

RESÚMENES DE LAS PRESENTACIONES EN FORMATO PÓSTER

Localización y actividad transcripcional del receptor de andrógenos y la influencia de los receptores notch en el cáncer de próstata.

Agustina Chimento^{1,2}, Sofía Belén Herrera^{1,2}, Evelyn Prodan^{1,3}, Emilia Matiacich¹, Fernanda Parenti⁴, Carolina Cristina^{1,2}.

¹ Laboratorio de Neuroendocrinología/Fisiopatología de la Hipófisis; Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas (CIBA) – UNNOBA, Junín, Buenos Aires, Argentina. ² Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, CIC, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ³ Centro de Investigaciones y Transferencia CIT NOBA, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNNOBA-UNSA-CONICET). ⁴ Centro Médico Famy, Junín, provincia de Buenos Aires.

El cáncer de próstata (CaP) es uno de los cánceres más frecuentes en hombres. La testosterona actúa a través del Receptor de Andrógenos (AR), ubicado en el citoplasma, y al unirse lo activa, promoviendo su translocación nuclear y expresión de los genes diana PSA y TMPRSS2. La eficacia del antiandrógeno Enzalutamida (Enz) resulta insuficiente en el tratamiento. El rol de la señalización Notch en el CaP está poco esclarecido. Previamente, hallamos expresión del AR y Notch en células de CaP humanas PC3, y que al combinar Enz y DAPT, inhibidor de la activación de Notch, disminuyó la viabilidad celular ($n=3$; $p=0,0043$). El presente objetivo fue evaluar la activación recíproca de las vías AR y Notch en células sensibles a andrógenos LNCaP. La modulación con testosterona (10^{-7} M, 48h) mostró, por citometría de flujo, menor expresión citoplasmática del AR y con ello, mayor expresión de PSA y TMPRSS2, y HES1, gen diana de Notch, y una tendencia a una menor expresión del supresor tumoral BTG2, mediante RT-qPCR. El tratamiento con Enz (50μ M, 48h) tendió a aumentar el AR citoplasmático, disminuir la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1; y aumentar la expresión de BTG2. Interesantemente, el DAPT (30μ M, 48h) aumentó la expresión citoplasmática del AR, disminuyó la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1, y aumentó la expresión de BTG2. La modulación con testosterona y DAPT mostró interrelación de las señales con predominio de la activación del AR, con mayor expresión de PSA y TMPRSS2, y una fuerte correlación positiva entre la expresión de HES1 y TMPRSS2 ($R^2=0,47$; $p=0,06$), y correlación negativa y significativa entre la expresión de PSA y BTG2 ($R^2=0,65$; $p=0,02$). Nuestros resultados muestran que la activación del AR correlaciona con la activación de Notch y sugieren una interconexión entre las vías en el CaP, que involucraría el contacto del dominio intracelular de Notch con el AR.

Carcinoma oral de células escamosas de lengua

Aladio Celina¹, Alarcón Lara¹, Alonso Lucia¹

¹Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Rosario

Objetivos:

- Presentar un caso clínico de un carcinoma oral de células escamosas de lengua de evolución crónica, destacando el papel de las pruebas histopatológicas y análisis complementarios.
- Analizar los diagnósticos diferenciales en una lesión inflamatoria crónica granulomatosa, incluyendo infecciones y condiciones sistémicas de relevancia de la región de procedencia del paciente
- Confirmar la presencia de carcinoma oral de células escamosas mediante biopsia

Metodología:

Cita sugerida: xxxxxx.



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0.
creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

DOI:
doi.org/10.35305/fcm.v3i1.102

Anamnesis y examen clínico: paciente masculino de 71 años, oriundo de una zona rural de Chaco. El paciente refiere surgió por una mordedura accidental, evolución de tres años, que afecta su capacidad de hablar y comer. El examen clínico reveló una lesión ulcero vegetante de 5 cm x 3 cm en tercio medio del borde lateral izquierdo de la lengua, además se observó una lesión erosiva posterior y pseudomembrana blanca en cara dorsal de la lengua que se desprende al raspado.

Pruebas diagnósticas: se realizaron análisis de sangre, biopsia inicial. La histopatología de la biopsia reveló un proceso inflamatorio crónico granulomatoso, no se observan microorganismos micóticos. De acuerdo a que no se detectaron alteraciones en el epitelio, y atipias celulares, se descartó inicialmente COCE y se investigaron enfermedades como tuberculosis, sífilis, micosis profunda (histoplasmosis y blastomicosis), leishmaniasis y enfermedad de Chagas.

Diagnostico final: tras descartar otras posibles enfermedades mediante pruebas específicas y cultivos, y no se llegaba al diagnóstico definitivo, se realizó una segunda biopsia, que confirmó el diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas, además de numerosas mitosis anómalas y atipias celulares.

Conclusiones:

Este caso resalta la importancia de un diagnóstico diferencial exhaustivo en pacientes con lesiones ulcerovegetantes crónicas en la lengua de origen incierto. A pesar de la evolución prolongada y la ausencia de factores de riesgo comunes, la presentación clínica e histopatológica permitió identificar un carcinoma escamoso.

Inducción de la degradación selectiva de p53 mutante como estrategia antitumoral

Cocordano, N.¹; Borini Etichetti, C.²; Llorens de los ríos, MC.³; Arel Zalazar, E.¹; Velasquez, S.¹; Soria, G.⁴ & Girardini, J.¹

¹Laboratorio de Inmuno-Oncología, Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, IDICER-CONICET/UNR, Rosario, Argentina. ²Kresko, Rosario, Argentina. ³OncoPrecision, Córdoba, Argentina. ⁴OncoPrecision, New York, USA.

cocordano@idicer-conicet.gob.ar

Las proteínas p53 mutantes representan un blanco terapéutico de gran interés en cáncer, ya que su eliminación podría reducir el desarrollo de tumores agresivos y metastásicos. Las mutaciones puntuales en p53, presentes en el 55% de los pacientes oncológicos, resultan en proteínas mutantes que colaboran activamente en procesos oncogénicos y favorecen la metástasis. Un enfoque dirigido contra p53 mutante ofrecería tratamientos altamente selectivos, dado que estas proteínas se encuentran exclusivamente en células tumorales, minimizando el riesgo de efectos adversos. Además, la alta frecuencia de mutación en p53 refuerza el valor de esta estrategia para diversos tipos de cáncer. A diferencia de la p53 salvaje, las proteínas mutantes de p53 son notablemente estables en las células tumorales, característica crucial para su función oncogénica. Mediante reposicionamiento de fármacos, identificamos un grupo de moléculas capaces de inducir la degradación de p53 mutante en la línea celular MDA-MB-231, derivada de un adenocarcinoma de mama triple negativo. Entre estos, el compuesto SH1 destacó por inducir la degradación proteosomal de p53 mutante en diversas líneas celulares sin afectar a p53 salvaje. El análisis mediante Western Blot en el tiempo mostró que SH1 disminuyó la vida media de p53 mutante, en relación con un aumento de poliubiquitinación. Estudios del ciclo celular mediante citometría de flujo revelaron un efecto antiproliferativo en células con p53 mutante.

Experimentos de inhibición de la degradación lisosomal indicaron que esta vía es necesaria para la acción de SH1 sobre p53 mutante. Además, estudios de inmunofluorescencia mostraron un aumento en Lamp2A, marcador de la Autofagia Mediada por Chaperonas. Evaluamos también la interacción de SH1 con Hsp90, chaperona clave en la estabilidad de p53 mutante.

En conclusión, identificamos en SH1 un compuesto con potencial terapéutico en estrategias antitumorales basadas en la degradación selectiva de p53 mutante.

Estrategias de radioprotección del endotelio vascular en el tratamiento del cáncer: inhibición selectiva de la nadph oxidasa 5

Salvarredi L^{1,2}; Agüero, H²; Mazzei L¹; Quesada I¹; Álvarez, Ms¹; Castro C¹.

¹ Instituto de Bioquímica y Biotecnología, FCM UNCuyo e IMBECU-CONICET; ² Fundación Escuela de Medicina Nuclear; Comisión Nacional de Energía Atómica - Instituto Balseiro, UNCuyo

e-mail: leonardo.salvarredi@ib.edu.ar

El principal desafío de la radioterapia oncológica consiste en maximizar el daño en el tejido tumoral y reducirlo en el tejido sano. Uno de los tejidos sanos particularmente sensibles a la radiación ionizante (RI) es el endotelio vascular (EV). Las especies reactivas de oxígeno (EROs) juegan un papel crucial en el daño vascular inducido por la radiación. A tiempos largos después de la irradiación se han observado altos niveles de EROs que dañan al ADN de manera independiente al estímulo inicial. Esto indica la presencia de una fuente endógena de EROs responsable de un estrés oxidativo crónico. Uno de los principales contribuyentes de EROs endógenas es la actividad de las NADPH oxidasas (NOX). A partir de lo expuesto nos preguntamos si la inhibición selectiva de las NOX podría revertir el daño al EV por efecto de la RI. Para contestar este interrogante se irradiaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) con dosis crecientes de rayos X (0, 4 y 8 Gy). La generación de anión superóxido (O₂⁻) se midió mediante técnicas de fluorescencia utilizando dehidroetidio (DHE; 10 μM) y cartometría de flujo. La intensidad de fluorescencia del DHE aumentó significativamente y de manera sostenida con la dosis después de 1, 3 y 6 días de la irradiación (p<0.01). Luego, las células de EV fueron tratadas con un inhibidor selectivo de NOX5, irradiadas y se evaluaron los niveles de O₂⁻, la viabilidad celular (ensayo MTT) y el daño al ADN (formación de focos de γH2Ax). El tratamiento con el inhibidor de NOX5 redujo la generación de O₂⁻, el daño al ADN a tiempos cortos y el efecto de la radiación sobre la viabilidad celular (p<0.01). Los resultados obtenidos sugieren que la inhibición de NOX5 protegería al EV del daño por RI. El inhibidor selectivo de NOX5 actuaría como radioprotector del EV.

Mutaciones “driver” en neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas (NMP)

Ojeda Maral²; Maroni Georgina¹; Schoepf María Victoria¹; Misaña Marina¹; Bonavita Daniela¹; Mariño Matías¹; Martínez Constanza¹; Gaggioli Osvaldo Stefan¹; Raviola Marianal; Detarsio Germán¹, Pratti Arianna¹.

¹ Departamento de Bioquímica Clínica, Cátedra de Hematología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. ² IFISE-CONICET.

maraojedal8@gmail.com

Introducción: Las NMP, que incluyen policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), se caracterizan por la activación constitutiva de la vía JAK-STAT, impulsada por mutaciones “driver” en JAK2, CALR y MPL. La mutación JAK2V617F es la más común en las tres patologías, mientras que las mutaciones en el exón 9 de CALR y el exón 10 de MPL se encuentran exclusivamente en TE y MFP. Las variantes tipo 1 (deleción de 52 pb) y tipo 2 (inserción de 5 pb) de CALR representan el 80% de los casos, mientras que las mutaciones W515L/K son las más comunes en MPL. La caracterización molecular de las NMP es clave para discriminar entre una proliferación clonal y un proceso reactivo.

Objetivo: Determinar el perfil mutacional de los genes driver en 519 pacientes con NMP.

Materiales y métodos: Se incluyeron 192 pacientes con PV, 258 con TE y 69 con MFP. La mutación JAK2V617F y las variantes W515L/K de MPL se analizaron mediante PCR alelo-específica. Las mutaciones en el exón 9 de CALR y las menos frecuentes en el exón 10 de MPL se evaluaron por high resolution melting y secuenciación directa.

Resultados: En PV, el 95.3% presentó la mutación JAK2V617F. En TE, el 59% fue JAK2V617F+, el 23% CALR+ (49% tipo 1 y 42% tipo 2), y el 5% MPL+ (62% W515L+). En MFP, el 59% fue JAK2V617F+, el 20% CALR+ (36% tipo 1 y 57% tipo 2), y el 9% MPL+ (67% W515L+).

Conclusión: Este estudio permitió el diagnóstico de certeza del 95% de los casos de PV, el 86% de TE y el 88% de MFP. Es de destacar que, la mutación tipo 1 de CALR en MFP (asociada a mejor pronóstico) fue menos frecuente que la tipo 2, lo que contrasta con lo reportado en la literatura.

Control y seguimiento como pilar fundamental

Becerra Santiago, Bruscia Bianca, Colunga Camila, Cordiano Jeremias.

cam99co@gmail.com

Desde la Facultad Nacional de Odontología de Rosario, cátedra de Estomatología Clínica 2 planteamos como objetivo de este trabajo la prevención, detección temprana y seguimiento de las distintas manifestaciones orales potencialmente malignas que pueden desencadenar en carcinogénesis a partir de la presentación de un caso clínico.

El mismo inicia en el año 2019 con la consulta del paciente en otro servicio particular en donde los profesionales decidieron en base a sus conocimientos clínicos realizar una biopsia como método diagnóstico complementario a la clínica. El anatomopatólogo arroja el resultado de mucosa de paladar con hiperplasia escamosa queratinizante, sin atipia epitelial, acompañada con leve inflamación crónica del estroma, por lo tanto, se indica controles periódicos. Sin embargo, el paciente nunca acudió a controles correspondientes durante la pandemia y sufrió un episodio depresivo por pérdida de trabajo.

A mediados del 2024 el paciente decide acudir a consulta por molestia al comer, esta vez en la Facultad de Odontología. A la inspección clínica presenta una lesión verrugosa que abarca el hemimaxilar del lado derecho, la cual asienta sobre una lesión blanca. A partir de esto, se toma la decisión clínica de realizar nuevamente una biopsia, la cual da como resultado anatomopatológico la presencia de un carcinoma verrugoso de mucosa oral en contacto con uno de los márgenes laterales de la resección, el cual se caracteriza por ser de bajo grado de malignidad, comportamiento lento y localmente expansivo.

En conclusión, destacamos la importancia del diagnóstico precoz, el control, el compromiso del paciente y el acompañamiento interdisciplinario de los profesionales para evitar la evolución maligna de estos trastornos orales.

Frecuencia y distribución de mutaciones somáticas del gen *kras* en pacientes con cáncer colorrectal de un hospital de rosario

Micheloni, Josefina¹; Agnella Yanina²; Barranco, M. Manuela³; Caprile, Luis⁴; Chiesa, Hernan⁴; Tartalini, Vanina⁴; Serra, Fernando⁴; Cuzcano-Medina, Lidia⁴; Colombo-Berra, Natalia⁴; Lafert, Guillermo⁴; Girardini, Javier²; Sesma, Juliana^{1,4,5}.

¹Facultad de Ciencias Médicas. UNR. ²IDICER – CONICET. ³Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. ⁴Hospital Provincial de Rosario. ⁵Universidad Abierta Interamericana.

jose.miche@hotmail.com.ar

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en el mundo y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer. Se observa un aumento de CCR de inicio temprano (EOCCR), pacientes menores de 50 años, en comparación con los de inicio tardío (LOCCR). KRAS es el proto-oncogén que se encuentra mutado con mayor frecuencia en el CRC.

Objetivo: Realizar un análisis inicial de la base de datos de pacientes con CCR del Hospital Provincial de Rosario (HPR) y comprar la frecuencia de mutaciones del gen KRAS, la localización tumoral, y la relación entre el sexo y el estadio del cáncer, focalizando en pacientes EOCCR y LOCCR.

Material y Métodos: Se estudió una cohorte de 93 pacientes del HPR con CCR, con edades entre 30 y 79 años. El estado de mutación de KRAS fue analizado mediante PCR digital.

Resultados: La mutación mayormente encontrada fue G12D, con una frecuencia del 20,4%, seguida por G12C (9,7%), G13D (7,5%), G12V (6,5%) y finalmente G12S y G12R (2,2%). No se detectó

G12A. La distribución de los tumores en colon izquierdo, colon derecho y recto fue de 78,9%, 15,8% y 5,3% en EOCCR y del 50%, 37,8% y 12,2% en LOCCR. En cuanto al estadio tumoral en EOCCR, se observaron más mutaciones en los estadios más avanzados, con un 33,3% en T1+2 y un 66,7% en T3+4. Mientras que en los pacientes LOCCR, no se observa una diferencia tan significativa.

Conclusión: La frecuencia de mutaciones del gen KRAS en los pacientes argentinos es 48,4%, superior a la población chilena (37%) y peruana (16,7%), y semejantes a las norteamericanas (45%). En relación a la mutación más común, encontramos mayor frecuencia de la variante G12D al igual que lo reportado en la bibliografía. Por otro lado, los pacientes EOCCR presentan un cáncer más agresivo.

Regulación de la proteína 1 de unión al arn del factor de crecimiento insulínico tipo 2 (igf2bp1) por genisteína en hepg2/c3a. Impacto sobre la quimiorresistencia y mecanismo molecular involucrado.

Aldana Magalí Gola¹, Verónica Inés Livore¹, María Paula Ceballos¹, María Laura Ruiz¹.

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario (CONICET-UNR). Facultad de Cs Bioq. y Farm. Universidad Nacional de Rosario.

gola@ifise-conicet.gov.ar

IGF2BP1 es una proteína de unión a ARN que se encuentra expresada en tumores y se asocia a quimiorresistencia en diferentes tipos de cánceres. Genisteína (GNT) es una isoflavona presente en la soja que posee actividad estrogénica. Anteriormente, demostramos que GNT 10 μ M aumenta la expresión proteica de IGF2BP1 en células HepG2/C3A. Objetivo: estudiar el mecanismo molecular de la inducción de IGF2BP1 por GNT y su impacto en la citotoxicidad del sorafenib (Sfb). Metodología: Células HepG2/C3A se incubaron durante 48h con GNT 10 μ M o vehículo (DMSO); los niveles de ARNm se midieron por qPCR. Las células fueron transfectadas transitoriamente con ARNi control (SCR) o ARNi contra IGF2BP1 (siRNA) y, 24h posteriores a la transfección, se trataron con GNT 10 μ M o DMSO por 48h. La expresión proteica se evaluó por Western Blot (WB). Para el ensayo de inhibición, las células HepG2/C3A se incubaron con BTNYB 5 μ M (inhibidor de IGF2BP1) y, a las 24h, se agregó GNT 10 μ M o DMSO durante 48h. Se evaluó por MTT la citotoxicidad por Sfb (0-150 μ M, 16h), en células HepG2/C3A preincubadas con DMSO (control), BTNYB 5 μ M o BTNYB 5 μ M + GNT 10 μ M. Los resultados se presentan como Media $\pm$ EEM, n=3, *p<0,05 vs SCR C o Control, #p<0,05 vs SCR GNT. Resultados: GNT no modificó los niveles de ARNm de IGF2BP1. La inducción proteica de IGF2BP1 por GNT se previno tanto en el grupo siRNA (36 $\pm$ 11%*) como en el grupo BTNYB + GNT. El IC50 de Sfb disminuyó frente al tratamiento con BTNYB (44 $\pm$ 4 μ M*). Sin embargo, la inhibición de IGF2BP1 no pudo contrarrestar el aumento significativo del IC50 por GNT 10 μ M (Grupo BTNYB + GNT: 103 $\pm$ 16 μ M*). Conclusión: Estos resultados sugieren una regulación traduccional de IGF2BP1 por GNT. IGF2BP1 se encontraría implicada en su propia inducción por GNT. La resistencia a Sfb inducida por GNT ocurriría independientemente de IGF2BP1.

El rol de la enzima leucotrieno a4 hidrolasa (lta4h) en la progresión del carcinoma hepatocelular

Lucía Oviedo Bustos¹, Magalí Frattinil, Carla G. Comanzo^{1,2,3,4}, Marina C. Vera^{3,4}, Nicolás F. Palma^{1,2}, María Paula Ceballos¹, Anabela C. Ferretti², Ariel D. Quiroga^{1,2}, María De Luján Álvarez^{1,2}

¹Instituto de Fisiología Experimental (IFISE), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas (FCByF), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Rosario (UNR), ²Área Morfología, FCByF, UNR. ³Universidad Abierta Interamericana, ⁴Bioterio Central, FCByF, UNR

luciaoviedobustos@gmail.com

La LTA4H es la enzima clave para la síntesis del leucotrieno B4 (LTB4) y se sobreexpresa en diferentes tipos de cáncer, estimulando la proliferación celular. Sin embargo, no hay estudios en el

cáncer de hígado. Objetivo: explorar la función de la LTA4H en la progresión del carcinoma hepatocelular (HCC). Métodos: *In silico*: Se obtuvieron datos transcriptómicos de 425 muestras hepáticas de la base de datos TCGA (375 de tumor primario y 50 de tejido sano). Se analizaron los genes de la LTA4H y de los receptores de LTB4, LTB4R y LTB4R2. *In vivo*: Se utilizó un modelo de xenoinjerto de células de HCC humano en ratones atímicos (inyección de 5×10^6 células Huh7 en el flanco, $n=10$). La mitad de los ratones recibió SC-57461A (inhibidor específico de LTA4H, 10 mg/kg), 2 días por semana durante 2 semanas, mientras que el resto se dejó como control. Resultados: *In silico*: se observó una sobreexpresión significativa de LTA4H, LTB4R y LTB4R2 en HCC en comparación con el tejido sano ($p < 2.2 \times 10^{-16}$). Este patrón se mantuvo en los estadios I, II y III del HCC ($p < 0.001$), pero no en el estadio IV. *In vivo*: El tamaño del tumor se redujo significativamente en el grupo tratado con SC-57461A (-68%, $p < 0.01$) y los tumores mostraron una menor tinción de marcadores de proliferación PCNA y Ki67. Conclusiones: Los estudios *in silico* demuestran que LTA4H y los receptores estudiados están involucrados en la progresión del HCC en los estadios I al III, donde los procesos proliferativos son más relevantes. La administración del inhibidor de la LTA4H en un modelo *in vivo* redujo el tamaño tumoral y la proliferación de las células. Estos resultados, a pesar de ser preliminares, muestran que la inhibición de la LTA4H tiene potencial como herramienta farmacológica para inhibir el crecimiento de tumores hepáticos.

Este resumen será presentado en el Congreso 2024 de la Sociedad de Biología de Rosario.

Sácale la lengua

Eugenia Paoloni, Yamila Archenti.

Facultad de Odontología Universidad Nacional de Rosario

paolonieugenia@gmail.com

En el siguiente trabajo se exponen dos casos de carcinoma espino celular, los pacientes concurren a la consulta en el servicio de Estomatología de la Facultad de Odontología.

Luego del examen clínico se determinó la sospecha diagnóstica que llevó a la decisión de realizar un examen biopsico de las lesiones. En ambos casos se realizaron biopsias escisionales y se envió el material obtenido al servicio de anatomía patológica de la Facultad de Odontología. Los cuales volvieron con el diagnóstico de carcinoma de células escamosas. El objetivo de este trabajo consiste en remarcar la importancia de conocer las diferentes lesiones que pueden presentarse en boca, en estos casos, en lengua, para que frente a la aparición de las mismas en la clínica, sean prontamente analizadas para arribar a un diagnóstico y tratamiento con la mayor celeridad posible.

Clínicamente ofrece un aspecto de úlcera irregular o también puede manifestarse como una lesión exofítica y proliferativa, ya sea vegetante o verrugosa; cuando presenta ambos patrones conjuntos es úlcerovegetante.

Concluimos que cualquiera de estas lesiones reviste la necesidad de ser biopsiada con urgencia, además del fundamental diagnóstico diferencial con otras patologías de similares manifestaciones como es el caso de la blastomycosis, histoplasmosis o traumatismos.

Esferoides multicelulares resistentes a sorafenib como modelo in vitro de carcinoma hepatocelular. Efectos de la combinación de sorafenib y ex-527 sobre la supervivencia y migración celular.

Palma, Nicolás F.^{1,2}; Livore, Verónica I.¹; Oviedo Bustos, Lucía¹; Carballo, Gastón E.¹; Hesse, Lautaro D.¹; Ferretti, Anabela C.²; Comanzo, Carla G.^{1,2}; Alvarez, María De L.^{1,2}; Quiroga, Ariel D.^{1,2}; Ceballos, María P.¹.

Instituto de Fisiología Experimental (IFISE), CONICET-UNR, Rosario.

Área Morfología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario.

palmanicolasfrancisco@gmail.com

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) contrarresta la eficacia de ciertos fármacos como el sorafenib (SFB); utilizado para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (HCC). La sobreexpresión de Sirtuínas 1 y 2 (SIRT1/2) en el HCC se vincula con la MDR, al favorecer la supervivencia y migración celular. Es fundamental contar con modelos más apropiados para estudiar posibles estrategias terapéuticas para el HCC. Objetivo: evaluar el efecto de SFB y EX-527 (EX, inhibidor de SIRT1/2), solos o combinados, sobre parámetros asociados a malignidad en un modelo de esferoides multicelulares (heteroesferoides: HE) de HCC resistentes a SFB (HE-RS). Metodología: se puso a punto un modelo de HE-RS conteniendo células de HCC resistentes a SFB (Huh7-RS; obtenidas a partir de células Huh7 parentales), endoteliales (EA.hy926) y hepáticas estrelladas (LX-2), en una relación 1:0,3:0,3, respectivamente. Estos HE-RS son más resistentes a SFB que los HE con células Huh7 parentales. Se estudió el efecto de tratamientos con SFB 4 μ M (S4), EX 40 μ M (EX40) y la combinación de ambos compuestos (S4+EX40) sobre la viabilidad, apoptosis, proliferación y migración de los HE-RS. Resultados: los tratamientos disminuyeron la viabilidad (S4: -5,8%, EX40: -26,1%*, S4+EX40: -38,8%*#), proliferación (S4: -16,3%*, EX40: -54,7%*, S4+EX40: -62,6%*#) y migración (S4: -13,5%*, EX40: -13,4%*, S4+EX40: -46,2%*#). La disminución observada en estos parámetros celulares con S4+EX40 fue mayor a la de los compuestos individuales. La apoptosis fue inducida por los tratamientos. * $p < 0,05$ vs. control, # $p < 0,05$ vs. S4, \$ $p < 0,05$ vs. EX40. Conclusión: si bien todos los tratamientos fueron capaces de reducir la sobrevivencia, proliferación y migración de los HE-RS, el tratamiento combinado fue más efectivo que los tratamientos individuales. Este modelo es más adecuado para continuar estudiando los efectos de los tratamientos en un contexto de resistencia a SFB, teniendo en cuenta parte de las interacciones de las células de HCC con el estroma.

Parte de estos resultados fueron presentados en Congresos de la Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS). Años 2022 y 2023.

Rol de los microtúbulos derivados del aparato de golgi en el tráfico de receptores activadores en células natural killer

Pariani, Alejandro Pedro¹; Almada, Evangelina¹; Rivabella Maknis, Tomás¹; Alonso, Victoria²; Zecchinati, Felipe¹; Vena, Rodrigo²; Favre, Cristián¹; Larocca, María Cecilia¹

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario, IFISE-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ²Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, IBR-CONICET

pariani@ifise-conicet.gov.ar

Las células Natural Killer (NK) son células citotóxicas del sistema inmune innato esenciales para eliminar células cancerosas, a las que reconocen a través de receptores activadores (RA) en una estructura denominada sinapsis inmune (SI). La activación de los RA induce la convergencia de los gránulos líticos (GL) hacia el centrosoma, y su translocación hacia la SI con la consiguiente citólisis de las células tumorales. Existe un reciclado y tráfico intracelular de los RA en las NK que, en el ambiente tumoral, está alterado, lo que contribuye al estado disfuncional de las NK. Los mecanismos que median el tráfico intracelular en las NK no han sido dilucidados. En células epiteliales, los microtúbulos nucleados por el Golgi son fundamentales para el tráfico vesicular direccionado. Previamente demostramos que el Golgi participa en el tráfico del RA LFA-1 hacia la SI. Nuestro objetivo es analizar la participación de los microtúbulos nucleados en el Golgi en la respuesta de las NK a la presencia de células tumorales. Con este fin, aislamos células NK de donantes sanos y preparamos NK con baja expresión de las proteínas CLASP1/2 -estabilizadoras de los microtúbulos del Golgi- mediante transducción lentiviral con shRNAs para ambos mRNAs (CLASP-KD). Las NK fueron incubadas con células de eritroleucemia y la localización del centrosoma y de los GL analizada por microscopía confocal. Las células CLASP-KD mostraron una inhibición de la polarización del centrosoma y de los GL hacia la SI ($p < 0,0012$ y $p < 0,0375$). Resultados similares fueron encontrados en las células NK inmortalizadas YTS, en las que verificamos que las CLASP-KD mostraban una alteración en el tráfico de LFA-1 ($p < 0,0001$). Concluimos que los microtúbulos derivados del Golgi participan en el tráfico de LFA-1 hacia la SI, lo cual es relevante en la respuesta citolítica de las células NK.

Efecto modulador de angiotensina ii sobre la acción citotóxica de las células natural killer

Almada, Evangelina¹; Pariani, Alejandro Pedro¹; Huhn, Victoria¹; Rivabella Maknis, Tomás¹; Zecchinati, Felipe¹; Vena, Rodrigo²; Favre, Cristián¹; Larocca, María Cecilia¹

¹Instituto de Fisiología Experimental de Rosario, IFISE-CONICET, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. ²Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, IBR-CONICET.

evangelina_almada@hotmail.com

Las Natural Killer (NK) son células del sistema inmune innato esenciales para eliminar células cancerosas, a las que reconocen a través de diversos receptores activadores. La activación de estos receptores induce vías de señalización que convergen en la activación de las quinasas ERK1/2, generando la translocación de los gránulos líticos hacia las células tumorales y la citólisis de las mismas. Las células NK expresan los receptores de Angiotensina II (AngII) AT1R y AT2R. A través del receptor AT1R la AngII puede regular la evolución del cáncer, estando en evaluación la eficacia del losartán (inhibidor AT1R) para tratamiento de algunos tipos de tumores. A pesar del conocido rol inmunomodulador de AngII, el efecto específico de la AngII en la acción citotóxica de las NK sobre las células tumorales no ha sido estudiado. Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la estimulación de las NK con AngII o con el agonista AT2R buloxibutid sobre las vías que determinan la respuesta citotóxica de estas células sobre las células tumorales. Las células YTS (NK inmortalizadas) fueron pre-incubadas con AngII o con buloxibutid durante 24 h, y luego incubadas con células de eritroleucemia por 30 min. El análisis por western blot de la fosforilación de ERK1/2 tanto en células NK aisladas como en presencia de células tumorales indica un aumento de su activación por AngII ($p < 0.05$) pero no por buloxibutid. Nuestros resultados preliminares por microscopía confocal de inmunofluorescencia muestran que el direccionamiento de los gránulos líticos hacia la célula tumoral fue inhibido significativamente por buloxibutid ($p < 0.05$), pero no por AngII. Estos resultados muestran que AngII ejerce efectos diferenciales a través de sus receptores AT1R y AT2R sobre la activación de las NK en presencia de células tumorales, alentando a extender y profundizar la evaluación de estos efectos.

El ácido lipoico reduce la migración/invasión en células de carcinoma hepatocelular via un eje ampk-p53 inhibidor de la transición epitelio mesenquimal

Anabela C. Ferretti¹, Florencia Hidalgo¹, Carla Borini Etichetti², Alejandro P. Pariani¹, Tomas Rivabella Maknis¹, Evangelina Almada¹, Felipe Zecchinati¹, Javier Bussi³, Javier E. Girardini², Maria C. Larocca¹, Cristián Favre¹

¹Instituto de Fisiología Experimental (CONICET-UNR), ²Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (CONICET-UNR), ³Escuela de Estadística (FCEyE, UNR).

favre@ifise-conicet.gov.ar

Demostramos previamente que el ácido lipoico (ALA), un activador indirecto de AMPK, inhibe la migración en algunas células de carcinoma hepatocelular (HCC) y no en células Hep3B (TP53 nulo). Hipotetizamos que esta acción selectiva depende de la presencia del target de AMPK p53, y así estudiar su participación en el mecanismo de acción de ALA.

Para explorar esto, detectamos niveles de pAMPK y p53 en células HepG2/C3A control y silenciadas en AMPK. También desarrollamos una línea con p53 silenciado (shTP53) y evaluamos migración, invasión y niveles de ARNm de E-cadherina (CDH1), vimentina (VIM) y SNAIL (SNAIL) tras el tratamiento con ALA. Además, realizamos análisis bioinformáticos de la expresión de marcadores de la transición epitelio-mesenquimal (TEM) en pacientes de TCGA-LIHC, evaluando sus cambios según el estado de TP53 (WT versus MUT) y en la supervivencia.

ALA triplicó los niveles de p53 y los de pAMPK, lo que se suprimió al silenciar AMPK. En células control, ALA redujo la migración 60%, pero solo 30% en células shTP53. La reducción por ALA del 50% en la invasión en células isogénicas estuvo ausente en células shTP53. ALA aumentó la expresión de CDH1 y disminuyó la de VIM, solo en células control. En los análisis de pacientes, ob-

servamos aumentos significativos en la expresión en comparación con tejido sano ($\log_2FC > 1$) para VIM, MMP2, SNAI2, MMP9 y TWIST1. CDH1 fue el único cuya expresión relativa dependió del estado de TP53: su distribución mostró niveles más conservados en pacientes con TP53-WT ($p < 0.05$). MMP9 fue el único cuyos niveles impactaron en la supervivencia según el estado de TP53 ($p < 0.02$).

ALA resulta un potente antimigratorio en células de HCC reduciendo la TEM por un mecanismo mediado por AMPK y p53. E-cadherina parece ser central en el proceso, lo que se respalda por su asociación con TP53 en pacientes.

(Enviado a la Reunión Anual de Sociedades de Biociencias 2024).

El tratamiento metronómico con ciclofosfamida (cy) y losartán (los) mejora las condiciones tumorocidas del microambiente tumoral (mat) en el adenocarcinoma de mama murino triple negativo m234-p

Fusini, Matías E.^{1,2}; Martínez, M. Itatí¹; Iriarte, Camila¹; Pinzón Rivas, Johan¹; Rozados, Viviana R.¹; Scharovsky, O. Graciela.¹; Mainetti, Leandro E.^{1,3}; Rico, María José^{1,3}

¹Instituto de Genética Experimental (IGE), Facultad de Ciencias. Médicas, Universidad Nacional de Rosario; ²Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Ciencias. Médicas, Universidad Nacional de Rosario; ³CONICET.

matiasfusini@gmail.com

El remodelado del MAT implica cambios fenotípicos del estado de desarrollo, metabólico y funcional de poblaciones celulares y modificaciones estructurales de la matriz extracelular (MEC), que ocurren desde estadios tempranos de crecimiento de las células tumorales. A su vez, el tratamiento metronómico con **CY** y **LOS**, constituye un novedoso esquema terapéutico antitumoral. Con el objetivo de evaluar su eficacia y su efecto sobre el MAT, desafiamos por vía s.c. ratones hembras de la línea BALB/c ($n=64$) con el adenocarcinoma de mama murino triple negativo M234-p (día 0) y evaluamos las condiciones del MAT antes y durante el tratamiento. Cuando el tumor fue palpable, los animales se dividieron en 4 grupos experimentales: 1. **Control** (sin tratamiento), 2. **CY** (25mg/kg/día), 3. **LOS** (150mg/kg/día) y 4. **CY+LOS**. Los fármacos fueron administrados en el agua de bebida. Se obtuvieron muestras de tumor pre-tratamiento y los días 7, 14 y 21 de tratamiento para estudio de diversas determinantes histológicas. Los resultados mostraron una reducción en el crecimiento del volumen tumoral (días 14 y 21) en **CY** ($P < 0.001$) y **CY+LOS** ($P < 0.0001$) respecto al grupo **Control**. Asimismo, el grupo **CY+LOS** se diferenció significativamente del **Control** (días 7, 14 y 21), tras registrar un menor n° de mitosis/mm² y células tumorales Ki-67⁺ ($P < 0.01$); mayor n° de eosinófilos/mm² ($P < 0.05$) y linfocitos T CD8⁺ ($P < 0.01$); menor n° de células Foxp3⁺ ($P < 0.05$) y una MEC con menor n° de células α SMA⁺ ($P < 0.01$), HIF-1 α ⁺ y % de área de depósito de colágeno ($P < 0.05$). Además, se observó menor mimetismo vascular intra-tumoral ($P < 0.05$). Concluimos que el tratamiento metronómico con **CY+LOS** modifica y mejora las condiciones del MAT similares a pre-tratamiento, caracterizado por un aumento de la actividad tumorocida, mediado posiblemente por eosinófilos y linfocitos T CD8⁺, reducción del estado inmunosupresor, menor hipoxia y fibrosis en la MEC y reducida densidad vascular tumoral.

Superando la resistencia a terapias antitumorales Mediante la inhibición de racl

Martínez P.¹; Otterstedt K.¹; Zanotti L.C.^{1,2}; Anselmino L.E.^{1,2}; Menacho Márquez M.^{1,2}

¹Centro de Investigación del Cáncer (CIC-R). Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. ²Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CON-ICEET-UNR).

pablomartinezponce2001@gmail.com

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en todo el

mundo. El 5-fluorouracilo (5-FU) es un fármaco de quimioterapia utilizado en el tratamiento del CCR; sin embargo, la mitad de los CCR son resistentes a las terapias basadas en 5-FU. Rac1 es un miembro clave de la familia de las Rho GTPasas. Rac1 modula la adhesión y el movimiento celular, y se expresa altamente en tumores. Cada vez más estudios informan sobre el papel de Rac1 como una potencial diana terapéutica antitumoral.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de Rac1 en la resistencia de CCR a terapia.

En estudios previos, identificamos genes y vías asociadas con la recurrencia después de terapias basadas en 5-FU, que sugieren que la inhibición de Rac1 podría ser beneficiosa para superar la resistencia. Dado que aproximadamente el 30-40% de los CCR tienen KRAS mutado, comenzamos a evaluar la relevancia de la expresión de RAC1 en el contexto de CCR con KRAS salvaje y mutado. Para esto, descargamos el conjunto de datos TCGA-COAD y separamos a los pacientes según los niveles de expresión de RAC1, determinados utilizando el paquete "Survminer". A su vez, agregamos un filtro adicional que separa a los pacientes según el estado del gen KRAS. Encontramos que la alta expresión de RAC1 se asoció con un mal pronóstico cuando KRAS está mutado ($p < 0,05$). Para continuar caracterizando el papel de Rac1 en la resistencia del CCR, evaluamos parámetros asociados a la actividad de Rac1 como los tamaños celulares y nucleares y la disposición de la actina en células de CCR resistentes al 5-FU. Las células control y resistentes (generadas por sobreexposición al 5-FU) se sembraron, se trataron con inhibidores de Rac1 o vehículo, se fijaron y se tiñeron con faloidina-rodamina y DAPI para visualizar el citoesqueleto de actina y los núcleos. Las mediciones se realizaron mediante Image J. Observamos que la inhibición de Rac1 fue suficiente para manifestar cambios morfológicos asociados a la resistencia y volver a sensibilizar las células al 5-FU ($p < 0,01$).

Todos nuestros datos nos permiten postular que apuntar a Rac1 representa una vía prometedora para el desarrollo de nuevas terapias para pacientes con tumores resistentes a terapias.

Estos resultados fueron presentados previamente en las XVIII Jornadas de Ciencias, Tecnologías e Innovación.

Rol de la vía de prenilación en la agresividad tumoral: reingeniería de salirasib como estrategia terapéutica

Arel Zalazar, Evelyn E.¹; Borini Etichetti, Carla M.²; Velasquez Sabrina¹, Ballari, Maria Sol³; Porta, Exequiel³; Cocordano, Nabila¹; Labadie, Guillermo R.³; Girardini, Javier E.¹.

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (UNR-IDICER-CONICET). ²Instituto de Fisiología Experimental de Rosario (UNR-IFISE-CONICET). ³Instituto de Química Rosario (UNR-IQUIR-CONICET).

arelzalazar@idicer-conicet.gob.ar

ICMT (Isoprenylcysteine Carboxymethyl Transferase) cataliza el último paso en la vía de prenilación. Este proceso de modificación postraducciona comienza con la adición de un isoprenoide a una cisteína cerca del extremo C en las proteínas diana, seguido por la escisión de los aminoácidos terminales. Luego, ICMT cataliza la metilación del nuevo extremo C generado en la cisteína. Esta modificación regula aspectos críticos de las proteínas sustrato entre las que hay varios miembros de las familias de GTPasas Ras y Rho. ICMT ha surgido como un blanco interesante para nuevas terapias contra el cáncer. Hemos demostrado previamente que ICMT favorece la metástasis y que su expresión es reprimida por el supresor tumoral p53. En este trabajo, estudiamos el papel de ICMT en la migración y la invasión in vitro, haciendo foco en estructuras invasivas generadas por la polimerización de actina, como los invadopodios. Para identificar nuevos inhibidores de ICMT, generamos derivados del ácido farnesiltiosilisílico (FTS, Salirasib). Dicha molécula inhibe ICMT y se encuentra en ensayos clínicos para el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico. Analizando una colección de 27 compuestos, identificamos cuatro compuestos que muestran actividad antiproliferativa. El análisis de la relación estructura-función (SAR) mostró que los sustituyentes lipofílicos largos presentaron mayor actividad. Los estudios de modelado molecular y docking predicen que estos compuestos pueden ser mejores interactores de ICMT y, por lo tanto, candidatos a inhibidores específicos. La privación de suero aumentó drásticamente la activi-

dad antiproliferativa, lo que sugiere que las células con mayores requisitos de nutrientes, como las células tumorales, pueden verse más afectadas. Entre los compuestos que no afectaron la proliferación, identificamos algunos capaces de reducir fenotipos asociados a la metástasis, como la migración y la invasión celular in vitro. Con el fin de estudiar los mecanismos moleculares involucrados, analizamos si estos compuestos pueden alterar el citoesqueleto de actina y la localización subcelular de Rac1. En resumen, demostramos que la sobreexpresión de ICMT promueve la invasión a través de la alteración del citoesqueleto de actina e identificamos nuevos derivados de Salirasib que redujeron los fenotipos asociados al cáncer in vitro y son candidatos interesantes para moléculas líderes en la terapia del cáncer.

Evaluación de la primera base de datos argentina de cáncer colorrectal

Agnella Yanina^{1,2}; Barranco Maria Manuela⁵; Paredes Franco⁶; Argentinian Colorectal Cancer Consortium; Girardini Javier¹; Sesma Juliana^{2,3,4}

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (CONICET). Hospital Provincial de Rosario. ²Universidad Abierta Interamericana. ³Facultad de Ciencias Médicas UNR. ⁴Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. ⁵Wiener Lab. ⁶Santa Fe. Argentina.

agnellayanina@gmail.com

Antecedentes: El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer cáncer más común en el mundo y la segunda causa de muerte por cáncer. El CRC de inicio temprano (EOCRC) está aumentando mundialmente, representando una porción significativa de las muertes por cáncer en poblaciones jóvenes. Sin embargo, la investigación sobre EOCRC en países en desarrollo es aún limitada. Este estudio busca analizar la incidencia y características clínicas del EOCRC en Argentina, enfocándose en los estadios tumorales, positividad de ganglios linfáticos y metástasis. **Métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo del primer registro nacional multicéntrico prospectivo, con 1,848 pacientes sometidos a cirugía de CRC entre enero 2020 y diciembre 2023. Se emplearon estadísticas descriptivas para analizar la demografía y condiciones clínicas de los pacientes, mientras que las pruebas Chi-cuadrado y modelos de regresión logística compararon los resultados entre los grupos de EOCRC y CRC de inicio tardío (LOCRC). **Resultados:** EOCRC representó el 15.4% de los casos de CRC, con más de dos tercios de los casos en personas de 40 a 49 años. Los pacientes EOCRC presentaron estadios tumorales más avanzados (T3 y T4), mayor positividad en ganglios linfáticos y mayor prevalencia de metástasis en comparación con los pacientes LOCRC. El grupo de 40-49 años mostró los estadios tumorales más avanzados y la mayor proporción de ganglios positivos. Los tumores en EOCRC se localizaron con mayor frecuencia en el colon izquierdo y el recto, mientras que en LOCRC fueron más frecuentes en el lado derecho. **Conclusiones:** Este estudio es el primer análisis exhaustivo de EOCRC en Argentina, revelando diferencias significativas en estadio tumoral y metástasis entre EOCRC y LOCRC. Estos hallazgos sugieren reconsiderar las guías de tamizaje en Argentina, especialmente para incluir a pacientes menores de 50 años, para mejorar la detección temprana y reducir la progresión y metástasis en poblaciones jóvenes.

Estudio del rol antitumoral de lisados de *trypanosoma cruzi* en melanoma murino

Morales Jazmín^{1,2}, Kaufman Cintia^{1,2}, Biscari Lucía^{1,2}, Pérez Ana Rosa^{1,2}, Alloatti Andrés^{1,2}, Farré Cecilia^{1,2}

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR). ²Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB-FCM-UNR).

jazmin.morales1515@gmail.com

La actividad antitumoral de parásitos como *Trypanosoma cruzi* (Tc) se ha informado en escenarios experimentales y clínicos. En nuestro grupo demostramos que la infección aguda por Tc controla el crecimiento de tumores en modelos murinos de melanoma[1-2]. Este trabajo evaluó el efecto

de la inmunización profiláctica y terapéutica de lisados de Tc (epimastigotes-EPI- y tripomastigotes-TRIPO-) junto al adyuvante Poly I:C (PIC) e ISPA, en el crecimiento y capacidad metastásica de la línea celular B16F10 (melanoma murino) en ratones C56BL/6. En un primer experimento, los ratones fueron divididos en 3 grupos (n=9/grupo): EPI+ISPA, TRIPO+ISPA e ISPA. Recibieron 3 inmunizaciones intraperitoneales (ip), separadas por 7 días y, 7 días después de la última inmunización se inoculó B16F10 subcutáneo. En el segundo experimento, los ratones se aleatorizaron en 3 grupos (n=6/grupo): TRIPO+PIC, EPI+PIC y PIC. Recibieron 3 inmunizaciones ip separadas por 5 días cada una, coincidiendo la primera dosis con la inoculación de las células tumorales. En ambas instancias se midió periódicamente el volumen tumoral, y alcanzado el límite ético, se procedió a la eutanasia. Además, desarrollamos un modelo de metástasis hepática inoculando células B16F10 vía intrasplénica. Los animales fueron sacrificados 18 días post-inoculación (DPI18) para el análisis de los hígados. La inmunización EPI+ISPA evidenció una tendencia al control de crecimiento tumoral, similar a EPI+PIC, siendo TRIPO+PIC el de peor control. Sin embargo, la parasitemia EPI+PIC fue positiva al DPI 34. No hubo diferencias en el número de metástasis hepáticas entre los grupos. La supervivencia de los epimastigotes al método de lisado impidió un correcto análisis. Este trabajo es un comienzo en la exploración del vínculo entre melanoma y Tc. En modelos murinos, los extractos de epimastigotes mostraron una tendencia al efecto profiláctico en el control del crecimiento tumoral, pero no pudimos evaluar completamente el impacto bajo un esquema terapéutico.

Estudios de la inhibición de rac1 en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello

Aparicio, M¹; Chiaraluce, F²; Mian, M¹; Gonzalez Garcés, Y^{1,3}; Farré, C^{1,3}; Menacho Márquez, M^{1,3}.

¹Centro de Investigación del Cáncer de Rosario (CIC-R); Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB). Facultad de Ciencias Médicas, UNR. ²Instituto de Genética Experimental. Facultad de Ciencias Médicas. UNR. ³Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CONICET-UNR)

max.rob.aparicio@gmail.com

Rac1 es una proteína GTPasa que juega un papel crucial en la regulación de procesos celulares como la migración, la proliferación y la organización del citoesqueleto. En el contexto del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (hNSCC, por sus siglas en inglés), Rac1 se ha asociado con la transición epitelio-mesénquima, un proceso que permite a las células cancerosas adquirir características más invasivas. La sobreexpresión de Rac1 se ha vinculado a una mayor capacidad de migración celular y resistencia a tratamientos quimioterapéuticos, lo que sugiere que esta proteína podría ser un objetivo terapéutico importante para mejorar la respuesta a la quimioterapia en pacientes con hNSCC.

Nuestro objetivo es evaluar el posible rol de la activación de Rac1 en la progresión del cáncer de cabeza y cuello, y analizar parámetros celulares asociados al desarrollo de resistencia a radioterapia en células de hNSCC.

Para esto, ratones C57Bl6 fueron tratados con NQO en el agua de bebida y se evaluó periódicamente el desarrollo de tumores. El tratamiento intraperitoneal con inhibidores de Rac1 se asoció con un descenso no significativo en el número de tumores desarrollados.

Paralelamente, líneas celulares de hNSCC (HN13 y CAL27) fueron sometidas a dosis reiteradas de radiación gamma (2Gy) para generar resistencia. Mediante tinciones con DAPI y faloidina y visualización por microscopía de fluorescencia se evidenciaron cambios importantes en los tamaños nuclear y celular, y en el ordenamiento del citoesqueleto.

La modulación de los niveles de activación de Rac1 podría desempeñar un rol en el desarrollo y la progresión de tumores de células escamosas de cabeza y cuello. Al igual que se ha visto en células de cáncer colorrectal resistentes a terapias con 5-fluorouracilo, Rac1 podría estar cumpliendo un rol importante en el desarrollo de resistencia en carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello a radioterapia. Futuros estudios deberán realizarse para confirmar el papel de Rac1 como modulador de fenómenos de resistencia.

Estudio del rol antitumoral de lisados de *trypanosoma cruzi* en tumor de mama murino

Farré Cecilia^{1,2}, Cocordano Nabila¹, Bulfoni Balbi Camila¹, Morales Jazmín^{1,2}, Kaufman Cintial, Biscari Lucía¹, Menacho Márquez Mauricio^{1,2}, Pérez Ana Rosa^{1,2}, Alloatti Andrés¹

¹Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR).

²Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB-FCM-UNR).

cfarre.cipreb@gmail.com

La interfaz huésped-tumor guarda similitudes con las observadas en la interfaz huésped-parásito. Estas semejanzas nos permiten considerar a las células neoplásicas como parásitos moleculares dentro de su microambiente tumoral. Se ha evidenciado hace tiempo que las infecciones parasitarias pueden afectar el crecimiento tumoral. En particular, *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), agente causante de la Enfermedad de Chagas, presenta una serie de moléculas con propiedades antiangiogénicas y antitumorales. Se han caracterizado ciertos antígenos que se encuentran presentes en *T. cruzi* y en varios tipos de tumores, que podrían generar respuestas inmunológicas cruzadas promoviendo el control tumoral. Sin embargo, aún se desconocen las bases celulares y moleculares de este proceso. Habiendo demostrado en nuestro laboratorio que los ratones BALB/c infectados con *T. cruzi* muestran un retraso en el crecimiento del tumor 4T1, asociado a un aumento de la inmunidad celular, nos planteamos dilucidar los mecanismos involucrados. Para ello inmunizamos ratones BALB/c con formulaciones antigénicas (concentración de proteína: 1 mg/ml) derivadas de: epimastigotes de *T. cruzi*; tripomastigotes de *T. cruzi*; células tumorales 4T1 o PBS como control. Además, planificamos dos esquemas experimentales diferentes, inmunizando ratones antes (enfoque profiláctico) y después de la inoculación tumoral (esquema terapéutico). Mientras que el enfoque terapéutico no mostró diferencias significativas con el grupo de control, el esquema profiláctico -en particular formulaciones antigénicas de origen parasitario- retrasó significativamente el crecimiento del tumor y aumentó la supervivencia. Las diferencias también fueron significativas al analizar los porcentajes de células T CD8⁺ en el bazo ($p < 0,05$) y la infiltración de células T en el tumor ($p < 0,05$).

En conclusión, la preinmunización con antígenos derivados de *T. cruzi* puede generar una respuesta inmune capaz de controlar en cierta medida el crecimiento tumoral.

Este resumen fue presentado en la LXVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología.

Estudio del potencial rol supresor tumoral de VAV3 en melanoma

Mian, Mirco¹; Anselmino Luciano E^{1,2}; Menacho-Márquez M^{1,2}; Cesatti Lalue, Nahuel^{1,2}.

¹Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPReB; FCM-UNR); Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. ²Centro de Investigación del Cáncer de Rosario (CIC-R; FCM-UNR); Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER; CONICET-UNR); CONICET.

mircomian08@gmail.com

El melanoma es el cáncer cutáneo más letal, ocasionando gran cantidad de muertes alrededor del mundo; lo cual motiva a profundizar en el estudio de las bases moleculares de la patología para lograr una mejor caracterización, en pos de nuevas terapéuticas y estrategias de detección precoz.

Las proteínas Vav pertenecen al grupo de Factores de Intercambio de Nucleótidos de Guanosina (GEF) y son actores claves en la regulación de la actividad de GTPasa de la familia RHO/Rac; actúan como catalizadores enzimáticos mediante el intercambio de moléculas de GDP/GTP facilitando el paso del estado inactivo al activo de las GTPasa RHO/Rac.

Mediante abordajes bioinformáticos observamos variaciones en la expresión de Vav3 del tejido normal y tumoral. La expresión de Vav3 disminuye en tejido tumoral tipo melanoma respecto a la piel sana. Estas variaciones a su vez se relacionan con la sobrevida de los pacientes, observándose una

mayor sobrevida en aquellos con alta expresión de Vav3 y disminuyendo en el grupo de baja expresión.

Utilizando vectores plasmídicos modulamos la expresión de Vav3 en la línea celular B16-F0, generando líneas con alta expresión de Vav3 (Vav3+) y baja expresión de Vav3 (Vav3-). Posteriormente aplicando el Ensayo MTT (ensayo de colorimetría), evaluamos la proliferación celular.

Obteniendo los resultados previos *in silico* e *in vitro* continuamos con un abordaje *in vivo* en modelos murinos. En este abordaje utilizamos ratones hembras C57BL6 de 8 semanas de edad, a las cuales les inoculamos de forma subcutánea células (2×10^5 cél/100µL) en el flanco derecho, midiendo periódicamente con calibre.

Los resultados previamente expuestos son congruentes con nuestra hipótesis de que el GEF VAV3 actúa, en el caso de melanoma cutáneo, como un gen supresor de tumores.

El presente resumen fue previamente presentado en el marco de las "XXIV Jornadas de Divulgación Técnico Científicas FCV - UNR" realizadas los días 18,19 y 20 de Septiembre del corriente año 2024.