- γ . A partir de cultivo de biopsias de esófago de pacientes con esofagitis eosinofílica o sospecha de inflamación esofágica, se evaluó *ex-vivo* la respuesta de la mucosa a los mismos estímulos. Además, por inmunofluorescencia indirecta se examinó la presencia de IgE y marcadores de fibrosis en estos tejidos.

Las citocinas de tipo 2 estimularon la producción de CCL26 en las células epiteliales del esófago, mientras que las biopsias enteras mostraron además producción de TSLP frente a los mismos estímulos. Las muestras de mucosa de pacientes adultos con EEo presentaron expresión de TSLP y CCL26 en el compartimiento epitelial, y α -SMA (un marcador de fibroblastos activados) en lamina propia, pero no de IgE.

Estos resultados preliminares indican que ambos modelos propuestos son apropiados para estudiar la respuesta mediada por citoquinas de tipo 2 y las alarminas y quimioquinas involucradas en la inflamación de la mucosa esofágica. Pretendemos aplicarlos como estrategia viable para ahondar en los mecanismos involucrados en el desarrollo y modulación de las EEoG.

37. ANÁLISIS DE LAS PROPIEDADES ANTI-INFLAMATORIAS DE PÉPTIDOS DE AMARANTO Y FORMULACIÓN DE ALIMENTOS FUNCIONALES

Micaela Belén Quereda Corso¹, Camila Chavero¹, Daiana Bianchi¹, María Lucía Orsini Delgado¹, Alejandra Quiroga², Cristina Añón², Guillermo Docena¹ and Paola Smaldini¹

¹*Instituto de Estudios de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), CONICET y Universidad Nacional de La Plata, La Plata (BA), Argentina.*

²*Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecología de Alimentos (CIDCA), CONICET, CIC y Universidad Nacional de La Plata, La Plata (BA), Argentina.*

Durante las últimas décadas se ha observado un importante incremento en la incidencia de inmunopatologías inflamatorias. Entre las patologías inflamatorias que afectan al intestino se encuentran las alergias alimentarias (AA) y las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) (enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa). Dada la alta morbi-mortalidad de estas enfermedades, el estudio de estrategias terapéuticas o preventivas resulta fundamental para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El amaranto es un pseudocereal con alto contenido de proteínas de buena calidad nutricional, las cuales se ha demostrado que presentan efectos antihipertensivos, antioxidantes y anti-inflamatorios, entre otros.

En estudios previos del grupo, logramos evidenciar un efecto anti-inflamatorio del péptido de amaranto SSEDIKE en un modelo de colitis Th1-mediado, inducido por el ácido trinitrobenzenosulfónico (TNBS). A partir de estos resultados, nuestro objetivo es analizar el efecto de un alimento funcional a base de amaranto sobre diferentes modelos de inflamación intestinal.

Para ello, se emplean diferentes modelos en ratón, que involucran a la vía NF-kB:

- 1- Modelo murino de alergia alimentaria
- 2- Modelo murino de colitis

En los mismos, se evalúan distintos parámetros como: signos clínicos, daño intestinal microscópico a través de histología, caracterización de poblaciones celulares por citometría de flujo, expresión y secreción de citoquinas pro-inflamatorias por qPCR y ELISA, respectivamente. A su vez, en el modelo de alergia alimentaria, se evalúan niveles plasmáticos de histamina y se realizarán pruebas cutáneas.

Se espera observar una mejora en los signos clínicos y en el daño epitelial a nivel del intestino así como una disminución en la expresión y secreción de citoquinas proinflamatorias, también una disminución en la producción de histamina y negativización de la prueba cutánea en el modelo de alergia, en los grupos que recibieron el alimento funcional. Estos efectos se deberían a que durante la digestión del alimento se generaría el péptido SSEDIKE, responsable de los efectos anti-inflamatorios.

38. REPLICÓN DE ARN CODIFICADO EN UN VECTOR DE ADN COMO CANDIDATO VACUNAL CONTRA LA INFECCIÓN POR *TRYPANOSOMA CRUZI*

Delfino MA^{1,2,3}, Trinitario SN^{1,2}, Cenizo R^{1,2}, Dzvonyk P^{1,2}, Cardoso A^{1,3}, Malchiodi EL^{1,3}, Cerny N², Bivona AE^{1,3}, Sánchez Alberti A^{1,2}

¹Universidad de Buenos Aires. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética. Cátedra de Inmunología. Buenos Aires, Argentina.

²CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM). Buenos Aires, Argentina.

³CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral “Prof. Ricardo A. Margni” (IDEHU). Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de Chagas es causada por el parásito intracelular *Trypanosoma cruzi*. Se estima que más de 6 millones de personas se encuentran infectadas, principalmente en regiones endémicas de América Latina como también en otros países de América y Europa.

La infección por *T. cruzi* presenta una fase aguda, usualmente asintomática, que da lugar a la fase crónica, en la cual 30-40% de los individuos desarrollan manifestaciones cardíacas o gastrointestinales que pueden llevarlos a la muerte. Actualmente no existe una vacuna y la eficacia del tratamiento disponible se limita a la fase aguda de la infección, causando frecuentemente efectos adversos que llevan a su abandono.

Las vacunas basadas en ácidos nucleicos inducen intensas respuestas de tipo I, adecuadas para combatir microorganismos intracelulares. Los vectores de ADN codificantes para replicones de ARN (DREP) surgen como una estrategia superadora sobre los vectores de ADN tradicionales, ya que presentan una mayor inmunogenicidad.

En este contexto, desarrollamos un vector DREP codificante para Traspáina (DREP-Tp), un antígeno quimérico de *T. cruzi*, y evaluamos su inmunogenicidad y eficacia en un modelo murino.

Se diseñó y ensambló el vector, verificándose su capacidad de expresar el antígeno in vitro. Para evaluar la inmunogenicidad se ensayaron tres niveles de dosis de DREP-Tp (baja, media y alta) junto a los grupos placebo y de referencia el cual recibió Traspáina recombinante combinada con el adyuvante di-AMP cíclico.

Luego de la inmunización de ratones C3H en un esquema de tres dosis, se detectó una respuesta específica tanto humoral como celular, destacándose una potente respuesta T CD8 epitope específica. Posteriormente se evaluó la eficacia frente a la infección con *T. cruzi*, observándose un descenso de la parasitemia en la fase aguda y la mejora de marcadores de patología durante la fase crónica.

Estos resultados destacan a DREP-Tp como una nueva herramienta efectiva contra la infección por *T. cruzi*.

39. IMPACTO DE CIRCUITOS DEPENDIENTES DE GALECTINA-1 Y GLICANOS SOBRE LA DISFUNCIÓN DE MACRÓFAGOS ASOCIADOS A GLIOBLASTOMA

Aylen Camila Nogueira

Laboratorio de Glicomedicina, (IBYME – CONICET)

La tasa de supervivencia a 5 años de pacientes con glioblastoma (GBM), el tumor más agresivo del sistema nervioso central, es menor del 5%, siendo la recurrencia tumoral un fenómeno inevitable. Se ha reportado que las células madre de glioblastoma (CMG) son en parte responsables de dicha recurrencia. Desafortunadamente, los GBM son tumores resistentes a inmunoterapias basadas en el bloqueo de puntos de control inmunológicos. Considerando que las poblaciones celulares más abundantes que infiltran GBM son macrófagos y microglia, se ha propuesto que la falta de respuesta a inmunoterapias podría deberse a macrófagos con fenotipo inmunosupresor que neutralicen la respuesta antitumoral. En este contexto, las galectinas, proteínas de unión a azúcares β -galactósidos, han sido postuladas como nuevos blancos inmunoterapéuticos en cáncer a través de su capacidad de suprimir la respuesta inmunológica efectora. Estas proteínas pueden activar diferentes vías de señalización a través de su unión a glicoconjugados de la superficie celular, modulando un amplio espectro de procesos celulares que incluyen proliferación, diferenciación, migración y supervivencia. Si bien las galectinas han sido asociadas al potencial maligno de GBM, aún no se ha explorado en profundidad cómo estas proteínas controlan a nivel molecular la respuesta inmune antitumoral, particularmente el comportamiento de células mieloides asociadas. En este sentido, se desconoce el impacto de CMG en la disfunción de macrófagos y la contribución de galectina-1 (Gal-1) en estas interacciones. En el presente proyecto, proponemos investigar, utilizando muestras clínicas, puntualmente CMG provenientes de pacientes, y modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, el impacto del eje Gal-1-glicanos en el desarrollo de circuitos inmunosupresores mediados por macrófagos y el potencial terapéutico de su bloqueo. Este proyecto propone una nueva estrategia basada en la modulación de la interacción entre Gal-1 y glicanos específicos a los fines de reprogramar la funcionalidad de macrófagos e incrementar la efectividad de modalidad inmunoterapéuticas en GBM.