



Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019
Título: Participación de las Células T CD8 Exhaustas en Fenómenos de Neovascularización Tumoral: Rol de la Hipoxia
Director: BANNOUD, NADIA
Codirector: CROCI, DIEGO
Área: MEDICINA-ONCOLOGIA
Resumen de Proyecto:
<p>Actualmente, muchas de las estrategias terapéuticas contra el cáncer están orientadas a atacar a alguna de las dos características más distintivas de esta enfermedad, la inmunosupresión o la angiogénesis. La inmunoterapia consiste en la combinación de agentes inmunomoduladores, tales como anticuerpos dirigidos hacia receptores inhibitorios, como CTLA-4 y PD-1, expresados por células T exhaustas (Tex), con el fin de restituir la función efectora de estas células y favorecer la erradicación de los tumores. No obstante, se han reportado mecanismos de resistencia intrínseca y adaptativa que limitan la efectividad de esta terapia. En cuanto a las terapias anti-angiogénicas vigentes, la mayoría de ellas se basa en el bloqueo del sistema de señalización de VEGF/VEGFR-2, causando destrucción de la vasculatura y regresión tumoral. Sin embargo, la destrucción masiva de la vasculatura tumoral no permite la llegada de células inmunes al parénquima tumoral, impidiendo su remoción. Además, en muchos casos, la rápida disminución de la presión parcial de oxígeno induce hipoxia en el estroma tumoral, lo que dispara mecanismos que promueven la progresión tumoral y la metástasis. Por lo tanto, las falencias de las terapias actuales han motivado una intensa búsqueda de nuevos mecanismos y factores del microambiente tumoral que las expliquen y contribuyan a la generación de nuevas estrategias terapéuticas. En este proyecto investigaremos el rol de las células Tex en la angiogénesis tumoral, y la modulación ejercida sobre ellas por un microambiente hipóxico, con el fin de proveer nuevas herramientas para encontrar blancos terapéuticos que vinculen simultáneamente angiogénesis e inmunosupresión. En este proyecto proponemos analizar la expresión de factores proangiogénicos e inmunosupresores en células Tex diferenciadas in vitro a partir de células T de bazo de ratones normales y de células Tex aisladas de ratones portadores de tumores sensibles (melanoma) y resistentes (carcinoma de pulmón) al tratamiento anti-VEGF. También evaluaremos la capacidad proangiogénica de estas células mediante ensayos de tubulogénesis, migración e invasión. A su vez, induciremos hipoxia in vitro e in vivo para analizar si la misma es capaz de modular la funcionalidad de las células Tex.</p>
Palabras Claves : 1- CÉLULAS T EXHAUSTAS 2- ANGIOGÉNESIS 3- HIPOXIA



Título (Inglés): Exhausted T Cells in Neovascularization Processes: Role of Hypoxia

Resumen de Proyecto (inglés):

Among the hallmarks of cancer, aberrant angiogenesis and immunosuppression stand out as key features since they are essential processes for the development of most solid tumors. Consequently, many current cancer therapies are aimed at counteracting one of these phenomena. Immunotherapy consists in the combination of immunomodulatory agents, such as antibodies directed towards inhibitory receptors, such as CTLA-4 and PD-1, expressed by exhausted T cells (Tex), in order to restore their effector functions and favor tumors eradication. However, intrinsic and adaptive resistance mechanisms have been reported to limit this therapy effectiveness. Regarding the current anti-angiogenic therapies, most of them are based on blocking the VEGF / VEGFR-2 signaling pathway, causing vasculature destruction and tumor regression. However, the massive destruction of the tumor vasculature does not allow the arrival of immune cells to the tumor parenchyma, though preventing their removal. In addition, in many cases, the rapid oxygen partial pressure decrease induces hypoxia in the tumor stroma, triggering mechanisms that promote tumor progression and metastasis. Therefore, current therapies failures have motivated an intense search for new mechanisms and factors of the tumor microenvironment that could explain them and contribute to the generation of new therapeutic strategies. In this project we propose to investigate the role of Tex cells in tumor angiogenesis, and the modulation exerted on them by a hypoxic microenvironment, in order to provide new tools to find therapeutic targets that could simultaneously link angiogenesis and immunosuppression. In a first instance, we will analyze the expression of proangiogenic and immunosuppressive factors in Tex cells differentiated in vitro from spleen T cells of normal mice and in Tex cells isolated from mice bearing anti-VEGF sensitive (melanoma) and anti-VEGF resistant tumors (lung carcinoma). We will also evaluate their proangiogenic capacity through tubulogenesis, migration and invasion assays. In turn, we will induce hypoxia in vitro and in vivo to analyze whether it is capable of modulating the functionality of Tex cells.

Palabras Claves : 1- EXHAUSTED T CELLS 2- ANGIOGENESIS 3- HYPOXIA



EQUIPO DE TRABAJO

BANNOUD, NADIA

nadiabannoud@gmail.com	Director
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA	

RUETE, MARIA CELESTE

ruete.celeste@fcm.uncu.edu.ar	Investigador
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

CROCI, DIEGO

dcrocirusso@gmail.com	Codirector
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

GARCÍA, PABLO ALFREDO

alfrega@gmail.com	Becario - Tesista
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

GUTIÉRREZ, PATRICIA NOEMÍ

pato_guti06@hotmail.com	Estudiante de Grado
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

KINDGARD, LUCIA

lu.kindgard@gmail.com	Tesista
INSTITUTO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA DE MENDOZA DR. MARIO H. BURGOS	

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: sijp2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar .

Se ha aportado el día 16/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021