

# Jornadas de Invierno de la Sociedad Argentina de Inmunología

**Rosario, 16 y 17 de Junio de 2023**

## **“Regulación de la Respuesta Inmunitaria”**

**Comité Directivo de Sociedad Argentina  
de Inmunología**

**Presidenta: Dra. Silvia Di Genaro**  
**Vice-presidente: Dr. Martín Rumbo**  
**Secretario: Dr. Roberto Davicino**  
**Pro-secretaria: Dra. Renata Curciarello**  
**Tesorero: Dr. Antonio Carrera Silva**  
**Pro-tesorera: Dra. M. Victoria Gentilini**  
**Vocales: Dra. Maria C. Rodriguez Galán**  
**Dr. Andrés Alloatti**  
**Dra. Eliana Cela**  
**Dra. Carolina Domaica**  
**Dra. Gabriela Simesen**  
**Dra. Lourdes Arruvito**  
**Dra. Nadia Bannoud**  
**Dra. Laura Pérez**

**Comité Organizador de las  
Jornadas de Invierno Rosario 2023**

**Coordinadora: Dra. Ana Rosa Pérez**  
**Dra. Natalia Santucci**  
**Dr. Andrés Alloatti**  
**Dr. Iván Marcipar**  
**Dr. Gabriel Cabrera**  
**Dra. Florencia González**  
**Dr. Mauricio Menacho Márquez**

## SIMPOSIOS

### **Feto-maternal immune communication**

#### **Ana Claudia Zenclussen**

Department of Environmental Immunology, Helmholtz-Centre for Environmental Research - UFZ, 04318 Leipzig, Germany and Perinatal Immunology, Saxonian Incubator for Clinical Translation, Medical Faculty, University of Leipzig, 04103 Leipzig, Germany.

Fetus and mother interact since the very beginning of pregnancy and both, immunologically speaking, tolerate each other. The early shedding of paternal antigens to the maternal circulation generates a tolerogenic immune response characterized by the presence of immature dendritic cells, an expansion of regulatory T cells, the hampering of Th1 and Th17 cell responses and the generation of IL-10 secreting B cells. Besides, innate immune cells resident in the pregnant uterus are sensitive to local changes, being their main role the remodeling of uterine spiral arteries.

During my presentation, the focus will be on the changes in maternal immunity that take place at different pregnancy stages to support fetal growth and how immune cells may become the target of endocrine disrupting chemicals that jeopardize both, maternal and fetal health.

---

### **Células T reguladoras y vacunas. Nuevos enfoques para mejorar la eficacia de la inmunización**

#### **Alexander Batista-Duarte**

Miguel Servet Research Contract Program. Instituto de Salud Carlos III, European Union. GC01 Immunology and Allergy Group. Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba, Spain (IMIBIC). Reina Sofía University Hospital, Córdoba, Spain

Las células T reguladoras (Tregs) son esenciales para mantener la tolerancia periférica, prevenir enfermedades autoinmunes y limitar las enfermedades inflamatorias crónicas. Numerosos estudios han demostrado que estas células están implicadas, al menos en parte, en la baja eficacia de la inmunización frente a varias enfermedades en las que aún ha sido difícil obtener una vacuna exitosa. Diversas estrategias se están evaluando para modular la actividad inmunosupresora de las Tregs y mejorar la eficacia de la inmunización, especialmente en vacunas antitumorales y algunas vacunas anti infecciosas. A pesar de los alentadores resultados obtenidos, el desarrollo de eventos adversos asociados ha limitado el avance de esta estrategia. En esta presentación, se analizan los últimos avances en el estudio del papel de las Tregs y sus subpoblaciones en la respuesta vacunal y las estrategias actuales de su modulación con adyuvantes moleculares que marcarán el futuro de vacunas de nueva generación.

---

### **Potencial de las células supresoras de origen mieloide como biomarcador en COVID-19**

#### **Carlos Jiménez Cortegana.**

Weill Cornell Medical College, New York (USA)

Las células supresoras de origen mieloide (MDSCs) son una población heterogénea de células pobremente diferenciadas de origen monocítico (M-MDSCs) y granulocítico

(G-MDSCs) que, en condiciones normales, maduran hasta convertirse en monocitos, células dendríticas y neutrófilos. Sin embargo, en condiciones patológicas, este conjunto celular no madura y permanece activado, lo cual le confiere una alta capacidad supresora de la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T. Las MDSCs están involucradas en muchos aspectos de la regulación, incluyendo patologías y enfermedades como la inflamación crónica, el cáncer, la autoinmunidad o las infecciones bacterianas y virales. La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad sistémica producida por la infección con coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), que fue originada en Wuhan (China) en diciembre de 2019 y reconocida como pandemia por la OMS por su alta morbilidad y mortalidad. El sistema inmunitario juega un papel crucial en las infecciones e, interesantemente, varios estudios han mostrado que los pacientes con COVID-19 presentan una desregulación del compartimento mieloide. Específicamente, se ha encontrado una expansión de MDSCs que se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Durante la pandemia, en un primer estudio, nuestro grupo describió que los pacientes con síntomas leves presentaban una alta frecuencia de M-MDSCs circulantes a la llegada al hospital en comparación con personas sanas, mientras que los niveles de G-MDSCs eran bajos y similares a los de los individuos sanos, lo cual demostró la importancia de las M-MDSCs en las etapas iniciales de la infección por COVID-19. En otro estudio observamos que los pacientes muy graves e ingresados en Cuidados Intensivos tenían unos niveles iniciales de MDSCs elevados; sin embargo, durante su seguimiento, los niveles de G-MDSCs aumentaron mucho más significativamente en comparación con las M-MDSCs en los pacientes que fallecieron, mientras que sufrieron un leve descenso en los pacientes dados de alta, mostrando la importancia de las G-MDSCs como potencial biomarcador de evolución clínica en pacientes graves. En conjunto, parece que las MDSCs podrían ser un biomarcador muy prometedor en COVID-19 y podrían, incluso, establecerse como diana terapéutica contra esta enfermedad.

---

### **Ponle siempre algo de IL-10 a tu respuesta inmune contra *Trypanosoma cruzi*.**

**Catalina D. Alba Soto.**

Instituto de investigaciones en Microbiología y Parasitología Médica (IMPAM- UBA;  
CONICET) Departamento de Microbiología Parasitología e Inmunología, Facultad de Medicina (UBA)

IL-10, una citocina pleiotrópica con funciones inmunorreguladoras e inmunoestimuladoras que influye sobre varios tipos celulares. Ha sido de nuestro interés estudiar el rol de esta citoquina en la infección por *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) teniendo en cuenta que, en etapas tempranas de la infección, la respuesta inmune del huésped es vigorosa pero no logra erradicar la infección y que, en etapas tardías, el daño en tejidos diana tiene un importante componente inflamatorio.

Hemos comprobado en el modelo experimental de infección por *T. cruzi*, que los ratones deficientes en IL-10 son más susceptibles a la infección y presentan mayor carga parasitaria que los ratones wild-type, a pesar de mostrar una funcionalidad aumentada de macrófagos y células dendríticas. La ausencia de IL-10 afecta la expansión y supervivencia de los linfocitos T (LT) CD8<sup>+</sup> esplénicos, lo que resulta en un deterioro de su proliferación, citotoxicidad y producción de IFN- $\gamma$ . Nuestros hallazgos también sugieren que la IL-10 desempeña un papel en la migración de los LT CD8<sup>+</sup> hacia el tejido cardíaco. En ausencia de IL-10, la inflamación tisular y el gradiente de quimiocinas (CXCL9 y CXCL10) aumentan, pero los LT CD8<sup>+</sup> no logran migrar a los tejidos inflamados, lo que se asocia a un control parasitario deficiente.

En individuos con infección crónica por *T. cruzi* hemos evaluado la asociación entre los niveles de producción de IL-10 y la susceptibilidad a la cardiopatía chagásica crónica (CCC). Exploramos esta asociación en un estudio de casos y controles en CABA, Argentina y en una revisión sistemática de estudios de distintas regiones de Latinoamérica. Hallamos una asociación significativa entre las variantes genéticas

con menor capacidad de producir IL-10 y un mayor riesgo de CCC.

La IL-10 cumple un papel paradójico en la respuesta inmune contra *T. cruzi*, algo descrito en el microambiente tumoral: estimula la función de LT CD8+ necesarios para el control de la infección. A su vez, en etapa aguda y crónica mitiga la inflamación y siendo los individuos con menor capacidad de producir IL-10 más susceptibles a la CCC. Estos hallazgos mejoran nuestra comprensión de los efectores de la respuesta inmune a la infección por *T. cruzi* y brindan información sobre posibles biomarcadores de progresión a CCC.

---

### **Células supresoras de origen mieloide en la infección por *Trypanosoma cruzi*. Relevancia en el diseño de nuevas estrategias para potenciar un candidato vacunal**

**Gabriel Cabrera**

Laboratorio de Tecnología Inmunológica – Facultad de Bioquímica y Cs. Biológicas, UNL (Santa Fe, Argentina)

El parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) es el agente etiológico de la enfermedad de Chagas, una de las enfermedades tropicales desatendidas para la cual no existe aún una vacuna disponible. Numerosos estudios han descrito que la infección experimental por *T. cruzi* afecta varias poblaciones inmunoregulatorias, incluyendo un marcado aumento de células supresoras de origen mieloide CD11b+ GR1+ (MDSCs) en la etapa aguda. Dado que las vacunas pueden afectar también la respuesta regulatoria, nuestro grupo de trabajo inició una línea de investigación de una vacuna contra el *T. cruzi* que abarque tanto el estudio de la respuesta efectora humoral y celular, como el rol desempeñado por las MDSCs y otras poblaciones del brazo regulatorio del sistema inmune. Hemos descrito que un candidato vacunal basado en un fragmento de la proteína trans-sialidasa (TSf), formulado con un adyuvante de cajas lipídicas (ISPA), afectó los niveles de los esplenocitos CD11b+ GR1+, tanto en la etapa de inmunización como luego del desafío con *T. cruzi*. En particular, luego de la infección, los animales vacunados con TSf-ISPA presentaron menores niveles de MDSCs en el bazo, en relación a los no vacunados, correlacionando con capacidad protectora. Además, describimos que si bien la formulación TSf-ISPA redujo las MDSCs, las células remanentes todavía tendrían un papel considerable, ya que la depleción de dichas células con 5-fluorouracilo (5FU) incrementó la respuesta efectora CD8, afectó a las células dendríticas e influyó sobre los niveles de células T regulatorias Foxp3+. Con el fin de diseñar una nueva estrategia de vacunación, evaluamos el empleo de 5FU en la etapa de inmunización, con lo cual se alcanzó una diferencia del 100% de supervivencia para los ratones vacunados con 5FU-TSf-ISPA versus el 0% para los animales control. Ampliamos luego el estudio a otros modelos preclínicos, observando que el uso de 5FU para potenciar la formulación TSf-ISPA generó también protección contra cepas del parásito de diferente Unidad Discreta de Tipificación (UDT I y VI), tanto en ratones BALB/c como C57BL/6. En conjunto, los resultados sugieren que las células MDSCs podría ser consideradas en el diseño racional de nuevas estrategias de vacunación contra el *T. cruzi*.

---

## Rol regulatorio de las células T CD8<sup>+</sup> de memoria virtual

**Cecilia Rodríguez Galán**

Fac. de Cs. Químicas de la UNC y Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI-CONICET) Córdoba, Argentina.

Las células T de memoria virtual (TVM) son una población de células T CD8<sup>+</sup> que, a pesar de su inexperiencia en antígenos (Ag), expresan marcadores similares a las células de memoria convencional Ag-específicas (TMEM).

Las células TVM responden de manera eficiente a estímulos con citoquinas, principalmente a través de IL-4, IL-15 e IFN tipo I (maduración y expansión) e IL-12, IL-18 e IL15 (activación y función efectora), mientras que la respuesta mediada por TCR es más débil que en una células de memoria convencional.

A pesar de no haber contactado nunca con sus Ags específicos, las células TVM son capaces de desarrollar una poderosa respuesta citotóxica de manera TCR-independiente principalmente por mecanismos que involucran al receptor NKG2D, producción de grandes cantidades de la citoquina inflamatoria interferón gama (IFN $\gamma$ ) y lisis mediada por granzimas.

A partir del año 2015, ha sido descrita en humanos sanos, una población de células T CD8<sup>+</sup> que comparte todas las características de las células TVM murinas. En el caso de las TVM humanas, se caracterizan por tener un fenotipo de memoria terminal (CD45RA) y de expresar en forma excluyente, ya sea receptores KIR o NKG2A que les confieren características funcionales diferentes. Mientras que las NKG2A<sup>+</sup> son grandes productoras de IFN $\gamma$  en forma similar a las murinas, las KIR<sup>+</sup> tienen funciones citotóxicas y a la vez regulatorias.

El descubrimiento de las células TVM rompió con un paradigma establecido por años en el campo de la inmunología donde se entendía que la respuesta de memoria de las células T era Ag-dependiente y plantea la necesidad de una reevaluación del rol atribuido exclusivamente a las células de memoria convencional. Más aún, la importancia y flexibilidad fenotípica y funcional de estas células sigue generando sorpresas teniendo en cuenta que estas células pueden ser citotóxicas y aún así poseer una capacidad regulatoria, como también pueden dar origen a células de memoria residentes de tejidos (TRM).

---

## Regulación de la respuesta inmune frente a *Mycobacterium tuberculosis* en el contexto de la infección por VIH

**Vecchione María Belén; Giannone Denise Anabella; Acevedo, Milagros Victoria D'Amico González, Gabriela; Quiroga, María Florencia.**

Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, UBA-CONICET.

*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) es el agente causal de la tuberculosis (TB), que afecta aproximadamente a un cuarto de la población mundial. El riesgo de desarrollar TB entre los pacientes coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (VIH-TB) es de 20 a 30 veces mayor que los que no tienen la infección por el VIH, y existe una interacción sinérgica entre estos dos patógenos, disminuyendo las funciones inmunológicas. El tratamiento de la TB en personas coinfectadas por el VIH y la TB es un desafío y tiene una duración prolongada, principalmente debido a que el sistema inmune no brinda un apoyo adecuado para la eliminación del patógeno. Así, nuestro objetivo fue estudiar el papel de la hormona 7-oxo-dehidroepiandrosterona (DHEA) (7-OD), derivada endógena de DHEA, como modulador de la respuesta inmune antituberculosa en el contexto de la coinfección VIH-TB. Nuestros resultados muestran que los pacientes con TB-VIH no pudieron generar una respuesta antituberculosa exitosa *in vitro*, ya que se observaron proporciones reducidas de IFN- $\gamma$ /IL-10 e IFN- $\gamma$ /IL-17A. Asimismo, el tratamiento con 7-OD mejoró las respuestas de Th1 al aumentar la proliferación

inducida por *Mtb* y la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por encima de los niveles de IL-10. Además, la estimulación *in vitro* de *Mtb* aumentó la frecuencia de células con un fenotipo regulador, mientras que el tratamiento con 7-OD redujo la proporción de estos subconjuntos e indujo un aumento en la subpoblación CD4<sup>+</sup> T-bet<sup>+</sup> (Th1), lo que se asocia con un mejor resultado clínico y una mejor supervivencia del paciente. Finalmente, 7-OD moduló el metabolismo celular, incrementando la incorporación de glucosa en LT, entre otros parámetros. Concluimos que 7-OD modifica el balance de citoquinas y el fenotipo/metabolismo de las células T CD4<sup>+</sup> hacia un perfil más favorable para el control de la micobacteria. Estos resultados proporcionan evidencias para delinear nuevos enfoques de tratamiento coadyuvante para la TB.

---

## **Inmunosupresión y angiogénesis en la respuesta a la resistencia en cáncer**

### **Diego Croci**

Instituto de Histología y Embriología de Mendoza (IHEM - CONICET) y Universidad Nacional de Cuyo.

Hipoxia, angiogénesis e inmunosupresión se han propuesto como eventos interrelacionados que alimentan la progresión tumoral y dificultan la efectividad clínica de las terapias antitumorales. Aquí presentamos nuevos datos mecanísticos que destacan el papel de la hipoxia en la regulación fina de la infiltración tumoral de las células T CD8 y el agotamiento de las células T *in vitro*, para conciliar evidencias aparentemente opuestas sobre el impacto de la hipoxia en las características funcionales de las células T CD8 exhaustas. Centrándonos en las células T CD8 exhaustas terminalmente diferenciadas y progenitoras recientemente caracterizadas, encontramos que tanto la hipoxia como su mediador regulado, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-A, promueven la diferenciación de células T CD8 del tipo terminalmente exhaustas, con expresión de PD-1<sup>+</sup>, TIM-3<sup>+</sup> y CXCR5<sup>+</sup>, en detrimento de subpoblaciones similares a progenitores (PD-1<sup>-</sup> TIM-3<sup>-</sup>), que no producen interferón- $\gamma$  ni expresan granzima B. Curiosamente, la hipoxia acentuó el perfil secretorio proangiogénico en las células T CD8 exhaustas. Además, demostramos la relevancia de la hipoxia en la refractariedad mediada por Gall al VEGF en muestras de plasma humano de melanoma. En conjunto, nuestros hallazgos destacan la regulación recíproca entre la hipoxia, la angiogénesis y la inmunosupresión, proporcionando una base racional para optimizar combinaciones sinérgicas de estrategias antiangiogénicas e inmunoterapéuticas, con el objetivo de mejorar la eficacia de estos tratamientos.

---

## **Inmunoregulación en inflamación crónica y cáncer: Recorriendo el camino desde la investigación biomédica a la investigación traslacional en salud.**

### **Marta Toscano**

Unidad De Conocimiento Traslacional Hospitalaria Dr Arturo Oñativia. Salta. Argentina.

Los procesos inmunoregulatorios desempeñan un papel clave en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y cáncer. En esta presentación, en primer lugar, se analizará la influencia del cáncer de mama triple negativo sobre el desarrollo y la funcionalidad de los linfocitos B y su impacto durante la progresión tumoral. Luego se presentarán resultados acerca de los procesos que afectan la glicosilación y funcionalidad de linfocitos B, células plasmáticas e IgAS durante el desarrollo de modelos experimentales de enfermedades inflamatorias intestinales. Finalmente, se expondrán las bases de nuevos proyectos de investigación traslacional en la Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria Dr Arturo Oñativia de Salta orientados

a dilucidar el impacto de la inflamación crónica asociada a la obesidad sobre la progresión de carcinoma papilar tiroideo.

---

### **Como la terapia endócrina modula la respuesta a las inmunoterapias en cáncer de mama.**

**Mariana Salatino**

Laboratorio de Glicomedicina, IBYME-CONICET. CABA

Históricamente se ha subestimado el papel de la inmunidad antitumoral activa la progresión del cáncer de mama y, más aún, cuando se trata de los tumores luminales A y B, los cuales son los más frecuentes y expresan los receptores hormonales de Estrógenos y Progesterona. Es más, si bien se conocen los efectos inmunomodulatorios de estas hormonas esteroideas; el efecto que la terapia endocrina o anti hormonal tiene sobre la respuesta inmunológica antitumoral es controversial y ha sido poco estudiado.

Nuestro trabajo busca esclarecer cual es el impacto de la terapia endócrina con MPA y MFP (MPA: Medroxiprogesterona y MFP: Mifepristona o RU486 antiprogéstágeno) sobre los indicadores más relevantes de la respuesta inmunológica antitumoral, con el fin de utilizarla en combinación con las terapias con inhibidores de *checkpoints* inmunológicos (ICB). Interesantemente, observamos que en ratones portadores de tumores luminales el tratamiento con MFP remodeló el microambiente tumoral, mejorando la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias. Los tumores tratados con la terapia endocrina con MFP mostraron una mayor infiltración de macrófagos proinflamatorios M1, células NK y células T CD8, y una menor frecuencia de células T regulatorias (Tregs), evidenciando, además un fenotipo de memoria central. Por el contrario, los tumores que crecían en presencia del progestágeno sintético MPA estaban enriquecidos en macrófagos del tipo M2 y de células Tregs. Finalmente, el tratamiento con MFP indujo perfiles de expresión génica asociados a firmas de respuesta a ICB, promoviendo además la respuesta *in vivo* al bloqueo de PD-L1. Nuestro trabajo contribuye a comprender mejor los mecanismos inmunológicos que subyacen al efecto antitumoral *per se* del tratamiento hormonal en cáncer de mama luminal abriendo una oportunidad terapéutica a las inmunoterapias con ICB.

---

### **Reguladores negativos de la inflamación: TYRO3, ALX y MERTK en procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes.**

**Eugenio Antonio Carrera Silva**

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

Los receptores tirosina quinasa TYRO3, AXL y MERTK (TAM) y sus ligandos PROS1 y GAS6 juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis inmune, controlando la magnitud de la respuesta inflamatoria, promoviendo la esferocitosis y la reparación tisular. Entender la participación del eje TAM/ligando en el desarrollo y mantenimiento de enfermedades inflamatorias como la esclerosis múltiple (EM) y la histiocitosis de células de Langerhans (LCH) es nuestro principal objetivo. La EM es una enfermedad autoinmune que afecta el sistema nervioso central por infiltración de células autoreactivas Th1/Th17, células dendríticas (CD) y macrófagos.

Interesantemente pacientes con EM que además cursan con una infección natural helmíntica (EM-H) desarrollan formas más leves, con menor número de recaídas y cambios en el score clínico. Recientemente demostramos que los pacientes con EM tienen menores niveles de expresión del eje GAS6/TAM, en monocitos y DC circulantes y los mismos se recuperan en aquellos pacientes con EM-H. Los linfocitos

T CD4 de pacientes con EM-H mostraron no solo un aumento del ligando GAS6, sino además un programa transcripcional regulatorio comparado con CD4 de pacientes con EM. Es más, la activación policlonal mostró menor expansión de células Th17 en pacientes con EM-H. Por otro lado, la adición exógena de GAS6 fue capaz de disminuir la producción de INF $\gamma$  e IL17 en CD4 de pacientes con EM. La HCL es una enfermedad inflamatoria neoplásica caracterizada por la invasión y acumulación de células de Langerhans patológicas CD1a+CD207+, causando daño en tejidos como hueso, piel, pulmón, hígado medula ósea entre otros. La desregulación del proceso inflamatorio asociado a migraciones mal dirigidas es una característica de la transformación neoplásica, donde los receptores TAM podrían ser también claves. En este sentido nuestro equipo de trabajo encontró precursores de células patológicas CD1a+CD207+ circulantes en pacientes con HCL activa con niveles elevados de AXL y GAS6 que fue confirmado en un modelo in vitro de diferenciación de células tipo Langerhans patológicas que mostraron altos niveles de AXL y CXCR4. Estos resultados ponen en relevancia el eje TAM para patologías inflamatorias crónicas y abren potenciales nuevas estrategias terapéuticas.

---

### **Células NK regulatorias en la respuesta inmune anti-tumoral.**

**Mercedes B. Fuertes.**

IBYME-CONICET. CABA

Las células *Natural Killer* (NK) cumplen un papel clave durante la inmunovigilancia tumoral y en la eliminación de células infectadas con virus. Sin embargo, recientemente se ha descrito que también pueden ejercer un rol regulatorio en distintos modelos de infección viral, inhibiendo la activación de linfocitos T y/o células dendríticas (DC), lo que previene fenómenos de autoinmunidad. En pacientes con cáncer, las células NK frecuentemente muestran un fenotipo alterado y disminución en sus funciones efectoras, sin embargo, se desconoce si además poseen capacidad inmunoregulatoria. En nuestro laboratorio utilizando un modelo de tumor inmunogénico, demostramos que los ratones depletados de células NK presentan una mayor expansión de linfocitos T CD8 anti-tumorales, tanto efectores como de memoria, lo que resulta en una mayor capacidad para controlar el crecimiento de un tumor secundario. Mecánicamente, encontramos que las células NK activadas en el microambiente tumoral expresan niveles elevados de la molécula inhibitoria PD-L1 y, a través de interacciones con PD-1 expresado en las DC, limitan su maduración, conduciendo a una menor activación de los linfocitos T. Posteriormente, al analizar muestras tumorales frescas obtenidas de pacientes con carcinoma renal de células claras (ccRCC) demostramos que en tumores humanos también se detecta una población de células NK PD-L1<sup>+</sup>. En las células NK humanas, la expresión de PD-L1 fue inducida luego del reconocimiento de células tumorales y se vio aumentada por la acción de IL-18, secretada por monocitos. Las células NK PD-L1<sup>+</sup> inhibieron en forma directa la proliferación de linfocitos T CD8, lo que pudo ser revertido al bloquear la interacción PD-1/PD-L1 utilizando anticuerpos terapéuticos. En conjunto, demostramos que los tumores pueden, en algunas circunstancias, inducir el desarrollo de una población de células NK que expresa PD-L1 y presenta capacidad inmunoregulatoria, lo que resulta en una respuesta anti-tumoral menos eficiente. Por lo tanto, la manipulación racional de estas células podría conducir a mejorar la respuesta inmune anti-tumoral en pacientes con cáncer.

---

### **Inmunoterapias mucosales en enfermedades inflamatorias**

**Paola Smaldini**

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



Las enfermedades alérgicas son inmunopatologías que han incrementado su prevalencia en los últimos 20 años afectando a varios millones de personas en numerosas regiones del mundo, alterando su calidad de vida. La alergia alimentaria, que afecta principalmente a la población pediátrica, ha seguido el mismo recorrido y actualmente se observa un marcado incremento en su incidencia en numerosos países, incluido el nuestro. En particular, la alergia a la leche de vaca es la alergia alimentaria de mayor prevalencia en el mundo, y afecta aproximadamente el 2.5% de los niños. Hasta el momento el único tratamiento efectivo y de referencia es la exclusión de alimento alergénico de la dieta, y su reemplazo por un sustituto lácteo, junto a la fármaco-terapia frente a una reacción por una exposición accidental. En numerosas ocasiones, y dependiendo básicamente de la edad, la restricción dietaria es muy dificultosa de implementar ya que suele alterar el normal crecimiento del niño. Se ha demostrado en distintas inmunopatologías, entre ellas las alergias, que diferentes fallas en los circuitos regulatorios serían los causantes de generar un mal funcionamiento del sistema inmune. Este concepto ha determinado que la inmunoterapia (IT), inicialmente planteada por Noon hace más de 100 años, y basada en la administración mucosal y controlada de alergenos, resulte un tratamiento muy promisorio porque justamente restaura los mecanismos inmunoregulatorios a nivel del sistema inmune de mucosas. Estos hallazgos determinaron que en 1998 la Organización Mundial de la Salud estableciera que la IT constituye la única estrategia de inmunointervención que puede alterar el curso de las enfermedades alérgicas mediadas por IgE. Actualmente la IT oral es la más eficiente, aunque el principal inconveniente son las reacciones adversas (10-20% de los pacientes), lo cual determinó que la IT sublingual, que emplea menores cantidades de alergen, sea una IT alternativa más segura, aunque de menor eficiencia en cuanto a la inducción de tolerancia, en comparación con la oral. Por este motivo, nuestro grupo de trabajo viene trabajando en el desarrollo de nuevas terapias inmunomoduladoras empleando un modelo murino validado de alergia alimentaria a proteínas de leche de vaca mediado por IgE.

---

## **Charla de Clausura:**

### **Desarrollo de la vacuna ARVAC Cecilia Grierson contra el SARS-CoV-2.**

#### **Juliana Cassataro**

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas, EByN, UNSAM. IIBIO CONICET. E-mail:  
jucassataro@iib.unsam.edu.ar

Nuestro grupo ha estado trabajando en el desarrollo de adyuvantes para vacunas contra enfermedades infecciosas. Cuando comenzó la pandemia, en mayo de 2020 nos enfocamos en el desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 que se pueda producir en Argentina, se pueda adaptar para nuevas variantes emergentes de preocupación (VOC) del virus SARS-CoV-2 y que se pueda usar de refuerzo de las vacunas actuales.

El proyecto está siendo desarrollado por nuestro grupo en la Universidad de San Martín junto con la Fundación Pablo Cassará y el Laboratorio Pablo Cassará. Hasta la fecha hemos realizado estudios preclínicos en diferentes especies animales para evaluar la toxicidad e inmunogenicidad de la vacuna desarrollada. La formulación de la vacuna indujo altos niveles de anticuerpos neutralizantes del virus y una respuesta específica de células T en línea con los requisitos actuales para las vacunas contra COVID19. Los anticuerpos inducidos por la vacuna pueden neutralizar diferentes VOCs. Además, en un modelo animal de enfermedad grave, la vacuna indujo protección contra el desafío experimental con SARS-CoV-2. Los estudios toxicológicos preclínicos de la vacuna prototipo se completaron en diciembre de 2021. En marzo de 2022 recibimos la aprobación regulatoria para iniciar un ensayo clínico de fase I en 80 personas vacunadas. Los resultados preliminares de este

estudio de fase I en curso mostraron que la vacuna es segura y fue capaz de aumentar significativamente la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra diferentes VOCs, incluidos Omicron BA1 y BA5, independientemente de la plataforma de vacunación primaria de los participantes del estudio. Además, ARVAC fue capaz de aumentar las respuestas inmunes celulares con producción de IFN- $\gamma$  en voluntarios que tienen diferentes plataformas de vacunas primarias. Sobre la base de estos resultados, se inició un ensayo multicéntrico de fase II/III en Argentina. La etapa II ya ha terminado y la fase III está en curso.

## RESUMENES

### Potencial efecto protector del probiótico *Lentilactobacillus kefir* en un modelo murino de endometritis

Natalin Valeff<sup>1,2</sup>, María Silvia Ventimiglia<sup>2</sup>, María de los Ángeles Serradell<sup>1</sup>, Federico Jensen<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cátedra de Microbiología, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina. <sup>2</sup> Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, (CEFYO-UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

La endometritis (E) es la inflamación del revestimiento uterino (endometrio), de etiología infecciosa, y caracterizada por daño tisular, edema, infiltrado leucocitario y aumento de mediadores inflamatorios en la cavidad uterina, que disminuye la capacidad reproductiva. Nuestro grupo de trabajo ha demostrado que el tratamiento profiláctico con el probiótico *Lentilactobacillus kefir* (Lk48), reduce significativamente la tasa de parto prematuro, en un modelo murino inducido por LPS, reduciendo el infiltrado inflamatorio y el daño tisular uterino. El objetivo de este trabajo es evaluar, utilizando un modelo murino de E, la capacidad de Lk48 de reducir o atenuar el desarrollo de esta patología y, de esta manera mejorar la capacidad reproductiva. Hembras vírgenes C57BL/6 serán desafiadas, por vía intravaginal, con diferentes dosis de LPS (o PBS como control) y se evaluará la integridad del tejido uterino, presencia de infiltrado leucocitario y la actividad de la mieloperoxidasa (MPO), indicadores de E. Se seleccionará la menor dosis de LPS capaz de inducir E. Posteriormente, utilizando una sonda nasogástrica, hembras C57BL/6 serán tratadas con Lk48 (o leche como control) durante 21 días y luego se inducirá E. Los animales serán sacrificados y se evaluarán los parámetros inflamatorios previamente descritos, así como los niveles de citoquinas antiinflamatorias y la presencia/estado de activación de distintas poblaciones inmunes uterinas. En otro grupo de hembras vírgenes C57BL/6 tratadas con Lk48, se inducirá E. Posteriormente serán apareadas con machos BALB/c y sacrificadas en distintos días gestacionales o bien se dejarán completar la gestación. Se evaluará, en el primer grupo, la tasa de reproducción, la presencia de fallas en la implantación y/o reabsorciones embrionarias. En el segundo grupo, se realizará el seguimiento de la gestación, supervivencia y desarrollo de la progenie.

---

### Influencia de las células supresoras de origen mielóide sobre células dendríticas en la evaluación del candidato vacunal TSf-ISPAC contra *T. cruzi*

Estefanía Prochetto<sup>1,2</sup>; Eliana Borgna<sup>1</sup>; Juan Cruz Gamba<sup>1</sup>; Carolina Poncini<sup>3</sup>; Mónica Vermeulen<sup>4</sup>; Ana Rosa Pérez<sup>5</sup>; Iván Marcipar<sup>1</sup>, Gabriel Cabrera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Tecnología Inmunológica, Fac. de Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral (UNL). <sup>2</sup>Fac. de Cs. Médicas, UNL. <sup>3</sup>Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, Fac. de Medicina, Universidad de Buenos Aires. <sup>4</sup>Laboratorio de Inmunología Oncológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET), Academia

Nacional de Medicina. <sup>5</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET) y Fac. de Cs Médicas, Universidad Nacional de Rosario.

El *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), agente etiológico de la Enfermedad de Chagas, es un parásito que infecta a más de 6 millones de personas en el mundo, principalmente en Latinoamérica. Pese a que se ha descrito que esta infección genera un estado de inmunosupresión en la etapa aguda, muy pocos trabajos han profundizado sobre cuál es el rol de las poblaciones inmunorreguladoras durante el estudio de candidatos vacunales contra el *T. cruzi*. En nuestro laboratorio generamos un candidato vacunal basado en una fracción de la Trans-sialidasa de *T. cruzi* (TSf) formulada con un adyuvante propio de base liposomal (ISPA), el cual demostró capacidad protectora en un modelo preclínico contra el *T. cruzi*. Además, describimos que la formulación TSf-ISPA disminuyó la generación de células supresoras de origen mielóide (MDSCs) durante la infección y que la depleción de las mismas durante esta etapa aumentó la respuesta efectora e influyó, en una primera aproximación, el porcentaje y número absoluto de células dendríticas (CDs) convencionales de tipo I CD11c<sup>+</sup> CD8α<sup>+</sup>, así como también los marcadores de maduración CD40, CD80 y MHCII.

Debido al importante papel que tienen las CDs en la activación de la respuesta inmune, se profundizará en el estudio de las interacciones entre MDSCs y CDs, tanto en la inmunización con TSf-ISPA, como en la infección por *T. cruzi*. Para ello se purificarán MDSCs en la etapa de inmunización e infección y se incubarán con CDs derivadas de médula ósea. Se estudiará por citometría de flujo si las MDSCs pueden influir sobre la supervivencia, activación y perfil de las CDs, utilizando anexina V y anticuerpos contra marcadores como CD40, CD80, MHCII, IL-10, PD-L1 y PD-L2. Los resultados obtenidos en este proyecto nos permitirán avanzar en el estudio preclínico del candidato vacunal TSf-ISPA mediante un diseño racional que tenga en consideración la respuesta inmune efectora y regulatoria involucrada en la compleja interacción huésped-patógeno.

---

### **Caracterización de un adyuvante a base de nanopartículas que proporciona una activación inmunológica por vía sistémica y mucosal.**

**Gastón P. Rizzo<sup>1</sup>, Camila Chavero<sup>1</sup>, Daiana Bianchi<sup>1</sup>, Evangelina Dupuy<sup>1</sup>, Eugenia Apuzzo<sup>2</sup>, Santiago E. Herrera<sup>2</sup>, Maximiliano L. Agazzi<sup>2</sup>, Omar Azzaroni<sup>2</sup>, Guillermo H. Docena<sup>1</sup>, Paola L. Smaldini<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP-UNLP-CONICET); <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA-UNLP-CONICET).

La nanotecnología se encuentra en constante crecimiento y en los últimos años tomo un rol importante en la biomedicina. El diseño de nanopartículas (Np) funcionales basadas en diferentes propiedades como la composición, tamaño, forma y carga superficial pueden ser utilizadas para la formulación de nuevos candidatos vacunales. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar Np poliméricas con funciones de protección y carrier para antígenos y determinar características adyuvantes para ser utilizada como plataforma vacunal.

La Np se caracterizó utilizando células presentadoras de antígenos (APC), células epiteliales y modelos animales. La interacción y activación celular fueron evaluadas por microscopía de fluorescencia, citometría de flujo y ELISA. Por último, ratones Balb/c y C57/B6 fueron inmunizados por vía sistémica y mucosal con Np-OVA y se evaluó la inmunogenicidad.

Encontramos que las Np fueron internalizadas y activaron células APC con un aumento en la expresión de CD86 (P<0.05) y producción de IL-1β (P<0.01). Con el uso de animales KO se logró demostrar que la secreción de IL-1β dependía de NLRP3 y Caspasa-1. Mediante el seguimiento con Np-FITC administrada por vía mucosal (intranasal y oral), se demostró que la Np es estable y llegó a órganos críticos para promover la activación inmunitaria. Asimismo, se encontró un aumento de IgG e

IgG2a específico de OVA en suero y lavado broncoalveolar, junto a un aumento en la secreción de IFN- $\gamma$  esplenocitos estimulados y un alto porcentaje de LT CD4<sup>+</sup>IFN- $\gamma$  y LT CD8<sup>+</sup>IFN- $\gamma$ .

En conclusión, encontramos que la Np activa células APC vía inflamosoma con la producción de IL-1 $\beta$  luego de ser internalizadas. En modelos in vivo, la Np presentó propiedades adyuvantes con un perfil de respuesta Th1, la cual podría explorarse en vacunas preventivas o terapéuticas para enfermedades infecciosas y no infecciosas respectivamente.

---

## Participación de los receptores nucleares NR4A en la regulación inmunoendócrina en procesos infecciosos crónicos

Simone Ferreira Lemes<sup>1</sup>, Ana Rosa Pérez<sup>1</sup>, Natalia Santucci<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental – IDICER-CONICET UNR, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, UNR, Rosario, Argentina.

Los Receptores Nucleares (NRs) conforman una superfamilia de factores de transcripción cruciales para el mantenimiento de la homeostasis. Dentro de ellos, la subfamilia NR4A (NR4A1, 2 y 3) responde a diversos estímulos como hormonas, mediadores inflamatorios o señales  $\beta$ -adrenérgicas. En la respuesta inmune (RI) desempeñan un rol crítico en la modulación de la función leucocitaria, colaborando en favor de un perfil anti-inflamatorio. Además, ejercen un papel protector en la regulación de la respuesta inflamatoria, tanto crónica como aguda, estimulando actividades anti-inflamatorias macrofágicas. Si bien se ha demostrado su participación en enfermedades autoinmunes y cáncer, no se conoce su accionar en patologías de origen infeccioso. La Tuberculosis (TB), al igual que la Enfermedad de Chagas (EC), cuyos agentes etiológicos son el *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), y el *Trypanosoma cruzi* (Tc) respectivamente, muestran en sus formas avanzadas un desbalance en la respuesta inmunoendócrina, siendo uno de los aspectos centrales de ambas patologías. Considerando tal desbalance, nuestro objetivo es conocer si la expresión y/o activación de los receptores NR4As en las células intervinientes en la RI en enfermedades infecciosas crónicas, tal como TB o EC, se encuentran modificadas. Para ello, utilizaremos células de la línea THP-1 diferenciadas a macrófagos M1 o M2, y tratadas con MTB irradiado (MTBi) o Tc muerto por congelamiento (Tcm). Luego evaluaremos los niveles de expresión de los NR4As, de NF- $\kappa$ B y sus inhibidores, así como la producción de óxido nítrico y de citocinas pro y anti-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TGF- $\beta$ ) en dichas células. También analizaremos por inmunotransferencia los niveles de activación (fosforilación) de los NR4As. Finalmente, se repetirá un esquema de trabajo similar tratando los macrófagos M1 y M2 con M1Bi o Tcm, y drogas activadoras e inhibidoras de NR4As (Celastrol y camptotecina, respectivamente).

---

## Nanovehículos funcionales como estrategias de vacunación en mucosas

Ana Sonzogni<sup>1</sup>, Jakes Udabe<sup>3</sup>, Paula Cacik<sup>2</sup>, Ivan Marcipar<sup>2</sup>, Verónica Gonzalez<sup>1</sup>, Gabriel Cabrera<sup>2</sup>, Roque Minari<sup>1</sup>, Marcelo Calderón<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Polímeros y Reactores de Polimerización, INTEC (UNL-CONICET), Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>Laboratorio de Tecnología Inmunológica, FFBF-UNL, Santa Fe, Argentina.

<sup>3</sup>POLYMAT, Facultad de Química, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Donostia-San Sebastián, España.

La vacunación en mucosas es la única vía capaz de inducir a un nivel considerable tanto la respuesta inmune sistémica como local en mucosas. Sin embargo, pese a sus importantes ventajas, esta vía de vacunación no ha podido ser completamente aprovechada debido a algunos desafíos que presenta, como la generación de

tolerancia, la exposición a ambientes muy ácidos y con enzimas proteolíticas y la baja permeabilidad de las mucosas que impiden la entrega efectiva de la formulación vacunal a las células inmunológicas. En este contexto, esta línea de trabajo busca superar estas deficiencias mediante el desarrollo de nuevos nanovehículos con diferentes funcionalidades que permitan mejorar no solo la protección de la vacuna sino también su penetración en mucosas y captación por las células presentadoras de antígeno (CPA).

Para vacunación nasal se evaluó el efecto de la mucoadhesión de nanogeles (NGs, nanopartículas entrecruzadas) en la respuesta inmune obtenida. Para ello se sintetizaron NGs de poli(N-vinilcaprolactama) con diferentes fuerzas de adhesión a la mucina, se los cargó con ovoalbúmina (OVA) como proteína modelo y se analizó la producción de anticuerpos IgG1, IgG2a e IgA en mucosa nasal en modelo BALB/c. Además, para vacunación oral se sintetizó una plataforma nano-in-nano de liberación entérica. Dicha plataforma está compuesta por NGs que vehiculizan OVA, encapsulados dentro de nanofibras sensibles al pH que los protegen durante su paso por el estómago y los liberan en el intestino. El perfil de liberación de los NGs puede variarse fácilmente con el espesor de las fibras, obteniéndose liberaciones más tardías al emplear una mayor concentración de polímero al sintetizarlas. Se espera que en este sistema los NGs puedan actuar no solo como sistema de liberación sino también como adyuvantes al ser captados por CPA.

---

### **Estudio fenotípico-funcional sobre respuestas celulares a antígenos T-dependientes asociadas a la inmunosenescencia de pacientes con procesos inflamatorios crónicos de naturaleza infecciosa o no.**

**Magdalena Diab, Luciano D'Attilio, Bettina Bongiovanni.**

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

La inflamación crónica que se da en procesos de naturaleza infecciosa, degenerativa o incluso con un componente metabólico, es el sustrato para el establecimiento de una serie de eventos fisiopatogénicos que no sólo impactan sobre el(los) órgano(s) implicados sino también sobre procesos esenciales para el buen funcionamiento del organismo. Por ejemplo, una aceleración del proceso natural de la inmunosenescencia, es decir, una serie de cambios desfavorables en los leucocitos que afectan su capacidad funcional, especialmente durante el desarrollo de la inmunidad adaptativa. Los factores que contribuirían a este envejecimiento asociado a inflamación (*inflammaging*), son variados e incluyen: envejecimiento celular, instauración del fenotipo secretorio asociado a senescencia, desbalances neuro-inmuno-endócrinos, daño al ADN, estrés oxidativo, entre los más salientes. Atento a que en patologías inflamatorias crónicas como la Tuberculosis (TB) y metabólicas como la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se podría instalar un estado de inmunosenescencia precoz, capaz de afectar la enfermedad de base, surge la necesidad de estudiar dichos procesos y a la vez lograr la identificación de marcadores vinculados a este tipo de envejecimiento.

En el contexto de las patologías crónicas anticipadas: TB, DM2 y la co-morbilidad TB+DM2, se propone como objetivo caracterizar fenotípica y funcionalmente el estado de inmunosenescencia y analizar si ello se asocia al grado de severidad de dichas enfermedades, con miras a una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el desarrollo de tales entidades nosológicas. Ello conlleva evaluar un número importante de factores que pueden condicionar un envejecimiento anticipado y, asimismo, la posibilidad de lograr herramientas de laboratorio que no sólo permitan un seguimiento más adecuado de las patologías en cuestión sino también, implementar terapias adyuvantes a partir de datos surgidos del estudio fisiopatológico más pormenorizado.

## Eje intestino - articulación en la respuesta inmune frente a infecciones por enterobacterias: rol de la microbiota intestinal

Nicolás Matías Distel<sup>1</sup>, Javier Elicabe<sup>1,2</sup>, María Silvia Di Genaro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunopatología y Citometría de Flujo, IMIBIO-SL (CONICET, UNSL). <sup>2</sup>Área Microbiología e Inmunología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. San Luis, Argentina

La colección de bacterias que colonizan el tracto gastrointestinal es denominada microbiota intestinal y ofrece numerosos beneficios incluyendo la protección frente a patógenos y la regulación de la inmunidad del huésped. Entre las bacterias de la microflora intestinal con esta función se encuentran las bacterias filamentosas segmentadas (BFS). Una alteración en la composición microbiana (disbiosis) se ha relacionado con diferentes patologías intestinales y extra-intestinales incluyendo la Espondiloartritis (EspA). La artritis reactiva (ARe) es una inflamación articular estéril que pertenece a las EspA periféricas y puede manifestarse luego de una infección intestinal y evolucionar a la cronicidad. *Yersinia enterocolitica* (Ye) es uno de las bacterias enteropatógenas frecuentemente asociada a ARe. En estudios previos hemos demostrado que la infección oral con Ye O:3 desencadena ARe en ratones deficientes en el receptor 1 de TNF (TNFR1<sup>-/-</sup>). Además, TNF a través de sus receptores puede inducir un estado inflamatorio local en la mucosa intestinal. Sin embargo, su contribución en la conexión intestino-articulación y en la modificación de la microflora intestinal no han sido explorados. Los objetivos son: 1) Analizar la conexión intestino-articulación en condiciones basales en ratones deficientes en TNFR1, y el impacto de esta deficiencia en la composición de la microbiota intestinal, en particular en BFS. 2) Estudiar la influencia de la microbiota en el desarrollo y severidad de ARe inducida por Ye. 3) Analizar el rol de la microbiota en el transporte de antígenos de Ye a la articulación. Los resultados contribuirán a conocer la inmunopatogenia de ARe, en un escenario más amplio, con potencial aplicación en la prevención o control de esta artropatía.

---

## Participación de las vías purinérgicas en la enfermedad de Chagas experimental.

Valentina Alfonso<sup>1</sup>; Zoe Magalí Cejas Gallardo<sup>1</sup>; Gastón Bergero<sup>1</sup>; Yanina Luciana Mazzocco<sup>1</sup>; Sebastián Dell Rosso<sup>1</sup>; María Pilar Aoki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología CIBICI-CONICET. Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

La enfermedad de Chagas es causada por la infección con el parásito protozoo *Trypanosoma* (T.) *cruzi* y es una de las causas más frecuentes de fallo cardíaco, ataque cardioembólico y muerte súbita en Latinoamérica. Desafortunadamente, aún no existen vacunas profilácticas efectivas, y la quimioterapia depende principalmente del uso de benznidazol, droga que presenta efectos secundarios tóxicos sustanciales. A pesar de los avances en el conocimiento sobre la patogénesis de la enfermedad de Chagas, gran parte de las vías regulatorias que permiten la persistencia del parásito dentro de las células huésped por períodos prolongados aún no han sido develadas. Luego de la infección, los tejidos responden al ambiente hipóxico e inflamatorio asociado liberando ATP al espacio extracelular. Este ATP extracelular (eATP) gatilla respuestas inmunes microbicidas, pero a través de la actividad concertada de las ectoenzimas CD39 y CD73, el eATP es rápidamente hidrolizado a adenosina, un potente metabolito inmunosupresor. Asimismo, la señalización adenosinérgica está adicionalmente asociada con respuestas fibróticas y de cicatrización. El objetivo del plan de tesis es: Determinar el impacto de las ectoenzimas CD39-CD73 sobre la respuesta inmune celular y la progresión de la cardiomiopatía chagásica empleando

modelos experimentales murinos genéticamente modificados. El conocimiento de las vías de señalización que determina la inmunidad para *T. cruzi* podría proveer nuevos enfoques para limitar ésta y otras patologías cardíacas.

---

### **Impacto de la infección previa por SARS CoV-2 sobre la respuesta inmune adaptativa *Mtb*-Específica**

**Acevedo, Milagros Victoria; Giannone Denise Anabella; D'Amico González, Gabriela; Vecchione María Belén; Quiroga, María Florencia.**

Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, UBA-CONICET.

La pandemia causada por el SARS CoV-2, agente causal de la COVID19, ha generado un impacto negativo sobre la continuidad en los servicios de salud en tuberculosis (TB), enfermedad causada por el patógeno intracelular *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). El conocimiento sobre la respuesta inmune contra el SARS CoV-2 crece día a día y es claro el efecto deletéreo que se produce al desencadenarse la "tormenta de citoquinas", causada por los macrófagos y otros tipos celulares en respuesta a la infección viral.

La inmunidad "entrenada" es aquella que permite la adaptación a largo plazo de las células inmunes innatas a través de procesos epigenéticos y reprogramación celular metabólica para formar una memoria inmunológica a largo plazo. Nuestra hipótesis de trabajo plantea que la respuesta inmune gatillada por la infección del virus SARS-CoV-2, provocará una modulación negativa de la respuesta de linfocitos T *Mtb*-específica, afectando la gravedad de la presentación de la TB y el desempeño del tratamiento tuberculostático. Para testear dicha hipótesis, se propone la realización de ensayos inmunológicos que examinen las diferencias en las poblaciones de células T *Mtb*-específicas luego del "entrenamiento" de células de la inmunidad innata provocado por la infección previa por SARS-CoV-2. Determinaremos el inmunofenotipo y funcionalidad de diversas poblaciones de LT, así como parámetros inmunológicos relacionados con la respuesta adaptativa. Utilizaremos muestras provenientes de pacientes con TB recientemente diagnosticada (con o sin antecedente de infección viral) para conocer cómo se desarrolla la enfermedad en el marco de una historia de infección por SARS CoV-2. Adicionalmente, desarrollaremos un modelo de estudio *in vitro* para profundizar en los mecanismos celulares subyacentes a los eventos moduladores que hallemos. Esperamos generar datos que ayuden a manejar la TB en el nuevo panorama mundial donde el SARS CoV-2 será una variable a tener en cuenta en el campo de la salud.

---

### **Reforzando la base racional para el desarrollo de una alternativa terapéutica en Tuberculosis.**

#### **Interacciones Rifampicina-Dehidroepiandrosterona**

**Eugenia Vich, Díaz Ariana, María Luisa Bay**

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario CONICET-UNR. Facultad de Cs. Médicas UNR

La Tuberculosis (TB) ha vuelto a posicionarse como una de las principales causas de muerte a nivel mundial producida por un microorganismo, el *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). La respuesta inmune (RI) celular es esencial para la resolución de la patología, por lo que el curso clínico de la TB dependerá del tipo de RI que desarrolle el hospedero. El tratamiento habitual con Isoniazida, Rifampicina (R), Pirazinamida y Etambutol es prolongado (al menos 6 meses), y su abandono favorece la aparición de cepas resistentes a las drogas; es así que la OMS plantea entre las prioridades la necesidad de generar nuevas alternativas terapéuticas tendientes a

reducir el tiempo de tratamiento. Además del Inmunológico, otros sistemas como el Neuroendocrino, contribuyen a la fisiopatogenia de la TB. Es notorio el descenso en los niveles de Dehidroepiandrosterona (DHEA) sérica, asociados a la severidad de la TB y al deterioro de la RI anti-TB. Lo destacable es que durante el tratamiento antibacilar la recuperación clínica cursa con el restablecimiento en los valores de DHEA. Esta hormona estimula la RI celular y modula los procesos inflamatorios, utilizándose en el tratamiento de Lupus, Asma, reproducción. La incorporación de DHEA al tratamiento anti-TB podría contribuir a optimizar la RI específica, y por ende defensiva, favoreciendo la destrucción bacteriana y contribuyendo a la disminución en el tiempo de mismo. Por lo que es necesario profundizar en las interacciones entre las drogas para el tratamiento anti-TB y este esteroide. Al respecto nos centraremos en la R, ya que este compuesto actúa como inmunomodulador y es un conocido activador de las enzimas de la familia P450 (CYP) a nivel hepático con probable efecto a nivel adrenal donde se lleva a cabo la síntesis tanto de cortisol como de DHEA. Asimismo, conocer más sobre la modulación de las funciones celulares del hospedero por la R podría reposicionar el uso de este antibiótico frente a otras patologías.

---

### **Caracterización de la participación del sistema purinérgico en la respuesta inmune que participa en el desarrollo de la miocarditis chagásica humana**

**Zoé Magalí Cejas Gallardo<sup>1,2</sup>; Valentina Alfonso<sup>1,2</sup>; Gastón Bergero<sup>1,2</sup>; Yanina Luciana Mazzocco<sup>1,2</sup>; Sebastián Del Rosso<sup>1,2</sup>; María Pilar Aoki<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología CIBICI-CONICET. <sup>2</sup>

Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

Luego de varias décadas de controversia, numerosas evidencias han demostrado que la persistencia del *Trypanosoma cruzi* en el tejido cardíaco es esencial para el desarrollo y la progresión de la miocardiopatía chagásica. Sin embargo, hasta el momento no se han logrado identificar cuáles son los mecanismos moleculares gatillados por el sistema inmune que fallan en ejecutar una respuesta efectiva que elimine la infección, y limite la inflamación asociada a las alteraciones fisiopatológicas. Luego de la infección, el influxo de células inmunes consume grandes cantidades de oxígeno, y las células isquémicas responden al medio hipóxico e inflamatorio liberando **ATP al medio extracelular (eATP)**. El eATP gatilla **respuestas microbicidas**, pero es rápidamente hidrolizado por las **ectoenzimas CD39 y CD73 a adenosina, fuertemente inmunosupresora**. Recientemente nuestro grupo ha reportado que la maquinaria metabólica del eATP influencia la respuesta inmune al parásito participando en el desarrollo de la enfermedad de Chagas experimental. Para este proyecto proponemos definir el rol de la señalización purinérgica en la miocardiopatía chagásica severa humana, empleando explantos cardíacos de pacientes sometidos a trasplante. El conocimiento de la conexión molecular entre estas vías y el desarrollo de la patología, ayudarán significativamente a entender la patofisiología de éste y otros desórdenes cardiovasculares.

---

### **Optimización de un candidato vacunal contra *Trypanosoma cruzi* mediante el uso de 5-fluorouracilo en diversos modelos murinos.**

**Eliana Borgna<sup>1</sup>, Estefanía Prochetto<sup>1,2</sup>, Juan Cruz Gamba<sup>1</sup>, Pamela Cribb<sup>3</sup>, Carolina Poncini<sup>4</sup>, Mónica Vermeulen<sup>5</sup>, Ana Rosa Pérez<sup>6</sup>, Iván Mancipar<sup>1</sup>, Florencia González<sup>6</sup>, Gabriel Cabrera<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Tecnología Inmunológica, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional



*T. cruzi* y diversos tumores con herramientas informáticas e inmuno-peptidómica, con el fin de direccionar la respuesta inmunitaria anti-neoplásica hacia estos determinantes antigénicos. Esto se realizará a través del "targeting" de dichos péptidos hacia células dendríticas (CDs) con anticuerpos específicos que serán reconocidos por sus receptores endocíticos, y la vacunación directa con CDs diferenciadas en cultivo y cargadas con los Ags de interés *in vitro* en forma profiláctica y terapéutica. Nuestro objetivo general es evaluar la contribución de la reactividad cruzada T a la respuesta anti-tumoral que se observa tras la infección con *T. cruzi* y la inmunización con sus lisados.

---

### Avanzando hacia un diagnóstico temprano no invasivo del cáncer colorrectal

**Agnella, Yanina<sup>1,4\*</sup>, Franco Paredes<sup>1\*</sup>, Sofia Belén Heckel<sup>1</sup>, Guadalupe Ibarra<sup>1</sup>, Josefina Bogado<sup>1</sup>, Candela Garcia Soldo<sup>1</sup>, Javier Girardini<sup>2</sup>, Juliana Sesma<sup>1,2,3</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio Biología Molecular, Hospital Provincial de Rosario, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IDICER-CONICET), <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Médicas, UNR, <sup>4</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, UNR.

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en Argentina. La detección precoz es una herramienta para reducir la mortalidad asociada a este cáncer. Actualmente la colonoscopia es el método de diagnóstico utilizado, sin embargo, debido al carácter invasivo tiene una baja adherencia reduciendo las posibilidades de sobrevida. Por ello nos proponemos la creación de una plataforma no invasiva para la detección de biomarcadores en muestras de sangre y heces de pacientes con CCR.

Dado que las mutaciones en KRAS están dentro de las más frecuentes en CCR proyectamos determinar su presencia mediante una PCR digital (ddPCR). Por otro lado, planteamos dosar la concentración del IFN $\gamma$ , en plasma mediante el ensayo de amplificación por proximidad en anticuerpos (PEA); debido a que estas citoquinas están asociadas a los estadios tempranos del CCR. Metodología: ddPCR para KRAS: Se diseñó un par de primers que amplifican un fragmento conteniendo los codones correspondientes a los aminoácidos G12 y G13 de KRAS y sondas específicas para las mutaciones más frecuentes (G13D, G12D, G12R), además de la sonda específica para la secuencia normal. Se optimizó (variando temperatura, ciclos y concentración de primers y sondas) la amplificación por ddPCR. Luego se analizó con el software *Quantalife Pro*, BIORAD. PEA: para IFN $\gamma$ , se adquirirán pares de anticuerpos etiquetados con oligonucleótidos que se unen al IFN $\gamma$ . Una vez que se unen, los oligonucleótidos se acercan entre sí, se hibridan, se detectan y cuantifican utilizando RT-PCR.

Hasta el momento, utilizando plásmidos conteniendo las secuencias mutadas y normal, pusimos a punto la detección de las mutaciones G13D, G12D, G12R y la secuencia WT en una ddPCR cuádruplex.

Teniendo en cuenta la importancia de la detección temprana, es prioritario contar con biomarcadores que de forma no invasiva, y con alta especificidad y sensibilidad puedan detectar el CCR en estadios tempranos.

\* ambos autores tienen igual participación.

---

### Inmunosenescencia de células T en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas

**Brenda Dinatale<sup>1</sup>; Florencia González<sup>1</sup>; María Florencia Pacini<sup>1</sup>; Camila Bulfoni Balbi<sup>1</sup>; Marisa Derio<sup>1</sup>; Susana Lioi<sup>2</sup>; Mariel Altonaga<sup>3</sup>; Rodolfo Leiva<sup>4</sup>; Karina Ramos<sup>4</sup>; Oscar**

**Bottasso<sup>1</sup>; Ana Rosa Pérez<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET) y Fac. de Cs. Médicas, UNR. <sup>2</sup>Laboratorio Central, Hospital Provincial del Centenario (HPC). <sup>3</sup>Consultorios Externos, HPC. <sup>4</sup> Servicio y Cátedra de Cardiología, HPC y Fac. de Cs. Médicas, UNR.  
E-mail: [dinatale@idicer-conicet.gob.ar](mailto:dinatale@idicer-conicet.gob.ar)

La inflamación crónica, independientemente de su naturaleza, puede impactar sobre distintos procesos fisiológicos, entre ellos el proceso natural de la senescencia de los linfocitos T (LT). Es posible que en las patologías inflamatorias crónicas infecciosas o metabólicas se instale un estado de inmunosenescencia precoz, capaz a su vez de afectar la enfermedad de base. Debido a esto, nos proponemos evaluar fenotípica y/o funcionalmente distintos factores que contribuirían al envejecimiento asociado a la inflamación crónica, en particular sobre la población de LT de individuos con Enfermedad de Chagas crónica y Diabetes Mellitus Tipo 2, provenientes del Hospital Provincial del Centenario. Los mismos se subclasificarán en función de la severidad de la patología, sexo y edad (rango etario: 30-70, subdivididos en periodos de 10 años). Como grupo control se incluirán voluntarios sanos de similares características. Entre los factores a evaluar por citometría de flujo (CF) en los LT (totales y/o CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, Treg, Th17) se incluyen: fenotipo senescente (CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>), perfiles Naïve/Efector/Memoria, *turnover* celular (Ki67/Anexina+IP) y estrés oxidativo mediante la cuantificación de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno. También se determinarán parámetros relacionados con el fenotipo secretorio asociado a senescencia: granzima/perforina en CD8<sup>+</sup>, expresión intracelular de IFN- $\gamma$  y el grado de activación (HLA-DR). Por qPCR se estudiará el daño al ADN (longitud telomérica) y la funcionalidad tímica mediante determinación de TRECs. Los datos se evaluarán mediante tests paramétricos y no paramétricos. Este estudio ampliará el conocimiento de los procesos que podrían provocar un aceleramiento de la inmunosenescencia en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas, mientras que la identificación de marcadores vinculados a este tipo de envejecimiento permitiría desarrollar nuevas estrategias y/o herramientas de control o intervención a nivel clínico.

---

**Estudio de potenciales mediadores que estimulan la síntesis de hormonas esteroideas adrenales en forma independiente de ACTH****Irma Andrea Quattoni Sansó y Silvina Villar**

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario (IDICER-CONICET-UNR) y Fac. de Cs. Médicas, UNR. Rosario, Argentina. E-mail: [irmaquattoni@gmail.com](mailto:irmaquattoni@gmail.com)

Los glucocorticoides (GC), hormonas esteroideas adrenales, desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria, debido a sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. En estudios previos, demostramos que la mayor severidad y menor control de la respuesta inflamatoria y de cronicidad de la infección en ratones de la cepa C57BL/6 con respecto a la cepa Balb/c, podría deberse a un fuerte aumento sistémico e intra-adrenal en los niveles de IL-1 $\beta$  y a una producción tardía de GC. El incremento progresivo de los niveles sistémicos de GC, puede vincularse en una primera etapa de la infección, a una respuesta ACTH-dependiente, y en una segunda, ACTH-independiente. Se vio que, la PGE<sub>2</sub>, producida de manera autócrina por las adrenales, es un estímulo de síntesis de GC tanto en la fase dependiente como independiente de ACTH. Además, se cree que la secreción adrenal de PGE<sub>2</sub>, es promovida por la IL-1 $\beta$ . A su vez, en la segunda fase, se encontró que ocurría un marcado aumento intracelular de la Proteína de Intercambio Activada directamente por AMPc (EPAC2) y su ARNm, pudiendo ser un mediador clave en la vía ACTH-independiente (no clásica de síntesis de GC). El objetivo de este trabajo, es determinar posibles mediadores desencadenantes de la síntesis de GC de manera independiente de ACTH. Para ello, se cuantificará en los sobrenadantes, mediante ELISA, la corticosterona producida por cultivos de la

línea celular adrenal murina Y1 tratados con PGE2, IL-1 $\beta$ , PGE2+IL-1 $\beta$ , antígenos parasitarios de *T. cruzi* e inhibidores de PKA, EPAC2 y adenilato ciclasa. Por otro lado, para establecer la influencia de PGE2, IL-1 $\beta$ , PGE2+IL-1 $\beta$  y antígenos parasitarios de *T. cruzi* sobre la esteroidogénesis, se cuantificará por RT-qPCR, el nivel de expresión de StAR (Proteína Reguladora de la Esteroidogénesis Aguda, clave para el transporte de colesterol, precursor de los esteroides adrenales, al interior mitocondrial) y de receptores de PGE2, en las células Y1.

---

## Fisiopatología de la tuberculosis. Rol de las galectinas

**Matilde Imhoff<sup>1</sup>, Magdalena Diab<sup>1</sup>, Fernandez Rocío dV<sup>1</sup>, Estefania Massa<sup>1</sup>, Georgina Gallucci<sup>1</sup>, Ariana Díaz<sup>1</sup>, Bettina Bongiovanni<sup>1</sup>, Marisa Derio<sup>1</sup>, Bottasso Oscar A<sup>1</sup>, María Luisa Bay<sup>1</sup>, D'Attilio Luciano D<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, IDICER-CONICET-UNR y Facultad de Cs Médicas, UNR, Rosario, Argentina. imhoff@idicer-conicet.gob.ar

La tuberculosis (TB), una infección pulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, el cual se ha agravado por la pandemia del SARS Cov-2. Según un informe de la OMS, la reducción en el diagnóstico y tratamiento de la TB resultó en un aumento de las muertes por esta patología (de 1,1 millones en 2020 a 1,6 en 2021). Sumado a este contexto, el incremento mundial de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), agrava aún más la situación descrita en los casos de comorbilidad de TB y DM2 (TB+DM2), ya que se ha descrito que la DM2 aumenta 3 veces el riesgo de desarrollar una TB activa y más severa. En trabajos previos demostramos un desbalance inmunoendocrinometabólico (IEM) relacionado con la respuesta inmune (RI) específica, tanto en pacientes con TB pulmonar (TBP) como pleural (TBPL, una de las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la TB), así como en pacientes con la comorbilidad TBP+DM2. Este desbalance consistió en niveles plasmáticos aumentados de cortisol, citocinas pro y antiinflamatorias y disminución de dehidroepiandrosterona. Hallamos también un desbalance metabólico donde pacientes con TBP y TBPL tenían un índice de masa corporal disminuido respecto de controles sanos, no así los TB+DM2. Presentando este último grupo insulinoresistencia. Por su parte, las Galectinas (Gals), familia de proteínas solubles con capacidad de unión a residuos carbohidratos presentes en glicoproteínas, desempeñan roles centrales en diferentes procesos biológicos; entre los que se destacan como un mecanismo de regulación extrínseco del sistema inmune (SI).

Este proyecto se propone lograr un mejor conocimiento de los mecanismos involucrados en el accionar inmunomodulador de Gal-1, Gal-3, y Gal-9 en el contexto de la RI e inflamatoria y los desbalances IEM desarrollados en pacientes con TBP, TBPL y con la comorbilidad TBP+DM2, así como en modelos *in vitro*.

---

## Estudios del papel de sinucleínas en la respuesta antitumoral en melanoma

**Florencia Malizia<sup>1,2\*</sup>, Lucía C. Zanotti<sup>1,2\*</sup>, Aylén Ávila<sup>3</sup>, Luciano Anselmino<sup>1,2</sup>, Mauricio Menacho Márquez<sup>1,2,3</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR), <sup>2</sup>CIPReB (FCM-UNR).

\*malizia@idicer-conicet.gob.ar; zanotti@idicer-conicet.gob.ar

Las sinucleínas son una familia de pequeñas proteínas solubles que se expresan principalmente en el tejido neural y en ciertos tumores. Aunque la función fisiológica de estas proteínas aún es difícil de determinar, su relación con la neurodegeneración y el cáncer se ha descrito claramente a lo largo de los años. En este proyecto,

evaluamos el potencial rol que podrían tener las proteínas de esta familia en la respuesta inmune asociada a la progresión del melanoma.

Para abordar esta propuesta se exploraron bases de datos de RNAseq libres provenientes de pacientes con melanoma cutáneo (TCGA). Se dividieron los pacientes en función de los niveles de expresión de alfa-, beta-, o gama-sinucleína ( $\alpha$ S,  $\beta$ S y  $\gamma$ S respectivamente) utilizando el paquete survminer de R, y se extrajeron los genes expresados diferencialmente entre ambas condiciones (alta o baja expresión de cada miembro). Con esta lista de genes se realizaron análisis de enriquecimiento de conjunto de genes (GSEA) con el propósito de identificar categorías sobre-representadas asociadas a los niveles de expresión de cada miembro de la familia.

Los resultados preliminares indican que la expresión de  $\alpha$ S está asociada a modulación de la respuesta inflamatoria, cascada del complemento, interacción citoquinas/receptores, y en el linaje de células hematopoiéticas.

Por su parte, la expresión de  $\gamma$ S se asocia con la modulación de migración y activación de leucocitos, activación de linfocitos, respuesta inflamatoria, cascada del complemento, e interacción citoquinas/receptores.

De acuerdo a nuestros análisis, la expresión de  $\beta$ S sólo tendría una ligera asociación con la modulación de la cascada del complemento.

Estos resultados preliminares alientan a profundizar los estudios tendientes a dilucidar un posible rol para esta familia de proteínas neuronales en la respuesta inmune antitumoral en el contexto de melanoma.

---

## Participación de la fosforilación de CIP4 en la respuesta citotóxica en células NK.

**Victoria Huhn<sup>1</sup>, Alejandro Pariani, Tomás Rivabella Maknis<sup>1</sup>, Cristian Favre<sup>1</sup>, Maria Cecilia Larocca<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Fisiología Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

La función citolítica de las células NK depende de su interacción con las células blanco a través de una estructura denominada sinapsis inmune (SI) lítica. El síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), originado por el déficit de la proteína WAS (WASp), se asocia a una deficiencia en la respuesta NK-citolítica. WASp es fundamental en la reorganización de F-actina. Su interacción con la "CDC42 interacting protein 4" (CIP4) es central en la regulación de la interacción entre la F-actina y los microtúbulos durante esa respuesta. CIP4 se asocia a los microtúbulos y condiciona la interacción de WASp con el citoesqueleto. Nuestros resultados indican que la activación de las células NK genera una disminución de la asociación de CIP4 con los microtúbulos y que la proteína-quinasa A (PKA) está involucrada en este proceso. Previamente demostramos que CIP4 es fosforilada por PKA en su residuo CIP4(T225). El objetivo general del proyecto es evaluar si la fosforilación de CIP4(T225) por PKA regula la activación de las células NK a través de la modificación de su afinidad por otras proteínas y su asociación al citoesqueleto. Nos planteamos como objetivos específicos evaluar, en células NK, el impacto de la fosforilación de CIP4(T225) en:

1. La regulación de la actividad citolítica y la reorganización del citoesqueleto;
2. La interacción de CIP4 con los microtúbulos y con proteínas de interés como WASp;
3. La asociación de WASp al citoesqueleto.

Utilizaremos cultivos ex-vivo de células NK y células NK-YTS controles o con sobreexpresión de CIP4 o de sus mutantes CIP4T225A y CIP4T225E, en reposo o activadas. Se analizará la función citolítica de los distintos grupos celulares mediante citometría de flujo, la maduración de la SI y la asociación de proteínas al citoesqueleto mediante microscopía confocal de inmunofluorescencia, y la asociación de las variantes de CIP4 con WASp y otras proteínas mediante estudios de co-inmunoprecipitación y análisis por western blot o espectrometría de masas.

## **Eritrosenescencia en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza infecciosa y no infecciosa**

**Rocío Stampone<sup>1</sup>, Antonella Pacini<sup>1</sup>, Brenda Dinatale<sup>1</sup>, Alejandra Ensinnck<sup>2</sup>, Federico Tanno<sup>3</sup>, Fernando Bessone<sup>3</sup>, M. Virginia Reggiardo<sup>3</sup>, Ana Rosa Pérez<sup>1</sup>, Carlos Cotorruelo<sup>1</sup> y Silvina Villar<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental Rosario (IDICER-CONICET-UNR), Rosario, Argentina. <sup>2</sup>Área de Inmunología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, Argentina. <sup>3</sup>Servicio de gastroenterología y hepatología del Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.  
E-mail: rociostampone@gmail.com

La inflamación crónica que se da en procesos de naturaleza infecciosa, autoinmune o incluso con un componente metabólico, es el sustrato para el establecimiento de una serie de eventos fisiopatogénicos que no sólo impactan sobre los órganos implicados sino también sobre procesos esenciales para la preservación del buen funcionamiento del organismo. De hecho, la inflamación persistente además de afectar a los leucocitos, afectaría a la serie roja, pudiendo ocasionar anemia a raíz de un desbalance entre la eritropoyesis y la eritrosenescencia. Entre los factores que contribuirían a este desequilibrio asociado a la inflamación se incluyen el envejecimiento celular, la instauración del fenotipo secretorio asociado a senescencia, daño al ADN, el estrés oxidativo y los desbalances neuro-inmuno-endócrinos.

Considerando que en patologías inflamatorias crónicas se podría instalar un estado de senescencia precoz capaz de afectar la enfermedad de base, surge la necesidad de estudiar dichos procesos con miras a desarrollar nuevas estrategias intervención a nivel clínico. Para ello se reclutarán pacientes del Hospital Provincial del Centenario con Hepatitis Autoinmune, Diabetes Tipo II, Enfermedad de Chagas y Tuberculosis, mayores de 21 años y de ambos sexos. Como grupo control se incluirán voluntarios sanos de similares características. Entre los factores a evaluar, mediante citometría de flujo, se incluyen diferentes marcadores de senescencia eritrocitaria como IgG autóloga, CD47, Fosfatidilserina, Complemento C3, Glicoforina A, CD55 y CD59. Por otro lado, se medirá el nivel de oxidación de las proteínas de membrana, se determinará la interacción entre las diferentes poblaciones eritrocitarias y macrófagos mediante la prueba funcional de eritrofagocitosis y se cuantificarán citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en suero. Este estudio ampliará el conocimiento sobre la senescencia de los glóbulos rojos en el contexto de enfermedades crónicas con componente inflamatorio.

---

## **Modulación del metabolismo de linfocitos T como estrategia para el desarrollo de una respuesta inmune efectiva contra *M. tuberculosis* en el marco de la coinfección Tuberculosis-VIH**

**Denise Anabella Giannone, Milagros Victoria Acevedo, Gabriela D'Amico González, María Belén Vecchione, María Florencia Quiroga.**

Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, (INBIRS-UBA-CONICET), CABA.

*Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), agente etiológico de la tuberculosis (TB), es la segunda causa de muerte por un agente infeccioso después del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La coinfección de VIH-TB acelera y agrava ambas infecciones, siendo la TB la principal causa de muerte en pacientes con VIH. Previamente mostramos que dehidroepiandrosterona (DHEA) y su derivado natural 7-oxo-DHEA (7-OD) modulan las funciones de la inmunidad anti-TB, incrementando por un lado las respuestas Th1, disminuyendo la expresión del factor de transcripción FoxP3 y modulando la capacidad de generar respuestas de linfocitos Th1 *Mtb*-específicos después de la interacción con células dendríticas. Nuestra HIPÓTESIS propone que 7-OD modulará el metabolismo de las células

involucradas en la inmunidad *Mtb*-específica en el contexto de la coinfección HIV-TB, dirigiéndolas hacia un perfil metabólico asociado a funciones efectoras (esto es, glicolítico y de alta tasa de síntesis proteica). Proponemos como objetivo general explorar las bases celulares y moleculares que definen la respuesta inmune anti-tb en el contexto de la coinfección con HIV, así como la capacidad inmunomoduladora *in vitro* del 7-OD sobre poblaciones celulares de LT. En esta instancia nos proponemos investigar el efecto de dicho compuesto sobre las vías metabólicas de linfocitos T que conducen a una activación celular exitosa, y así a la generación de LT efectivos contra la micobacteria. Para ello contamos con un modelo *in vitro* de co-cultivo de LT con macrófagos infectados con una cepa de *Mtb* H37RV viable, en presencia o ausencia de 7-OD. Además, evaluaremos la relación entre la presentación clínica de la TB y el status metabólico de linfocitos T (provenientes de pacientes cursando una co-infección HIV-TB) afectados a la respuesta específica contra *Mtb*, ya que la búsqueda de biomarcadores continúa siendo un gran desafío para un diagnóstico y seguimiento efectivos en TB, especialmente en personas viviendo con HIV+.

---

### **Caracterización del rol de ICMT en el microambiente tumoral: efecto de la prenilación de proteínas en la activación de macrófagos**

**Evelyn Arel Zalazar, Nabila Cocordano, Javier Girardini.**

Laboratorio de Inmuno-Oncología Molecular. Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario. IDICER-CONICET-UNR

Las células tumorales son capaces de modificar el microambiente, de forma de favorecer su proliferación, su capacidad invasiva y de bloquear la acción del sistema inmunológico. Existen características compartidas por el microentorno de diferentes tumores, aunque los mecanismos moleculares involucrados en su dinámica y organización pueden variar, articulando la presencia de diferentes alteraciones. Los avances en este campo, dependen en gran medida de la capacidad de comprender de qué manera las interacciones entre los distintos componentes del microambiente tumoral afectan procesos fisiológicos y vías de señalización. En consecuencia, es necesario avanzar en la identificación de circuitos moleculares desconocidos, que nos brinden una visión más completa. Dichos conocimientos nos permitirán caracterizar más detalladamente los tumores, brindando valiosa información para el diseño de nuevas herramientas de diagnóstico y tratamiento. La vía del mevalonato interviene en diversos procesos celulares a través de la síntesis de biomoléculas como colesterol, isoprenoides y coenzima Q. La prenilación de proteínas, utilizando farnesilo o geranigeranilo provenientes de dicha vía, representa un mecanismo de regulación muy eficiente. La enzima Isoprenil-Cistein-Carboxi-Metiltransferasa (ICMT) cataliza el último paso de la vía de prenilación, que involucra la metilación de residuos de cisteína C-terminal en proteínas preniladas. Si bien la acción de ICMT sobre el comportamiento de las células tumorales ha sido el aspecto más estudiado, evidencias recientes relacionan a esta enzima con inflamación, polarización de macrófagos y señalización, a través de la vía RAS/MAPK. En consecuencia, ICMT también podría ser relevante en la modulación de la función de los macrófagos asociados a tumores (TAMs). En el presente proyecto se explorará el rol de ICMT y de la prenilación de proteínas en el microambiente tumoral, haciendo foco sobre su efecto en la regulación de macrófagos.

---

### **Uso terapéutico de la formulación vacunal Transialidasa-ISPA durante la fase crónica de la infección por *Trypanosoma cruzi***

**Paula Inés Cacik, Iván Bontempi, Estefanía Prochetto, Gabriel Cabrera, Iván Marcipar.**

Laboratorio de Tecnología Inmunológica, Fac. de Bioquímica y Cs. Biológicas, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

La enfermedad de Chagas causada por la infección del parásito *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) afecta actualmente a más de 7 millones de personas en forma crónica. En la etapa crónica de la enfermedad se puede presentar la muerte, principalmente debido a la disfunción cardíaca. Frente a este problema se ha propuesto que el tratamiento de pacientes crónicos con los parasiticidas Benznidazol (Bz) o Nifurtimox, como alternativa para disminuir la sintomatología de la enfermedad pero con dicha estrategia no se evidenció beneficios a nivel clínico. Por eso se requiere investigar nuevas alternativas para el tratamiento del Chagas crónico. En ese sentido, el uso de vacunas terapéuticas que generen una inmunomodulación adecuada es un área que se está desarrollando para otras enfermedades crónicas y ya existen antecedentes bibliográficos que reportan la factibilidad de utilizar vacunas terapéuticas para disminuir los daños asociados a la evolución de la infección por *T. cruzi*.

En la misma línea de trabajo, nos hemos planteado evaluar una alternativa terapéutica que conjugue la vacuna con el parasiticida Bz. Se ha reportado recientemente que dicha estrategia de tratamiento, aplicada durante la fase aguda de la infección por *T. cruzi*, mejora la eficacia del tratamiento. En el grupo ya hemos evaluado en forma preliminar esta estrategia durante la fase crónica, lo cual no había sido previamente descrito. En dicho estudio encontramos que el tratamiento combinado permite mayores niveles de protección que los tratamientos individuales de vacuna o Bz. Actualmente estamos profundizando dicho estudio incorporando nuevos modelos de infección y analizando parámetros inmunológicos.

---

### **Papel de la presentación cruzada de antígenos en la respuesta inmunitaria durante la infección con el parásito *Trypanosoma cruzi***

**Lucia Biscari<sup>1</sup>, Cintia Kaufman<sup>1</sup>, Cecilia Farré<sup>1,2</sup>, Marida Derio<sup>1</sup>, Ana Rosa Pérez<sup>1</sup>, Andrés Alloatti<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER/CONICET-UNR). <sup>2</sup>Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPREB/FCM-UNR).

La enfermedad de Chagas, causada por *T. cruzi*, es endémica en nuestro país y ocasiona la muerte de 10.000 personas cada año. No hay vacunas para tratar o prevenir la infección, y, a pesar de que existen drogas antiparasitarias, estas tienen mayor efectividad durante la fase aguda de la enfermedad – cuando raramente es detectada – y producen toxicidad. Respecto a la respuesta inmunitaria, hay diversos estudios que demuestran la importancia de la respuesta CD8 en el control de la infección, pero poco se sabe acerca de los mecanismos de presentación antigénica empleados por las células presentadoras de antígenos para despertar tales respuestas. En este sentido, nos propusimos 1) estudiar el rol de la presentación cruzada (PC) de antígenos (Ags) – en donde Ags exógenos son presentados en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I – por células dendríticas (CDs) y 2) evaluar su potencial empleo en el diseño de dos estrategias de vacunación. La metodología que se empleará para 1) consiste en infectar con *T. cruzi* una línea de ratones con CDs deficientes en PC y evaluar la evolución de la infección (por medidas de parasitemia en sangre y tejidos, signos clínicos y sobrevida). Para el objetivo 2), se diseñará una estrategia de vacunación basada en CDs, cargadas con un Ag parasitario y activadas con un adyuvante que estimule la PC de antígenos. Para ello, se harán cultivos primarios de CDs derivadas de médula ósea de ratón, las que serán evaluadas por citometría de flujo, para, luego de ser cargadas y activadas, inmunizar ratones. Una estrategia de vacunación alternativa, consistirá en dirigir Ags hacia CDs fisiológicas a través de la inmunización de ratones con conjugados de un Ag de *T. cruzi* a un anticuerpo específico para un receptor endocítico de CDs. En ambas estrategias, se evaluará la respuesta CD8 inducida (por citometría de flujo, ELISPOT) y, además, los ratones inmunizados se desafiarán con *T. cruzi* para analizar la respuesta a la infección.

## Caracterización del rol del tejido epididimal y los mecanismos mediados por ARNs pequeños en la maduración espermática

Julieta B. Grosso<sup>1</sup>, Sabrina Velazquez<sup>1</sup>, Karina. Calvo<sup>2</sup>, Carlos Buchenky<sup>3</sup>, Silvana V. Spinelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-FCM-UNR)<sup>2</sup>.  
Centro Médico PROAR <sup>3</sup> Hospital Provincial de Rosario.

El epidídimo posee un rol clave en la maduración espermática modulando el repertorio de RNA pequeños no codificantes (sncRNA), los cuales son absorbidos durante su tránsito por este órgano. Investigaciones realizadas en el laboratorio demuestran que existe una asociación entre niveles seminales de RNA pequeños derivados del ARN de transferencia (tiRNA) y calidad espermática. El epidídimo se encuentra poblado por células del sistema inmune, principalmente fagocitos mononucleares con importantes funciones en mecanismos de inmunotolerancia. Además, los macrófagos tisulares integran señales metabólicas, homeostáticas e inmunoregulatoras de origen local y sistémico, regulando su grado de polarización y, consecuentemente, las funciones del órgano. La relevancia del epitelio epididimal en la maduración espermática y en los procesos mediados por tiRNAs nos impone la necesidad de desarrollar nuevos modelos que nos permitan estudiar los mecanismos que regulan la producción y secreción de estas moléculas en dichos tejidos evaluando además el papel de hormonas (testosterona y cortisol) y disruptores endócrinos. Este proyecto propone recolectar muestras de tejido epididimal humano provenientes de pacientes sometidos a orquiectomía inguinal radical por diagnóstico de cáncer testicular. La preparación de los cultivos primarios se llevará a cabo mediante la técnica descrita por Leir et. al. Se realizarán experimentos con medios condicionados provenientes de la línea celular monocítica THP-1, la cual será cultivada y estimulada con distintos mediadores endócrinos y los sobrenadantes de estos cultivos serán empleados para tratar las células del epitelio epididimal. Los niveles de 5'tiRNA-Glu, 5'tiRNA-Lys, 5'tiRNA-Gly y 5'tiRNA-Val, serán detectados mediante SLO-RT-qPCR y los niveles de Angiogenina, enzima implicada en su biogénesis, mediante Western Blot. Para los análisis estadísticos se realizarán pruebas de Kruskal-Wallis y análisis post-hoc. Las correlaciones serán analizadas por la prueba de Spearman.

---

## Estudio de la respuesta inmunometabólica frente a la infección con *Yersinia enterocolitica*

Marisol Velazquez<sup>1</sup>, Maria Silvia Di Genaro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunopatología y Citometría de Flujo, IMIBIO-SL (CONICET, UNSL). <sup>2</sup>Área Microbiología e Inmunología, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. San Luis, Argentina

Una conexión dinámica y estrecha entre los programas metabólicos y las funciones de células inmunes especializadas se activa durante el curso de la respuesta a una infección. *Yersinia enterocolitica* (Ye) es una bacteria zoonótica patógena que causa infecciones gastrointestinales en humanos. Sus síntomas incluyen enteritis, ileítis, diarrea acuosa y linfadenitis mesentérica. También puede producir infección sistémica o secuelas tales como eritema nudoso y artritis reactiva. Las cepas de Ye del bioserotipo O:8, altamente virulentas en ratones, han sido empleadas en el estudio de la patogénesis de Ye. Sin embargo, Ye O:3 causa más frecuentemente yersiniosis en humanos y es el más asociado a artritis reactiva. Comparaciones genómicas, transcriptómicas y análisis de colonización en el huésped han demostrado propiedades de virulencia únicas en Ye O:3. Sin embargo, si las características particulares de cada serotipo y que impactan en la patogenicidad de la infección, se relacionan con diferentes respuestas inmunometabólicas no ha sido estudiado. Proponemos investigar la relación de la respuesta inmunometabólica con la diferente patogenia inducida por la infección con bioserotipos de Ye. Nuestros objetivos



específicos son: 1) Comparar cambios metabólicos en ratones C57BL/6 provocados por infección intragástrica con Ye O:3 (biotipo 4, cepa MCH 700) o Ye O:8 (biotipo 1B, cepa WAP). 2) Analizar si cambios en el metabolismo del huésped, provocados por administración de glucosa o su bloqueo, modifican la respuesta protectora o el perfil de citoquinas frente a la infección con diferentes bioserotipos de Ye. 3) Estudiar la reprogramación inmunometabólica de macrófagos peritoneales murinos infectados *in vitro* con Ye O:3 o Ye O:8. Los resultados contribuirán al entendimiento de la patogénesis bacteriana y de los cambios metabólicos gatillados por enterobacterias patógenas con potencial aplicación de intervenciones inmunometabólicas frente a estas infecciones.

---

### **La funcionalidad del timo como parámetro de valoración inmunológica y su correlato clínico en pacientes tratados con inmunosupresores.**

**Florencia B González<sup>1</sup>, Alejandro Costaguta<sup>2</sup>, Brenda Di Natale<sup>1</sup>, Ariana Ringer<sup>3</sup>, Marcelo Abdala<sup>3</sup>, Bottasso Oscar A.<sup>1</sup>, Pérez Ana Rosa<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-FCM-UNR). <sup>2</sup>Sanatorio de Niños, Servicio de Gastroenterología, Rosario. <sup>3</sup>Hospital Provincial del Centenario, Cátedra y Servicio de Reumatología, Rosario.

Las investigaciones del grupo al que pertenezco se han centrado en torno a la biología del timo y los linfocitos T (LT) durante procesos infecciosos y demostraron el efecto deletéreo que tiene el incremento de los glucocorticoides endógenos sobre la homeostasis tímica.

Las terapias inmunosupresoras con esteroides sintéticos, pueden derivar en concentraciones sistémicas de estos compuestos similares a una situación de estrés y es muy probable que se perturbe la capacidad funcional tímica del individuo, se disminuya el reaprovisionamiento de nuevos LT y se afecte su capacidad para combatir infecciones y contrarrestar fenómenos de autoinmunidad. Actualmente no se dispone de estrategias globales que evalúen la función tímica de manera confiable en el campo clínico tras la instauración de terapias inmunosupresoras.

Por lo tanto, el objetivo de este proyecto es determinar la morfología y funcionalidad tímica en pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras mediante la combinación de técnicas no invasivas y evaluar si el grado de funcionalidad tímica presenta un correlato clínico en términos de incidencia de infecciones y fenómenos de autoinmunidad.

Se dispondrá de dos cohortes de individuos jóvenes (<30 años de edad) sometidos a terapias inmunosupresoras. La primera de ellas serán pacientes pediátricos sometidos a trasplante hepático y la segunda individuos jóvenes con artritis reumatoidea sometidos a tratamientos inmunosupresores. El tamaño del timo se medirá mediante ultrasonografía. A fin de determinar la funcionalidad tímica, a partir de una muestra de sangre se evaluará la cantidad de linfocitos T emigrantes tímicos recientes mediante citometría de flujo y la cuantificación de círculos de escisión tímica.

Finalmente, se confrontará la información inmunológica con los datos de las historias clínicas de los pacientes, se espera la detección de un correlato entre una menor funcionalidad tímica y un peor curso de la patología en cuestión.

---

### **Evaluación de las potenciales implicancias de la relación entre los perfiles Th17/Treg y Tfh/Trf en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1**

**Antonella Pacini<sup>1</sup>, Rocío Stampone<sup>1</sup>, Mariangeles Navarro<sup>2</sup>, Virginia Sermasi<sup>2</sup>, Florencia Corbacho<sup>2</sup>, Natalia Santucci<sup>1</sup>, Silvina Villar<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, Consejo Nacional de

Investigaciones Científicas y Técnicas (IDICER-CONICET) <sup>2</sup>Servicio de endocrinología, Hospital Escuela Eva Perón (HEEP)

E-mail: apacini@idicer-conicet.gob.ar

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DBT-1) es un trastorno autoinmunitario mediado por los linfocitos T (LT), que destruyen los islotes  $\beta$  pancreáticos provocando disminución o ausencia de la producción de insulina. Podemos diferenciar a la DBT-1 como una enfermedad de aparición temprana en tanto que existe una forma progresiva más lenta, la diabetes autoinmune latente en adultos (LADA) que tiene características patológicas similares y representa el 10% del total de casos de DBT-1, diagnosticada erróneamente como DBT-2. En el diagnóstico y pronóstico de la DBT-1, la presencia de autoanticuerpos contra los islotes  $\beta$  es de relevancia. Los mismos son secretados por células plasmáticas de larga vida que fueron generadas con la colaboración de los linfocitos T foliculares colaboradores (Tfh). A su vez, las células Tfh reciben la acción supresora de las células T regulatorias foliculares (Tfr). Por otra parte, un desbalance entre los perfiles LT17 (Th17) y LT regulatorios (Treg) promovería la producción de citocinas proinflamatorias y la destrucción de los islotes pancreáticos mediada por LT CD8<sup>+</sup>. Además, la microbiota gastrointestinal ha sido reconocida como uno de los factores asociados con el desarrollo de DBT-1. Por ello nos planteamos como objetivo general evaluar en pacientes con DBT-1 y LADA la relación entre los perfiles Th17/Treg y Tfh/Tfr y su vinculación con el microbioma intestinal e intervenir experimentalmente sobre los mecanismos propuestos en un modelo animal de DBT-1. Para ello, se incluirán pacientes provenientes del Hospital Escuela Eva Perón. Como grupo control se incluirán voluntarios sanos de similares características. Los perfiles Tfh, Tfr, Th17 y Treg se evaluarán mediante citometría de flujo. El análisis del microbioma se realizará mediante la secuenciación del ARNr 16S. Los datos se analizarán mediante tests paramétricos y no paramétricos. Con respecto al modelo animal, se trabajará con ratones machos de la cepa C57BL/6 y la diabetes se inducirá por método químico (streptozotocina). Conocer con mayor profundidad los desbalances entre estos perfiles en el contexto de la DBT-1 y LADA sentaría las bases para plantear otro tipo de estrategias terapéuticas.

---

## Estudio de la respuesta inmune celular en pacientes con Hepatitis Autoinmune.

**Federico Tanno<sup>2</sup>; Rocío Stampone<sup>1</sup>; Antonella Pacini<sup>1</sup>; M. Virginia Reggiardo<sup>2</sup>; Fernando Bessone<sup>2</sup>; Mario Tanno<sup>2</sup>; Hugo Tanno<sup>2</sup>, Silvina R. Villar<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, Facultad de Ciencias Médicas, UNR (CONICET-UNR).

<sup>2</sup>Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Provincial del Centenario.

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria de evolución crónica, causada por la pérdida de tolerancia a auto-antígenos hepáticos. La etiología es desconocida, pero la evidencia sugiere una fusión entre la susceptibilidad genética, mimetismo molecular, desequilibrios entre la inmunidad efectora y reguladora y factores ambientales, que culmina en una pérdida de tolerancia inmune conducente a la destrucción de hepatocitos mediada por linfocitos T (LT); siendo su tratamiento los glucocorticoides, solos o en combinación con azatioprina.

En relación a la prevalencia y la incidencia de HAI, éstas difieren según el origen étnico y la zona geográfica que se analice. En lo que respecta a nuestro país, si bien pareciera ser significativa, los trabajos son escasos, reforzando así la importancia de estudiar este aspecto. La etiopatogenia de esta enfermedad indica que los LT autorreactivos desempeñan un papel central en el inicio y la progresión de la misma. Particularmente, varios estudios sugieren que los diferentes perfiles de polarización de los LT colaboradores (h) CD4<sup>+</sup>, que incluyen Th1, Th17, Th22 y LT citotóxicos y las citocinas secretadas inducirían la acumulación de células proinflamatorias en el

tejido hepático. Por otra parte, la población de LT reguladores no podría modular la exacerbación autoinmune.

El objetivo general del proyecto es evaluar aquellos componentes de la inmunidad celular que más probablemente se encuentren implicados en el fenómeno de autorreactividad en pacientes adultos provenientes del Hospital Provincial del Centenario con HAI y su relación con el estado clínico y con el tratamiento inmunosupresor. Considerando que, durante el curso de la HAI, los LT podrían modificar su fenotipo y funciones efectoras, contribuyendo a la aparición de clones autorreactivos que, además, estarían vinculados con la evolución de la enfermedad.

---

### **Estudio multicéntrico de una nueva herramienta para el diagnóstico, estratificación y monitoreo en sepsis**

**Lautaro Maceira<sup>1</sup>; Mailén Di Palma<sup>1</sup>; Jessica Rocca<sup>1</sup>; María Florencia Todero<sup>1</sup>; Beatriz López<sup>2</sup>; Mónica Prieto<sup>2</sup>; Noemí Yokobori<sup>2</sup>; Facundo N. Urteaga<sup>3</sup>; Elisa Estenssoro<sup>4</sup>; Pablo Schierloh<sup>3</sup>; Bárbara Rearte<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Experimental - CONICET - Academia Nacional de Medicina; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS Malbrán; <sup>3</sup>IIB - Universidad Nacional de Entre Ríos; <sup>4</sup>Escuela de Gobierno en Salud Floreal Ferrara; 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 (UTIs). Estimaciones indican una incidencia mundial de 48,9 millones de casos al año con una mortalidad de 11 millones, lo que representa el 20% de todas las muertes a nivel mundial. La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada frente a una infección. Así, la heterogeneidad y dinamismo del fenómeno destacan la necesidad de métodos que permitan un diagnóstico precoz y estratificación de la gravedad del cuadro. Este proyecto consiste en un estudio multicéntrico a desarrollarse en UTIs de hospitales argentinos que cuentan con la tecnología MALDI-TOF. El objetivo general plantea desarrollar una herramienta que, mediante la identificación de huellas biomoleculares del peptidoma en plasma pueda precisar el diagnóstico sepsis y permitir la estratificación de su gravedad. Esto en combinación con datos clínicos y evaluación del *status* inmune se plantea para abordar una estrategia de clasificación mediante algoritmos de machine learning. Aplicando este método en modelos murinos inducidos por LPS, pudimos discriminar estadios de inmunosupresión e inflamación utilizando los datos del peptidoma de plasma. Análisis con distintas combinaciones de algoritmos de aprendizaje automático permitieron discriminar los distintos grupos experimentales con una sensibilidad del 95,7% y una especificidad del 90,9%. Además, un estudio preliminar con muestras de plasma de pacientes COVID-19, permitió discriminar entre estadios de gravedad -internación en sala versus UTI- con una precisión de hasta el 95% indicando la presencia de firmas distintivas del peptidoma. Esta tecnología se encuentra en expansión en los centros de salud del país, lo cual permite la posibilidad de pensar a este abordaje como una potencial herramienta transferible, rápida y económica para asistir las decisiones terapéuticas en pacientes sépticos.

---

### **Caracterización del repertorio de ARNs pequeños en calostro y leche materna humana. Estudios de potenciales funciones inmunomoduladoras.**

**Clara Claus<sup>1</sup>, Carla Borini Etichetti<sup>1</sup>, Julieta B. Grosso<sup>1</sup>, Di Monaco<sup>2</sup>, Silvana Spinelli<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER CONICET-FCM-UNR),

<sup>2</sup>Hospital Provincial del Centenario. Rosario-Argentina.

Diversos estudios indican que los ARNs pequeños desempeñan un papel esencial en procesos regulatorios de organismos complejos. Estas moléculas de ARN no codificante tienen una longitud que oscila entre 18 y 200 nucleótidos. Entre ellos, los fragmentos derivados de los ARNt son particularmente interesantes debido a su abundancia y estabilidad en diferentes biofluidos. Estudios recientes realizados en el laboratorio demuestran que estas moléculas constituyen más del 20% de los ARNs pequeños presentes en leche materna y en calostro. Con el objetivo de dilucidar el potencial rol de los ARNs pequeños abundantes en leche materna en la maduración de la mucosa intestinal del recién nacido, en este proyecto se seleccionarán los 10 más abundantes según experimentos de transcriptómica y se evaluará su efecto en la función de la barrera intestinal y en macrófagos tisulares mediante modelos *in vitro*. La metodología incluirá experimentos de sRNA-seq de muestras de ARN provenientes de donantes sanas durante la fase de lactancia exclusiva, ensayos en monocapas de células Caco-2 (evaluando efectos regenerativos e inmunomoduladores en barreras expuestas a TNF- $\alpha$ ) y ensayos de polarización de macrófagos en células THP-1.

---

### **Estudio comparativo de las poblaciones inmunes durante la infección por *Trypanosoma vivax* y *Trypanosoma brucei***

**Genaro Díaz<sup>1</sup>; Estefanía Prochetto<sup>1,2</sup>; Gabriel Cabrera<sup>1</sup>; Iván Marcipar<sup>1</sup>; Iván Bontempi<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Tecnología Inmunológica, Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Litoral.

La Tripanosomiasis africana animal (TAA), en América latina, es una enfermedad que afecta principalmente al ganado bovino generando anemia, pérdida de la productividad, aborto y muerte a los animales infectados. El principal responsable de la TAA en nuestro país es *Trypanosoma vivax* (*T. vivax*). Si bien este patógeno causa importantes pérdidas económicas, su biología es la menos estudiada de los Tripanosomas africanos (TA), debido a las dificultades en su manipulación y propagación en animales de laboratorio. La mayoría de los estudios realizados sobre la respuesta inmune de los TA es sobre *Trypanosoma brucei*. Sin embargo, existen grandes diferencias filogenéticas y morfológicas con *T. vivax* que apuntarían a comportamientos diferenciales de la respuesta inmune en dichos parásitos. Sumado a esto, no hay mucha información sobre la respuesta inmune regulatoria asociada a las infecciones por los TA.

En este proyecto, nos proponemos profundizar en el estudio de la interacción entre *T. vivax* y el sistema inmune del huésped, durante la infección. Para esto, estudiaremos cómo se modifican diferentes poblaciones inmunes a lo largo del tiempo, en un modelo murino de infección con *T. vivax* y compararemos, simultáneamente, con un modelo de infección con *T. brucei*. Ratones sin infectar e infectados con *T. vivax* o con *T. brucei* serán sacrificados a diferentes tiempos de infección y se obtendrán esplenocitos y células de ganglio. Se caracterizarán poblaciones del brazo efector y el regulador de la respuesta inmune, por citometría de flujo, analizando la presencia de marcadores y expresión de citoquinas (CD19, CD4, Ly6C, Ly6G, CD11b, IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL10).

La información obtenida nos permitirá comparar las infecciones producidas por el TA de referencia, *T. brucei*, y el responsable de la TAA en nuestro país, *T. vivax*. Esta información será fundamental a la hora de pensar en estrategias de tratamiento, diagnósticos y para el desarrollo de vacunas para el control de la TAA en nuestro país.

---

### **Efecto antitumoral mediado por lisados antigénicos del parásito *Trypanosoma cruzi***

**Cecilia Farré<sup>1,2</sup>, Cintia Kaufman<sup>1</sup>, Lucía Biscari<sup>1</sup>, Melisa Armando<sup>1</sup>, Marisa Derio<sup>1</sup>, Ana Rosa Pérez<sup>1,2</sup>, Andrés Alloatti<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario - CONICET-UNR. <sup>2</sup> Centro de Investigación y Producción de Reactivos Biológicos (CIPREB-Facultad de Ciencias Médicas- UNR). La inmunoterapia, cuyo propósito es restaurar y/o mejorar la capacidad del sistema inmunitario para combatir eficazmente las células neoplásicas, se ha convertido en una prometedora línea de investigación en el desarrollo de tratamientos antitumorales. Siguiendo esta línea de estudio, se ha evidenciado hace tiempo que las infecciones parasitarias pueden afectar el crecimiento tumoral. Entre las posibles razones por las cuales los antígenos parasitarios podrían interferir con el crecimiento tumoral, podrían participar tanto la inmunidad innata como la adaptativa. En particular, el parásito causante de la Enfermedad de Chagas, *Trypanosoma cruzi* presenta una serie de antígenos con propiedades antiangiogénicas y antitumorales. Sin embargo, aún se desconocen las bases celulares y moleculares de este proceso. Nuestros resultados preliminares sugieren que ratones BALB/c infectados con *T. cruzi* muestran un retraso en el crecimiento del tumor 4T1, asociado a un aumento de la inmunidad celular y la infección aguda con *T. cruzi* en ratones C57BL/6 y la memoria inmunológica generada en respuesta a dicha infección inhiben el crecimiento del tumor B16-F10.

Nuestro objetivo es explorar la similitud de antígenos entre el parásito y distintas células tumorales, analizando la vacunación con extractos de epimastigotes y tripomastigotes y adyuvantes en pos de identificar los mecanismos celulares y moleculares detrás del potencial antitumoral de *T. cruzi*. Nuestros antecedentes indican que la preinmunización con antígenos derivados de epimastigotes de *T. cruzi* puede generar una respuesta inmune capaz de controlar hasta cierto punto el crecimiento tumoral en el modelo BALB/c inoculado con células 4T1. Además, nos proponemos explorar la generación in vitro de células dendríticas pulsadas con antígenos parasitarios, como oportunidad para desarrollar terapias vacunales efectivas contra el crecimiento tumoral.

---

## Errores Innatos de la Inmunidad: descubrimiento de nuevas variantes y genes implicados en su desarrollo.

Lorenzo Erra<sup>1</sup>, Ignacio Uriarte<sup>2</sup>, Franco Brunello<sup>1</sup>, Marcelo Martí<sup>1</sup>, Liliana Bezrodnik<sup>3</sup>, Almejun MB<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional (IB3) e Instituto de Química Biológica (IQUIBICEN), FCEN, UBA, CONICET, Buenos Aires, CABA, Argentina. <sup>2</sup>Escuela Superior de Medicina, Universidad Nacional Mar del Plata-Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Don Vitorio Tetamanti, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Centro de Inmunología Clínica, CABA, Argentina.

El objetivo general de este proyecto es mejorar el diagnóstico genético de pacientes argentinos con Errores Innatos de la Inmunidad (EII) mediante el análisis exhaustivo de los datos de secuenciación masiva.

En los últimos años, los avances en genética molecular e inmunología así también como el uso de tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) ha llevado a la identificación de un número cada vez mayor de genes asociados con IEI (superando 450 defectos genéticos en la clasificación de 2022 la IUIS).

En Argentina, aunque el diagnóstico por NGS se está comenzando a implementar en los sistemas de salud públicos, la mayoría de los pacientes aún carecen de un diagnóstico genético definitivo.

El diagnóstico molecular es complejo, ya que un mismo fenotipo clínico puede estar causado por mutaciones en diferentes genes (heterogeneidad de locus). Además, distintas variantes patogénicas en el mismo locus pueden causar diferentes formas de IEI (monoalélicas vs bialélicas, pérdida vs ganancia de función, dominancias-negativas vs haploinsuficiencia).

Hemos establecido una red con inmunólogos de diferentes centros de todo el país

(AINCA) durante la pandemia, la cual nos llevó a recibir una subvención en 2022 de la empresa "3 billion", que permitió a los hospitales realizar secuenciaciones masivas de exomas. sobre 100 casos de pacientes con IEI. El análisis bioinformático de los datos se está realizando en nuestro laboratorio en colaboración con grupo de PhD. Marcelo Marti.

Actualmente estamos priorizando las variantes después de procesar los datos fastQ y, hasta ahora, hemos encontrado variantes posiblemente patógenas en el 4 % de los casos. Otro 25% contiene variantes de significado incierto (VUS). Dentro de este 25%, existen genes que corresponden a genes previamente reportados en casos de IEI, así como nuevos candidatos.

---

### **Fibrosis Quística: Rol del receptor purinérgico P2Y14 en la activación de neutrófilos y macrófagos.**

**Malena Garbero<sup>1</sup>, Julian Camarasa<sup>1</sup>, Florencia Gonzalez<sup>1,2</sup>, Juliana Sesma<sup>1,2,3</sup>.**

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, UNR; <sup>2</sup> Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR), <sup>3</sup>Laboratorio Biología Molecular, Hospital Provincial de Rosario.

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética producida por la mutación en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR). Es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente en la población mundial. En nuestro país la incidencia de FQ es 1:6100 y 1:40 personas son portadores sanos. La FQ se caracteriza por la infección e inflamación crónica de las vías respiratorias. La falla en CFTR lleva a disminución de la secreción de Cl<sup>-</sup> y a un aumento de la absorción de Na<sup>+</sup>. Este desbalance de iones deshidrata la capa superficial del líquido de las vías aéreas lo que genera un moco viscoso e impide la limpieza mucociliar, reduciendo la eliminación de bacterias. Los pulmones de pacientes con FQ se caracterizan por la acumulación de neutrófilos mantenida en el tiempo, actividad proteolítica alta y por elevados niveles de citoquinas y quimoquinas pro-inflamatorias. La imposibilidad de controlar la infección y resolver la inflamación en FQ se atribuye a defectos en los mecanismos de defensa de neutrófilos y macrófagos. Las células estresadas liberan nucleótidos capaces de actuar como agentes quimiotácticos para el sistema inmune. La UDP-glucosa (UDP-glu) es un potente agonista del receptor purinérgico P2Y14R, el cual está altamente expresado en neutrófilos y macrófagos. PPTN es un antagonista del receptor P2Y14R.

**Hipótesis:** El aumento en la concentración de UDP-glu en las secreciones pulmonares de pacientes con fibrosis quística promueve la infiltración neutrofílica en los pulmones y activa neutrófilos y macrófagos favoreciendo la inflamación crónica.

**Objetivos:** definir el rol del P2Y14R en la activación de neutrófilos y macrófagos. Para ello se investigará el efecto de la activación de P2Y14R por UDP-glu y PPTN en la función fagocítica, la respuesta oxidativa y la formación de óxido nítrico de líneas celulares diferenciadas a neutrófilos y/o macrófagos.

\* ambos autores tienen igual participación.

---

### **Aspectos Clínicos e Inmuno-patológicos del Penfigoide Ocular Cicatrizal**

**Ariana Ringer<sup>1,2,3,4</sup>, Florencia Elena, Carlos Siegrist<sup>2</sup>, Marcelo Abdala<sup>3</sup>, María Lorena Brance<sup>4</sup>, Ana Rosa Perez<sup>1,4</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR); <sup>2</sup>Clínica de Medicina y Laboratorio Inmunológico Especializado (CM/LABI), <sup>3</sup>Cátedra y Servicio de Reumatología, Hospital Provincial del Centenario, FCM-UNR. <sup>4</sup> Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

El penfigoide ocular cicatrizal (POC) es una enfermedad ampollar crónica, inmuno-mediada, cuyo número de casos ha ido en aumento. La etiopatogenia no se conoce con exactitud y se postula que diversos factores, entre ellos genéticos e

inmunológicos, estarían involucrados. Se desconocen que factores influyen en la severidad de la misma.

Se plantea la hipótesis que existe una relación entre las características inmunológicas y anatomopatológicas que influirán en la severidad clínica del POC.

El objetivo del estudio es establecer una relación entre hallazgos inmunológicos, anatomopatológicos y clínicos, que permitan delinear distintos perfiles de presentación y evolución del POC. Se plantea un estudio de tipo retro-prospectivo, observacional, descriptivo-analítico.

Participarán pacientes de 2 centros de Reumatología de Rosario. Se incluirán aquellos con diagnóstico de POC por biopsia sin tratamiento inmunosupresor sistémico (al momento de la biopsia) y de cualquier tiempo de evolución. Tamaño muestral estimado 70 individuos. Se evaluarán retro-prospectivamente características clínicas e informes de biopsias y luego, los mismos se seguirán clínicamente de forma prospectiva hasta la finalización del proyecto. Se clasificarán de acuerdo a severidad y actividad (Score de Foster y Score Ad Hoc). A partir del tejido de biopsia diagnóstica, se realizarán inmunomarcaciones que definirán perfiles inmunológicos: linfocitos Th1 (Tbet+), Th2 (GATA3+), Th17 (ROR $\gamma$ t), Treg (FOXP3+), linfocitos B: IgA, IgG o IgM, y macrófagos de tipo M1(CD68+) o M2(CD163+). A través de métodos estadísticos se valorará la asociación de los hallazgos anatomopatológicos e inmunológicos con la presentación y la evolución clínica del POC.

Se espera que los pacientes con mayor severidad presenten características clínicas, inmunológicas y anatomopatológicas que los diferencien de los pacientes con menor severidad. Los resultados obtenidos permitirían a futuro, proponer posibles biomarcadores pronósticos y tratamientos inmunosupresores.

---

## Baculovirus como plataforma para diseño racional de vacunas

**María Paula Molinari<sup>1</sup>, Oscar Alberto Taboga<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Agrobiotecnología y Biología Molecular (IABIMO)-Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), UEDD. Departamento de Ciencias Aplicadas y Tecnológicas, DCAyT-UNM. <sup>2</sup>Instituto de Agrobiotecnología y Biología Molecular (IABIMO)-Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), UEDD. E-mail: molinari.maria@inta.gov.ar

Los baculovirus son un grupo de virus de DNA que infectan lepidópteros. El prototipo de la familia es *Autographa californica multiple nucleopolyhedrovirus*, AcMNPV (BV). Los BVs pueden ingresar en las células de mamíferos, pero son incapaces de replicar en estas u otras células de vertebrados debido a la ausencia de factores moleculares claves necesarios para la transcripción y replicación de DNA viral. Su aplicación más difundida en la industria es en control biológico de plagas y como sistema de producción de proteínas recombinantes para diversas aplicaciones, como el desarrollo de vacunas a subunidad y tipo virus (VLPs). Los BVs en mamíferos activan la respuesta inmunitaria innata ya que poseen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y que al no ser hospedadores de mamífero no han desarrollado vías de inhibición de la respuesta inmunitarias. De esta manera, los BV activan eficientemente las vías dependientes de TLR 9 y de Sting induciendo un perfil inflamatorio caracterizado por IFN tipo I y II, TNF- $\alpha$ , IL-6 con la activación de células dendríticas, NK y macrófagos. El transporte de antígenos en la partícula viral del BV ofrece las ventajas de una presentación particulada al sistema inmunitario junto al cotransporte de los PAMPs asociados. Hemos demostrado como el diseño racional del transporte del antígeno en la estructura viral condiciona la presentación antigénica y consecuentemente la respuesta adaptativa. Así, pudimos demostrar la protección otorgada con esta plataforma en modelos de desafío contra *Trypanosoma cruzi*, melanoma y el virus de la fiebre aftosa.

Nos proponemos ahondar en los conocimientos que permitan modelizar la respuesta inmunitaria, incorporando PAMPs alternativos; optimizar el transporte de antígenos, incorporando herramientas bioinformáticas, modelizar el procesamiento

multiantigénico y paralelamente desarrollar y evaluar candidatos para su aplicación en enfermedades orientadas a soluciones integradas a una salud global.

---

### **Evaluación de los mecanismos celulares involucrados en la activación de las células natural killer. organización y función del aparato de golgi.**

**Alejandro P. Pariani<sup>2</sup>, Victoria Huhn<sup>1</sup>, Tomas Rivabella Maknis<sup>1</sup>, Cristian Favre<sup>1</sup>, Maria Cecilia Larocca<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Instituto de Fisiología Experimental, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), <sup>2</sup> Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Rosario, Argentina.

Las células Natural killer (NK) son linfocitos efectores del sistema inmune innato. Su activación depende de la interacción de una variedad de receptores activadores con sus ligandos presentes en la célula blanco, lo que promueve la formación de una estructura central para el desarrollo de la respuesta citolítica denominada sinapsis inmune (SI) lítica. La fosforilación en motivos Tyr de dichos receptores mediados por la familia de quinasas Src juega un rol común en la iniciación de señales que confluyen en la activación de las MAPK ERK y JNK1. Particularmente ERK tiene un probado rol regulatorio la respuesta citotóxica de las NK. Uno de los receptores activadores de las células NK es la integrina LFA-1. Nuestros resultados previos revelaron la existencia de un pool intracelular de LFA-1 en las células NK. También pudimos describir un mecanismo por el cual el aparato de Golgi (AG) participa en la maduración de la SI lítica, al facilitar el tráfico intracelular de LFA-1 hacia la SI. El objetivo general del proyecto es dilucidar los mecanismos que regulan la respuesta citolítica, haciendo foco en el rol del AG en este proceso. Para esto utilizaremos como modelos de células NK células YTS y cultivos ex vivo de NK humanas. Los objetivos específicos son evaluar la importancia de ERK1/2 en la reorganización del AG y analizar la relación entre la organización del AG y la maduración de la SI.

Utilizaremos inhibidores específicos de ERK1/2, y sistemas lentivirales para la expresión de las mutantes en los sitios de fosforilación de sus potenciales proteínas efectoras. Los efectos sobre la organización y translocación del AG serán determinados por microscopía confocal. Los niveles de fosforilación de proteínas sustratos de ERK1/2 serán determinados por western blot. Eventualmente, se realizará un análisis de fosfoproteómica para identificar nuevas proteínas del AG que actúen como potenciales efectoras de ERK1/2 en la vía en estudio.

---

### **Estudio del rol de las proteínas HMGB durante la infección por *Trypanosoma cruzi***

**Maria Azul de Hernández<sup>1</sup>, Silvina Villar<sup>2</sup>, Pamela Cribb<sup>1,3</sup>.**

<sup>1</sup> Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR-CONICET-UNR). <sup>2</sup> Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER-CONICET-UNR). <sup>3</sup> Área Parasitología Facultad de Cs. Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario (FBioyF, UNR)

Nuestro proyecto tiene como objetivo estudiar las proteínas High Mobility Group B (HMGB), una versátil familia de proteínas caracterizadas por la presencia de uno o dos dominios de unión a ADN "HMG box", que juegan importantes papeles tanto dentro como fuera de la célula. Las proteínas HMGB son componentes esenciales para la arquitectura de la cromatina, capaces de alterar su estructura afectando los principales procesos nucleares. Más allá de sus funciones nucleares, algunos miembros de esta familia, como la HMGB1, cumplen roles fundamentales al ser liberadas pasivamente o secretadas al espacio extracelular. Bajo condiciones de



peligro o daño celular, las proteínas HMGB abandonan el núcleo y actúan como mediadores inflamatorios.

Nuestro grupo caracterizó la proteína HMGB de *Trypanosoma cruzi*, TcHMGB, que al igual que sus ortólogos de mamíferos, contiene dos dominios clásicos "HMG box" y propiedades arquitectónicas similares sobre el ADN. Recientemente, observamos que la sobreexpresión de TcHMGB en el parásito provoca una disminución en la tasa de replicación y la capacidad infectiva in vitro. Por otra parte, hemos demostrado en modelos in vivo e in vitro, que la proteína TcHMGB recombinante es capaz de inducir la producción de citoquinas pro y anti-inflamatorias. Nuestra hipótesis es que TcHMGB tendría un rol importante en la infección por *T. cruzi*, donde podría actuar estimulando los receptores de las células del sistema inmune, posiblemente con funciones parcialmente solapadas con las de la HMGB1 del hospedador vertebrado. Es por esto, que plantemos estudiar el posible rol de TcHMGB y MmHMGB1 durante la infección por *T. cruzi* en ratones BALB/c determinando la cinética de la alarma HMGB1 del hospedador y evaluar la presencia de TcHMGB en fluidos y tejidos durante el proceso de infección.

---

## La expresión de Vav2 y Vav3 en melanoma afecta a la progresión tumoral

**Macarena Mamberto<sup>1,2</sup>, Nahuel Cesatti Laluce<sup>1,2</sup>, Aylene Ávila<sup>3</sup>, Mauricio Menacho Márquez<sup>1,2,3</sup>.**

<sup>1</sup>Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER), <sup>2</sup>CONICET, <sup>3</sup>CIPReB (FCM-UNR). E-mail:mamberto@idicer-conicet.gob.ar

El Melanoma es la forma más peligrosa de cáncer de piel, cuya incidencia en la población se ha mostrado creciente en las últimas décadas. Las proteínas Vav son factores de intercambio de nucleótido de guanosina (GEFs) para la familia de GTPasas Rho/Rac. En trabajos previos de nuestro grupo hemos modulado la expresión de Vav2 y Vav3 en la línea celular B16-F0 de melanoma de ratón, observando que estas proteínas desempeñan papeles antagónicos en la progresión del melanoma. En esta etapa del trabajo nos proponemos estudiar el papel de Vav2 y Vav3 en la regulación de características inmunológicas en melanoma. Mediante análisis de microarreglos realizados a partir de ARNs provenientes de líneas celulares, observamos que la expresión de Vav2 genera una regulación negativa en vías de plegamiento y ensamblaje de antígenos en moléculas de MHC de clase I y en las interacciones inmuno-reguladoras entre células linfoides y no linfoides. En el caso de la expresión de Vav3, se observa una regulación negativa en la señalización por interferón alfa/beta y en la cascada del complemento. Para comenzar con la caracterización del microambiente tumoral, realizamos una inyección subcutánea de las líneas celulares B16-F0 con niveles de Vav2/3 modulados en ratones C57BL/6. Analizamos por citometría de flujo infiltrados inmunes en muestras tumorales y de sangre. En sangre, observamos que los ratones con las células que expresan altos niveles de Vav3 presentan más granulocitos y menos linfocitos B en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ). En relación al microambiente tumoral, observamos que los tumores que expresan la forma oncogénica de Vav2 presentan menos linfocitos B y linfocitos CD8+ en el tumor ( $p < 0,05$ ). De manera inesperada, el mismo fenotipo se asoció también con la expresión de Vav3 ( $p < 0,01$ ).

De esta manera, Vav2 y Vav3 podrían desempeñar roles en la regulación inmunitaria en melanoma y su caracterización en estos procesos podría resultar interesante de abordar en mayor profundidad.

---

## Rol dual de los receptores tirosina quinasa TAM y el balance entre señales anti-inflamatorias vs protumorigénicas en la histiocitosis de células de Langerhans

**Guido Luis Dalla Vecchia<sup>1,2</sup>, Cinthia Mariel Olexen<sup>1,2</sup>, Diego Alfredo Rosso<sup>3</sup>, Andrea Emilse Errasti<sup>2</sup>, Eugenio Antonio Carrera Silva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina-CONICET, Buenos Aires (1425), Argentina <sup>2</sup>Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina <sup>3</sup>Hospital de Clínicas General San Martín, Departamento de Pediatría, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina

Los receptores tirosina-quinasa TYRO3, AXL y MERTK (TAM) se agrupan como una subfamilia de receptores con funciones inmuno-regulatorias y se expresan principalmente en células dendríticas y macrófagos. Su activación está determinada por la unión con sus ligandos GAS6 y PROS1, poniendo un freno a la respuesta inflamatoria. Sin embargo, su sobreexpresión también ha sido asociado a la promoción de patologías de tipo neoplásicas, favoreciendo la sobrevida, proliferación y migración.

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una neoplasia inflamatoria caracterizada por acúmulos de macrófagos, granulocitos y células dendríticas, con fenotipo de células de Langerhans (CL) de la piel. En nuestro laboratorio encontramos que precursores de CL patológicos circulan en pacientes con HCL y que los receptores TAM y sus ligandos se encuentran elevados en precursores mieloides de éstos pacientes.

Basándonos en que los receptores TAM están involucrados tanto en la regulación negativa de la respuesta inmune como en la activación de vías pro-tumorales, proponemos determinar el perfil de señalización intracelular (JAK, STAT1/2, SOCS1/3, MAPKK, ERK, P38, MITF, GRB2, SRC, PI3K/Akt/mTOR) que se disparan cascada abajo estos receptores en precursores de células CL patológicas de pacientes con HCL en condiciones de enfermedad activa e inactiva.

Además, a través de un modelo in vitro de diferenciación de CL patológicas puesto a punto en nuestro laboratorio evaluaremos la asociación de estas vías con la expresión de los receptores y sus funciones empleando inhibidores y bloqueantes de los mismos. Teniendo en cuenta que la terapéutica actual se basa en tratamientos anti-inflamatorios y anti-neoplásicos inespecíficos, estos resultados permitirían asentar las bases moleculares para potenciales nuevas terapéuticas específicas para esta patología.

---

**Competencia metabólica en el microambiente tumoral: enfoques terapéuticos para superar las restricciones impuestas por las células tumorales****Mariel Fusco<sup>1</sup>, Marco Aurelio Díaz<sup>1</sup>, Flavia Piccioni<sup>1</sup>, Constanza Arriola Benitez<sup>1</sup>, Paula Roselló<sup>2</sup>, Manglio Rizzol<sup>1</sup>, Mariana Malvicini<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunobiología del Cáncer, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (Universidad Austral-CONICET)

La hipoxia contribuye a la heterogeneidad del microambiente tumoral e induce adaptaciones esenciales para la supervivencia de las células tumorales. Estos mecanismos de adaptación incluyen un metabolismo alterado, la regulación del pH, la transición epitelio-mesénquima, la formación de nuevos vasos sanguíneos, la evasión de la respuesta inmune y la resistencia a las terapias convencionales. En particular, la regulación del pH por células tumorales hipóxicas, a través de la modulación de moléculas de superficie celular como las anhidrasas carbónicas (CAIX y CAXII) y transportadores de monocarboxilato, como el lactato (MCT-1 y MCT-4), aumenta la supervivencia de estas células y contribuye a modificar la función de las células inmunitarias. La hipoxia también induce el infiltrado de células supresoras de la respuesta inmunitaria como de células T reguladoras (Tregs), células mieloides supresoras (MDSCs) y macrófagos asociados al tumor (TAMs), así como la expresión

del ligando 1 de la molécula de muerte programada (PD-L1) en las células tumorales, suprimiendo la actividad de las células T.

La combinación de enfoques dirigidos a modificar el microambiente tumoral en este contexto podría evitar la progresión del tumor y aumentar la eficacia terapéutica convirtiéndose en una nueva estrategia adyuvante para el tratamiento de tumores sólidos agresivos. Hemos demostrado en diferentes modelos tumorales murinos que la cumarina 4-metilumbeliferona (4Mu) modula el microambiente tumoral, disminuyendo la presión intratumoral y la expresión del factor inducible por hipoxia HIF1 $\alpha$ , que juega un papel integral en la respuesta en hipoxia.

El objetivo de este proyecto es estudiar la reprogramación metabólica que se dispara en las células tumorales, y evaluar si el uso de la cumarina, combinado inmunoterapia resultan estrategias eficaces para inhibir el crecimiento de tumores en modelos preclínicos, con foco en tumores asociados al consumo o la exposición al tabaco.