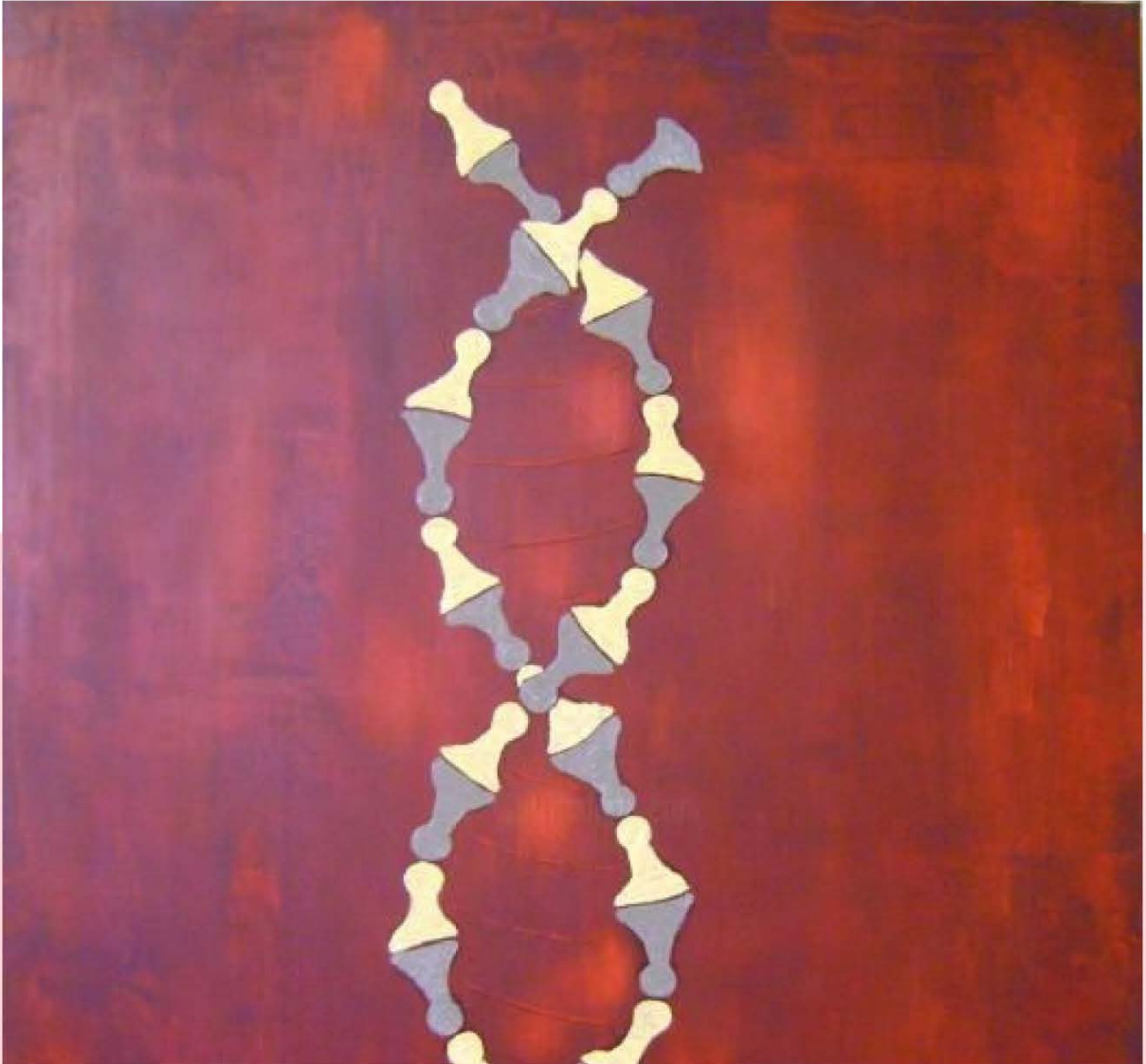


ISSN 2953-4755

INIGEM

INSTITUTO DE INMUNOLOGIA, GENÉTICA Y METABOLISMO



NÚMERO 1

Noviembre de 2022. INIGEM es una revista de periodicidad semestral publicada por el Instituto de Inmunología, Genética y metabolismo (INIGEM - UBA - CONICET).

El número inaugural está dedicado a la Primera Jornada de Incentivo a las Vocaciones Científicas, organizada por el Instituto de Inmunología, Genética y metabolismo, los días 4 y 5 de agosto de 2022.

Ilustración de tapa: DEMOCRACIA GENÉTICA. ÓLEO SOBRE TELA (2011).

Del artista plástico Eduardo Yanes Hidalgo, contemporáneo,
nacido en La Habana, Cuba (1973).



Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo
(INIGEM - UBA - CONICET)

Creado en el año 2011

<https://inigem-uba.conicet.gov.ar/historia/>

Sede: Hospital de Clínicas "José de San Martín"
Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA.

DIRECTORA

Dra. Liliana Graciela Bianciotti

VICEDIRECTOR

Dr. Guillermo Hernán Giambartolomei

CONSEJO INTERNO

Titulares

Dra. Alejandra Claudia Cherñavsky

Dr. Gustavo Daniel Frechtel

Dr. Osvaldo Alberto Rey

Dra. Susana Noemí Zeni

Bioq. Luis Ariel Billordo

Bioq. Mailen Rojo

Suplentes

Dra. Carina Marcela Rivolta

Vet. Magali Estefanía Zeni Coronel

COMITÉ EDITORIAL 2022-2023

Dra. Alejandra Cherñavsky

Lic. Analía Coccolo

Dra. Mariana Seijo

Contenido	
Editorial	4
Primera Jornada de Incentivo a las Vocaciones Científicas	5
Balance de la Jornada	6
Programa	7
Conferencias	9
Trabajos de investigación	
Área Genética	16
Área Inmunología	28
Área Metabolismo	35
Agradecimientos	46
Auspicios	49
Índice de autores	51

Editorial

La Revista electrónica INIGEM de nuestro instituto nace como una revista científica de acceso abierto y publicación semestral.

El objetivo de INIGEM es difundir las actividades, los trabajos y resultados generados en nuestro Instituto, como así también nuclear artículos de investigación desarrollados por profesionales de diversas disciplinas, que contribuyan a repensar nuestro campo científico, promoviendo el intercambio y el debate interdisciplinario.

El presente número está dedicado a la Primera Jornada de Incentivo a las Vocaciones Científicas INIGEM – UBA - CONICET. El objetivo de la Primera Jornada desarrollada bajo modalidad virtual fue difundir conocimiento científico relacionado con áreas relevantes del campo de la Salud buscando un equilibrio entre la investigación básica y clínica.

La Jornada comprendió un ciclo de Conferencias en temáticas actuales y la presentación de trabajos de investigación en curso (comunicaciones libres), lo que en su conjunto brindó un espacio no sólo de actualización sino de interacción y discusión de los temas expuestos, creando un canal de intercambio y conversación virtual.

Se invitó a investigadores y becarios de otras instituciones a participar de nuestra Jornada.

PRIMERA JORNADA DE INCENTIVO A LAS VOCACIONES CIENTIFICAS INIGEM - UBA - CONICET

<https://inigem-uba.conicet.gov.ar/jornada2022/>



4 y 5 de agosto de 2022

Balance de la Jornada

La realización de la Primera Jornada al Incentivo de las Vocaciones Científicas del Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA-CONICET) ha sido una excelente experiencia, pero sobre todo un enorme desafío que permitió la generación de un espacio virtual de intercambio académico y científico en el que participaron investigadores, becarios, personal de apoyo a la investigación, profesionales y estudiantes no solo de INIGEM sino de otras instituciones nacionales e internacionales.

En este evento participaron representantes de más de veinte universidades nacionales y privadas, de universidades de Colombia, Ecuador y Brasil, así como también profesionales de hospitales y fundaciones. Esta Primera Jornada nació a partir de la iniciativa precisamente de dos jóvenes integrantes de INIGEM, la Lic. Analía Coccolo y la Dra. Mariana Seijo quienes fueron contagiando su entusiasmo al resto de los integrantes del Instituto y formaron junto a la Dra. Alejandra Cherñavsky y la Dra. Gloria Cerrone un gran equipo de trabajo que organizó este evento cuidando hasta el mínimo detalle.

Esta primera jornada permitió mostrar y compartir las investigaciones que hacemos en INIGEM en las distintas áreas, así como también generar un sitio de actualización ensamblando la investigación clínica y básica gracias a la contribución de investigadores internacionales sumada a la de nuestros investigadores y becarios.

La participación de numerosos estudiantes de distintas carreras y jóvenes investigadores nos llena de orgullo y nos impulsa a propiciar futuras jornadas que estimulen las vocaciones científicas en los jóvenes despertando su interés por el camino de la ciencia.

Programa

Jueves 4 de agosto

08:30-8:45h. Acto de apertura a cargo de las autoridades del INIGEM: Dra. Liliana Bianciotti y Dr. Guillermo Giambartolomei

Bloque Área Metabolismo

08:45-09:45h. Conferencia Área Básica: "*El hueso y su interrelación con otros órganos y tejidos*". Dra. Susana Zeni. INIGEM - UBA - CONICET. Coordinador: Dr. Marcelo Vatta

09:45-11:1h. Comunicaciones libres. Coordinadora: Dra. Ana Rodriguez

Intervalo

11:45-12:45h. Conferencia Área Clínica: "*Medicina de precisión en Diabetes: del genotipo al fenotipo y a la terapéutica personalizada*". Dr. Gustavo Frechtel INIGEM- UBA-CONICET. Coordinador: Dr. Ariel López

Intervalo

Bloque Área Genética

14:00-15:00h. Conferencia Área Básica: "*Genética Molecular de la patología tiroidea: un aporte a la Medicina Traslacional*". Dra. Carina Rivolta, INIGEM-UBA-CONICET. Coordinadora: Dra. Florencia Giliberto

15:00-16:15h. Comunicaciones libres. Coordinadora: Dra. Karen Scheps

Intervalo

16:45-17:45h. Conferencia Área Clínica: *"La era de la información en biomedicina: el poder de los datos para avanzar en el conocimiento médico"*.

Dr. Sergio Baranzini, Universidad de California, San Francisco, USA

Coordinadora: Dra. Gloria Cerrone

Viernes 5 de agosto

Bloque Área Inmunología

13:30-14:30h. Conferencia Área básica: *"Desarrollo de una vacuna contra SARS-COV-2 que pueda producirse en Argentina"*. Disertante: Dra. Juliana

Cassataro, Instituto de Investigaciones Biotecnológicas IIB-UNSAM-

CONICET Coordinador: Dr. Guillermo Giambartolomei

14:30-16:00h. Comunicaciones libres. Coordinadora: Dr. Pablo Fernández

Intervalo

16:30-17:30h. Conferencia Área Clínica: *"COVID-19 vaccination in 2021: an update"*. Dr: Bradley Kent Ackerson, MD Department of Pediatric Infectious

Diseases Kaiser Permanente Medical Center, South Bay, California, USA

Coordinador: Dr. Osvaldo Rey.

17:30-18:00h. Cierre de la jornada a cargo de Autoridades de INIGEM



Conferencias



Dr. Sergio E. Baranzini

La era de la información en biomedicina: el poder de los datos para avanzar el conocimiento médico.

El volumen de datos e información generados en el ámbito biomédico es astronómico y sigue un crecimiento exponencial. A pesar de ello, la integración de esos recursos en modelos estadísticos con poder adecuado y que tomen la relación entre las variables biológicas en cuenta, es un desafío considerable. SPOKE es una “red de conocimiento” que integra información proveniente de más de 40 bases de datos especializadas y cubre múltiples disciplinas en biomedicina. Actualmente, SPOKE contiene 50 millones de conceptos (nodos) y más de 70 millones de relaciones entre ellos (conexiones) organizados en un grafo semántico. SPOKE fue creado para poder utilizar el poder de la inteligencia artificial aplicada a la predicción de enfermedades y el desarrollo de drogas terapéuticas. Esta charla cubrirá aspectos de cómo fue creada SPOKE y algunas de sus aplicaciones. Por ejemplo, más de 2 millones de historias clínicas en formato electrónico fueron integradas en forma temporal en SPOKE para predecir el diagnóstico y pronóstico de Esclerosis múltiple y Enfermedad de Parkinson. En otro ejemplo, se discutirá la aplicación de SPOKE hacia COVID-19 y como sería posible realizar descubrimientos acerca de su patogenia y posibles tratamientos. Finalmente, se presentarán ejemplos de proyectos actuales en donde se utiliza este recurso para redireccionar el uso de algunas drogas terapéuticas hacia nuevas indicaciones. En conclusión, el desarrollo de métodos automáticos de integración de datos a gran escala es necesario para aprovechar la gran disponibilidad de los mismos con fines de investigación. La estrategia presentada en esta charla representa una nueva clase de métodos computacionales que permiten el análisis y la interpretación de información compleja a partir de fuentes heterogéneas de datos. Estos métodos tienen un gran futuro en la práctica de la medicina de las próximas décadas.



Dr. Ackerson Bradley

Vaccines to Prevent SARS-CoV-2 Infection: emerging variants, real-world effectiveness, and new vaccines

We will discuss the real-world effectiveness and global impact of vaccines targeted against SARS-CoV-2 infection and its pandemic spread in an effort to reduce the associated morbidity and mortality. In addition, we will review the impact of emerging variants on short term vaccine performance, waning protection from vaccines, and development of new vaccines aimed at prevention of severe disease by emerging variants. Finally, we will touch on vaccination of special populations, including children and immunocompromised people, efforts to mitigate rare but severe safety issues that have come to light as very large numbers of people are vaccinated and the concept of broadly protective pandemic vaccines that could be used prior to development of specific vaccines as a means of reducing severe morbidity and mortality in future pandemics.



Dra. Juliana Cassataro

Desarrollo de una vacuna contra SARS-COV-2 que pueda producirse en Argentina.

Nuestro grupo de trabajo se ha dedicado al desarrollo de adyuvantes para vacunas contra enfermedades infecciosas. A partir de mayo 2020 nos enfocamos en el desarrollo de una vacuna contra SARS-CoV-2 que pueda producirse en Argentina y sirva para los refuerzos y cambios de variante. Actualmente el proyecto se desarrolla en Argentina junto con la Fundación Pablo Cassará y el Laboratorio Pablo Cassará S.R.L. (100 % accionistas argentinos). Al día de hoy hemos realizado estudios preclínicos en distintas cepas de animales para evaluar su inmunogenicidad obteniéndose elevados niveles de anticuerpos neutralizantes del virus, así como inducción de una respuesta celular T específica en línea con los requerimientos actuales para vacunas contra la COVID19. Hemos demostrado que los anticuerpos inducidos por la vacuna son capaces de neutralizar a las variantes de preocupación del virus (VOC) que están circulando en nuestra región. Además, en estudios realizados en USA con un modelo animal de enfermedad severa la vacuna indujo protección frente al desafío experimental con SARS-CoV-2. Se han terminado los estudios preclínicos toxicológicos del prototipo de vacuna de refuerzo en diciembre 2021. En marzo 2022 ANMAT aprobó el inicio de los ensayos clínicos fase 1 en 80 individuos vacunados. Esperamos realizar y terminar los ensayos fase 2/3 durante el 2022.



Dr. Gustavo D. Frechtel

Medicina de Precisión en Diabetes: del genotipo al fenotipo y a la terapéutica personalizada.

La Diabetes es una enfermedad heterogénea caracterizada por diferentes formas de presentación clínica o fenotipos que tienen a la hiperglucemia como el denominador común que las identifica a partir del diagnóstico de la enfermedad. Estos fenotipos se diferencian entre sí debido a la alteración en el funcionamiento de determinadas moléculas por modificaciones en la genética y en la inmunología de estos pacientes, así como el impacto del medio ambiente. El avance que ha experimentado en los últimos años la inmuno-genética permitió detectar e identificar algunos de esos fenotipos como la diabetes neonatal, la diabetes MODY, la diabetes autoinmune del adulto (LADA), etc. La medicina de precisión orientada a la diabetes tiene como objetivo lograr un diagnóstico de precisión de cada uno de los fenotipos para establecer tratamientos farmacológicos personalizados que impliquen una mayor eficacia farmacológica y una menor presentación de efectos adversos, vale decir la terapia correcta para el paciente adecuado. Sólo a manera de ejemplo algunos casos específicos de diabetes neonatal que eran tratados con insulina con malos resultados en el control glucémico. Actualmente son tratados con sulfonilureas con excelentes resultados o el LADA que es tratado precozmente con insulina. Se está avanzando en la identificación fenotípica de pacientes con diabetes tipo 2.



Dra. Carina Rivolta

Genética Molecular de la Patología Tiroidea: un aporte a la Medicina Traslacional.

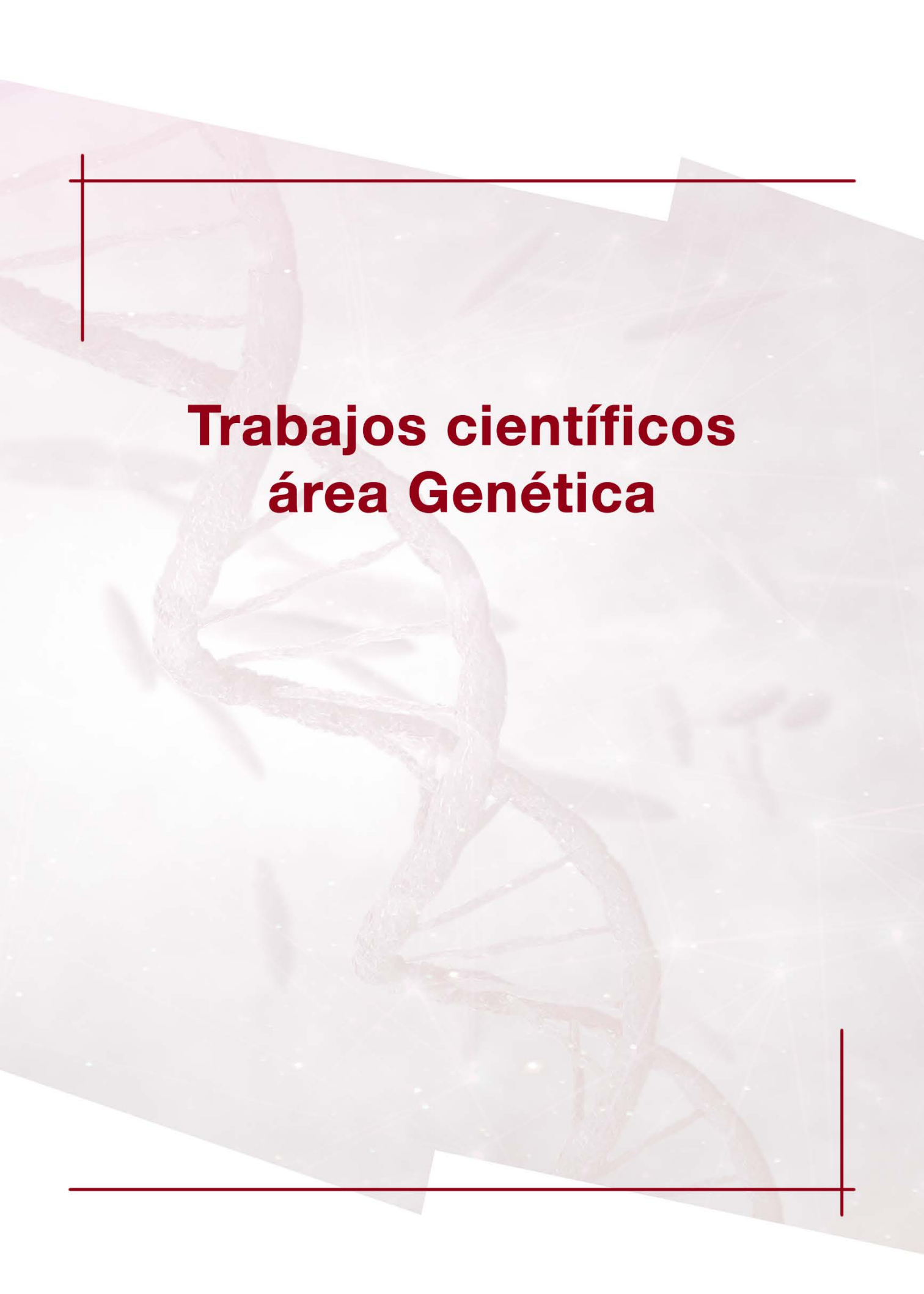
El Hipotiroidismo Congénito Primario constituye la endocrinopatía más frecuente en niños. Presentando una prevalencia mundial de 1 en 2000-4000 recién nacidos es una de las causas prevenibles de déficit tanto cognitivo como motor. Este desorden puede deberse a defectos en el desarrollo de la glándula tiroidea (disembriogénesis o disgenesia) o a defectos en la síntesis de hormonas tiroideas T3 y T4 (dishormonogénesis). Dentro de este último grupo pueden encontrarse afectados los genes relacionados con la Organización del Yodo tales como son el gen de Tiroperoxidasa Humana y genes del Sistema DUOX. Dentro de la patología tiroidea podemos encontrar también “Enfermedades Raras” tales como la Resistencia a Hormonas Tiroideas, Anormalidades en el Transporte de las mismas e Hipertiroidismo no Autoinmune Neonatal. En el primer caso se encuentran afectados los genes que codifican para los Receptores Alfa y Beta de Hormonas Tiroideas, en el segundo caso, principalmente el gen de TBG y en el último caso se encuentra alterado el gen que codifica para el Receptor de TSH. Herramientas actuales de biología molecular contribuyen a la elaboración de un diagnóstico preciso de la patología, tratamiento y consejo genético. La caracterización bioinformática y funcional de las nuevas variantes responsables identificadas, es de fundamental valor para la comprensión de la fisiopatología tiroidea.



Dra. Susana Zeni

El hueso y su interrelación con otros órganos y tejidos.

Por mucho tiempo el hueso ha sido considerado como un órgano estructural con funciones biomecánicas, relacionada al movimiento y protección de órganos internos, y un rol homeostático relacionado a mantener la homeostasis fosfo-cálcica y reparar las microfracturas por envejecimiento del material. Este último rol es cumplido por las células óseas a través del proceso de remodelamiento óseo. El recambio óseo es un ciclo que comienza con el hueso viejo en reposo y termina con el hueso nuevo formado en el mismo sitio. Comienza con la señal de osteocitos señalando el sitio a resorber, continua con la resorción propiamente dicha por osteoclastos y finaliza con la formación de osteoide y su posterior mineralización por osteoblastos. El proceso ocurre en unidades de remodelamiento donde osteoblastos y osteoclastos se interconectan por señales bioquímicas, pero ambas células también reciben el impacto de hormonas y factores hormonales. La actividad de las células óseas es un proceso homeostático que requiere altas necesidades de energía. Este hecho llevo a considerar que posiblemente como todo proceso homeostático, el hueso se comporte como un órgano endocrino ejerciendo algún efecto de retroalimentación sobre las hormonas que impactan sobre él. Mediante diferentes estudios se ha comprobado que el hueso presenta, además, un rol endocrino mediante diferentes proteínas secretadas por células de la progenie osteoblástica. Mediante este mecanismo modifica la funcionalidad de varios tejidos, entre ellos los tejidos graso, gonadal masculino, muscular, nervioso, paratiroideo y renal.



Trabajos científicos área Genética

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN POR TRYPANOSOMA CRUZI A PARTIR DE MUESTRAS DE SANGRE EN PAPEL DE FILTRO WHATMAN 903.

Bazán, NA¹ Jurado, LS¹ Ballering, G² Lascano, F¹ González, N², Moroni, S², Moscatelli, G^{1,2}; Ramírez, JC¹; Altcheh, JM^{1,2}.

¹*Instituto Multidisciplinario de Investigaciones en Patologías Pediátricas (IMIPP-CONICET-GCBA), Buenos Aires, Argentina.*

²*Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez", Buenos Aires, Argentina.*

E-mail: noelia.bazan.a@gmail.com

El programa de pesquisa neonatal utiliza muestras de sangre en papel de filtro Whatman 903 por las ventajas que ofrece este soporte para la conservación y el traslado de las muestras. La inserción en este programa del diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita permitiría reducir el número de bebés infectados que no son diagnosticados a temprana edad. En este contexto, nos propusimos evaluar la sensibilidad y especificidad de la qPCR para la detección de ADN de Trypanosoma cruzi en muestras de sangre de neonatos, hijos de madres con la enfermedad de Chagas, en papel de filtro Whatman 903. Se prepararon tarjetas Whatman 903 con muestras de sangre contaminadas con ADN de T. cruzi, de 50 a 0,78 fg/μL. Se procesaron 10 réplicas por concentración con los kits de extracción de Roche y Qiagen, y se determinó el límite de detección (LOD) de ambos métodos. El kit con un menor LOD fue usado para procesar 30 muestras de sangre de neonatos en papel de filtro Whatman 903 y los resultados de la qPCR se compararon con los de las pruebas de referencia: microhematocrito (menores de 8 meses) y serología (mayores de 8 meses). El LOD fue de 31,36 y 13,11 fg/μL para los kits de Roche y Qiagen, respectivamente. De los 30 bebés, 4 resultaron infectados y 26 negativos. La qPCR tuvo una sensibilidad y especificidad del 100%, mientras la sensibilidad del MH fue del 50%. El diagnóstico de uno de los bebés con resultado falso negativo para el MH fue confirmado por serología reactiva a los dos años de edad. Este trabajo respalda el uso de las muestras del programa de pesquisa neonatal para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita y revela el impacto que tendría su implementación en la temprana detección de la enfermedad.

LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES PARA ALCANZAR UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISTROFIAS MUSCULARES.

Bollana, M^{1,2}; Carcione, M^{1,2}; Mazzanti, C^{1,2}; Luce, L^{1,2}; Llamas Massini, C^{1,2};
Visconti, T^{1,2}; Giliberto, F^{1,2}.

¹Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: maquibollana@gmail.com

Las distrofias musculares (DM) son un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes. Los síntomas clínicos de estas DM se solapan entre sí, dificultando el diagnóstico diferencial que es de suma importancia para establecer el estándar de cuidado. Nos enfocaremos en el gen CAPN3 que se encuentra asociado a DM de cinturas de herencia tanto autosómica dominante como recesiva. Frecuentemente es diagnosticada erróneamente como una distrofinopatía, causada por alteraciones en el gen DMD. El objetivo fue detectar alteraciones moleculares en genes asociados a DM en pacientes con diagnóstico clínico de distrofinopatía pero sin mutación hallada en DMD, y determinar su patrón de herencia. Se analizaron por secuenciación de exoma completo 6 pacientes varones con diagnóstico clínico presuntivo de distrofinopatía, sin alteraciones detectadas en DMD. Se continuó el análisis de genes de DM. De los 6 varones analizados se encontraron 2 variantes en CAPN3 en 5 de ellos (83,3%) y una alteración en el caso restante (16,7%). Se realizó una segregación intrafamiliar para 2 pacientes de los que se contaba con muestras de familiares. Pudimos determinar que 5 de los pacientes presentarían un modo de herencia autosómico recesivo y 1 dominante. El presente trabajo remarca la importancia de ampliar la búsqueda de variantes a genes asociados a DM, ya que por el solapamiento de síntomas el diagnóstico clínico se dificulta. Es de suma importancia realizar estudios moleculares para alcanzar un diagnóstico diferencial que lleve a un correcto asesoramiento genético y un estándar de cuidado adecuado.

LA INTERPRETACIÓN DE DATOS DE NGS PARA ALCANZAR UN DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR.

Carcione, M^{1,2}; Mazzanti, C^{1,2}; Luce, L^{1,2}; Bollana, M^{1,2}; Llamas Massini, C^{1,2}; Visconti, T^{1,2}; Giliberto, F^{1,2}.

¹Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: mica.carcione@gmail.com

Las distrofias musculares (DM) son un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes que ocasionan debilidad y degeneración progresiva del músculo esquelético. Las DM más frecuentes son las distrofinopatías, causadas por alteraciones moleculares en el gen DMD. Por el solapamiento de síntomas con otras DM, en los casos donde no se encuentra la alteración en el gen DMD podría estar afectado otro gen asociado a DM. El objetivo fue alcanzar un diagnóstico diferencial en pacientes con DM con el fin de poder establecer el estándar de cuidado. Se analizaron 191 pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de distrofinopatía mediante secuenciación de exoma completo (WES). Se utilizaron programas bioinformáticos y herramientas de modelado molecular. Se halló la variante de secuencia causante de patología en el gen DMD en 149 de los pacientes analizados, alcanzando una tasa de detección del 78%. Ciertas variantes fueron analizadas con programas bioinformáticos y se realizó modelado de las proteínas para establecer su patogenicidad. Se encontraron errores en el llamado de algunas variantes al analizar los datos crudos de WES. Se aumentó la tasa de detección de alteraciones moleculares al 92% al analizar otros genes asociados a DM. Finalmente, este trabajo demostró distintas estrategias para uno de los mayores desafíos en la interpretación de datos de WES que es la validación del efecto patogénico de variantes, resaltó la importancia del análisis de datos crudos de WES y permitió caracterizar con una alta tasa de detección la población argentina afectada con DM.

RETROSPECTIVA DEL ESTUDIO MOLECULAR DE PACIENTES CLÍNICAMENTE CARACTERIZADOS COMO MODY.

De Dios, A¹; Millan, AL^{2,4}; Cerrone, GE^{2,4}; Pérez, MS³; Frechtel, GD^{2,4}; López, AP^{2,4}.

¹*División Nutrición, Hospital de Clínicas, UBA*

²*Cátedra de Genética Molecular, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.*

³*Laboratorio Manlab*

⁴*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

E-mail: aplopez@ffyb.uba.ar

Introducción y objetivos: la Diabetes tipo MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) se caracteriza por su presentación clínica, su etiología molecular, tipo de herencia genética y su metabolismo particular respecto de los demás tipos. Se produce por alteraciones en 14 genes conocidos y con una herencia autosómica dominante. Estos genes están relacionados con la función pancreática, específicamente con el metabolismo de la glucosa a distintos niveles. El diagnóstico de estos individuos es difícil porque suelen confundirse con los tipos clásicos de Diabetes, por lo cual es sumamente importante diferenciarlos dado que el tratamiento y el pronóstico cambian radicalmente. El objetivo del presente trabajo fue ajustar la metodología y diseñar una estrategia con la cual, usando técnicas de biología molecular y bioinformática, poder hacer un correcto diagnóstico en ellos, lograr una mejora en su calidad de vida y el consejo genético familiar. Materiales y métodos: se estudiaron a la fecha 291 pacientes no relacionados y en algunos casos familiares afectados o no (de los cuales solo contamos con los datos clínicos completos de 189) usando secuenciación de Sanger o NGS y tratamientos bioinformáticos con bases de datos, plataformas y programas de análisis. Resultados: hemos encontrado 79 variantes probablemente patogénicas repartidos en 4 de los genes relacionados con MODY, correlación perfecta entre genotipo y fenotipo en 96 familias analizadas y 4 pacientes con mutaciones de novo. En todos esos casos los tratamientos bioinformáticos elegidos son concluyentes respecto a la predicción de la asignación de patogenidad de las variantes. En gran cantidad de casos se ha sugerido la adecuación de los tratamientos farmacológicos con excelentes resultados. Conclusiones: hemos creado un centro de estudio de MODY, de referencia regional con resultados respecto de variantes nuevas y estadística, que permitió el correcto diagnóstico y tratamiento de pacientes con variantes monogénicas de Diabetes.

REPORTE DE UN CASO DE MIOPATÍA DE BETHLEM ASOCIADO AL GEN COL6A3.

Llames Massini, C^{1,2}; Carcione, M^{1,2}; Mazzanti, C^{1,2}; Luce, L^{1,2}; Visconti, T^{1,2}; Bollana M^{1,2}; Giliberto, F^{1,2}.

¹ Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: carllames@gmail.com

Las distrofias musculares (DM) son un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes que causan debilidad y degeneración progresiva del músculo esquelético. Dado que los síntomas clínicos de las DM se solapan entre sí, es fundamental realizar estudios moleculares para obtener un diagnóstico diferencial y así establecer el estándar de cuidado. Se describe el caso de una madre y dos hijos con sintomatología compatible con miopatía hereditaria, debilidad de cinturas y cicatrización en queloide. El objetivo fue identificar la alteración genética asociada a su cuadro clínico. Se realizaron estudios de secuenciación de exoma completo (WES), filtrado de variantes, secuenciación de Sanger y segregación intrafamiliar de variantes candidatas. A partir de WES, se halló una variante en COL6A3, cuyas alteraciones se asocian a cuadros de DM de cinturas de herencia autosómica dominante y recesiva. Se identificó una variante missense NM_004369.3:c.6185G>A en COL6A3, reportada 2 veces en LOVD3, clasificada como patogénica, y ausente en gnomAD. Además, predictores bioinformáticos determinaron un efecto deletéreo. Los estudios de segregación intrafamiliar identificaron la variante en los 3 individuos en estudio concordante con un modo de herencia autosómico dominante. Para concluir, las evidencias detalladas permitieron asociar a la variante en COL6A3 con la clínica familiar. Se resalta la importancia de utilizar programas predictores y bases de datos en conjunto con estudios de segregación para alcanzar un diagnóstico certero.

MODIFICADORES MOLECULARES QUE ALTERAN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON DISTROFINOPATÍA.

Mazzanti, C^{1,2}; Carcione, M^{1,2}; Luce, L^{1,2}; Bollana, M^{1,2}; Llamas Massini, C^{1,2}; Visconti, T^{1,2}; Giliberto, F^{1,2}.

¹Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: chiari93@gmail.com

Existe heterogeneidad clínica entre pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD), evidenciándose una amplia variabilidad en la edad de comienzo de los síntomas y en la pérdida de ambulación entre individuos con expresión nula de distrofina. Esto sugiere la existencia de variantes en otros genes que estarían potenciando o disminuyendo la progresión de la enfermedad, es decir, la presencia de modificadores moleculares. Estudios señalan como la causa de estas variaciones fenotípicas a variantes en los genes SPP1, LTBP4, CD40 y ACTN3. Se caracterizaron estos modificadores en una cohorte argentina con DMD y se validó su valor pronóstico. Se conformaron dos grupos de fenotipos extremos con 54 pacientes. El primero de 30 pacientes con pérdida de la ambulación antes de los 11 años (fenotipo severo). El segundo con 24 pacientes que han perdido la ambulación a edades iguales o mayores a 15 años (fenotipo leve). Se evaluaron variantes en SPP1, LTBP4, CD40 y ACTN3 mediante PCR-Sanger. La única variante que mostró una diferencia significativa mediante el test de χ^2 entre ambos grupos fue la de ACTN3. Los resultados indicarían que la variante rs1815739 en ACTN3 actúa como modificador para DMD. La importancia del análisis de estos modificadores moleculares radica en comprender el origen de la variabilidad fenotípica entre individuos afectados con esta patología. Esto permitirá mejorar el diseño y evaluación de los ensayos clínicos, como así también abrir el camino al desarrollo de nuevos blancos moleculares para terapia génica.

IMPACTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA LONGITUD TELOMÉRICA ABSOLUTA Y MASA DE ADN MITOCONDRIAL DE PACIENTES CON OBESIDAD MÓRBIDA.

Millán, AL¹; Rojo, M¹; Pautasso, MC¹; Linari, MA⁵; Beskow, A⁴; Gutt, S³; Cerrone, GE^{1,2}; Frechtel, GD^{1,2}.

¹Universidad de Buenos Aires Facultad de Farmacia y Bioquímica. CONICET, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM). Laboratorio de Diabetes y Metabolismo.

²Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética. Cátedra de Genética.

³Hospital Italiano. Servicio Clínica Médica. Sección Nutrición. CABA, Argentina.

⁴Hospital Italiano. Servicio Cirugía General. Sección Esofagogástrica. CABA, Argentina

⁵Unión Obrera Metalúrgica (UOM). Sección de Endocrinología y Nutrición. Vicente López, Argentina.

E-mail: lic.andreamillan@gmail.com

Objetivo: El objetivo principal del presente estudio fue evaluar el cambio en la masa de ADN mitocondrial (ADNmt) y la longitud telomérica leucocitaria absoluta (LTLa), en pacientes con obesidad severa antes y después de la cirugía bariátrica. Métodos: Se incluyeron 37 individuos con indicación de cirugía bariátrica. Cuantificamos la longitud de los telómeros y la masa de ADNmt en leucocitos de sangre periférica, mediante qPCR. La LTLa se determinó utilizando curvas estándar mediante la relación T/S y el ADNmt mediante el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$ utilizando como gen housekeeping B2 microglobulina. Los análisis estadísticos se realizaron por SPSS V20 con un nivel de significancia de 0,05. Resultados: 6 meses después de la cirugía bariátrica, los pacientes tenían una LTLa significativamente aumentada y una mayor masa de ADNmt (Figura 1). Se demuestra luego del tratamiento, un descenso significativo del peso y de los parámetros de composición corporal, además de una mejoría en el perfil lipídico-metabólico, un aumento en la insulino sensibilidad demostrado por índice HOMA ($p < 0,001$) y una disminución significativa de la inflamación de acuerdo con los niveles de PCR-us ($p < 0,001$). El aumento de la masa de ADNmt a los 6 meses post cirugía se correlacionó con la disminución en el colesterol total ($r = -0,70$; $p < 0,001$) y el c-LDL ($r = -0,68$; $p < 0,001$). Por otro lado, el aumento en la LTLa se correlacionó a la disminución de la PCR-us ($r = -0,65$; $p = 0,001$). Conclusiones: La cirugía bariátrica no sólo conduce a una disminución del peso, la mejora del perfil lipídico-metabólico y el estado inflamatorio del paciente con obesidad

a corto plazo, sino que tendría también un impacto a nivel celular, demostrado por el aumento tamaño de los telómeros y la masa de ADN mitocondrial.

Figura 1:

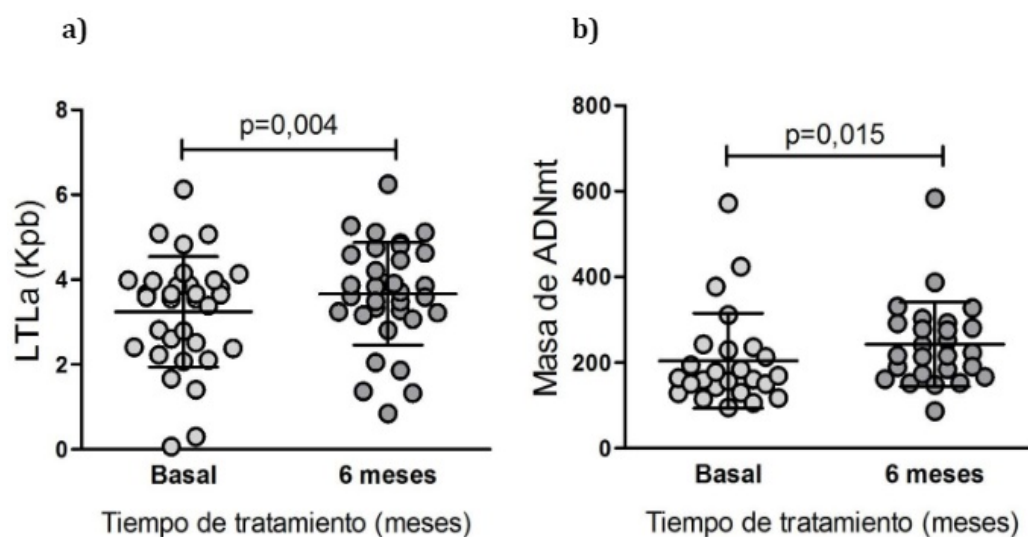


Figura 1: Cambio en **a)** Longitud telomérica leucocitaria absoluta y **b)** Masa de ADN mitocondrial luego de 6 meses post cirugía. $p<0,05$ estadísticamente significativo.

ANÁLISIS DEL EFECTO DE MUTACIONES GERMINALES SIN SENTIDO SOBRE LOS DIFERENTES DOMINIOS DE LA PROTEÍNA PRB EN PACIENTES CON RETINOBLASTOMA

Parma, DL¹; Tovar, MN²; Ferrer, M¹; Giliberto, F²; Szijan, I¹.

¹Servicio de Genética, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

E-mail: dlparma@ffyb.uba.ar

El retinoblastoma (RB) es el tumor ocular pediátrico más frecuente que ocurre por la inactivación bialélica del gen supresor de tumores RB1. La mayoría de las variantes que lo inactivan son las que originan un codón de terminación prematuro de la síntesis de pRb. El RB puede ser hereditario o no hereditario; la predisposición al RB se transmite en forma autosómica dominante con una penetrancia del 90%. Nuestro objetivo fue analizar las mutaciones germinales sin sentido en pacientes con RB para determinar su efectividad en anular la función de la pRb en la regulación del ciclo celular. Para ello, se estudió la distribución de estas mutaciones en el gen RB1 en función de su localización en los distintos dominios de pRb. Se realizó un análisis de la base de datos (<http://rb1-lovd.d-lohmann.de>) con las variantes presentes a lo largo del gen RB1 y se sumaron datos obtenidos por nuestro laboratorio, empleando secuenciación de Sanger, secuenciación de exoma completo (WES) y MLPA. El 92% de las mutaciones germinales sin sentido ocurre en pacientes bilaterales y un 8% en pacientes unilaterales. Las mutaciones sin sentido más frecuentes son debidas a sustituciones C>T. La distribución de todas las mutaciones sin sentido muestra que el 58% de las mismas afecta el dominio Pocket (A+B) y los dominios N-terminal (RbNA + RbNB) y espaciadores entre estos dominios (Spacer y RbIDL). Conclusión: el mayor porcentaje de mutaciones germinales sin sentido ocurre en el locus de RB1 que codifica el dominio Pocket donde se une el factor de transcripción E2F. Esta región es estructuralmente ordenada y las mutaciones sin sentido en este dominio interrumpen la síntesis de la pRb, que pierde su función de unir E2F, produciendo una desregulación en la síntesis de ADN y la proliferación celular.

EVALUACIÓN DE LA MASA DE ADN MITOCONDRIAL EN DIFERENTES FENOTIPOS DE OBESIDAD.

Rojo, M^{1,2}; Millan, AL^{1,2}; Pautasso, MC¹; Frechtel, G^{1,2}; Cerrone, GE^{1,2}.

¹*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.*

²*Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética, Universidad de Buenos Aires.*

E-mail: maailenrojo@gmail.com

Introducción: La obesidad se caracteriza por inflamación crónica y aumento del estrés oxidativo que puede influir en la masa de ADN mitocondrial (ADNmt). Nuestro objetivo fue evaluar la masa de ADNmt y su relación con los parámetros metabólicos en personas metabólicamente sanas con obesidad (OMS) en comparación con individuos con obesidad y síndrome metabólico (OSM) y normopeso (NP). Materiales y métodos: Se estudiaron 151 pacientes con edades entre 19 a 65 años; 47 se clasificaron como normopeso, 52 obesos metabólicamente sanos y 52 obesos con síndrome metabólico. La determinación relativa del número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) se realizó en leucocitos de sangre periférica mediante PCR cuantitativa en tiempo real, por método SYBR Green. Utilizamos ANOVA de una vía y test post hoc Tukey para comparar las características bioquímicas, clínicas, antropométricas y la masa de ADNmt en cada grupo. Para evaluar la correlación entre ADNmt y diferentes variables se realizó regresión lineal, en SPSS 25 con un nivel de significancia de 0,05. Resultados: Los individuos NP presentan un peso, IMC, cintura, PAS, CT, LDL significativamente menor ($p < 0,05$) que los pacientes OMS y OSM. Además, los NP presentan valores significativamente menores de PAD, glucemia, triglicéridos (TG), y mayores de HDL solo con OSM. También, los individuos OMS presentan valores significativamente menores de TG y glucemia y significativamente mayores de HDL, en comparación con OSM. Se observó una disminución progresiva de la masa de ADNmt entre los individuos NP, OMS y OSM, donde OSM presentan una masa de ADNmt significativamente menor en comparación con NP ($p = 0,008$) ajustando por edad y sexo. Se observó una correlación positiva entre ADNmt, HDL ($p = 0,003$) y Longitud Telomérica absoluta (LTa, $p = 0,035$). La masa de ADNmt correlacionó negativamente con cintura ($p = 0,001$), peso ($p = 0,03$), IMC ($p = 0,011$), LDL ($p = 0,027$) y TG ($p = 0,002$).

DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOS HERMANAS GEMELAS

Visconti, T^{1,2}; Mazzanti, C^{1,2}; Carcione, M^{1,2}; Luce, L^{1,2}; Bollana, M^{1,2}; Llamas Massini, C^{1,2}; Giliberto, F^{1,2}.

¹Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET - Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: trianavisconti@gmail.com

Las Distrofias Musculares (DM) son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que causan degeneración y debilidad progresiva del músculo esquelético, causadas por alteraciones moleculares en genes que codifican a proteínas estructurales o necesarias para la estabilidad y el correcto funcionamiento de las fibras musculares. Dentro de ellas se encuentra la distrofia muscular de cinturas (LGMD). Este trabajo relata el caso de dos gemelas de 7 años que presentaban una sospecha clínica de LGMD. El objetivo fue identificar la alteración molecular asociada al cuadro clínico. El algoritmo diagnóstico se basó en un estudio de secuenciación de exoma completo, filtrado de variantes de los genes asociados a LGMD, secuenciación de Sanger y segregación intrafamiliar de la variante candidata. Se halló una variante missense NM_001848.2:c.868G>A en el gen COL6A1, en heterocigosis. Dicha sustitución no se encuentra reportada en gnomAD, pero sí en la base de datos de LOVD3 asociada a pacientes con LGMD y clasificada como patogénica. Variantes en COL6A1 se encuentran asociadas a LGMD de herencia autosómica dominante y recesiva. Para corroborar el modo de herencia se realizó una segregación intrafamiliar. Se determinó que las gemelas son las únicas portadoras de la alteración en estudio. Para concluir, se identificó la alteración molecular asociada al caso, tratándose de una variante de novo concordante con un modo de herencia autosómico dominante. Finalmente, se destaca la eficacia del algoritmo diagnóstico utilizado para la detección de variantes causantes de patología.

The background features a detailed illustration of various pathogens. There are several large, white, spherical viruses with prominent surface spikes, resembling coronaviruses. Interspersed among these are various bacteria, including long, thin, rod-shaped bacilli and smaller, more complex structures. The entire scene is set against a light blue-grey background with a subtle geometric pattern of overlapping triangles. A dark red L-shaped line is positioned in the top-left corner, and another similar line is in the bottom-right corner, framing the central text.

Trabajos científicos área Inmunología

GAL-3 Y LA ACTIVIDAD NEURAMINIDASA SON NECESARIAS PARA INDUCIR FAGOPTOSIS DE NEURONAS POR LA MICROGLÍA ACTIVADA POR B. ABORTUS.

De Santis Arévalo, J¹; Rodríguez, J¹; Fiorillo, AM¹; Rodríguez, AM¹; Giambartolomei, GH¹.

¹Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (CONICET/UBA), Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: judesantis1994@gmail.com

B. abortus infecta microglía, activándola e induciendo la muerte neuronal mediante fagocitosis primaria o fagoptosis. Galectina-3 (Gal-3) es una proteína secretada por los macrófagos activados, y funciona como opsonina a través del receptor MERTK. Gal-3 se une a la superficie de células desialiladas, mediante la acción de neuraminidasas. El objetivo de este trabajo fue investigar si Gal-3 se encuentra involucrada en la fagoptosis de neuronas mediada por la microglía activada por B. abortus. Se infectaron cultivos primarios de neuronas y microglía provenientes de ratones de las cepas salvajes Balb/c o C57/B6 y deficientes para el gen de gal-3. Se utilizaron inhibidores de neuraminidasa (Osetltamivir) y de la forforilación y posterior secreción de Gal-3 (Tacrolimus). La actividad de Neuraminidasa en la membrana celular y la secreción de TNF se midieron mediante el uso de kits comerciales. La microglía infectada por B. abortus exhibe actividad Neu en su membrana celular, la que es inhibida por Osetltamivir (50 μ M). Concomitantemente, la fagoptosis neuronal inducida por la microglía activada por B. abortus fue inhibida ($p < 0,05$) por Osetltamivir indicando que la desialilación de azúcares de la membrana neuronal está involucrada en este fenómeno. Tacrolimus (1 μ M), también fue capaz de inhibir la muerte neuronal inducida por la microglía infectada ($p < 0,05$). Microglía de ratones deficientes en Gal-3 infectada con B. abortus fue incapaz de inducir muerte neuronal, cuando se la comparó con microglía proveniente de ratones de la cepa salvaje ($p < 0,05$); sin modificar la activación de la microglía, ya que no hay diferencias significativas en la secreción de TNF- α ($p > 0,05$). Estos resultados demuestran que Gal-3 y la actividad neuraminidasa serían necesarias para la muerte neuronal mediada por la microglía activada por B. abortus, describiendo nuevos mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de la neurobrucelosis.

LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR PURINÉRGICO P2Y6 ES NECESARIA PARA INDUCIR FAGOPTOSIS DE NEURONAS POR LA MICROGLÍA ACTIVADA POR B. ABORTUS.

Fiorillo, AM¹;Rodríguez, J¹; De Santis Arévalo, J¹; Giambartolomei, GH¹; Rodríguez, AM¹.

¹Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (CONICET/UBA), Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

E-mail: aruchisf@gmail.com

La microglía activada por B. abortus induce la muerte de neuronas mediante un fenómeno conocido como fagocitosis primaria o fagoptosis. Se ha demostrado que la vía de los receptores purinérgicos está involucrada en la modulación de diferentes funciones inflamatorias, de los macrófagos en general, y de la microglía en particular. El objetivo de este trabajo fue investigar si esta vía de señalización se encuentra involucrada en la fagoptosis de neuronas mediada por la microglía activada por B. abortus. Se infectaron cultivos primarios murinos de neuronas y microglía. A las 48 hs se evaluó la viabilidad neuronal, mediante microscopia de fluorescencia. Se utilizó la enzima apirasa (degrada di-tri nucleótidos); además, se utilizaron diferentes inhibidores farmacológicos para los receptores purinérgicos P2X/P2Y (RB2), y los receptores específicos P2X7 (BBG) y P2Y6 (MRS2578). La secreción de TNF- α en los sobrenadantes se midió por ELISA. Nuestros resultados sugieren que la señalización purinérgica está involucrada en la fagoptosis de neuronas ya que el tratamiento de los cultivos de microglía y neuronas infectadas con B. abortus con la enzima apirasa (1 y 5 U/ml) inhibió la muerte neuronal, comparando con los cultivos sin tratar ($p < 0.05$). Además, el agregado de RB2 en los cultivos infectados por B. abortus también evitó la muerte neuronal ($p > 0.05$). Mediante el uso de los inhibidores específicos para cada receptor, pudimos demostrar que P2Y6, pero no P2X7, se encuentra involucrado en la modulación del fenómeno ($p > 0.05$). En todos los casos, la activación de la microglía no se vio afectada, ya que no hay diferencias significativas entre tratamientos en la secreción de TNF- α ($p > 0.05$). Estos resultados demuestran que la señalización purinérgica, en particular la señalización vía P2Y6, es necesaria para la muerte neuronal mediada por la microglía activada por B. abortus, describiendo nuevos mecanismos moleculares involucrados en la patogenia.

EVOLUCIÓN DE LA INMUNIDAD DE MUCOSA OROFARÍNGEA EN EL TIEMPO

Pastor, RA¹; Puysegur, J¹; Sarmiento Varón, L¹; Billordo, LA¹; Collado, MS¹; Baz, P¹; Fernández, PM^{1,2}; Barberis, CM³; Arabolaza, ME⁴; Paoli, B⁴; Arana, E^{1,2}.

¹*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - Hospital de Clínicas 'Jose de San Martín', UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.*

²*Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina.*

³*Departamento de Bioquímica Clínica y Bacteriología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Hospital de Clínicas 'Jose de San Martín', UBA, Buenos Aires, Argentina.*

⁴*División de Otorrinolaringología Pediátrica, Hospital de Clínicas 'José de San Martín', Av Córdoba 2351, C1120AAF, Buenos Aires, Argentina.*

E-mail: rocioailenpastor@gmail.com

Objetivo: El objetivo general del trabajo fue describir la histopatología de las muestras de amígdalas. Se prestó especial interés a una adaptación metabólica de las linfocitos B (LB), la expresión dual de CD39 y CD73 en membrana como mecanismo regulatorio frente a la hiperplasia debida a la inflamación crónica local, todo esto evaluado en el contexto etario y patológico de los pacientes. Métodos: Para este trabajo se utilizaron células mononucleares aisladas de amígdalas extirpadas quirúrgicamente, de niños y adolescentes. Los métodos utilizados para el análisis fueron cultivo celular y citometría de flujo (FACS). Además, se realizaron inmunohistoquímicas en cortes parafinados de las muestras obtenidas. Resultados: Por Inmunohistoquímica, observamos que el tejido amigdalino presenta mayoritariamente LB, localizados tanto en el compartimento linfoide como epitelial. Las células Ki-67+ las identificamos principalmente en los folículos linfoides y en las células basales del epitelio. Por FACS observamos una disminución progresiva en el porcentaje de LB de centro germinal con el aumento de la edad. A su vez, determinamos que el porcentaje de LB CD73+CD39+ aumenta con la edad. Finalmente, post cultivo comprobamos que las células estimuladas con IL-2, IL-4, CpG y CD40-L que expresan Ki-67 no expresan CD73+. Conclusiones: En este estudio demostramos la existencia de una adaptación metabólica a la inflamación crónica del tejido amigdalino, un mecanismo evolutivo tendiente a minimizar la inmunopatogenia. Así, documentamos el aumento de una subpoblación de LB, que expresa CD39 y CD73, que actuando en conjunto convierten el ATP en adenosina, supresora de la respuesta inflamatoria. Finalmente, se observó que las células estimuladas o proliferativas no expresan CD73, de acuerdo con observaciones en otros tipos celulares.

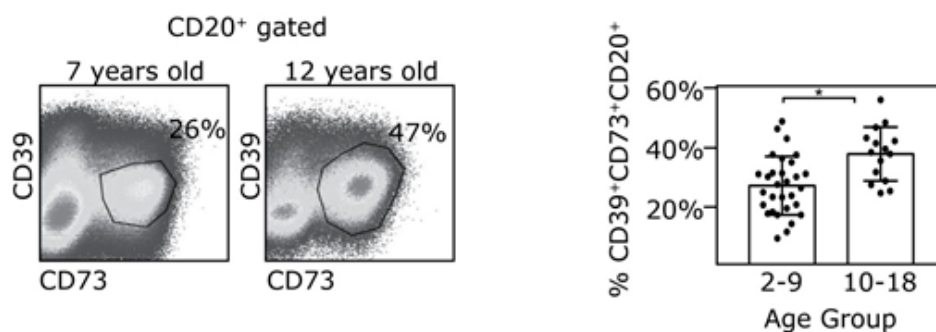


Figura 1. Niveles de células CD39+CD73+. Pacientes mayores de 10 años expresan niveles significativamente más altos de células doble positivas respecto de pacientes menores a 9 años ($37.8\% \pm \text{SD } 9.1\%$ vs $27.1\% \pm \text{SD } 9.9\%$ respectivamente, $n=45$, $p<0.01$)

LAS HSP90 DE PLANTAS COMO ADYUVANTES NOVELES EN EL MODELO DE SARS-COV2: ANÁLISIS DE LA RESPUESTA HUMORAL EN RATONES

Ramos-Duarte VA¹, Corigliano MG¹, Parra-Contreras RJ¹, Legarralde CN¹, Legarralde A¹, Mendoza-Morales LF¹, Sander VA¹, Ángel SO², Clemente M¹.

¹Laboratorio de Molecular Farming y Vacunas UB6, INTECH-Escuela de Bio y Nanotecnologías EByN-UNSAM.

²Laboratorio de Parasitología Molecular UB2, INTECH – Escuela de Bio y Nanotecnologías EByN-UNSAM. Av. Intendente Marino Km 8.2 – Chascomús-Buenos Aires-Argentina.

E-mail: vamosd@intech.gov.ar

Las proteínas de choque térmico de 90-KDa (HSP90) se proponen como adyuvantes en el diseño de nuevas formulaciones vacunales. En nuestro laboratorio se caracterizaron como carriers y adyuvantes dos isoformas citosólicas de las HSP90 de plantas (AtHsp81.2 de *Arabidopsis thaliana* y NbHsp90.3 de *Nicotiana benthamiana*) ante infecciones parasitarias como Toxoplasmosis y Neosporosis. Se evidenció que las HSP90 fusionadas o mezcladas al antígeno de interés potencian y direccionan la respuesta inmune contra el patógeno. Para evaluar las propiedades adyuvantes de las HSP90 en otras enfermedades infecciosas poco caracterizadas, se propuso el dominio de unión a receptor (RBD, Receptor Binding Domain), de la proteína Spike de SARS-CoV2 principal candidato en el diseño de vacunas a subunidades. Se evaluó la respuesta humoral contra RBD utilizando la estrategia de mezcla (Adyuvante + Antígeno). Se inmunizaron 30 ratones C57 (machos y hembras), separados aleatoriamente en 7 grupos. Los grupos control AtHsp81.2, NbHsp90.3 y RBD se inmunizaron con las proteínas rAtHsp81.2, rNbHsp90.3 y rRBD, respectivamente. El grupo control positivo se inmunizó con una emulsión de RBD+Aluminio y los grupos experimentales AtHsp81.2+RBD y NbHsp90.3+RBD se inmunizaron con una mezcla equimolar de ambas proteínas recombinantes. Se aplicaron dos dosis intramusculares cada 21 días y se obtuvieron los sueros de los ratones inmunizados a los 0, 21, 42, 63 y 84 días post-inmunización (dpi). Los grupos RBD+AtHsp81.2, RBD+NbHsp90.3 y RBD+Aluminio mostraron un aumento significativo de IgGt anti-RBD, los cuales persistieron entre los 21 y 42 dpi. El grupo AtHsp81.2+RBD mostró un perfil Th2 con un aumento significativo de IgG1, similar al grupo RBD+Aluminio, mientras que el grupo RBD+NbHsp90.3 presentó un aumento significativo de IgG2b anti-RBD hacia un perfil Th1. Estos resultados sugieren un perfil diferencial de ambas isoformas en la respuesta humoral desencadenada ofreciendo una ventaja de respuesta rápida y segura ante situaciones pandémicas como las vividas por SARS-CoV2.

IL-6 SECRETADA POR ASTROCITOS INFECTADOS POR BRUCELLA ABORTUS INDUCE LA MUERTE DE NEURONAS A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN BYSTANDER DE LA MICROGLÍA

Rodríguez, J¹; De Santis Arévalo, J¹; Fiorillo, AM¹; Rodríguez, AM¹; Giambartolomei, GH¹.

¹Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (CONICET/UBA), Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: juliarod05@gmail.com

La infección del sistema nervioso central por *Brucella* spp genera una enfermedad inflamatoria denominada neurobrucelosis. Resultados previos de nuestro laboratorio demostraron que astrocitos y microglía se activan por la infección con *B. abortus*, induciendo la secreción de varios mediadores inflamatorios. Además, demostramos que la microglía infectada con *B. abortus* induce la muerte de neuronas a través de fagocitosis primaria. El objetivo de este trabajo fue investigar si mediadores solubles secretados por astrocitos infectados modifican la actividad de la microglía no infectada y sus consecuencias en la viabilidad neuronal. Para esto, cultivos primarios de astrocitos murinos fueron infectados o no con *B. abortus* por 24 h. Luego, los sobrenadantes fueron filtrados y utilizados para estimular co-cultivos primarios murinos de neuronas-microglía durante 48 h. El tratamiento de co-cultivos con sobrenadantes de astrocitos infectados causó una disminución en la densidad neuronal respecto al control sin estimular y al tratado con sobrenadantes de astrocitos no infectados (evaluada por microscopía de fluorescencia, $p < 0.005$). Además, fueron capaces de inducir un estado inflamatorio en la microglía, aumentando su proliferación ($p < 0.05$), secreción de TNF- α (medido por ELISA, $p < 0.005$) y su actividad fagocítica (evaluada por ensayos de fagocitosis con *E. coli* y con beads fluorescentes, $p < 0.005$). Para determinar posibles mediadores involucrados, usamos anticuerpos monoclonales para neutralizar TNF- α e IL-6. La neutralización de IL-6, pero no de TNF- α , previno la pérdida neuronal en los co-cultivos ($p < 0.05$). La neutralización de IL-6 no alteró la proliferación ni la secreción de TNF- α ($p > 0.05$), pero sí disminuyó la actividad fagocítica ($p < 0.05$) de la microglía. En conclusión, nuestros resultados indican que la IL-6 producida por astrocitos infectados actúa como inmunomodulador de la microglía, induciendo su activación y la muerte de neuronas por fagocitosis primaria, sugiriendo su relevancia en la neuropatología causada por *Brucella* spp.



Trabajos científicos área Metabolismo

EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN LOCAL DE PTH 1-34 A BAJAS DOSIS EN UN MODELO DE PERIODONTITIS.

Bonanno, MS^{1,2}; Zeni Coronel, EM^{1,3}; Seijo, M¹; Bidevich, NL⁴; Preliasco, M⁴; Davison, MR⁴; Zeni, SN¹.

¹Laboratorio de Osteopatías Metabólicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) - CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina.

²Cátedra de Histología y Embriología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires (FOUBA). CABA, Argentina.

³Cátedra de Estadística, Facultad de Veterinaria (FVet), Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina.

⁴Carrera de Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Río Negro (UNRN). Río Negro, Argentina.

E-mail: marinita.bonanno@gmail.com

Introducción: La periodontitis, enfermedad crónica de alta prevalencia, induce pérdida progresiva de hueso alveolar (HA) que, con el tiempo, genera la pérdida dental. La PTH administrada intermitentemente presenta efectos anabólicos y antiinflamatorios, dos propiedades necesarias para recuperar el HA. El objetivo fue evaluar el efecto de la administración intermitente de bajas dosis de PTH 1-34 sobre la recuperación del hueso alveolar perdido en un modelo experimental de periodontitis. **Métodos:** La periodontitis fue inducida en ratas Wistar hembras (221±15g) (n=15) colocando una ligadura de hilo de algodón en el surco gingival del primer molar inferior reemplazada cada 4 días. Luego fueron divididos en 3 grupos que se inyectaron en el surco gingival (3 veces/sem): G1 solución salina o PTH (µg/Kg): 0,2 (G2) ó 0,4 (G3). Al grupo control (C) no se le colocó ligadura (n=5). A los 21 días se sacrificaron y extrajeron hemimandíbulas y tibias (T) para histomorfometría (volumen óseo porcentual: BV/TV% y altura del espacio periodontal: AEP). Resultados (media±DE, letras diferentes indican p<0,05):

Variable	C	G1	G2	G3
BV/TV% T	45,69±5,39	41,34±5,36	46,57±2,74	44,05±3,03
BV/TV% HA	48,62±5,60 ^b	36,39±4,40 ^a	43,84±1,72 ^{ab}	48,70±6,65 ^b
AEP (µm)	168,25±24,19 ^a	634,21±125,31 ^c	686,61±71,68 ^c	354,08±43,59 ^b

BV/TV% T no evidenció efectos sistémicos por tratamiento con PTH 1-34. BV/TV% en G2 fue similar a G1, mientras G3 recuperó significativamente el HA evidenciado en la recuperación del BV/TV% HA obtenido en C y una importante recuperación de la AEP. Conclusiones: la administración intermitente de PTH en bajas dosis y durante un periodo de tiempo corto disminuye la progresión de la enfermedad periodontal sin generar efectos

sistémicos. Sin embargo, la dosis de PTH ensayada no pudo regenerar totalmente el tejido periodontal, por lo cual para alcanzar la regeneración periodontal tan deseada sería necesario aumentar la dosis de PTH y/o la extensión del tiempo de tratamiento.

Subsidio de la UNRN: PI UNRN 40-A-467.

PAPEL ANTIOXIDANTE DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO ATRIAL (ANP) EN LA PANCREATITIS AGUDA EXPERIMENTAL.

Courreges, AP¹; Álvarez, GI¹; Repetto, M²; Lairion, F²; Zotta, E³; Martinefski, M⁴; Tripodi, V⁴; Vatta, MS¹; Bianciotti, LG¹.

¹*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM - UBA - CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.*

²*Instituto de Bioquímica y Medicina Molecular (IBIMOL-UBA-CONICET), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.*

³*Instituto de Fisiología y Biofísica (IFIBIO-UBA-CONICET), Facultad de Medicina, UBA.*

⁴*Departamento de Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.*

E-mail: anin.courreges@gmail.com

En estudios previos demostramos que el ANP ejerce un papel protector en los eventos tempranos que disparan la pancreatitis aguda (PA). Como el estrés oxidativo es un mediador clave en los estadios iniciales de la patología, en este trabajo evaluamos el efecto del ANP sobre parámetros de estrés oxidativo y las defensas antioxidantes. Se utilizó un modelo animal de PA generado por administración repetida de 5 inyecciones ceruleína 40 mg/kg/h (i.p.). Luego de la eutanasia se recolectaron muestras de sangre para la determinación de amilasa (kit comercial) y muestras de tejido para evaluar activación de Nrf2 (inmunofluorescencia), actividad y expresión de catalasa, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión transferasa (GST) (métodos de actividad enzimática de referencia, western blot, RT-qPCR) y determinación de glutatión oxidado (GSSH) y reducido (GSH) (HPLC acoplado a espectrometría de masa en tándem). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de un factor seguido por el test de Student-Newman Keuls. Los resultados mostraron que en la PA el ANP incrementa la translocación nuclear de Nrf2, restaura la actividad de catalasa y GST que estaban disminuidas en PA, e incrementa aún más la actividad de SOD. En la PA se observó depleción marcada de GSH, que es característica de la PA, si bien no fue acompañada de aumento de GSSH como fuera previamente reportado. En presencia de ANP los niveles de GSH se restauraron. La activación de Nrf2 se correlacionó con el aumento de GSH y con los niveles de la expresión del mRNA y proteína de SOD, no así con la expresión de catalasa ya que no es blanco de Nrf2. En su conjunto los resultados muestran que el ANP ejerce un efecto antioxidante en la PA, lo que resulta beneficioso ya que el estrés oxidativo está íntimamente relacionado con la respuesta inflamatoria local y su propagación a nivel sistémico, así como también con el aumento del estrés del retículo endoplásmico.

EFFECTO DEL ÁCIDO ALFA LIPOICO (AAL) SOBRE EL METABOLISMO DEL BLASTOCISTO PREIMPLANTACIONAL. APLICACIÓN EN PRODUCCIÓN IN VITRO DE EMBRIONES BOVINOS.

Fabra, MC¹; Campagna, AA¹; Carranza, AC¹; Furnus, CC¹; Nikoloff N¹.

¹Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando N Dulout", IGEVET (UNLP-CONICET-CONICET LA PLATA), Facultad de Ciencias Veterinarias - UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: maricfabra@gmail.com

El sistema de producción de energía embrionaria genera especies reactivas del oxígeno (ERO); que, en condiciones óptimas, in vivo, son eliminadas mediante mecanismos de defensa antioxidante, pero in vitro, ocasionan estrés oxidativo provocando daños en el ADN, peroxidación lipídica, apoptosis y bloqueo embrionario. La suplementación exógena de AAL regenera otros antioxidantes (ascorbato, GSH, coenzima Q10, ubiquinona, vitamina C), es quelante de metales de transición y eliminador de radicales hidroxilos. Además, disminuye el estrés oxidativo y mejora la viabilidad de embriones humanos y de ratón in vitro. El objetivo fue estudiar el efecto de la suplementación de 2.5 μ M AAL durante 24 h en el cultivo in vitro de embriones bovinos sobre el desarrollo embrionario preimplantacional. Se utilizaron ovocitos de ovarios de frigorífico sometidos a las etapas de maduración, fertilización y cultivo in vitro, en una atmósfera gaseada (5% CO₂; 39 °C; 7% O₂). Se evaluaron: viabilidad y niveles de ERO en cigotos y embriones de día 2, tasas de: clivaje, blastocistos al Día 7-8 (B7-B8), blastocistos totales (BT) y eclosión. La estadística incluyó un enfoque bayesiano, utilizando una distribución PNI para calcular los ICB del 95 %. Se identificaron diferencias cuando el valor de P fue <0,05. Las tasas de clivaje, B7, B8, BT y eclosión se analizaron mediante distribución Beta, comparación de dos proporciones. Viabilidad y niveles de ERO se analizaron mediante comparación bayesiana de dos medias adaptado al enfoque frecuentista de la distribución Normal. Un total de 553 embriones fueron analizados; resultando que: no hubo diferencias en las tasas de clivaje ($p=0.18$); la tasa de B7 y BT fue mayor en AAL ($p=0.0027$; $p=0.01$); no hubo diferencias en la tasa de B8 ($p=0.22$); la tasa de eclosión fue mayor en AAL ($p=0.005$). No hubo diferencias entre Control y AAL en los niveles de ERO y viabilidad. AAL aumentó las tasas de blastocistos y eclosión, posicionándose como una sustancia candidata potencial para optimizar los embriones bovinos producidos in vitro.

LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DE ENDOTELINAS ETB EN EL NÚCLEO PARAVENTRICULAR DISMINUYE LA PRESIÓN ARTERIAL, LA HIPERTROFIA CARDÍACA Y LOS PROCESOS INFLAMATORIOS EN ANIMALES HIPERTENSOS DOCA-SAL.

Fernández, MF^{1,2}; Navarro, M^{2,4}; Marotte, C²; Saffer, LB^{1,2}; Bianciotti, LG^{1,3}; Vatta, MS^{1,2}.

¹*Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.*

²*Cátedra de Fisiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina.*

³*Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina.*

⁴*Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.*

E-mail: mffernandez@docente.ffyb.uba.ar

El sistema endotelinérgico central participa en la regulación del sistema cardiovascular. El receptor de endotelinas ETB se relaciona con efectos de protección cardiovascular a nivel periférico, aunque estos efectos a nivel central son desconocidos. El núcleo paraventricular (NPV), área relacionada con la fisiología cardiovascular, expresa alta densidad de receptores ETA y ETB. Sobre estos antecedentes, nuestro objetivo fue estudiar los efectos de la activación del receptor ETB a nivel del NPV sobre la hipertrofia cardíaca y los procesos inflamatorios, en un modelo de hipertensión arterial sal-dependiente. Se utilizaron ratas DOCA-sal donde en la 4ta. semana a un grupo de animales hipertensos y controles se les canuló bilateralmente los NPV, conectándoles una bomba de infusión osmótica con BQ-3020 (agonista ETB). Se les determinó la presión arterial sistólica (PAS) y frecuencia cardíaca (FC) durante 5 semanas (Método pletismográfico). Los animales fueron sacrificados y se aisló el ventrículo izquierdo para determinar hipertrofia y fibrosis cardíaca, y marcadores de inflamación. Los resultados se expresan como media $\pm$ SD (ANOVA-Test de Bonferroni, $p < 0.05$). El tratamiento con BQ-3020 disminuyó la PAS en animales normotensos e hipertensos. El agonista ETB disminuyó en los animales hipertensos el tamaño de los miocitos, la fibrosis y los niveles de ANP, BNP, Bmhc, Colágeno-I y III, y procolágeno-I. El tratamiento de los animales hipertensos con BQ-3020 disminuyó los niveles de moléculas proinflamatorias (iNOS, TNF- α , IL-1 β e IL-6) e incrementó el de IL-10. La relación de TNF α /IL-10 mostró que el tratamiento con BQ-3020 mejora en animales hipertensos el balance de citoquinas antiinflamatorias en comparación con las proinflamatorias. Estos resultados indican que la administración de un agonista ETB en el NPV de animales hipertensos no solo disminuye la PAS y FC, sino que también mejora

la hipertrofia, fibrosis cardíaca y reduce la respuesta inflamatoria. Estos hallazgos permiten concluir que la activación de los receptores ETB en el NPV posee un papel beneficioso en la función cardiovascular.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y RADIOGRAFICAS EN PACIENTES CON DISPLASIA FIBROSA. EVALUACION DE PERIOSTINA COMO BIOMARCADOR DE ENFERMEDAD. NUESTRA EXPERIENCIA.

Mastaglia, S¹; González, D²; Tetzlaff, W³; Bonnano, M¹; Fernández, C²; Bagur, A²; Gómez Glorioso, D²; Oliveri, B¹; Zeni, S¹.

¹Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Oseas. Instituto de Inmunología, Genética e Inmunología (INIGEN-CONICET), Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires.

²Mautalen, Salud e Investigación.

³Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Buenos Aires, Argentina.

E-mail: silvinamastaglia@hotmail.com

Introducción: La displasia fibrosa (DF) es una enfermedad ósea benigna caracterizada por el reemplazo del tejido óseo por conectivo fibroso. Periostina (Postn) es un novedoso marcador vinculado a los procesos de reparación ósea. Los objetivos del estudio fueron realizar un análisis descriptivo de las características clínicas y radiográfica, y evaluar la sensibilidad de Postn como marcador de actividad de DF a través de un estudio exploratorio caso-control. Materiales y métodos: se relevaron de las historias clínicas los siguientes datos: edad de diagnóstico, síntomas, forma clínica [poliostótica (POT) o monostótica (MOT)], forma de diagnóstico y tratamiento. En 15 pacientes con DF y sus controles se midió en suero los niveles séricos de Postn [ELISA (Sigma-Aldrich; St. Louis, USA)]. Resultados: esta cohorte estuvo constituida por 20 pacientes con DF, con una edad de diagnóstico temprana ($X \pm SD$: 16.5 ± 11 años; rango: 5-37) y mayor prevalencia en mujeres (70%) que en hombres (30%). El 75% de los pacientes presentaron los siguientes síntomas: dolor (35%), fracturas patológicas (15%); tumefacción (10%); pubertad precoz (15%) [como parte del síndrome de McCune Albright] y hallazgo incidental (25%). El diagnóstico en el 70% de los casos fue realizado por estudios radiológicos y un 30% requirió confirmación diagnóstica con biopsia. El tratamiento más frecuente fue con bifosfonatos (80%) y solo los pacientes con POT requirieron tratamiento quirúrgico (25%). Los niveles séricos de Postn (51.1 ± 10 ng/ml) y grupo control (44.2 ± 15 ng/ml) fueron similar ($p=0.15$) sin diferencias por forma clínica (POT: 51.8 ± 9.1 ng/ml vs. MOT: 49.6 ± 13 ng/ml; $p=0.66$). La sensibilidad de Postn como biomarcador de enfermedad mostró ser baja curva ROC; puntos de corte: $39.625(0.867-0.467)$. Conclusiones: la forma POT fue la forma más severa, asociada a dolor y tratamiento quirúrgico. Postn mostró baja sensibilidad como marcador de actividad de enfermedad.

Financiamiento: UBACYT 2018 (0113).

REMODELACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL MAMARIO: CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS DEL EFECTO PARACRINO.

Pagnotta, PA^{1,2}; Fletcher, S¹; Gonzalez Garelo, T³; Dreszman, R⁴; Crosbie, ML⁵; Santiso, N⁵; Ursino, A⁵; Frascarolli, C⁵; Amato, A⁵; Calvo, JC^{1,2}; Toneatto J¹.

¹*Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) – CONICET. Buenos Aires, Argentina.*

²*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Buenos Aires, Argentina.*

³*Instituto de ecología genética y evolución de Bs As (IEGEBA)-CONICET.*

⁴*Clínica de Microcirugía. Buenos Aires, Argentina.*

⁵*Complejo Médico Policial Churruca-Visca. Buenos Aires, Argentina.*

E-mail: priscila.pagnotta@gmail.com

El microambiente adiposo está involucrado en la progresión del cáncer de mama. Se planteó como objetivos analizar la remodelación del microambiente asociado al tumor (TMA) y evaluar la acción paracrina de factores solubles liberados por TMA. Se utilizaron explantes de tejido adiposo mamario de pacientes con cáncer (hATT, cercanos -AC- y lejanos -BC- al tumor) o normales (hATN) y medios condicionados (MC) obtenidos de estos. Mediante inmunofluorescencia indirecta de cortes de tejido, se observó que AC-hATT presentan una tendencia a menor cantidad de Perilipina (Plin1) respecto a BC-hATT, con relación AC/BC <1 en 45,5% de pacientes con cáncer ductal invasivo (CDI), 66,7% en triple negativos (TN), 80% en lobulillares, 83,3% en ductolobulillares y en 100% de pacientes hombres. Para FABP4, AC/BC fue >1 en 70% de pacientes con CDI, 66,7% en TN, 40% en lobulillares, 33,3% en ductolobulillares y 50% en pacientes hombres. En CDI, AC/BC fue >1 en 50% de los casos para HSL, en 60% para ATGL y en 45,5% para UCP1. Para algunas proteínas, existen variaciones en AC/BC dependiendo el índice de masa corporal y si son pre/postmenopausia. A nivel paracrina, MC-hATT fueron capaces de: 1-incrementar el número de vacuolas lipídicas (VL) con reducción de tamaño, del área celular y del contenido de triglicéridos; 2-aumentar la expresión de Plin1, formando micro-dominios en VL; 3-disminuir la expresión de FABP4 y ATGL e incrementar y activar a HSL, favoreciendo su translocación a VL; 4-aumentar la expresión de UCP1, PGC1 α , PRDM16 y TOMM-20, en adipocitos blancos respecto a MC-hATN y Ctrol. Estos resultados ponen en evidencia que adipocitos del frente invasivo sufren una remodelación que altera la función del tejido adiposo promoviendo, por acción paracrina, la lipólisis y adquisición de características de adipocitos beige. Los resultados, junto con observaciones previas, permiten concluir que estos cambios favorecen la progresión del cáncer.

ABSORCIÓN MINERAL Y RETENCIÓN ÓSEA EN UN MODELO DE CRECIMIENTO NORMAL: EFECTO DEL CONSUMO DE UNA DIETA A BASE DE YOGUR EXPERIMENTAL REDUCIDO EN LACTOSA CONTENIENDO GALACTOOLIGOSACÁRIDOS (GOS)

Seijo, M¹; Zeni Coronel, M¹; Bonanno, MS¹; Vénica, C²; Pita Martin de Portela, ML³; Bozzini, C⁴; Bergamini, C²; Wolf, I²; Perotti, MC²; Zeni. S¹.

¹Laboratorio de Enfermedades Metabólicas Óseas – INIGEM/CONICET/UBA

²Instituto de Lactología Industrial UNL/CONICET, Facultad de Ingeniería Química, Santa Fe.

³Cátedra de Nutrición. Faculta de Farmacia y Bioquímica - UBA.

⁴Cátedra de Fisiología. Facultad de Odontología- UBA

E-mail: mseijo@fmed.uba.ar

Los GOS, prebióticos naturales de la leche materna, aumentan la absorción de calcio y pueden generarse “in situ” por acción enzimática sobre la lactosa de la leche durante la manufactura de alimentos lácteos fermentados (yogures), generando un alimento reducido en lactosa. Objetivo: Comparar las ventajas de consumir durante el crecimiento normal de yogur conteniendo GOS y reducido en lactosa (YE) respecto de un yogurt regular sin GOS (YR), desarrollados por el Instituto de Lactología Industrial (UNL/CONICET, Santa Fe). Ratas recién destetadas (n=10/grupo) recibieron durante 30 días la dieta control, AIN'93-G (C), una YR o una YE. Se determinó: consumo de alimentos; peso corporal (PC, gr), desarrollo de Lactobacilos (UFC/g), absorción de calcio, fosfato y magnesio (% Abs por balance); pH; contenido de ácidos grasos cadena corta (AGCC por HPLC) en contenido cecal, profundidad de criptas intestinales (CI) (μm); volumen óseo (VO por histología) (%); densidad y contenido mineral óseo (por densitometría), fuerza máxima de fractura (N), módulo de elasticidad (Mpa) y rigidez ósea (N/mm). Resultados (media ± DE): El consumo de alimentos, PC inicial y final fueron similares entre los grupos. YE mostró mayor peso del ciego; número de colonias de LB (p <0.05); concentración de butirato y propionato (p<0.001); profundidad de CI (p<0.0001) y menor pH cecal (p <0.01) respecto de YR y de C; %AbsCa y %ABsPi fueron mayores vs. YR y C (p<0.05); %AbsMg fue similar a YR y mayor que C; YE mostró mayor VO que C y YR (p<0.05). YE alcanzó los valores de densidad y contenido mineral, y de todos los parámetros de biomecánica de C, mientras que YR no los alcanzó (p<0.01). Conclusión: Estos resultados confirman que YE sería de utilidad en la etapa de crecimiento para alcanzar una masa ósea adecuada, fundamentalmente en individuos con intolerancia a la lactosa.

Parcialmente subvencionado por UBACyT y CONICET.

EFFECTO DE LA LIRAGLUTIDA SOBRE EL REMODELADO Y LA FUNCIONALIDAD CARDÍACA EN UN MODELO ANIMAL DE DIETA HIPERGRASA E HIPERSÓDICA.

Touceda, VM^{1,2}; Bousquet, M¹; Seropián, IM³; Cacciagiú, LD^{2,4}; Bustos, GR¹; Fontana-Estevez, FS¹; Finocchietto, PV⁵; González, GE¹; Miksztowicz, VJ^{1,2}.

¹*Instituto de Investigaciones Biomédicas (UCA-CONICET). Laboratorio de Patología Cardiovascular Experimental e Hipertensión Arterial.*

²*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Bioquímica General y Bucal.*

³*Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Hemodinamia y Cardiología Intervencionista.*

⁴*Hospital General de Agudos Teodoro Álvarez. Laboratorio Central. Sección Bioquímica.*

⁵*Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina.*

E-mail: toucedavanessa@gmail.com

Introducción: el consumo de alimentos con alto contenido de grasa y sal se asocian con alteraciones cardiometabólicas, modificando el remodelado y la funcionalidad ventricular. Recientemente se propuso que la Liraglutida (LGT) disminuiría el riesgo cardiovascular asociado a obesidad y diabetes mellitus, sin embargo, los efectos cardioprotectores aún no han sido completamente dilucidados. Nuestro objetivo fue estudiar si LGT mejora el remodelado adverso y la funcionalidad ventricular modificada por una dieta hipergrasa e hipersódica. Métodos: ratones macho C57Bl/6, de 8 semanas de edad, fueron divididos en: -Control (n=15), con dieta estándar y -DAGS (n=20) con dieta alta en grasa (40%) y sal (NaCl 8%). A las 15 semanas se subdividieron según la administración de LGT (200 ug/Kg/día, s.c) o solución fisiológica durante 5 semanas. Se evaluó presión arterial (PA) por pletismografía y función ventricular mediante ecocardiografía. En suero se determinó glucemia y perfil lipídico-lipoproteico en autoanalizador Cobas C501 (Roche). Resultados: no se observó aumento de peso en DAGS respecto al Control. El consumo de agua se incrementó en DAGS ($p<0.01$ vs Control) aunque el consumo de comida fue significativamente menor ($p<0.018$). DAGS incremento la PA ($p<0.05$), el espesor del septum (IVS, $p<0.001$) y el diámetro de la cavidad ventricular ($p<0.03$) y disminuyó la fracción de acortamiento (FA) ($p<0.04$) respecto al Control. LGT disminuyó la PA ($p<0.05$), el IVS ($p=0.05$) y el diámetro de la cavidad ventricular ($p=0.03$) respecto a DAGS, y a pesar de no ser estadísticamente significativo aumentó la FA. DAGS presentó aumento significativo de colesterol total y col-No HDL ($p<0.05$), el cual disminuyó con LGT ($p<0.01$). Conclusión: LGT mejora el remodelamiento y la disfunción ventricular sistólica generada por DAGS y favorece el descenso de PA y col-No HDL, marcador de lipoproteínas aterogénicas. Por lo tanto, el tratamiento

con LGT disminuiría el riesgo cardiovascular asociado a patologías metabólicas.

Agradecimientos

El INIGEM agradece especialmente a la Dra. Ana Franchi, presidenta del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y al Dr. Pablo Evelson y la Dra. Laura Schreier, decano y vicedecana de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, quienes generosamente se hicieron presentes en la apertura de esta Jornada brindando calurosas palabras de bienvenida.

Nuestro agradecimiento, asimismo:

- ✓ A CONICET por apoyar nuestra iniciativa otorgándonos financiamiento para organizar esta Primera Jornada al Incentivo de las Vocaciones Científicas de INIGEM.
- ✓ A las sociedades y asociaciones científicas que creyeron y apoyaron nuestra propuesta a través de su auspicio: la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC), la Sociedad Argentina de Inmunología (SAI), la Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), la Sociedad Argentina de Genética (SAG) y la asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM).
- ✓ A la Dra. Mariana Seijo y Lic. Analía Coccolo por esta excelente iniciativa que enorgullece a nuestro Instituto, y que se plasmó en un impecable evento con la colaboración de la Dra. Alejandra Cherñavsky y la Dra. Gloria Cerrone.
- ✓ A los oradores internacionales, Dr. Sergio Baranzini y el Dr. Bradley Ackerman quienes aceptaron nuestra invitación y nos brindaron excelentes conferencias que prestigiaron esta Jornada.
- ✓ A los investigadores de INIGEM que dictaron impecables conferencias y los que coordinaron con profesionalidad conferencias y comunicaciones libres

- ✓ A los becarios de INIGEM y de otras instituciones (INTECH, IGEVET, IBYME, INBIOMED), que presentaron sólidos trabajos de investigación
- ✓ A todos los que participaron virtualmente desde Argentina y otros países e hicieron realidad este evento científico.

Auspicios



Agradecemos igualmente a la SAD, Sociedad Argentina de Diabetes, por su compromiso con este proyecto.

PRIMERA JORNADA DE INCENTIVO A LAS VOCACIONES CIENTÍFICAS

INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA, GENÉTICA Y METABOLISMO

Jornada virtual vía Zoom
4 Y 5 DE AGOSTO 2022

Actividad Gratuita
Entrega de Certificados

Consultas e Inscripción a
jornadasinigem@gmail.com



INIGEM
UBA-CONICET



Sociedad
Argentina de
Inmunología



SAN
Sociedad Argentina de Nutrición



SAG
Sociedad
Argentina
de Genética



A.A.O.M.M.



Farmacia y
Bioquímica
UBA



CONICET

Indice de autores	
Ackerson, B.	11
Alvarez, GI	38
Amato, A	43
Angel, SO	33
Arabolaza, ME	31
Arana, EI	31
Atchek, JM	17
Bagur, A	42
Ballering, G	17
Baranzini, S	10
Barberis, CM	31
Baz, P	31
Bazán, NA	17
Bergamini, C	44
Beskow, A	23
Bianciotti, LG	38, 40
Bidevich, NL	36
Billordo, LA	31
Bollana, M	18, 19, 21, 22, 27
Bonanno, M	36
Bonanno, M	42, 44
Bousquet, M	45
Bozzini, C	44
Bustos, GR	45
Cacciagiú, LD	45
Calvo, JC	43
Campagna, AA	39
Carcione, M	18, 19, 21, 22, 27
Carranza, AC	39
Cassataro, J	12
Cerrone, GE	20, 23, 26
Clemente, M	33
Collado, MS	31
Corigliano, MG	33
Courreges, AP	38
Crosbie, ML	43
Davison, MR	36
De Dios, A	20
De Santis Arévalo J	29, 30, 34
Dreszman, R	43

Fabbra, MC	39
Fernández, C	42
Fernandez, MF	40
Fernandez, PM	31
Ferrer, M	25
Finocchietto, PV	45
Fiorillo, AM	29, 30, 34
Fletcher, S	43
Fontana-Estevez, F	45
Frascarolli, C	43
Frechtel, GD	13, 20, 23, 26
Furnus, CC	39
Giambartolomei, G	29, 30, 34
Giliberto, F	18, 19, 21, 22, 25, 27
Gomez Glorioso, D	42
Gonzalez Garelo, T	43
González, D	42
González, GE	45
González, N	17
Gutt, S	23
Jurado, LS	17
Lairion, F	38
Lascano, F	17
Legarralde, A	33
Legarralde, CN	33
Linari, MA	23
LLames Massini, C	18, 19, 21, 22, 27
López, AP	20
Luce, L	18, 19, 21, 22, 27
Marotte, C	40
Martinefski, M	38
Mastaglia, S	42
Mazzanti, C	18, 19, 21, 22, 27
Mendoza-Morales, LF	33
Miksztoicz, VJ	45
Millan, AL	20, 23, 26
Moroni, S	17
Moscatelli, G	17
Navarro, M	40
Nikoloff, N	39
Oliveri, B	42
Pagnota, PA	43
Paoli, B	31

Parma, DL	25
Parra Contreras, MJ	33
Pastor, RA	31
Pautasso, MC	23, 26
Pérez, MS	20
Perotti, MC	44
Pita Martin Portella	44
Preliasco, M	36
Puysegur, J	31
Ramirez, JC	17
Ramos Duarte, VA	33
Repetto, M	38
Rivolta, C	14
Rodriguez, AM	29, 30, 34
Rodríguez, J	29, 34
Rojo, M	23, 26
Saffer, LB	40
Sander, VA	33
Santiso, N	43
Sarmiento Varon L	31
Seijo, M	36, 44
Seropian, IM	45
Szijan, I	25
Tetzlaff, W	42
Toneatto, J	43
Touceda, VM	45
Tovar, MN	25
Tripodi, V	38
Ursino, A	43
Vatta, MS	38, 40
Vénica, C	44
Visconti, T	18, 19, 21, 22, 27
Wolf, I	44
Zeni, S	15, 36, 42, 44
Zeni-Coronel, EM	36, 44
Zotta, E	38

El material editado en la presente revista sólo puede ser reproducido con expreso permiso de las autoridades del INIGEM - CONICET.

<https://inigem-uba.conicet.gov.ar/>

Ediciones Médicas de Sur S.R.L. – noviembre de 2022
www.prensamedica.com.ar

