



## Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019
<b>Título: INHIBICIÓN DE LA AUTOFAGIA MEDIADA POR LA INFECCIÓN POR CYTOMEGALOVIRUS HUMANO: PAPEL FISIOPATOLÓGICO EN EL CONTEXTO DE CÉLULAS RENALES EPITELIALES</b>

Director: DELGUI, LAURA RUTH
Codirector: GARCIA SAMARTINO, CLARA
Área: BIOLOGIA-VIROLOGIA

### Resumen de Proyecto:

La vía de la autofagia es un proceso catabólico celular altamente regulado implicado en numerosos mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos. Durante los últimos años, un creciente número de estudios demostró que diversos virus pueden modular la autofagia en beneficio de su replicación. El Cytomegalovirus Humano (HCMV) es el miembro prototipo de los  $\beta$ -herpesvirus y un patógeno oportunista generalizado. La infección por HCMV es una causa importante de morbilidad y mortalidad en individuos inmunocomprometidos. Así, los receptores de trasplantes que reciben terapia inmunosupresora tienen un mayor riesgo de infección y enfermedad por HCMV. Como resultado, la infección por HCMV representa una complicación importante en los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos, incluidos los receptores de riñón. Resultados del grupo de Audrey ESCLATINE y de otros autores demostraron que el HCMV modula la autofagia durante la infección. Así, se ha observado que la infección por HCMV induce la autofagia independientemente de la síntesis de proteínas virales durante las primeras etapas de la infección, mientras que en etapas posteriores de la infección, el virus puede inhibir el flujo de autofagia, secuestrando parte de la maquinaria de autofagia para su replicación. Con el fin de conectar nuestras observaciones previas a la fisiopatología de las infecciones por HCMV in vivo, decidimos centrarnos en las infecciones renales por HCMV. Nuestra hipótesis es que la inhibición de la autofagia mediada por el HCMV en las células epiteliales renales conduce a la pérdida de la función de las células renales. Nuestra propuesta, dado que se ha originado en el contexto de la colaboración con la Dra. ESCLATINE, incluye dos objetivos amplios a desarrollar en nuestro laboratorio del IHEM-CONICET-UNCuyo y en el de la Dra. ESCLATINE en la Université Paris Sud, (París, Francia), respectivamente. Así, nuestros objetivos son: i) Caracterizar la inhibición de la autofagia inducido por la infección en un modelo celular renal (IHEM) y ii) Obtener aislamientos virales de HCMV provenientes de pacientes con infección productiva de HCMV post-trasplante de riñón (IHEM ? Hospital Central - Mendoza). Nuestros hallazgos podrían proporcionar evidencia in vitro de un mecanismo patogénico que explique la asociación clínica entre la infección por HCMV, la inhibición de la autofagia y el devenir adverso del injerto renal.

Palabras Claves : 1- cytomegalovirus 2- autofagia 3- sistema renal



**Titulo (Inglés): INHIBITION OF AUTOPHAGY CAUSED BY HUMAN CYTOMEGALOVIRUS :  
PHYSIOPATHOLOGICAL ROLE IN THE CONTEXT OF EPITHELIAL RENAL CELLS**

**Resumen de Proyecto (inglés):**

The autophagy pathway is a highly regulated cellular catabolic process involved in numerous physiological and pathophysiological mechanisms. During recent years, a growing number of studies have shown that several viruses are able to modulate autophagy for the success of replication. The Human Cytomegalovirus (HCMV) is the prototype member of the  $\gamma$ -herpesvirus and a generalized opportunistic pathogen. HCMV infection is an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised individuals. Thus, transplant recipients receiving immunosuppressive therapy have an increased risk of HCMV infection and disease. As a result, HCMV infection represents a major complication in patients receiving solid organ transplants, including kidney recipients. Results from the Audrey ESCLATINE group and other authors showed that HCMV modulates autophagy during infection. Thus, it has been observed that HCMV infection induces autophagy regardless of the synthesis of viral proteins during the early stages of infection, while in later stages of infection, the virus can inhibit the autophagy flux, hijacking part of the autophagy machinery for its replication. In order to connect our previous observations to the pathophysiology of HCMV infections in vivo, we decided to focus on renal infections caused by HCMV. Our hypothesis is that the inhibition of autophagy mediated by HCMV in renal epithelial cells leads to loss of renal cell function. Our proposal, given that it was originated in the context of a collaboration with Dr. ESCLATINE, includes two broad objectives to be developed in our laboratory at IHEM-CONICET-UNCuyo and in that of Dr. ESCLATINE at Université Paris Sud, ( Paris, France), respectively. Thus, our objectives are: i) To characterize the inhibition of autophagy induced by infection in a renal cellular model (IHEM) and ii) To obtain viral isolates of HCMV from patients with productive HCMV infection after kidney transplantation (IHEM - Central Hospital - Mendoza). Our findings could provide in vitro evidence of a pathogenic mechanism that explains the clinical association between HCMV infection, the inhibition of autophagy and the adverse development of renal graft.

**Palabras Claves : 1- cytomegalovirus 2- autophagy 3- renal system**



## EQUIPO DE TRABAJO

DELGUI, LAURA RUTH

ldelgui@fcm.uncu.edu.ar	Director
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES	

GARCIA SAMARTINO, CLARA

cgsamartino@gmail.com	Codirector
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS	

ANA CAROLINA, LÓPEZ GIULIANI

anacarolinalopezgiuliani1@gmail.com	Becario Alumno
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES	

TOHMÉ CHAPINI, MARIA JULIETA

julitchapini@hotmail.com	Becario de Posgrado
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: [siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar](http://siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar) .

Se ha aportado el día 18/11/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021