



Libro de resúmenes

Jornada Departamental QB 2025
19 de diciembre de 2025

Programa

Horario	Actividad
09:00 - 09:30	Apertura del Director QB (Oscar Pérez)
09:35 - 10:00	Extensión QB y Química Viva (Erina Petrera)
10:05 - 10:55	Plenaria de Elba Vázquez
11:00 - 12:00	Primera sesión de posters (Playón Pab II). Armado comunitario de cajas para el Árbol Navideño por la Ciencia que se montará en el polo científico el lunes 22/12 15hs (NAVIDAD CON CIENCIA).
12:00 - 13:00	ALMUERZO
13:00 - 13:30	PIDAE QB - Anticuerpos monoclonales (Martín Monte)
13:35 - 14:25	Plenaria de Elsa Damonte
14:30 - 15:30	Segunda sesión de posters (Playón Pab II). Armado comunitario de cajas para el Árbol Navideño por la Ciencia que se montará en el polo científico el lunes 22/12 15hs (NAVIDAD CON CIENCIA).
15:30 - 15:50	Reconocimiento a Personal Docente-Investigador Jubilado
15:50 - 16:00	Cierre Valeria Levi
16:00	Brindis QB-IQUIBICEN

Benefactores de Química Biológica 2025



RELEVANCIA DE LAS PROTEINAS CRISP1 Y CRISP3 PARA LA FERTILIDAD FEMENINA

Abril Rebagliati Cid - Julieta Simone - Mariana Weigel Muñoz - Patricia Cuasnicú

Instituto de Biología y Medicina Experimental

Las proteínas de la familia CRISP se expresan principalmente en el tracto reproductivo de mamíferos, cumplen funciones clave en la fertilización y son importantes para la fertilidad en ambos sexos. Estudios previos de nuestro laboratorio mostraron que las hembras doble KO para CRISP1 y CRISP3 (DKO 1/3) exhiben una disminución significativa en su fertilidad. Dado que ambas proteínas se expresan a lo largo de todo el tracto reproductor femenino, el objetivo de este trabajo fue investigar los mecanismos responsables de la subfertilidad en estas hembras. Para evaluar si su ausencia afecta el ciclo estral, se analizaron durante 25 días lavados vaginales mediante microscopía. Aunque la duración total del ciclo no difirió entre genotipos, las hembras DKO 1/3 pasaron significativamente más días en proestro/estro y menos en diestro. Luego, se examinó el número y tamaño de ovocitos ovulados tanto en hembras adultas en estro como en hembras superovuladas. En las primeras no se observaron diferencias, pero las hembras superovuladas DKO 1/3 ovularon significativamente más ovocitos, sin cambios en el diámetro. Para estudiar la calidad ovocitaria, hembras superovuladas fueron apareadas con machos control, evaluándose el porcentaje de fertilización al día siguiente. Aunque el porcentaje de ovocitos fertilizados no varió entre genotipos, sí se observó una disminución significativa en el porcentaje de embriones que alcanzaron el estadio de blastocistos en hembras DKO 1/3. Finalmente, ensayos de fertilización in vitro llevados a cabo para identificar en qué etapa del desarrollo embrionario se producían estos defectos, mostraron nuevamente una disminución significativa en el porcentaje de blastocisto. En conjunto, estos resultados indican que las proteínas CRISP1 y CRISP3 serían relevantes para la fertilidad a través de su participación en diferentes procesos reproductivos tales como el ciclo estral, la ovulación y el desarrollo embrionario temprano.

Especificidad diferencial de HspX para serodiagnóstico de tuberculosis en Argentina

Agustin Daniel Vitti ^{1,2} - Rocio Zuazo ^{1,2} - Ana Julia Bazan-Bouryie ^{1,2} - Candela Martin ^{1,2} - Camila Belen Martinena ^{1,2} - Nancy Liliana Tateosian ^{1,2} - Rita Armitano ³ - Domingo Juan Palmero ⁴ - Juan Iovanna ⁵ - Veronica Edith García ^{1,2} - Nicolas Oscar Amiano ^{1,6}

1 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). CONICET

2 Departamento de Química Biológica. FCEN. UBA

3 Hospital General de Agudos Parmenio Piñero

4 Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz

5 Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), INSERM U1068, CNRS

6 Departamento de Química Organica, FCEN, UBA

En 2011 la Organización Mundial de la Salud emitió una recomendación en contra del uso de ensayos serodiagnósticos para tuberculosis (TB) debido a su variable sensibilidad. Pese a esto, su investigación continuó debido a las ventajas de este formato en velocidad, facilidad de uso y adaptabilidad para el uso en el punto de atención al paciente. Estudios recientes identificaron una importante fuente de la variabilidad asociada a estos ensayos en los individuos denominados “Early clearers”, quienes eliminarían a *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) de sus pulmones luego de una infección transitoria, desarrollando una respuesta humoral.

En este trabajo estudiamos los niveles de IgG contra los antígenos Rv2626c, HspX, Ag85A y una proteína de fusión de ESAT-6/CFP-10 (E/C) en individuos con niveles variables de exposición a Mtb. Primero, hallamos niveles de IgG específica aumentados en pacientes con TB para todos los antígenos, en comparación con controles endémicos; obteniendo la mejor área por análisis ROC para HspX (0.80, IC: 0.73 to 0.87), seguida por Ag85A (0.75, IC: 0.66 to 0.83), Rv2626c (0.66, IC: 0.59 to 0.73) y E/C (0.66, IC: 0.60 to 0.73). Centrándonos en los controles, observamos una correlación en los niveles de IgG contra E/C y Rv2626c (Pearson r 0.72, $p < 0.0001$), con cerca del 20% de los individuos respondiendo a ambos antígenos, un hallazgo consistente con la existencia de early clearers en este grupo. Sin embargo, los controles no respondieron a HspX, sugiriendo que la inmunidad humoral contra este antígeno estaría más asociada a infección que a eliminación de la bacteria. A continuación, evaluamos individuos expuestos, encontrando poca respuesta a HspX, mayormente en individuos expuestos recientemente.

Por todo esto, HspX sería una herramienta útil para el desarrollo de ensayos serodiagnósticos, pudiendo adicionarse a mezclas antigénicas para mejorar su sensibilidad sin afectar su especificidad.

Enterobacteriales productores de Múltiples carbapenemasas en Argentina: perspectivas desde un estudio de laboratorio a nivel Nacional

Agustin Peyloubet¹ - Maria Alejandra Menocal¹ - Diego Faccone^{1,2} - Celeste Lucero¹, Fernando Pasteran¹ - Alejandra Corso¹ - Sonia A Gomez^{1,2}

1 Servicio Antimicrobianos, Laboratorio Nacional y Regional de referencia en Resistencia Antimicrobiana (NRL) INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”, Argentina

2 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

INTRODUCCIÓN: La diseminación de Enterobacteriales productores de múltiples carbapenemasas (EPMC), aumenta significativamente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Desde 2020, se documentó un aumento sostenido de EPMC, alcanzando el 7% de todos los Enterobacteriales productores de carbapenemasas en 2024 en Argentina.

OBJETIVO: caracterizar 332 aislamientos de EPMC remitidos al LNR entre 2022 y 2025 por 95 hospitales de 19 jurisdicciones del país.

METODOLOGÍA: La taxonomía se confirmó mediante MaldiTof. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron mediante difusión en disco (CLSI) o sistemas automatizados. Las carbapenemasas blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP y blaOXA-48-tipo se confirmaron mediante PCR multiplex. El genoma se secuenció por Illumina en un subconjunto de 26 aislados seleccionados aleatoriamente. Las especies, genes, clones MLST y familias de replicones plasmídicos se estudiaron con herramientas de ARIBA.

RESULTADOS: La especie más frecuente fue *K. pneumoniae* (248/332) seguida por el complejo *E. cloacae* (14/332), y el fármaco con mayor actividad fue aztreonam/avibactam. La combinación de carbapenemasas más abundante fue KPC+NDM. Las variantes alélicas predominantes fueron: KPC-2/NDM-5 (11/26, 42,3%) y KPC-2/NDM-1 (10/26, 38,5%). Los clones predominantes de *K. pneumoniae* fueron ST258 (4/11, 36,4%) y ST25 (2/11, 18%). El análisis global de replicones identificó 16 familias, siendo Col (22/120, 17,5%) e IncFIB (21/120, 17,5%) las mayoritarias.

CONCLUSIONES: Los EPMC mostraron amplia diseminación en Argentina. Aztreonam/avibactam fue el fármaco más activo. El predominio de clones de *K. pneumoniae* de alto riesgo productoras de KPC+NDM, diseminadas en plásmidos epidémicos, demuestra la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica para comprender la dinámica de transmisión y orientar las estrategias de control.

Efectos de las OMVs de *Porphyromonas gingivalis* sobre la susceptibilidad a la infección y la activación de neutrófilos en la interfase materno-fetal

Ailén Fretes¹ - Brenda Lara¹ - Guillermina Calo¹ - Florencia Sabbione² - Claudia Pérez Leirós¹ - Daiana Vota¹ - Paula Tribelli¹ - Vanesa Hauk¹

1 Universidad de Buenos Aires—CONICET, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Buenos Aires C1428EGA, Argentina

2 Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La gingivoperiodontitis es frecuente en mujeres gestantes y se asocia con mayor riesgo de trastornos hipertensivos, preeclampsia y restricción del crecimiento fetal, condiciones vinculadas a una placentación deficiente. *Porphyromonas gingivalis* (Pg) y sus vesículas de membrana externa (OMVs) han sido detectadas en placenta, pero los mecanismos que relacionan la infección periodontal con la disfunción placentaria no están claramente definidos. Dado que las OMVs transportan factores de virulencia capaces de modular procesos celulares, su estudio es clave para comprender su impacto gestacional.

Este trabajo caracteriza OMVs-Pg en condiciones basales y de estrés y evalúa su efecto sobre funciones trofoblásticas —migración, susceptibilidad a infección y persistencia bacteriana— y sobre la activación de neutrófilos. Las OMVs bajo estrés oxidativo mostraron menor contenido proteico y alteraciones morfológicas. Funcionalmente, las OMVs basales aumentaron la invasión y persistencia intracelular de Pg en células trofoblásticas, mientras que las OMVs estresadas no reprodujeron estos efectos, sugiriendo pérdida de capacidad patogénica. La infección no afectó la viabilidad celular. Además, la migración trofoblástica disminuyó tras la preestimulación con OMVs.

En neutrófilos, las OMVs basales generaron una activación moderada, con aumento de ROS sólo a concentraciones altas y sin cambios en CD11b. La presencia de OMVs tendió a reducir la liberación de ADN durante la formación de NETs.

En conjunto, los resultados muestran que el estado fisiológico de las OMVs determina su capacidad moduladora sobre funciones trofoblásticas e inmunes, resaltando su posible contribución a alteraciones en la placentación.

Efecto de la eritropoyetina sobre la regulación de hepcidina en un ambiente proinflamatorio e hipóxico en macrófagos

Ailén Macarena Gómez Romano - Romina Maltaneri - Alcira Nesse - Daniela Vittori - María Eugenia Chamorro.

1 Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Instituto del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

La mayor parte del hierro (Fe), esencial para la supervivencia celular, es reciclada por los macrófagos. La hepcidina (Hep), producida en hepatocitos y macrófagos, regula la disponibilidad de Fe uniéndose a la Ferroportina, el único exportador del metal conocido, e induciendo su degradación. Aunque la regulación de Hep ha sido ampliamente estudiada en hepatocitos, las vías de señalización que controlan su expresión en macrófagos siguen siendo poco comprendidas. En este estudio, analizamos el efecto de la eritropoyetina (Epo) sobre la expresión de Hep en macrófagos bajo condiciones proinflamatorias e hipóxicas. Utilizando células monocíticas THP-1 diferenciadas a macrófagos, evaluamos los niveles de ARNm de Hep mediante RT-PCR. El tratamiento con Epo (160 ng/mL, 6 h) redujo significativamente la expresión de Hep (u.a.: Control=0,42±0,08; **Epo=0,16±0,05; **P<0,01; n=10). Resultados fueron confirmados por RT-qPCR. Bajo condiciones inflamatorias inducidas por IL-6, evidenciadas por un aumento en los niveles de especies reactivas de oxígeno, ROS (fluorimetría, sonda DCFH-DA), los niveles de ARNm de Hep aumentaron significativamente, mientras que el tratamiento en simultáneo con Epo no mostró diferencias (RT-PCR, u.a.: Control=0,30±0,04; *IL-6=0,47±0,06; *Epo=0,14±0,06; IL-6+Epo=0,41±0,09; *P<0,05 vs. Control; n=4). En un entorno hipóxico inducido químicamente con CoCl₂ (100 µM, 24 h), se observó una disminución en los niveles de Hep, mientras que el tratamiento en simultáneo con Epo resultó en una reducción aún mayor (RT-PCR, u.a.: Control=0,32±0,05; *CoCl₂=0,14±0,04; *Epo=0,15±0,08; **CoCl₂+Epo=0,06±0,02; *P<0,05 y **P<0,01 vs. Control; n=4). Estos resultados indican una menor sensibilidad a Epo en condiciones inflamatorias, lo cual podría reflejar una resistencia funcional en macrófagos. Por otro lado, los hallazgos apoyan la hipótesis de que la Epo y el mecanismo de hipoxia podrían converger en caminos regulatorios comunes que controlan la expresión de Hep en macrófagos.

Detoxificación y alteración de la homeostasis metabólica en una especie acuática nativa por exposición a carbarilo

Alan Daniel Vojnov^{1,2} - Daira Saffi³ - María Gimena Paredes^{1,2} - Carolina Pfander^{1,2} - Karina Bianco^{1,2} - Claudia Noemí Martini^{1,2} - Gisela Kristoff^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua Invertebrados Nativos y otros Modelos (EEAINM). Buenos Aires, Argentina.

2 CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

3 Universidad Argentina de la Empresa (UADE), Buenos Aires, Argentina.

El carbarilo es un insecticida carbamato que inhibe la acetilcolinesterasa (AChE) y puede causar otros efectos tóxicos. El objetivo fue analizar biomarcadores neurotóxicos, de detoxificación y metabólicos en adultos de *B. straminea*, un gasterópodo nativo de Argentina, luego de la exposición a concentraciones ambientales de carbarilo (principio activo).

Se realizaron 2 bioensayos de exposición por 2 días a 0,001; 0,01; 0,1 y 1 mg/L y 2 bioensayos de exposición por 7 días a 0,001 y 0,01 mg/L, en recipientes de vidrio conteniendo 5-8 caracoles cada uno, para determinar la actividad de AChE, carboxilesterasas (CEs) y glutatión-S-transferasa (GST) y el contenido de triglicéridos, colesterol y glucógeno del tejido blando total, como de glucosa en la hemolinfa. Se incluyeron controles de agua y solvente (acetona).

A las concentraciones y tiempos ensayados, el carbarilo no modificó la actividad de AChE y CEs. Luego de 2 días de exposición a 0,001 y 0,1 mg/L se registró una inhibición de la actividad de GST por mg de proteína (36,9 y 45,6%) respecto a los controles. Se observó una disminución del nivel de triglicéridos (39,5 y 39,3%) luego de la exposición a 0,001 y 0,01 mg/L por 2 días, así como un aumento (183,4%) por exposición por 7 días a 0,01 mg/L. El contenido de colesterol aumentó en un 48,6% luego de 2 días de exposición a 1 mg/L. Los niveles de glucosa a los 2 y 7 días no presentaron variaciones, como tampoco el contenido de glucógeno a los 2 días, mientras que la exposición por 7 días a 0,001 mg/L y 0,01 mg/L disminuyó su contenido en un 64,7 y 90,1% respectivamente.

Los parámetros metabólicos resultan biomarcadores sensibles a concentraciones ambientales de carbarilo en *B. straminea*. La homeostasis lipídica se vería alterada tempranamente, seguida por un marcado descenso de las reservas de carbohidratos en respuesta al estrés. Teniendo en cuenta estos resultados se prevé la incorporación de otros parámetros metabólicos en ensayos de toxicidad de plaguicidas.

NANOCOMPLEJOS MOLECULARES A BASE DE PROTEÍNA DE QUINUA CONCENBIDOS COMO PLATAFORMAS PARA EL TRANSPORTE DE COMPUESTOS BIOACTIVOS

RUBINSTEIN Alejandra J ¹ - BOERIS Valeria ² - PÉREZ Oscar E ¹

1 Laboratorio Interdisciplinario de Dinámica Celular y Nanoherramientas, IQIBICEN-CONICET, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2 Universidad Nacional de Rosario-CONICET. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Área Fisicoquímica. Laboratorio de Investigación, Desarrollo y Evaluación de Alimentos (LIDEA)

El resveratrol (RSV), un polifenol natural tiene conocidas propiedades para la salud siendo antioxidante, antiangiogénico y antiapoptótico. El α -tocoferol (TOC) disminuye los riesgos asociados con las enfermedades cardiovasculares, minimiza los efectos del envejecimiento y reduce la probabilidad de enfermedades. Como muchos otros antioxidantes, RSV y TOC son liposolubles y altamente inestables. La posibilidad de protegerlos de agentes injuriantes ambientales, vía acomplejamiento, resulta de interés en el diseño de alimentos funcionales. La quinua es un cultivo que ha resurgido en los últimos años por ser “redescubiertas” sus propiedades nutricionales ya que sus semillas contienen una elevada cantidad de proteínas con un excelente balance de aminoácidos.

En este trabajo se utilizó un aislado de proteínas de quinua (PQ) para encapsular vía complejamiento molecular a ambos bioactivos mediante interacciones débiles. Específicamente, el objetivo de la presente contribución fue construir y caracterizar nanocomplejos (NC) a base de PQ con RSV o TOC como vehículos o carriers para estos compuestos bioactivos, evaluando su funcionalidad antioxidante y antirradicalaria.

Los espectros de fluorescencia intrínseca de la PQ mostraron un efecto de extinción de la fluorescencia (quenching) ejercido por RSV y TOC, lo que demostró la interacción entre la proteína y ambos compuestos bioactivos. La aplicación de los modelos de Stern-Volmer y Scatchard confirmó un efecto de quenching estático y permitió obtener parámetros que describen el proceso de complejamiento. Mediante ITC se obtuvieron los parámetros termodinámicos que devuelven los parámetros que describen la magnitud y el tipo de interacción entre la proteína y RSV o TOC. Se concluye que se trata de nanocomplejos PQ-RSV y PQ-TOC, que a su vez mostraron un efecto aditivo en su capacidad antioxidante. Estos nanocomplejos podrían constituir una plataforma real para el diseño de ingredientes funcionales y nutraceuticos.

Explorando condensados transcripcionales mediante seguimiento de moléculas individuales

Alejo Vázquez Lareu ^{1,2} - Maria Candelaria Diaz ¹ - Diego Martin Presman ^{2,4} - Valeria Levi ^{1,3}

1 Instituto de Química Biológica (IQUIBICEN), CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 2 Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE), CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; 3 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires; 4 Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

En los últimos años, la microscopía reveló que muchas moléculas involucradas en la transcripción no se distribuyen uniformemente en el núcleo, sino que se agrupan en focos discretos denominados condensados transcripcionales. Aunque los principios físicos de su formación siguen en debate, existe evidencia sólida de que tienen un rol en la regulación génica.

Las técnicas de microscopía de fluorescencia son herramientas valiosas para estudiar procesos biológicos en células vivas. Entre ellas, el seguimiento de moléculas individuales (SMT) posibilita visualizar y rastrear moléculas sin promediar las observaciones, permitiendo identificar subpoblaciones o incluso moléculas experimentando transiciones entre estados de manera asincrónica. Por ello, SMT es ideal para investigar procesos complejos como la regulación génica.

En este trabajo desarrollamos y optimizamos SMT en un microscopio Zeiss Elyra 7, combinando iluminación oblicua para reducir la excitación fuera de foco y una cámara EMCCD rápida y sensible. Experimentos con moléculas fijadas de la sonda JF646 mostraron una precisión de localización de ~20 nm y una resolución temporal de 18,5 ms. Para evaluar el desempeño del método utilizamos al receptor de glucocorticoides (GR), un factor de transcripción que forma condensados. Los parámetros obtenidos, como el tiempo de residencia en cromatina, coincidieron con valores reportados.

Finalmente, utilizamos SMT para investigar si condensados de factores de pluripotencia como SOX2 modulan la organización de la cromatina. Combinamos SMT de H2B-JF646 con la visualización de condensados de SOX2-YPet en células madre embrionarias de ratón. El análisis del desplazamiento cuadrático medio de H2B mediante un modelo de difusión confinada mostró que los nucleosomas presentan movilidad más restringida dentro de los condensados de SOX2. Estos resultados sugieren que SOX2 influye en la organización y accesibilidad de la cromatina.

Evaluación de la toxicidad del diclofenac en gasterópodos de agua dulce

Ana Caisson# - Ornela Paola Ghiglione# - Silvina Gazzaniga - María del Carmen Martínez - # igual participación

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Biología Tumoral y Mecanismos de Toxicidad por Xenobióticos

Los fármacos utilizados en humanos y/o animales pueden contaminar al ambiente debido al tratamiento ineficiente de los desechos. Estos compuestos suelen persistir y bioacumularse en organismos vivos, por lo tanto, se han convertido en un tema de creciente preocupación. Entre los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), el diclofenac (DCF) es frecuentemente detectado en aguas y suelo, pero, el conocimiento sobre su bioacumulación y potencial ecotoxicológico en organismos acuáticos aún es limitado. Actualmente, nuestro grupo evalúa el efecto del DCF en gasterópodos de agua dulce *Biomphalaria glabrata* y *Planorbarius corneus*, que son reconocidos como bioindicadores de toxicidad. Se analizaron parámetros de neurotoxicidad: actividad de acetilcolinesterasa (AChE); de estrés oxidativo: actividad de catalasa (CAT) y peroxidación lipídica (TBARS). Los animales se expusieron 48h, sin alimentación, a concentraciones de DCF 50 µg/L, 100 µg/L, y 300 µg/L. Los parámetros se evaluaron respecto al grupo control (expuestos sólo en agua de red declorada). En *P. corneus* la actividad de AChE disminuyó alrededor del 55% ($p < 0,05$) para 100 µg/L y 300 µg/L de DCF; no se observaron cambios significativos en *B. glabrata* para ninguna de las concentraciones estudiadas. La actividad de CAT en *P. corneus* disminuyó un 32% ($p < 0,05$) para 100 µg/L de DCF, sin cambios significativos en *B. glabrata*. Los niveles de TBARS en *B. glabrata* aumentaron un 53 % ($p < 0,05$), mientras que en *P. corneus* disminuyeron un 41% ($p < 0,05$) con 300 µg/L del fármaco. En conclusión, el DCF resulta tóxico en el medio acuático, afectando en modo diferente a las distintas especies que habitan en ese ambiente. *P. corneus* fue más sensible al fármaco que *B. glabrata*. Los gasterópodos podrían ser buenos bioindicadores para la detección de toxicidad de fármacos en agua. Estos resultados muestran la importancia de continuar con los estudios de los efectos tóxicos de los fármacos en el ambiente.

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS ÚTILES PARA LA DETECCIÓN DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN NIÑOS

Ana J Bazan Bouyrie¹ - Candela Martín¹ - Camila B Martinena¹ - Agustín D Vitti¹ - M Florencia Mollevi¹ - M Luz García¹ - Silvina Marco¹ - Rita Armitano² - Nancy L. Tateosian¹ - Nicolás O Amiano¹ - Verónica E. García¹

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), UBA-CONICET. 2 Hospital General de Agudos Parmenio Piñero.

El diagnóstico de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) en niños es un desafío, ya que las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y la enfermedad es habitualmente paucibacilar, dificultando la confirmación microbiológica de tuberculosis activa (TB). Además, la prueba de tuberculina (TST) y los ensayos de liberación de IFN- γ (IGRAs) muestran utilidad limitada en pediatría. Por ello, resulta indispensable desarrollar herramientas diagnósticas más precisas. evaluamos la expresión diferencial de biomarcadores inmunes frente a antígenos específicos de Mtb en niños con TB activa. Se incluyeron dadores sanos vacunados con BCG (DS) y pacientes con TB de 0 a 14 años. Muestras de sangre entera fueron estimuladas 24 h con la proteína CFP-10/ESAT-6 (PF) y con el antígeno Rv3716c (2.5 μ g/ml). La producción de IFN- γ e IP-10 se cuantificó en plasma mediante ELISA. Además, se determinaron anticuerpos IgG anti-PF en plasma no estimulado. Los niveles de IFN- γ generados en respuesta a PF y Rv3716c discriminaron a los pacientes con TB respecto de los DS ($p < 0.001$, $p < 0.05$). PF mostró sensibilidad y especificidad del 100% (punto de corte: 66 pg/ml), mientras que Rv3716c alcanzó 83% para ambos parámetros (punto de corte: 18 pg/ml). La producción de IP-10 también fue mayor en los pacientes tras estimular con PF y Rv3716c ($p < 0.01$, $p < 0.05$). PF alcanzó sensibilidad y especificidad del 100% (punto de corte: 123 pg/ml), y Rv3716c mostró sensibilidad del 85% y especificidad del 83% (punto de corte: 86 pg/ml). Los anticuerpos IgG anti-PF mostraron capacidad discriminatoria ($p < 0.05$), con sensibilidad del 64.71% y especificidad del 95% (punto de corte: D.O.=0.32). Estos resultados indican que la cuantificación de IFN- γ e IP-10 en respuesta a PF y Rv3716, junto con la determinación de IgG anti-PF, constituye una estrategia prometedora para el diagnóstico de TB activa en niños vacunados con BCG.

NANOGELES A BASE DE QUITOSANO y TPP PARA EL SUMINISTRO DE VITAMINA B9 y RESVERATROL.

Ana L. Barroca ^{1,2} - Julieta D. Glasman ^{1,2} - Oscar E. Perez ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

2 Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IQUIBICEN-CONICET), Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

Los nanogeles (NG) combinan la organización tridimensional de los hidrogeles con la funcionalidad de las nanopartículas, conformando sistemas biocompatibles capaces de vehiculizar fármacos con alta eficiencia y liberación controlada. Su capacidad de carga, estabilidad coloidal y respuesta a estímulos ambientales los posicionan como plataformas ventajosas frente a otros nanotransportadores. Entre los bioactivos de interés, el ácido fólico (AF), esencial para el metabolismo celular y el desarrollo del tubo neural en embriones, presenta baja estabilidad y biodisponibilidad, mientras que el resveratrol (RSV), con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, muestra solubilidad limitada e inestabilidad química, lo que justifica el desarrollo de sistemas protectores y de liberación dirigida.

En este trabajo se diseñaron NG basados en interacciones iónicas entre quitosano (CS) y tripolifosfato (TPP), formulados para la co-encapsulación de AF y RSV. Los NG se obtuvieron por gelificación iónica, seguidos de centrifugación y sonicación. La caracterización incluyó espectroscopía UV-Vis, dispersión dinámica de luz (DLS) y microscopía electrónica de barrido (SEM), evaluando tamaño hidrodinámico, índice de polidispersidad (PDI) y potencial Zeta (ζ).

Las nanopartículas vacías y cargadas mantuvieron tamaños <1000 nm, PDI $<0,30$ y $\zeta >+25$ mV. Los espectros UV-Vis mostraron las bandas características de AF y RSV junto con perfiles intermedios, confirmando la co-encapsulación. Una formulación presentó una población predominante de 533 nm, PDI 0,28 y $\zeta = +37,5$ mV, además de morfología esférica observada por SEM. También se compararon dos protocolos variando el orden de incorporación de los bioactivos (RSV+TPP+AF vs. AF+TPP+RSV), obteniéndose NG cargados en ambos casos.

En conjunto, los resultados son altamente promisorios en cuanto al uso futuro de NG a base de este polisacárido como sistemas nanoestructurados capaces de co-encapsular AF y RSV.

Perfil proinflamatorio y lítico en las células dendríticas y su impacto en la receptividad endometrial

Ana Schafir ¹, Lourdes Materazzi ¹, Esteban Grasso ¹, Alejandra Grassi Bassino ², Jorgelina Blejer ², Daiana Vota ¹, Claudia Pérez Leirós ¹, Rosanna Ramhorst ¹ & Soledad Gori ¹

¹ Laboratorio de Inmunofarmacología, IQUIBICEN-CONICET, Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA, Buenos Aires, Argentina;

² Fundación Hemocentro de Buenos Aires, Argentina.

Para alcanzar la receptividad endometrial, las células estromales endometriales adoptan un fenotipo secretor y expanden el retículo endoplásmico (RE), induciéndose estrés fisiológico (ERS) y la activación de la respuesta de proteínas desplegadas (UPR). La ERS/UPR inicia una inflamación estéril, esencial para la implantación embrionaria. Las células estromales pueden transmitir ERS a las células dendríticas (CD), induciendo un fenotipo lítico-proinflamatorio que puede afectar a la implantación embrionaria. Nuestro objetivo es explorar las vías ERS/UPR que llevan a la inducción de un fenotipo lítico e inflamatorio en las CD. Para esto, se trató la línea celular estromal endometrial humana (HESC) a un inhibidor de IRE1 α (STF-083010) o un inhibidor de PERK (GSK2606414) por 1h y después se trató con taspigargina (Tg, un potente inductor de ERS) por 4 h. Los medios acondicionados (MC) se recogieron a las 48h. Monocitos de mujeres sanas se cultivaron con rhGM-CSF+rhIL-4 durante 2 o 5 días en ausencia/presencia de CM. En el segundo día de diferenciación, se observó un aumento de la muerte celular lítica con MC HESC+Tg. La inhibición de IRE1 α , pero no de la vía PERK, previno el efecto de las células estromales estresadas sobre la muerte lítica de las CD. Utilizando un modelo de expansión de esferoides similares a blastocisto, el HESC+STF+Tg CM previno el efecto negativo sobre la expansión de las células trofoblásticas. En el quinto día de diferenciación, HESC+STF+Tg CM aumentó aún más la tasa de muerte celular lítica, indicando que la inhibición de IRE1 α solo previene el efecto a corto plazo. En cuanto al fenotipo de las CD, se evitó la adquisición de un fenotipo inflamatorio, evidenciado por una disminución de la expresión de CD83 y CD86. Estos resultados demuestran que la vía IRE1 α media la transmisión del estrés del RE de las células estromales a las CD, promoviendo un fenotipo lítico-inflamatorio que puede afectar la expansión de los trofoblastos.

Estudio del efecto Antioxidante y Antiinflamatorio de Polifenoles derivados de Ipomea Batatas L. var Covington.

Manjarrés Ramos A ^{1,2} - Rojas A ² -Basanta F ² - Fissore E ² - Erlejman A ¹

1 Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA/IQUIBICEN-CONICET.

2 Departamento de Industrias, FCEN, UBA/ITAPROQ-CONICET

La batata es un tubérculo que se encuentra entre los principales cultivos alimentarios, siendo su elevado contenido en antioxidantes (AOX) una de sus características más atractivas. El objetivo de este trabajo fue determinar la actividad AOX y el efecto antiinflamatorio de extractos enriquecidos en polifenoles obtenidos de polvos de tejido vegetal (PTV) de cáscara de Ipomoea batatas L. (var Covington).

Se separaron cáscaras y pulpas, se realizó una extracción de polifenoles y cuantificación mediante HPLC-DAD. En la cáscara sin escaldar (SE) se detectaron 511.48 ± 90 y escaldada (E) 301.68 ± 22.91 mg ácido clorogénico/100g PTV. En ambos tratamientos, se detectaron proantocianidinas y ácidos ferúlicos en cantidades no cuantificables. Se evaluó la capacidad antioxidante mediante DPPH (captación de radicales libres) y FRAP (reducción de hierro). Los resultados expresados en mg de ácido ascórbico/100 g de PTV fueron para la cáscara SE, 626.83 ± 0.44 (FRAP) y 981.03 ± 2.35 (DPPH); y para muestras E fueron 145.73 ± 2.39 (FRAP) y 306.20 ± 0.24 (DPPH).

Para evaluar el efecto antiinflamatorio, células Caco-2 diferenciadas (modelo de epitelio intestinal) se pre-incubaron con extracto rico en polifenoles y posteriormente con TNF α (10 ng/mL), luego se determinó la Resistencia Eléctrica Transepitelial (TEER) de la monocapa. El TNF α redujo TEER un $30 \pm 5\%$, mientras que la preincubación con el extracto de cáscaras SE (20ng PVT/mL) logró prevenir este efecto protegiendo la permeabilidad de la monocapa.

En conclusión, el escaldado afecta notablemente la cantidad y capacidad antioxidante; el extracto SE tendría un efecto antiinflamatorio a nivel intestinal. Proponemos que la extracción de polifenoles a partir de cáscaras de batata podría ser una valiosa fuente de bioactivos naturales.

Vesículas extracelulares como determinantes del curso de una infección por fagos

Filizzola Antonella ^{1,2} - Domínguez Rubio Ana Paula ^{1,2} - Piuri Mariana ^{1,2}

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

2 CONICET – Universidad de Buenos Aires. Instituto de Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

Las vesículas extracelulares (EVs) son reconocidas como mediadoras clave en la comunicación intercelular, pero su papel en las interacciones bacteria-fago sigue siendo poco comprendido. En el laboratorio estudiamos la influencia de las EVs producidas por *Lactocaseibacillus casei* BL23 en la infección del fago J-1. Nuestra hipótesis es que la inducción de los profagos PLE2 y PLE3, provocada por la exposición de los cultivos bacterianos al antibiótico Mitomicina C (MITC), modificaría tanto la producción como el contenido de las EVs liberadas por *L. casei* BL23, y que estas EVs podrían modular la susceptibilidad de la población bacteriana a la infección por fagos.

En primer lugar, se exploró la internalización de EVs por parte de *L. casei* BL23. Para ello, se aislaron y marcaron las EVs con CFSE y, tras una incubación con bacterias marcadas con Rodamina B se las observó por microscopía confocal. Por otro lado, se estudió el efecto de las EVs sobre la dinámica de infección por fagos, utilizando EVs derivadas de cultivos inducidos con MITC (EVs-MITC) y de cultivos no tratados. Para ello, se pre-incubaron los cultivos bacterianos con diversas concentraciones de EVs provenientes de ambos tratamientos y se evaluó la supervivencia bacteriana mediante curvas de crecimiento, en presencia o ausencia del fago J-1.

Las EVs control no alteraron de manera significativa el crecimiento bacteriano ni la susceptibilidad al fago J-1; sin embargo, las EVs-MITC sí modificaron la dinámica de la infección. Estos resultados sugieren que las EVs liberadas tras la inducción de los profagos podrían desempeñar un papel modulador en las interacciones entre bacterias y fagos. A futuro, un mayor entendimiento de los mecanismos de comunicación mediada por EVs podría ofrecer nuevas estrategias para el control de fagos, un desafío relevante en las industrias farmacéutica y alimentaria debido a su capacidad para interferir en los procesos biotecnológicos.

Relación Entre Secuencias y Fenotipos: Posiciones Relevantes y Predicción de Fenotipos

¹ Ayelén S Hernandez Berthet ¹ - Ignacio E Sánchez ² - Martín E Noguera ³ - Ernesto A Roman ^{1,2}

¹ Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires;

² Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Buenos Aires, Argentina;

³ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (IQUIFIB), Buenos Aires, Argentina.

Proteínas homólogas desempeñan la misma función en distintas condiciones fisiológicas, lo que sugiere adaptaciones moleculares localizadas en la secuencia. Para identificar estas adaptaciones, desarrollamos un método que relaciona variación de secuencia con variación fenotípica (Hernández Berthet et al. ABB. 2024). A partir de alineamientos calculamos la correlación de Spearman entre la distancia de Hamming por posición y la distancia fenotípica entre pares de secuencias, y definimos una heurística para identificar posiciones relevantes que luego usamos para predecir fenotipos en secuencias de validación.

Probamos tres mejoras del método en 13 familias proteicas. Primero, implementamos una búsqueda de posiciones mediante un algoritmo de Monte Carlo con un criterio de Metropolis-Hastings, acoplado a una regularización de tipo Lasso para prevenir sobreajuste. Este enfoque agrega o remueve posiciones para maximizar la correlación entre la distancia de Hamming y de fenotipo, mejorando tanto la correlación como la capacidad predictiva del método en la mayor parte de las familias estudiadas. Segundo, incorporamos un marco de trabajo para evaluar el rol de la epistasis de segundo orden, teniendo en cuenta que las interacciones entre residuos pueden no ser aditivas, evaluamos todos los posibles pares de posiciones de un alineamiento. Esta implementación permitió mejorar aún más la capacidad predictiva del modelo. Tercero, desarrollamos una optimización de alfabetos por posición, que busca los grupos de aminoácidos que maximizan la correlación de Spearman entre la distancia de Hamming y de fenotipo.

Finalmente, integramos estos avances en una versión actualizada del algoritmo, permitiendo un enfoque computacional general y flexible para determinar características adaptativas en proteínas homólogas.

Inmunidad innata en invertebrados acuáticos. Impacto de contaminantes

Bianca Pittaro - María del Carmen Martínez - Silvina Gazzaniga

Laboratorios QB63/QB66, Dpto. Química Biológica, FCEN UBA

Los invertebrados acuáticos, incluidos los gasterópodos de agua dulce, son sensibles a los contaminantes presentes en los efluentes, como metales pesados y pesticidas agrícolas. Su exposición, individual o combinada, puede desencadenar respuestas inmunes atípicas.

El objetivo del trabajo consistió en evaluar los cambios en la inmunidad innata, como potencial biomarcador del pesticida organofosforado clorpirifos (CPF), el cadmio (Cd) y su mezcla en dos especies de gasterópodos *Biomphalaria glabrata* y *Planorbarius corneus*.

Se seleccionaron caracoles adultos al azar y se colocaron en recipientes de vidrio con 300 ml de agua declorinada y CPF (7,5 µg/L) o Cd (0,1 mg/L) o la mezcla de ambos tóxicos durante 48 hs (ensayo agudo) o 7 días (ensayo crónico). De cada individuo se extrajo hemolinfa, los hemocitos se montaron en un hemocitómetro y mediante microscopía de contraste de fases, se evaluó su adhesión y la protrusión de filopodios de los hemocitos adherentes, clasificándolos en una escala de 0 a 4, luego de 0,5 y 10 min de adherencia.

La exposición aguda a CPF y Cd incrementó la reactividad hemocítica en ambas especies, evidenciada por mayor extensión de filopodios, cambios morfológicos y una adhesión más rápida al sustrato respecto del control. El tratamiento crónico con CPF promovió una marcada adhesión de los hemocitos en ambas especies, mientras que con Cd fue débil y con pequeños agregados celulares. En *B. glabrata*, la mezcla CPF+Cd generó células altamente adherentes y fuerte aglutinación. *P. corneus*, reprodujo el patrón del Cd, pero con aglutinación más pronunciada.

Los resultados son consistentes con una activación celular bajo condiciones de estrés tóxico. Investigaciones adicionales serán necesarias para dilucidar los mecanismos inmunitarios y otras alteraciones funcionales a fin de comprender con mayor precisión las implicancias inmunotoxicológicas de la exposición a estos xenobióticos.

Mayor captación de micelas poliméricas manosiladas por macrófagos humanos en un modelo in vitro de granuloma de tuberculosis latente

Camila B Martinena ¹ - Facundo Ortellado ^{1,3} - Candela Martin ¹ - Ana J Bazan Bouyrie ^{1,3} - Rocío Zuazo ¹ - Agustín D Vitti ¹ - Federico Tritscheler ¹ - Nicolás O Amiano ^{1,3} - Verónica E García ^{1,3} - Marcela Moretton ² - Nancy L Tateosian ^{1,3}

¹ Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (QUIBICEN-CONICET), Universidad de Buenos Aires.

² Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET

³ Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (UBA).

Aproximadamente una cuarta parte de la población mundial alberga infección tuberculosa latente (LTBI). La isoniazida (INH) es el principal fármaco para el tratamiento de LTBI; sin embargo, su uso prolongado puede causar efectos adversos graves. Debido a esto, se necesitan nuevos sistemas de liberación para mejorar la eficacia y la seguridad.

El objetivo de este trabajo es evaluar la captación y la actividad microbicida de micelas poliméricas de Soluplus® cargadas con INH, decoradas con manosa (INH-manPM) o no (INH-PM), en distintas poblaciones de macrófagos dentro de un modelo 3D de granuloma de LTBI. Para ello, se diferenciaron monocitos humanos a macrófagos (M0) y se polarizaron a M1 (IFN γ + Mtb-Ag) o M2 (IL-4 + IL-13). La polarización se confirmó mediante citometría de flujo. Luego, la captación de micelas marcadas con rodamina (Rhod-PM, Rhod-manPM) se evaluó por microscopía confocal. Finalmente, se generó un modelo 3D de granuloma de LTBI infectando PBMCs con Mtb H37Rv (MOI 1:200). La actividad microbicida de INH-PM, INH-0.1%manPM y INH-0.5%manPM se determinó mediante recuento de UFC.

Se observó que tanto los macrófagos M1 como M2 internalizaron Rhod-manPM con mayor eficiencia que Rhod-PM ($p < 0.05$). INH-0.5%manPM redujo el Mtb intracelular en un 34% frente a la INH soluble, a una concentración diez veces menor (0.005 vs. 0.05 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$). Estos resultados indican que las micelas mannosiladas mejoran la captación por macrófagos y la eficacia microbicida, representando una estrategia prometedora de nanotransporte para el tratamiento de LTBI.

Impacto de la producción de Píomelanina en Rizobacterias del género *Pseudomonas* en la resistencia a estrés y la promoción del crecimiento vegetal

Pagano Camila M ¹ - Diaz Appella Mateo ² - Agranatti Carola ² - Ricardi Martiniano M ^{3,4} - Tribelli Paula M ^{1,2,3}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. CABA. Argentina

2 IQUIBICEN-CONICET, CABA, Argentina

3 Departamento de Fisiología, Biología, Molecular y Celular. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. CABA. Argentina

4 IFIBYNE-CONICET. CABA, Argentina

El género *Pseudomonas* se caracteriza por su amplia distribución ambiental, versatilidad metabólica y la capacidad de algunas especies para producir melanina, un pigmento oscuro asociado a resistencia frente a estrés ambiental. Entre estas melaninas se encuentra la piomelanina, derivada del homogentisato (HMG), cuya acumulación suele deberse a mutaciones en el gen *hmgA*. Este pigmento podría otorgar ventajas competitivas a rizobacterias promotoras del crecimiento vegetal (PGPR), al mejorar su supervivencia en la rizósfera, un entorno hostil y competitivo. En este trabajo se analizó el impacto de la producción de piomelanina sobre *P. protegens* Pf-5 y *P. extremaustralis* 14-3b. Se generaron variantes melanogénicas por mutagénesis dirigida (CRISPR-Cas) o transposición, y se evaluaron distintos aspectos fisiológicos y funcionales. El crecimiento en medio líquido no mostró diferencias entre cepas salvajes y pigmentadas. La caracterización espectroscópica de los pigmentos reveló diferencias en la región UV, particularmente en la región 200–400 nm, sugiriendo posibles variaciones estructurales. Las piomelaninas purificadas de ambas especies otorgaron protección frente a la radiación UV-C, siendo más efectiva la de *P. extremaustralis*. Las cepas mutantes productoras de piomelanina conservaron su capacidad de solubilizar fosfato. No se registraron diferencias significativas en la síntesis de AIA entre la cepa wild type y la melanogenica de *P. extremaustralis*. En cuanto a la colonización de raíces, la cepa mutante de *P. extremaustralis* mostró una menor adhesión. En conclusión, la producción de piomelanina otorga resistencia frente a factores de estrés relevantes en la rizósfera, favoreciendo la supervivencia de PGPR. No obstante, observamos posibles efectos contrapuestos sobre funciones como la adhesión a raíces, lo que resalta la necesidad de profundizar en estos aspectos para optimizar su aplicación en bioinoculantes.

La huella ambiental del ADN recombinante

Ignacio Sanchez ¹ - Luciana Couso ² - Camila Salgado ³

1 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Laboratorio de Fisiología de Proteínas, Buenos Aires, Argentina.

2 Cátedra de Genética - Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires

3 Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Fisiología de Proteínas, Buenos Aires, Argentina.

Desde su descubrimiento hace poco más de medio siglo, el ADN recombinante (ADNr) se usó en laboratorios de investigación como una herramienta cotidiana y permitió grandes avances. Al ser el ADN una molécula altamente estable seleccionada evolutivamente y portadora de la información genética, la generación de moléculas de ADNr en el laboratorio trajo aparejadas preocupaciones en torno a los riesgos de su uso. En consecuencia, la comunidad científica acordó una serie de normas de seguridad, sobre la premisa de que el ADNr utilizado en el laboratorio no sea liberado al ambiente. La aparición de herramientas modernas como la metagenómica permite poner a prueba la efectividad de estas normas y el destino ambiental del ADNr a través de la secuenciación de ADN de muestras ambientales. La base de datos MGnify alberga datos metagenómicos que permiten la búsqueda de secuencias de ADN a través de la secuencia aminoacídica que codifican. Se utilizó MGnify para la búsqueda de secuencias de ADNr codificantes para 3 proteínas utilizadas en laboratorios de investigación: GFP, GST y beta lactamasa, con el objetivo de evaluar su presencia en el ambiente. Para analizar la identidad de las secuencias encontradas en MGnify tras la búsqueda se utilizaron las herramientas Expasy y BLAST. Luego, para determinar el origen recombinante o natural se analizó el contexto en el que aparecía la proteína (bioma, geolocalización, dominios, análisis taxonómico de la muestra, secuencias adyacentes) y la información relevante sobre el organismo de origen de la misma. Los resultados muestran la presencia en el ambiente de las proteínas buscadas en múltiples lugares del planeta. Los datos contextuales sugieren que el origen más probable de las secuencias es ADNr y no el organismo de origen de la secuencia. Esto lleva a interpelar la validez de las normas de seguridad adoptadas hasta ahora y a considerar la metagenómica como una herramienta válida para el monitoreo del ADNr en el ambiente.

Efecto conjunto del ácido valproico y ácido retinoico en la inducción de la diferenciación en células de neuroblastoma

Camila Rodriguez - Candela D Pastore - Federico J Garde - Abel L Carcagno

IQUIBICEN-CONICET, FCEyN-UBA, CABA, Argentina

El neuroblastoma (NB) es un tumor sólido infantil con alta capacidad metastásica, y cuya tasa de supervivencia disminuye con la edad. Las células de NB se originan a partir de progenitores de la cresta neural y mantienen un bajo grado de diferenciación. Se ha demostrado que un menor grado de diferenciación celular en los tumores de NB se asocia con un pronóstico clínico desfavorable. El ácido trans-retinoico (ATRA) promueve la diferenciación y reduce la proliferación en NB, aunque su eficacia suele verse limitada por resistencia terapéutica. Se ha reportado que en casos de NB donde ASCL1, un regulador de la diferenciación está sobreexpresado, el tratamiento con ATRA tiene baja eficacia. El ácido valproico (VPA), un inhibidor de histonas deacetilasas con actividad antitumoral, disminuye la expresión de ASCL1, favoreciendo la diferenciación neuronal. El objetivo de este trabajo fue evaluar las consecuencias del tratamiento combinado con ATRA y VPA sobre la diferenciación celular y su relación con la agresividad tumoral en células de NB. Células de NB de la línea SK-N-SH tratadas con ATRA 10 μ M y VPA 2 mM durante 5 días mostraron un mayor grado de diferenciación celular, evidenciada por un alargamiento celular adquiriendo una morfología similar a la de las neuronas. El tratamiento combinado también redujo las capacidades proliferativas y migratorias en ensayos 2D (ensayos de MTT, de pulso de BrdU, de confluencia, clonogénicos), sin afectar la viabilidad celular (ensayo de Trypan blue). Además, se observaron efectos inhibitorios sobre la proliferación en ensayos en 3D, siendo los esferoides tratados con el tratamiento combinado significativamente más pequeños que los esferoides bajo los tratamientos individuales. Estos resultados sugieren que la combinación de ATRA y VPA, tiene potencial como estrategia terapéutica para el NB en casos de resistencia a retinoides.

Regulación de la diferenciación hepáticas de las células madre amnióticas epiteliales humanas a través de la vía de senalización Wnt/ β -catenina

Camila Zárate ^{1,2} - Mabel Bonardi ^{1,2} - Luciano Pérez ^{1,2} - Antonio Pérez-Pérez ³ - Mariana Jaime ⁴ - Cecilia Varone ^{1,2} - Rodrigo Riedel ^{1,2} - Julieta Maymó ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA;

2 IQUIBICEN, CONICET-FCEN, UBA;

3 Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular e Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla, España;

4 Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

El amnios es una valiosa fuente de células madre, en particular de células amnióticas epiteliales humanas (hAECs). Estas células expresan marcadores embrionarios, son pluripotentes, no tumorigénicas y carecen de actividad telomerasa, lo que las posiciona como candidatas ideales para la medicina regenerativa. La insuficiencia hepática es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y las estrategias terapéuticas actuales presentan limitaciones. Recientemente, las hAECs se han destacado como una fuente alternativa de hepatocitos debido a su potencial hepatogénico. La vía Wnt/ β -catenina es una cascada de señalización evolutivamente conservada importante para la renovación de células madre, proliferación y diferenciación celular, incluida la hepatogénesis. El objetivo de este trabajo fue estudiar la participación de la vía Wnt/ β -catenina durante la diferenciación hepática de las hAECs. Las células se aislaron de la placenta humana a término y se las trató con un medio de diferenciación específico. La modulación farmacológica de la vía se realizó utilizando LiCl (un inhibidor de GSK3 β) para estimular la señalización y XAV939 (un inhibidor de β -catenina) para suprimirla. Se evaluaron marcadores hepáticos (albúmina, CYP3A4, CYP7A1), la síntesis de glucógeno y la expresión del microRNA hepático miR-221. La regulación positiva de la vía aumentó significativamente la expresión de albúmina y CYP3A4 y mejoró la síntesis de glucógeno. Además, encontramos que LiCl indujo significativamente un aumento en la expresión del miR-221. Por el contrario, la inhibición con XAV939 disminuyó la expresión de albúmina y CYP7A1 y redujo la síntesis de glucógeno. Asimismo, la inhibición de la vía disminuyó la expresión del miR-221. Estos resultados demuestran que la vía Wnt/ β -catenina juega un papel central en la regulación de la diferenciación hepática de las hAECs y puede representar un enfoque prometedor para optimizar las estrategias basadas en la terapia celular.

Efecto antitumoral del ácido valproico en células de neuroblastoma

Candela Diva Pastore - Camila Rodriguez - Federico Julián Garde - Abel Luis Carcagno

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales IQUIBICEN-CONICET-UBA, Departamento de Química Biológica- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales- Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina.

El neuroblastoma (NB) es uno de los tumores sólidos infantiles más frecuentes representando el 8% de los tumores malignos pediátricos. Sus células se originan a partir de progenitores de la cresta neural y mantienen un bajo grado de diferenciación. Se ha establecido que cuanto menor es el grado de diferenciación celular en estos tumores, peor es el pronóstico clínico. Es por esto que resulta fundamental comprender los mecanismos que regulan la diferenciación del linaje simpatoadrenal del cual derivan las células del NB para establecer nuevas estrategias terapéuticas. El ácido valproico (VPA) es un inhibidor de histona deacetilasas que se utiliza en la clínica para el tratamiento de la epilepsia y desórdenes bipolares. Se ha demostrado que el VPA reduce la capacidad proliferativa y promueve la diferenciación celular en diversos tipos tumorales y que suprime el fenotipo agresivo de algunas líneas celulares de NB. El objetivo de este trabajo fue evaluar las consecuencias del tratamiento con VPA sobre la diferenciación celular y su relación con la agresividad tumoral en células de NB. El tratamiento de la línea SK-N-SH con VPA a una concentración de 2 mM durante 72 horas indujo la diferenciación celular, evidenciada por un alargamiento celular adquiriendo una morfología similar a la de las neuronas. El tratamiento también redujo significativamente las capacidades proliferativas y migratorias en ensayos 2D (confluencia, clonogénicos y transwells), sin afectar la viabilidad celular (MTT y Trypan blue). Los efectos inhibitorios sobre la proliferación también se observaron en ensayos en 3D, siendo los esferoides tratados con VPA significativamente más pequeños que los esferoides control. Además, se optimizó un modelo de implantes de esferoides de NB en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo para evaluar los efectos de VPA in vivo. Estos resultados sugieren que el VPA tiene potencial para ser reposicionado como tratamiento para el NB.

La expresión de SLAMF1 y PD-L1 en neutrófilos de pacientes con tuberculosis activa correlaciona con la severidad de la enfermedad

Candela Martin ^{1,2} - M Paula Morelli¹ - Ana J Bazan Bouyrie ¹ - Camila B Martinena ^{1,2} - Lucía B Donnoli ^{1,2} - Rocío Zuazo ^{1,2} - Agustín D Vitti ^{1,2} - Nicolás O Amiano ² - Nancy L Tateosian ^{1,2} - Federico Blanco ³ - Fabiana Bigi ³ - Rosa Musella ⁴ - Lorena Ciallella ⁴ - Adriana Rodriguez Mieres ⁴ - Rodrigo D Failde ⁴ - Graciela Casado ⁴ - Domingo J Palmero ⁴ - Verónica E García ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina;

3 Instituto de Agrobiotecnología y Biología Molecular, INTA-CONICET, N. Repetto & de los Reseros, Hurlingham (1686), Buenos Aires, Argentina;

4 División Tisioneumonología, Hospital F.J. Muñoz, Buenos Aires, Argentina.

Los neutrófilos son la primera línea de defensa frente a patógenos, empleando mecanismos antimicrobianos como fagocitosis, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y trampas extracelulares. Durante la infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), constituyen la población celular mayoritariamente infectada en los pulmones. Previamente demostramos que la activación de SLAMF1 en neutrófilos estimulados con un lisado de Mtb (Mtb-Ag) aumenta significativamente los niveles de ROS. El objetivo de este trabajo fue dilucidar si la expresión diferencial de las moléculas de superficie SLAMF1 y PD-L1 correlaciona con la capacidad microbicida de los neutrófilos en pacientes con TB con diferentes severidades de la enfermedad. Para esto, se analizó la expresión de SLAMF1 y PD-L1 y la capacidad microbicida de neutrófilos de pacientes con tuberculosis (TB) con diferentes estados inmunológicos. Los pacientes fueron clasificados como altos o bajos respondedores (AR o BR) según su respuesta de células T frente al lisado Mtb-Ag. Además, tras la estimulación con Mtb-Ag, los neutrófilos fueron marcados con anticuerpos anti-SLAMF1 y PD-L1 acoplados a fluorocromos. También se evaluó su capacidad de eliminar Mtb H37Rv mediante un ensayo de unidades formadoras de colonias (CFU). Los pacientes AR mostraron porcentajes significativamente mayores de neutrófilos SLAMF1+ y PD-L1+ en comparación con los BR. ($p < 0,0001$; $p < 0,01$). Aunque ambos grupos presentaron niveles similares de fagocitosis, los neutrófilos de pacientes AR eliminaron a Mtb H37Rv de forma más eficiente ($p < 0,05$). Nuestros resultados sugieren que la modulación de los niveles de SLAMF1 y PD-L1 en neutrófilos de pacientes con TB con respuesta inmune débil contra Mtb podría ser un objetivo prometedor para la terapia dirigida al huésped en la TB.

Regulación de p53 durante el estrés nucleolar por la oncoproteína MAGEB2 revelada mediante análisis transcriptómico

Candela Vidal ¹ - Micaela Escalada ¹ - Melisa Suberbordes ¹ - Maximiliano Silva ¹ - Rocio Toppino ¹ - Philippe Soubeyran ² - Martín Monte ¹

¹ Laboratorio de Oncología Molecular, Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA. Instituto IQUIBICEN, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

² Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), Université and Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

En las últimas dos décadas, la familia MAGE-I se ha posicionado como tumor-drivers. Estos genes suelen expresarse únicamente en tejidos reproductivos, pero su reexpresión aberrante en cáncer puede alterar la homeostasis celular activando programas oncogénicos o suprimiendo mecanismos supresores.

Nuestro grupo caracteriza a miembros de esta familia de proteínas, en particular a MAGEB2. Hemos reportado su función pro-proliferativa y su capacidad para conferir resistencia al estrés nucleolar (NoS). Para profundizar en los mecanismos moleculares que explican este efecto, realizamos un RNA-seq en células HCT116 wild-type (MAGEB2-WT) y knockout (MAGEB2-KO), tratadas con DMSO o con BMH-21, un inhibidor de la ARN polimerasa I que induce NoS. El análisis transcriptómico reveló que, bajo tratamiento con BMH-21, la vía de señalización de p53 se encontraba significativamente modulada por MAGEB2.

Dado que distintos miembros MAGE pueden regular la función de p53, continuamos esta línea de estudio mediante RT-qPCR. Los genes diana de p53 (p21, BAX y PUMA) mostraron menor expresión en células MAGEB2-WT que en MAGEB2-KO bajo estrés nucleolar, sin diferencias en ausencia de estrés, lo que indica un efecto dependiente de NoS.

Para evaluar si MAGEB2 afecta la estabilidad de p53, realizamos ensayos con cicloheximida. En células MAGEB2-WT, los niveles de p53 disminuyeron dentro de las 4 horas, mientras que en MAGEB2-KO permanecieron estables por más de 8 horas, evidenciando que MAGEB2 reduce la estabilidad de p53 bajo estrés.

En conjunto, estos resultados muestran que MAGEB2 reprime la respuesta transcripcional de p53 y disminuye su estabilidad específicamente durante el estrés nucleolar, lo que podría favorecer la adaptación tumoral en microambientes estresantes. Este trabajo aporta nueva evidencia del rol dependiente del contexto de MAGEB2 y respalda su relevancia como regulador oncogénico y potencial blanco terapéutico.

Caracterización biofísicoquímica de los complejos formados entre lactoperoxidasa bovina y polielectrolitos naturales

Candelaria Díaz ^{1,2} - Mariana Bermúdez Moretti ^{1,2} - Nicolás Urtasun ^{1,3} # - Diana E. Wetzler ^{1,2} #

1 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET.

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

3 Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad Nacional del Noroeste de La Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Junín, Buenos Aires, Argentina.

Equally contributed corresponding author

Más de dos mil millones de litros de suero de queso se descartan anualmente en Argentina. Al igual que en otros países de América Latina, no existen estrategias eficientes para la valorización de este subproducto. El suero contiene diversas proteínas, entre ellas la lactoperoxidasa (LPO), una enzima con posibles aplicaciones en las industrias farmacéutica, alimenticia, biotecnológica y veterinaria. Su aislamiento y purificación permitirían obtener un producto de alto valor agregado a partir de un desecho.

Los polielectrolitos (PEs), polímeros cargados de origen sintético o natural, pueden utilizarse para la precipitación de determinadas proteínas del suero mediante la formación de complejos electrostáticos. Al interactuar con la proteína, el PE modifica su carga favoreciendo la formación de agregados. La recuperación de proteínas mediante la formación de estos complejos, representa una alternativa innovadora y ambientalmente sostenible a los métodos tradicionales de recuperación y aislamiento de proteínas.

En este trabajo se propone evaluar el uso de PEs naturales, aprobados para su uso en contacto con alimentos, para precipitar la LPO. Para ello, se aplicó un enfoque biofísicoquímico utilizando LPO pura como proteína modelo. Ambos PEs evaluados, la carragenina y el carboximetil quitosano, formaron agregados con la LPO. Mediante diversas técnicas instrumentales —como absorción UV-visible, dispersión de luz dinámica (DLS) y dicroísmo circular (CD)— se caracterizó estructural y funcionalmente los complejos formados.

El conocimiento obtenido del estudio de estos complejos podría aplicarse en los procesos de recuperación directa de LPO a partir del suero utilizando los PEs naturales.

Efecto de bioelicitores bacterianos como inductores de la actividad antiviral en plantines de *Melia azedarach* L micropropagados in vitro

Carlos A Montalbetti ^{1,2} - María C. Prieto ³ - Laura E. Alché ¹ - Ernestina Galdeano ³ - Erina Petrera ²

1Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-UBA.

2 Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores. Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA.

3 Instituto de Botánica del Nordeste, (CONICET-UNNE), Facultad de Ciencias Agrarias, UNNE.

El 80 % de la población mundial depende de plantas medicinales para su salud primaria (OMS). El cultivo de tejidos vegetales es una alternativa sustentable para evitar su agotamiento. La micropropagación permite obtener plantas genéticamente idénticas y controlar condiciones de cultivo para favorecer compuestos bioactivos, que pueden estimularse con elicitores. Como los extractos de hojas de *Melia azedarach* L. tienen actividad antiviral de amplio espectro, trabajamos con plantines micropropagados in vitro.

Se extrajeron cuatro clones (J1, J2, E y R), todos con actividad antiviral similar a la de hojas, destacándose J1. Para potenciarlo, se cultivó con distintos bioelicitores: filtrados bacterianos al 3% v/v de endófitas (*Pseudomonas* sp. A60, *Bacillus* sp. A101), patógenos (*Streptomyces* sp. M71; *Ralstonia solanacearum* RS), y no patógenos (*Streptomyces* sp. M20), además de medios TBS y YEM. Los extractos se obtuvieron con acetato de etilo y se evaluó citotoxicidad en células Vero (MTT). Los CC50 fueron: 234,9 µg/mL (M71) y >500 µg/mL en el resto.

La actividad antiviral frente a HSV-1 KOS se midió por reducción de rendimiento viral. Las CE50 fueron: 30,69 µg/mL (control), 19,22 (TS), 37,11 (YEM), 6,71 (RS), 10,89 (M71) y 13,15 (M20). Los filtrados no mostraron actividad antiviral por sí solos. El tratamiento con RS, M71 o M20 mejoró la actividad del clon J1, reduciendo CE50 y aumentando la inhibición viral, superando los 4 logs en M71.

La actividad antibacteriana (CIM/CBM) se evaluó contra *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Solo hubo efecto contra *S. aureus*: CIM 0,6 mg/mL (M20) y 0,0625 mg/mL (M71), con CBM 0,5 mg/mL (M71). M20, M71 y J1 no inhibieron por sí solos.

Estos resultados confirman que los bioelicitores aumentan la actividad antiviral en *M. azedarach*.

Desarrollo de un inoculante bacteriano resistente a fungicidas con mayor capacidad de solubilizar fosfatos

Agranatti, Carola ¹ - Ricardi, Martiniano M. ^{2,3} - Tribelli, Paula M. ^{1,4}

1 Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA, Buenos Aires, Argentina,

2 IFIBYNE-CONICET, Buenos Aires, Argentina

3 Dpto. FBMC, FCEN-UBA, Buenos Aires, Argentina,

4 IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

El suelo y las diferentes partes de las plantas albergan una gran diversidad microbiana. El género *Pseudomonas* incluye numerosas especies promotoras del crecimiento vegetal (PGPB por sus siglas en inglés). Estas bacterias pueden ejercer efectos beneficiosos sobre el crecimiento de las plantas mediante la producción de metabolitos secundarios, como sideróforos y análogos de hormonas vegetales, incrementando la disponibilidad de nutrientes, como fósforo y nitrógeno y compitiendo por el nicho ecológico con los fitopatógenos.

Sin embargo, en condiciones de campo, los bioinoculantes están expuestos a diversos factores de estrés que pueden afectar su supervivencia y eficacia. Uno de ellos es la aplicación de agroquímicos que reciben las plantas, como los fungicidas.

En este trabajo analizamos la resistencia de *P. extremaustralis* 14-3b (Pex) y *P. protegens* Pf5 (Pf5) a dos fungicidas comerciales (LANFOR PRO y STINGER) bajo diferentes condiciones de estrés: bajas tensiones de oxígeno, bajas temperaturas (8°C) y presencia de antibióticos típicamente producidos por microorganismos del suelo (penicilina, estreptomicina y espectinomicina). Ambas especies mostraron niveles de crecimiento similares en medio E2 con y sin fungicidas, para ambos formulados comerciales, en todas las condiciones de cultivo evaluadas.

Paralelamente, se implementó un protocolo de adaptación evolutiva en el laboratorio con el objetivo de obtener cepas de Pex con mayor capacidad de solubilizar fosfato inorgánico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) en presencia de fungicidas. Para ello, se diseñó un esquema de rondas secuenciales de cultivo en medio NBRIP suplementado con distintas proporciones de fósforo soluble e insoluble, siendo las últimas rondas suplementadas únicamente con $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Las bacterias desarrolladas en este medio fueron sembradas en medio NBRIP sólido suplementado con $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.

EVALUACIÓN DE EFECTOS CITO Y GENOTÓXICOS EN LOS HEMOCITOS DE *Biomphalaria straminea* EXPUESTOS A UN INSECTICIDA NEUROTÓXICO

Pfander C A ^{1,2} - Amorín I ³ - Paredes M G ^{1,2} - Vojnov A D ^{1,2} - Martini C N ^{1,2} - Kristoff G ^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua Invertebrados Nativos y otros Modelos (EEAINM). Buenos Aires, Argentina.

2 CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

3 Universidad Argentina de la Empresa (UADE), Lima 757, Buenos Aires, Argentina.

Los plaguicidas son compuestos cuyo fin es repeler y/o eliminar plagas, clasificándose según su especie blanco, siendo los insecticidas aquellos utilizados contra insectos. Una problemática relacionada con su uso es que tienen efectos sobre especies no blanco. El carbarilo es un insecticida carbamato cuyo modo de acción se basa en la inhibición de la enzima neuronal acetilcolinesterasa.

El gasterópodo acuático *Biomphalaria straminea* es nativo de Argentina y ha sido establecido como potencial bioindicador de la salud ambiental. Previamente se ha utilizado en nuestro grupo como indicador de toxicidad a otros plaguicidas como metilazinfos, acetamiprid y clorpirifos. Se estudió, además, el efecto sobre la actividad de acetilcolinesterasa luego de la exposición a carbarilo por 2 días, sin observar inhibición.

El objetivo de este trabajo consistió en estudiar en *B. straminea*, la viabilidad y proporción de subpoblaciones de hemocitos (células circulantes de la hemolinfa responsables de la defensa inmune), utilizando Trypan Blue, y efectos genotóxicos, utilizando el Test de Micronúcleos, luego de 2 y 7 días de exposición al carbarilo. En el ensayo de 2 días se emplearon 9 recipientes conteniendo 2-3 caracoles por tratamiento (control de agua, control de solvente, 0,001 y 1 mg/L de carbarilo) y para el de 7 días, 6 recipientes con 5 caracoles por tratamiento (control de agua, control de solvente, 0,001 y 0,01 mg/L).

No se observaron efectos genotóxicos ni disminución de la viabilidad de los hemocitos. Sin embargo, la exposición a 1 mg/L por 2 días causó una disminución en la proporción de granulocitos totales y un aumento de hialinocitos, mostrando efectos agudos a altas concentraciones. Al ser los granulocitos las células mayormente implicadas en la fagocitosis, su disminución podría afectar la defensa innata de estos gasterópodos.

Evaluación del efecto de imiquimod sobre la dinámica lisosomal en células endoteliales asociadas a patologías vasculares pediátricas

Carolina Bigioli^{1,2} - Soledad Porte Alcón² - Silvina Gazzaniga¹

1 Lab. QB63, Dpto. Química Biológica, FCEyN, UBA

2 Lab. QB80, Dpto. Química Biológica, FCEyN, UBA

Los hemangiomas infantiles son el tumor vascular más frecuente en la infancia. Se caracterizan por una angiogénesis no regulada y un comportamiento endotelial aberrante. Si bien la mayoría involuciona espontáneamente luego de un crecimiento rápido en los primeros meses, existe un porcentaje que desarrollan complicaciones graves, tales como pérdida de visión, insuficiencia cardíaca o deterioro neurológico. Actualmente, no existe un enfoque terapéutico inocuo para pacientes pediátricos, por lo que el reposicionamiento de imiquimod (IQ) podría resultar una alternativa de interés. IQ es un agonista de los receptores TLR cuyo uso se encuentra aprobado para el tratamiento de otras patologías cutáneas. Además de su efecto inmunomodulador, la citotoxicidad de IQ sobre células transformadas podría relacionarse con alteraciones lisosomales en patologías vasculares pediátricas. En estudios previos, demostramos que IQ actúa como un disruptor de la homeostasis redox, desencadenando la muerte celular debido al daño oxidativo generado. Nuestra hipótesis es que el estrés oxidativo producido por IQ en células de hemangioma conduce a una permeabilización de la membrana lisosomal, contribuyendo a la muerte celular. El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la dinámica y la permeabilización lisosomal en respuesta al IQ. Resultados preliminares en células H5V de hemangioma murino marcadas con Lysotracker Red DND-99 sugieren que IQ altera la distribución, número y tamaño de las vesículas ácidas. En particular, la exposición a 10 µg/ml IQ por 4 h resultó en una acumulación de lisosomas de gran tamaño en la región perinuclear. Además, se observó difusión de la sonda al citosol, indicando un posible daño a la membrana lisosomal. En concordancia con este resultado, en estas mismas condiciones se detectó una disminución ≈40% en los niveles lisosomales de catepsina D, respecto al control (western blot). Estos estudios serán de utilidad para comprender el efecto citotóxico no canónico de IQ.

Efecto de la exposición a muestras del Lago Lugano sobre biomarcadores de defensas antioxidantes y detoxificación en un teleósteo nativo.

Catalina Forcada Naisberg¹ - Emilia Colombo¹ - Lucía Pach¹ - Gimena Paredes² - Gisela Kristoff² - Renata Menendez Helman¹

¹ Laboratorio de Enzimología, Estrés oxidativo y Metabolismo (LEEM) (Depto Química Biológica, FCEN-UBA; IQUIBICEN - CONICET)

² Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua: Invertebrados Nativos y Otros Modelos (EEAINM) (Depto Química Biológica, FCEN-UBA; IQUIBICEN - CONICET)

Los cuerpos de agua pueden ser reservorio de diferentes contaminantes que potencialmente ocasionan efectos adversos sobre la biota. El uso de biomarcadores resulta una estrategia adecuada para evaluar el impacto temprano de los contaminantes incluso a concentraciones bajas o subletales. A su vez, los lagos urbanos suelen presentar características estructurales y funcionales diferentes del común de los lagos, lo que representa un desafío para su gestión ambiental sostenible. El biomonitoreo del lago Lugano – ubicado en la Reserva Ecológica Lago Lugano, al sur de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires – es esencial debido a su importancia como lugar de recreación y protección de especies nativas.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la exposición a muestras del lago sobre parámetros de defensas antioxidantes y detoxificación en *Cnesterodon decemmaculatus*, un teleósteo nativo ampliamente utilizado en ensayos de toxicidad y estudios de biomonitoreo. Para ello se llevó adelante un muestreo del Lago Lugano y un bioensayo, en condiciones controladas de temperatura y fotoperíodo, de exposición aguda (72 h) y subcrónica (168 h) a muestras de dos sitios del lago (L1 y L3), o a agua control. A tiempo final se evaluó la actividad de catalasa (CAT), glutatión-S-transferasa (GST), los niveles de glutatión (GSH) y proteínas totales en homogenatos de diferentes fracciones corporales. No se observaron efectos significativos sobre CAT, GST, y el contenido de proteínas totales tras las exposiciones aguda y subcrónica. En cambio, los peces expuestos al agua proveniente del sitio L3 durante 72 h mostraron un aumento estadísticamente significativo (más del triple que el control) en los niveles de GSH en la fracción media. Estos resultados aportan información relevante sobre las respuestas bioquímicas de *C. decemmaculatus* y destacan la utilidad de GSH como biomarcador temprano frente a condiciones de contaminación urbana.

Exclusión de la sobreinfección de cultivos celulares por *Trypanosoma cruzi*

Celina M Gonzalez ¹ - Juan Burgos ^{2,3} - Guillermo Di Mario ² - Martín Edreira ^{1,2,4} - Daniel Musikant ^{1,2}

1Departamento de Química Biológica – Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA)

2 IQUIBICEN (UBA- CONICET)

3 Instituto de Biotecnología – (UNSAM- CONICET)

4 Department of Pharmacology and Chemical Biology - University of Pittsburgh

Como parásito intracelular obligado, *T. cruzi* replica en el citoplasma hospedador y explota estrategias de invasión para formar la vacuola parasitófora (PV). Resultados previos muestran un rápido reclutamiento de autofagosomas y LC3 al sitio de entrada, en línea con el rol de vesículas endocíticas/lisosomales y la maquinaria del exocisto en la biogénesis de la PV. Además, demostramos que la activación de la vía AMPc/Epac1/Rap1b/Ral-GDS favorece la invasión; Ral-GDS promueve la autofagia en cardiomiocitos y su efector RalB media el ensamblaje de autofagosomas.

En este contexto, profundizamos la participación de la autofagia en la invasión. Usando células LC3-GFP observamos un aumento de fluorescencia a tiempos cortos de infección con dos cepas de distinto DTU. Sin embargo, a tiempos largos (24-48hs), hubo una marcada inhibición de la autofagia en células infectadas respecto a las no infectadas. Hipotetizamos que, siendo la autofagia una vía de entrada, su inhibición evitaría la sobreinfección.

Para confirmarlo, usamos parásitos transgénicos (Y-GFP y Sylvio-mCherry). En invasión mixta simultánea no hubo diferencias en co-infección. Sin embargo, al incubar primero con Y-GFP y luego desafiar con Sylvio-mCherry, la co-infección disminuyó significativamente respecto a la infección simple. Así, la exclusión a la sobreinfección podría estar mediada por la inhibición de la autofagia. Actualmente evaluamos si FoxO1, factor de transcripción de genes de autofagia, es responsable de esta inhibición.

Inducción de biomarcadores de genotoxicidad en células de pulmón A549 expuestas al principio activo del fungicida mancozeb

Chiara Sofia Bonzon - Mariel Paula Poltronieri - Stefan Zylberstein - Nancy Andrioli - Gabriela Chaufan

Laboratorio de Enzimología, Estrés y Metabolismo, Departamento de Química Biológica (IQUIBICEN-CONICET), FCEyN, UBA. 2Grupo de Investigación en Biología Evolutiva, Departamento de Ecología, Genética y Evolución (IEGEBA-CONICET), FCEyN, UBA.

El mancozeb (MZ) es un fungicida de amplio espectro ampliamente utilizado para el control de enfermedades fúngicas en frutas y hortalizas. La evidencia disponible sobre sus efectos genotóxicos en humanos es limitada. En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos al realizar los ensayos de micronúcleos en células binucleadas (MNCB) y electroforesis en gel de células individuales o Ensayo Cometa (EC) sobre la línea celular de adenocarcinoma humano (A549) expuesta por 24 h a un rango subletal del principio activo MZ. El rango subletal se determinó mediante el ensayo MTT, obteniéndose una CL50 de 44,10 $\mu\text{g/mL}$, a partir de la cual se seleccionaron las concentraciones para el análisis genotóxico. A partir del ensayo MNCB se determinó el Índice de división nuclear (IDN) para las concentraciones 2,5; 5; 7,5; 10; 15 y 20 $\mu\text{g/mL}$ de MZ, obteniendo valores significativamente menores respecto del control en 15 y 20 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0,018$ y $p < 0,001$). Para el EC, las células expuestas a 10, 15 y 20 $\mu\text{g/mL}$ presentaron un incremento significativo del daño en ADN a 20 $\mu\text{g/mL}$ ($p = 0,017$), empleando H_2O_2 como control positivo. Estos resultados sugieren que la exposición a concentraciones mayores a 10 $\mu\text{g/mL}$ de MZ induce la detención y ralentización del ciclo celular, expresada como disminución del biomarcador IDN de citotoxicidad/citostaticidad, posiblemente como resultado del daño genotóxico. Este daño se manifiesta en concentraciones citotóxicas/citostáticas de 20 $\mu\text{g/mL}$, con ensayos no dependientes de la división celular como el EC. En conclusión, el principio activo del fungicida MZ mostró efectos genotóxicos en células humanas A549 con una relación concentración-respuesta que sugiere la existencia de un umbral de efecto. Esto indica que la inducción de los biomarcadores podría estar mediada por mecanismos de acción indirectos, posiblemente involucrando moléculas distintas al ADN, y que finalmente se manifiestan en la ruptura de la cromatina.

Reprogramación inmunometabólica de monocitos maternos: rol del metabolismo de ácidos grasos en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica

Daiana Rios ^{1,2} - Fatima Merech ^{1,2} - Ana Schafir ^{1,2} - Melisa Bentivegna ^{1,3} - Juan Beauquis ^{1,3} - Ignacio E. Rojas Campión ^{1,2} - Melisa Fariz ¹ - Rosanna Ramhorst ^{1,2} - Aldo Squassi ⁴ - Luciana D'Eramo ⁴ - Daniel Paparini ^{1,2} - Soledad Gori ^{1,2} - Vanesa Hauk ^{1,2} - Claudia Pérez Leirós ^{1,2} - Daiana Vota ^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica;

2 Laboratorio de Inmunofarmacología. CONICET, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Buenos Aires, Argentina;

3 Laboratorio de Neurobiología del Envejecimiento. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME), Buenos Aires, Argentina;

4 Facultad de Odontología, Cátedra de Odontología Preventiva y Comunitaria, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.

El mantenimiento de la homeostasis inmunológica en la interfase materno-fetal es crucial para el crecimiento fetal y alteraciones en esta regulación se asocian con complicaciones gestacionales. La reprogramación metabólica de células inmunes es clave para modular sus perfiles funcionales. Previamente demostramos que el embarazo incrementa la dependencia de la glucosa en monocitos maternos asociado a una mayor capacidad eferocítica. En este estudio evaluamos la modulación del metabolismo lipídico en monocitos durante la gestación y su impacto en la adquisición de un fenotipo M2-like en macrófagos. Monocitos de mujeres embarazadas (16–20 sem) fueron analizados por citometría de flujo para determinar la incorporación de ácidos grasos de cadena larga (LCFA), acumulación de gotas lipídicas (LD), la masa y potencial mitocondrial, y su capacidad eferocítica. Macrófagos derivados de monocitos de mujeres no gestantes se estimularon con medio condicionado de trofoblasto (HTR8/SVneo, Tb-CM). La expresión génica, colocalización LD–mitocondria y el fenotipo se evaluaron mediante RT-qPCR, microscopía confocal y citometría, y el ATP intracelular mediante bioluminiscencia. Observamos mayor concentración de lactato en plasma de mujeres gestantes y mayor producción ex vivo en monocitos purificados ($p < 0,05$). Estos monocitos mostraron mayor incorporación de LCFA ($p < 0,05$), y la inhibición de la oxidación de ácidos grasos (FAO) con etomoxir bloqueó el aumento de la eferocitosis inducido por la gestación. En macrófagos, Tb-CM incrementó la expresión de CPT1 ($p < 0,05$) y promovió la colocalización LD–mitocondria (Manders M1/M2, $p < 0,05$). Además, etomoxir redujo el ATP intracelular y bloqueó la inducción de CD209 y CD163 mediada por Tb-CM. Estos resultados indican que los monocitos maternos adquieren un perfil funcional dependiente de glucólisis y FAO, y posicionan al eje trofoblasto–FAO como un punto de control inmunometabólico crítico para la tolerancia inmunológica durante la gestación.

Caracterización de proteínas de *Candidatus liberibacter asiaticus*, patógeno de cítricos, y su aplicación en diagnóstico.

Daniela Militello ^{1,3} - Javier Santos ^{2,3,4} - Lorena Itatì Ibañez ^{1,3}

1 Laboratorio de Ingeniería de Anticuerpos. Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía (INQUIMAE), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Departamento de Fisiología y Biología Molecular y Celular, Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional (iB3), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

La enfermedad de HLB es causada por bacterias del género *Candidatus Liberibacter* spp. (CaLib). Representa una seria amenaza para la citricultura mundial, ya que provoca un rápido decaimiento y acorta la vida útil de las plantas infectadas. Se ha detectado en la mayoría de los países productores de cítricos, y su dispersión constituye un grave problema para los productores argentinos. No existen tratamientos efectivos ni variedades resistentes, y las plantas infectadas pueden permanecer asintomáticas durante largos períodos, dificultando su detección. Las técnicas diagnósticas actuales son la inspección visual, que no permite un diagnóstico certero, y la detección por PCR, que requiere personal especializado y equipamiento costoso. Por ello, el desarrollo de métodos inmunológicos simples y de bajo costo representaría un avance importante. Los nanoanticuerpos (NAcs) son fragmentos de anticuerpo de dominio único obtenidos de camélidos, son pequeños, estables, económicos de producir en *E. coli* y capaces de reconocer diferentes antígenos con gran afinidad.

Los objetivos de este trabajo son caracterizar proteínas de CaLib mediante técnicas biofísicas y seleccionar NAcs específicos para su detección. Los NAcs serán utilizados para desarrollar kits diagnósticos y herramientas útiles para estudiar la bacteria y la enfermedad.

Expresamos e inmunizamos tres proteínas de CaLib, LotP (factor de transcripción), CLIBASIA_05315 (inhibidor de cisteín-proteasas) y SC2_gp095 (peroxidasa). Generamos dos bibliotecas de NAcs a partir de las cuales se seleccionaron NAcs específicos para dichas proteínas. Las secuencias codificantes de estos NAcs fueron clonadas en vectores que permiten su modificación acoplándolos a la proteína fosfatasa alcalina y para generar NAcs bivalentes. Los NAcs modificados serán utilizados para el desarrollo de los mencionados sistemas de estudio y diagnóstico del patógeno.

Del antiparasitario al antiviral: reposicionamiento del benznidazol mediante nanoformulación con albúmina sérica bovina

Ledezma DM ¹ - Bedogni G ² - Salomón CJ ² - Sepúlveda CS ^{1,3} - Castañeda Cataña MA ^{2,4}

1 Laboratorio de Estrategias Antivirales, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

2 Instituto de Química Rosario (IQUIR-CONICET), Rosario.

3 Área Técnica Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario.

4 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN UBA-CONICET), Buenos Aires.

El desarrollo de nuevos fármacos es un proceso largo y complejo, por lo que el reposicionamiento de compuestos permite aprovechar información previa de seguridad. En este trabajo se evaluó el benznidazol (BNZ), antiparasitario usado contra la enfermedad de Chagas, como posible antiviral. Su uso clínico está limitado por su baja solubilidad y escasa biodisponibilidad oral, lo que reduce su eficacia.

Se analizó primero su citotoxicidad en células Vero, obteniéndose una CC₅₀ >100 µg/mL. Luego se evaluó su actividad antiviral frente a distintos virus y se seleccionaron como modelo HSV-1 cepa F y VSV. El BNZ mostró CE₅₀ de 28 y 17 µg/mL para HSV-1 y VSV, respectivamente.

Para superar sus limitaciones fisicoquímicas se desarrollaron nanopartículas de albúmina sérica bovina, un sistema biocompatible y biodegradable con alta afinidad por compuestos hidrofóbicos. Mediante desolvatación se obtuvieron nanopartículas cargadas con BNZ con una eficiencia de encapsulación del 90,75%. El análisis fisicoquímico mostró un diámetro hidrodinámico de 131 ± 4,4 nm, un índice de polidispersión de 0,227 ± 0,1 y un potencial zeta de -31,4 ± 0,5 mV, indicando una formulación homogénea y estable.

Los ensayos preliminares de citotoxicidad en células Vero y A549 no evidenciaron efectos adversos en el rango evaluado (CC₅₀ >100 µg/mL), sugiriendo un perfil de seguridad favorable. Las nanopartículas sin BNZ tampoco mostraron citotoxicidad.

En conclusión, el reposicionamiento del BNZ como antiviral surge como una alternativa prometedora. La nanoformulación desarrollada mejora su solubilidad, biodisponibilidad y demuestra cómo la nanotecnología puede potenciar el reposicionamiento de fármacos.

Caracterización de aislamientos de *C. albicans* y *C. glabrata* de pacientes pediátricos con FQ e interacción con *P. aeruginosa* y *S. aureus*

Delfina L Failla ¹ - Pablo Martín Cassanelli ² - Rosana Pereda ² - Paula M Tribelli ^{1,3} - M Constanza Pautasso ^{1,3}

1 Departamento de Química Biológica- FCEN UBA;

2 Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde";

3 IQUIBICEN-CONICET

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por la acumulación de un mucus denso en las vías respiratorias, que favorece el desarrollo de infecciones e inflamación crónica. Recientemente se observó un aumento en la prevalencia de especies fúngicas como *Candida albicans* (CA) y *Candida glabrata* (CG) en el contexto de la FQ. Estas suelen coexistir con bacterias prevalentes como *Pseudomonas aeruginosa* (PA) y *Staphylococcus aureus* (SA) en infecciones polimicrobianas. En este trabajo se caracterizaron 11 aislamientos de CA y 2 de CG provenientes de pacientes pediátricos con FQ, bajo la hipótesis de que su interacción con PA y/o SA afecta su virulencia. Ambas levaduras presentaron actividad hemolítica, producción de fosfolipasas y proteasas extracelulares y formación de biofilms, en algunos casos, en niveles significativamente distintos a los de las cepas de referencia. Además, todos los aislamientos de CA formaron hifas. Los resultados sugieren que el coaislamiento con SA disminuiría la producción de fosfolipasas, la actividad hemolítica y la formación de biofilms de CA, mientras que el coaislamiento con PA reduciría su capacidad de formar biofilms. En cuanto a la interacción con cepas bacterianas de referencia, ensayos de competencia en medio sólido con SA, no demostraron inhibición del crecimiento de CA ni de CG. En la interacción CA-PA se sabe que el metabolismo fermentativo de CA está involucrado en la síntesis de un pigmento rojo, letal para la levadura. En cambio, en las competencias CG-PA, se observó un halo de inhibición del crecimiento. Este mecanismo se estudió empleando distintas mutantes de PA y *Saccharomyces cerevisiae* (cercana filogenéticamente a CG). Los resultados indicarían que, al igual que en CA-PA, la fermentación alcohólica de CG cumpliría un rol en dicha interacción.

RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA DEBIDA A UN AMBIENTE PROINFLAMATORIO EN LA REGULACIÓN DE LA BIODISPONIBILIDAD DEL HIERRO POR HEPCIDINA.

CARABAJAL Edgardo Stephano - CHAMORRO María Eugenia - GÓMEZ Ailén Macarena - VITTORI Daniela Cecilia - MALTANERI Romina Eugenia

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. CONICET - Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Buenos Aires, Argentina.

La anemia asociada con patologías inflamatorias crónicas está vinculada a la inducción de hepcidina (Hep) por interleuquina 6 (IL-6), lo que limita la disponibilidad de hierro (Fe). Aunque el tratamiento con Fe y eritropoyetina (Epo) suele corregir la anemia, aproximadamente un tercio de los pacientes presenta resistencia terapéutica.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la regulación del ARNm de Hep en respuesta a IL-6 y generar un modelo inflamatorio en la línea celular de hepatocitos HepG2 para estudiar un posible mecanismo de resistencia a Epo que involucre a su receptor, EpoR.

Para ello, se realizó una curva de concentración-respuesta de IL-6 (24 h) en células HepG2. La inducción de Hep alcanzó su máximo a 20 ng/mL (RT-qPCR; u.a.: C=1; 10 ng/mL=0,5±0,3; *20 ng/mL=3,9±1,3; 50 ng/mL=1,2±0,6; Kruskal-Wallis-Dunn, *p<0,05 vs C, n=5), acompañada por un aumento del Fe(III) intracelular (ensayo colorimétrico; u.a.: C=1; *IL-6=3,9±1,3; Mann-Whitney, *p<0,05, n=3) y sin cambios morfológicos.

La Epo (20 U/mL, 6 h) no logró disminuir la expresión de Hep en células HepG2 preincubadas con IL-6 (20 ng/mL, 24 h), en comparación con Epo sola (RT-qPCR; u.a.: C=1; *Epo=0,6±0,2; *IL-6=3,6±1,3; IL-6+Epo=3,4±2,2; Kruskal-Wallis-Dunn, *p<0,05 vs C, n=4), lo que sugiere resistencia.

Se midió la expresión del ARNm de EpoR bajo las mismas condiciones. La mayor inducción se observó con IL-6, aunque la coincubación con Epo la disminuyó (RT-qPCR; u.a.: C=1; Epo=1,5±0,4; *IL-6=4,2±1,1; IL-6+Epo=1,5±0,4; Kruskal-Wallis-Dunn, *p<0,05 vs C, n=3).

Estos resultados muestran que la Epo no pudo contrarrestar la inducción proinflamatoria de Hep desencadenada por IL-6. La modulación de EpoR bajo estas condiciones sugiere un mecanismo que podría contribuir a la resistencia al tratamiento en pacientes con anemia inflamatoria.

Aminoestronas con potencial actividad antiviral contra virus chikungunya

Ednner E Victoria-Blanco ^{1,2,3} - Cecilia I Attorelli ⁴ - Brenda Salome Konigheim ⁵ - Javier A Ramírez ⁴ - Cybele Carina García ², - Andrea Alejandra Barquero ¹

1 Laboratorio de Virología: Agentes Antivirales y Citoprotectores. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

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

3 Secretaria Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENACYT). Panamá, Panamá

4 Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a Química Orgánica (UMYMFOR). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

5 Instituto De Virología, Facultad De Ciencias Médicas, Universidad Nacional De Córdoba, Córdoba, Argentina.

En los últimos años se ha prestado una creciente atención a desarrollar antivirales que actúen sobre factores de la maquinaria celular esenciales para la multiplicación de diferentes virus, obteniendo fármacos de amplio espectro y que sean potencialmente independientes de las mutaciones virales. La búsqueda no solo se focaliza en descubrir compuestos que interfieran con el ciclo de replicación viral, sino también en identificar moléculas bioactivas que modulen las señales celulares implicadas en la inmunopatogénesis viral. Estos compuestos podrían tener efectos más amplios, tanto antivirales como inmunomoduladores. El objetivo de este trabajo fue evaluar la citotoxicidad y actividad inhibitoria de las aminoestronas US2NE102 (102) y US2NE159 (159), en la infección in-vitro con virus chikungunya (CHKV). Metodológicamente, se realizaron ensayos de citotoxicidad (MTT) e inhibición del rendimiento viral (Cuantificación por ensayo de placas) en líneas celulares Vero infectadas con CHKV, utilizando dos aminoestronas sintetizadas mediante reacción Ugi-Smiles. El compuesto 102 mostró una CE50 de 1,41 μM contra CHKV y una CC50 $>200 \mu\text{M}$ en células Vero, resultando en un índice de selectividad >142 . Similarmente, el compuesto 159 exhibió una CE50 de 1,12 μM y un índice de selectividad >179 . Los resultados preliminares mostraron que los compuestos 102 y 159 inhiben significativamente la replicación de CHKV, con reducciones de hasta 3 logaritmos en el título viral en la concentración de 12,5 μM y mantenimiento de la integridad de la monocapa celular. Los compuestos 102 y 159 exhibieron baja citotoxicidad y alta eficacia antiviral. Se concluye que, aunque los datos son iniciales, estos compuestos representan una base sólida para futuros estudios de mecanismo de acción y evaluación en otros modelos virales.

Elucidando el rol del dominio GAFB en la quinasa DosS de *Mycobacterium tuberculosis*: un enfoque estructural y enzimático

Edardo Jelic - Vera Ricchezza - Candelaria Díaz - Micol Maceri - Milagros Krujoski - Diana E. Wetzler

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. - Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET.

Los sistemas de dos componentes (TCS, por sus siglas en inglés) constituyen un mecanismo de transducción de señales ampliamente utilizado en bacterias. En su forma más simple, un TCS está compuesto por un sensor histidin-quinasa (SHK) que detecta estímulos ambientales o intracelulares específicos y un regulador de respuesta (RR) que se une al ADN para desencadenar una respuesta celular. Los SHK son típicamente proteínas homodiméricas con un dominio sensor N-terminal y un núcleo quinasa C-terminal (KC) más conservado. Varios motivos estructurales, como los dominios HAMP, GAF o PAS, combinaciones de estos o motivos helicoidales más pequeños como la hélice J α , pueden conectar estas dos regiones de la proteína.

DosS/DosR es un TCS presente en *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la transición de la bacteria a un estado no replicativo que le confiere resistencia a la mayoría de los agentes antimicobacterianos y permite que la enfermedad entre en latencia. El SHK DosS es una hemo-proteína que se activa en condiciones de hipoxia por autofosforilación, y luego transfiere el grupo fosfato a DosR, que a finalmente induce la expresión del regulón dosR de 48 genes asociado a este estado de latencia.

DosS consta de cuatro dominios: un dominio sensor GAF que se une al hemo (GAFA), otro dominio GAF de función desconocida (GAFB), un dominio de dimerización que contiene la histidina fosforilable (DHP) y un dominio catalítico de unión al ATP (ABD); los dos últimos constituyen el KC. Dado que se desconoce la función exacta del dominio GAFB, diseñamos, clonamos, purificamos y caracterizamos diversas construcciones de DosS, incluidas proteínas de fusión fluorescentes que contienen el par FRET muGFP/mCherry. Anteriormente hemos demostrado que GAFB no influye en la dimerización del KC. Aquí nos centramos en el efecto del dominio GAFB sobre las actividades enzimáticas de DosS y su posible rol en la oligomerización del sensor, la estabilidad o la unión de ligandos específicos.

MONITOREO DE AGUA SUPERFICIAL Y SEDIMENTOS DEL RÍO NEGRO (PROVINCIA DE CHACO)

Colombo Emilia ¹ - Cantera Cecilia G ² - Minaberry Yanina S ³ - Bernal Rey Daissy L ⁴ - Menéndez Helman Renata J ¹

1 Laboratorio de Enzimología, Estrés oxidativo y Metabolismo, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN, UBA-CONICET) & Dpto. Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEN, UBA).

2 Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

3 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEN, UBA) & Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA, CONICET).

4 Subsecretaría de Ambiente de la Nación, proyecto PNUD ARG20G27.

El estado de los ecosistemas y la salud humana están indiscutiblemente entrelazados. El enfoque “Una sola salud” de la OMS insta a que el bienestar de los animales y de los ecosistemas se consideren como factores determinantes de las problemáticas de salud públicas. Cada nación tiene la responsabilidad de velar por el bienestar de su pueblo. Por lo tanto, también es responsable de preservar sus ambientes. Preservar implica, en primer lugar, conocer aquello que se quiere proteger. Los monitoreos ambientales son el primer paso en los programas de cuidado ambiental. En este escenario, llevamos adelante un muestreo de agua superficial y sedimentos del río Negro (provincia de Chaco) en el marco del Proyecto PNUD ARG 20/G27 “Gestión ambientalmente racional de contaminantes orgánicos persistentes, mercurio y otras sustancias peligrosas en Argentina”. Este río presenta una extensión de 412 km aproximadamente, desde sus nacientes cerca del Impenetrable chaqueño hasta su desembocadura en zona de humedales (Sitio Ramsar N° 1366). De acuerdo con estudios previos, las nacientes del río Negro se encuentran en una de las regiones con mayores niveles de As en agua subterránea, y en su recorrido en dirección NO al SE atraviesa un gradiente de zonas con distintas actividades antrópicas: áreas de cultivos, curtiembres y taninerías. Al mismo tiempo, sus aguas son utilizadas para distintos fines: riego, consumo por ganado mayor y menor, hasta como fuente de agua para potabilización. Se realizó un muestreo de agua superficial y sedimentos en 5 sitios del río Negro a fines del verano, en 2025, luego de la época de fumigaciones. El estudio incluyó el análisis de parámetros fisicoquímicos generales, perfil de plaguicidas, metales, arsénico, entre otros. Es importante destacar que son muy escasos los estudios en relación a los niveles de contaminantes en agua superficial del río Negro.

Dark energy, physical and evolutionary frustration in ankyrin repeat proteins

Federico Caamaño, Diego Ferreiro

Protein Physiology Lab, Departamento de Química Biológica, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (QUIBICEN-CONICET), Buenos Aires, Argentina

Evolution shapes protein sequences by preserving mutations that maintain function, thereby creating evolutionary constraints. These constraints manifest as position-specific amino acid frequencies and correlations between contacting residues. Direct-Coupling Analysis (DCA) uses multiple sequence alignments to derive an evolutionary force field (comprising local fields and pairwise couplings) that assigns an effective energy to sequences.

According to energy landscape theory, proteins must minimize energetic frustration to fold efficiently. Nativefrustration correlates with function and can be measured experimentally or via force fields such as AWSEM. Similarly, evolutionary frustration can be computed using DCA derived energies.

We introduce “Dark Energy” as the difference between the mutational perturbations in the folding and evolutionary energy landscapes. This metric helps localize and quantify evolutionary constraints.

We analyzed 300 ankyrin repeat proteins, computing physical frustration, evolutionary frustration, and Dark Energy to map evolutionary constraints in this family, comparing the established local frustration method with the novel Dark Energy approach.

Comprendiendo el neuroblastoma a través de la integración de datos de transcriptómica de célula única

Federico J Garde ¹ - Daniela J Di Bella ² - Abel L Carcagno ¹

¹ Laboratorio de Diferenciación Celular y Cáncer, ETI1, IQUIBICEN-CONICET, DQB-FCEyN-UBA, CABA, Argentina.

² Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, Boston, USA.

El neuroblastoma (NB) es el tumor extracraneal infantil más frecuente y surge de la médula adrenal. El NB es un tumor derivado de células de la cresta neural y suele considerarse una enfermedad asociada a una diferenciación celular incompleta.

La generación de mapas de referencia de tumores primarios de NB, junto con el análisis mediante transcriptómica de célula única de células de la médula adrenal embrionaria, constituye una herramienta fundamental para descifrar la heterogeneidad y el origen de estos tumores.

Nuestros objetivos fueron generar y analizar un atlas de tumores de NB mediante la integración de datos públicos de transcriptómica de célula única y utilizar este atlas para evaluar a ASCL1 como un posible blanco terapéutico para NB, como complemento de nuestros resultados in vitro que muestran que el silenciamiento de ASCL1 en NB induce diferenciación celular y reduce la agresividad tumoral.

Integramos los datos mediante el método Seurat-CCA y el atlas resultante fue filtrado para conservar las células tumorales. La reducción de dimensionalidad se realizó sobre el atlas y los clústeres se calcularon mediante Uniform Manifold Approximation and Projection (UMAP). Al examinar la expresión de firmas génicas específicas de los tipos celulares de la médula adrenal fetal humana y al alinear nuestro atlas con datos de scRNAseq del mismo órgano utilizando Seurat TransferID, encontramos que las células de NB comparten un origen común: los simpatoblastos de la médula adrenal y que su heterogeneidad puede explicarse por su grado de diferenciación celular y el ciclo celular asociado. Esto fue respaldado por los procesos y vías diferencialmente enriquecidos, así como por el análisis de trayectorias realizado combinando CytoTrace con Monocle3.

Finalmente, encontramos que ASCL1 se expresa predominantemente en células menos diferenciadas, y que se co-expresa con genes vinculados al compromiso neuronal, la migración celular y la proliferación.

Ligandos de receptores tipo Toll con actividad antiviral frente a la infección de adenovirus in vitro

Maria Sol Ferrari Poquet ¹ - Josefina Vicente ^{1,2} - Freddy Armando Peñaranda Figueredo ^{1,2} - Andrea Alejandra Barquero ^{1,2} - Carlos Alberto Bueno ^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Virología, Buenos Aires, Argentina;

2 CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

Las infecciones por adenovirus son una causa importante de morbilidad y mortalidad y pueden derivar en bronquiolitis o neumonía. Además, AdV representa la mayoría de los casos de conjuntivitis. A pesar de esto, no existen antivirales ni vacunas específicas contra estos. Los agonistas de los Receptores tipo Toll (TLR), capaces de activar la respuesta inmune innata, han sido propuestos como posibles agentes antivirales. Estudios previos de nuestro laboratorio demostraron que el imiquimod (IMQ), agonista de TLR7, presenta actividad antiviral frente al virus sincicial respiratorio (RSV) y frente a coronavirus in vitro.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antiviral de ligandos de TLR frente al AdV en células relevantes para las patologías inducidas por el virus. La citotoxicidad se analizó mediante MTT en células A549 (epiteliales pulmonares humanas) y NHC (epiteliales de conjuntiva humana) usando concentraciones entre 1 y 200 µg/ml. La actividad antiviral se determinó mediante un ensayo de inhibición del rendimiento viral y la expresión de E1A y Hexón se evaluó por Inmunofluorescencia Indirecta.

Las células infectadas con AdV se trataron con Pam2CSK4 (TLR2/6), poly(I:C) (TLR3), LPS (TLR4), IMQ (TLR7), resiquimod (TLR7/8) y CpG ODN (TLR9). Solo IMQ redujo significativamente y de manera dependiente de la concentración los títulos virales a las 24 y 48 h post infección, sin mostrar toxicidad en ninguna de las concentraciones evaluadas. Además, disminuyó la expresión de E1A y Hexón en células infectadas.

IMQ no mostró actividad virucida y los ensayos de pretratamiento, adsorción e internalización indicaron que solo actúa cuando se administra post infección. Los estudios de tiempo de adición y remoción demostraron que IMQ inhibe la formación de partículas infecciosas incluso al añadirse hasta 12 h p.i., y que su efecto se mantiene aun al retirarlo desde las 20 h p.i. En conjunto, IMQ inhibe etapas tardías del ciclo viral sin causar citotoxicidad.

STUDY OF THE ANTITUMOR MECHANISM OF IMIQUIMOD IN HEMANGIOMA CELLS

Fiana Picco - María del Carmen Martínez - Silvina Gazzaniga

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

The topical use of Imiquimod (IQ) is approved for treating some skin pathologies due to its antiviral and antitumor activity. IQ has shown benefits in treating infantile hemangiomas, being a potential alternative to beta blockers, which are associated with concerning side effects in infants. It works by stimulating the immune system but also directly inducing tumor cell death, independently of the immune action. We demonstrated that IQ selectively induces apoptosis in transformed cells compared to normal cells and, at sublethal concentrations, impairs some stages of the angiogenic process in hemangioma cells (HC). Additionally, IQ rapidly disrupts the redox balance in transformed cells, increasing reactive oxygen species (ROS) and significantly impacting enzymatic antioxidant defenses. To further understand the direct IQ-induced cytotoxicity in HC, we evaluated nitrosative stress resulting from intracellular drug accumulation in H5V cells treated with IQ (0-10 $\mu\text{g/mL}$) for 24 h. Reactive nitrogen species (RNS) were detected using the Griess method. A significant increase was observed in RNS/cell ratio at 10 $\mu\text{g/mL}$ IQ ($p < 0.05$). Considering that RNS and ROS can lead to mitochondrial dysfunction, we evaluated the fluorescent MitoTracker CMXRos tracer in H5V cells treated with IQ (10 $\mu\text{g/mL}$) for 24 h. A decreased fluorescence and perinuclear mitochondrial concentration were noted. The ultrastructural analyses of mitochondria in H5V cells treated with IQ (10 $\mu\text{g/mL}$) for 4 h using transmission electron microscopy revealed changes in cristae morphology, mitochondrial size, clustering, and perinuclear localization. In summary, these findings support the direct cytotoxic effect of IQ on transformed HC and its potential use as an adjuvant for therapies for transformed/tumor cell pathologies of the skin.

La dieta baja en proteínas induce cambios sexo y región específicos en la expresión astrocitaria de GFAP en el hipocampo de la descendencia murina

Brunetti Fiorella ¹ -Salvochea Micaela ¹ - Georgieff Erika ^{1,2} - Cánepa Eduardo ^{1,2} - Chertoff Mariela ^{1,2}

1 Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas, Departamento de Química Biológica Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET- Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

La malnutrición proteica materna produce efectos persistentes que afectan negativamente el desarrollo cerebral y el comportamiento de la descendencia, aumentando el riesgo de ansiedad y depresión y alterando la respuesta al estrés. Si bien se ha descrito que la malnutrición incrementa el riesgo de una respuesta inmune desregulada que favorece la neuroinflamación, el rol de los astrocitos en el marco de las adversidades tempranas aún se conoce poco. Los astrocitos desempeñan funciones esenciales para la homeostasis cerebral y poseen una notable capacidad para detectar e integrar señales del entorno. Con el fin de comprender su participación en un modelo de malnutrición proteica perinatal, evaluamos si los astrocitos contribuyen en la respuesta a experiencias adversas en etapas tempranas de la vida.

En este estudio analizamos el área GFAP+ en el hipocampo de crías machos y hembras de ratón expuestas durante la gestación y la lactancia a una dieta materna baja en proteínas (8% caseína, LP) o a una dieta con contenido proteico normal (20% caseína, NP). Se realizaron inmunohistoquímicas (IHC) contra GFAP en cortes de tejido free-floating y se cuantificaron la intensidad y el porcentaje de área GFAP+ en el hilus y en la capa molecular del hipocampo. Las crías hembras del grupo LP mostraron una reducción significativa del área ocupada por astrocitos en ambas regiones en comparación con las del grupo NP a P21. No se observaron diferencias significativas en la intensidad de GFAP en hembras, ni en la intensidad o el área GFAP+ en machos a P21 en ninguna de las regiones analizadas. Estos resultados aportan evidencia sobre el impacto de la malnutrición en la biología astrocitaria y destacan la naturaleza dependiente del sexo y de la región en la respuesta cerebral al estrés.

Modulando la dinamica de plegado de proteínas repetitivas

Franco Michelis ¹ - Federico Caamaño ¹ -Ezequiel Galpern ¹ -Julian Maxwell ¹ -Ernesto Roman ^{2,3} - Diego Ferreiro ¹

¹ Laboratorio de Fisiología de Proteínas, Departamento de Química Biológica, Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET), Buenos Aires, Argentina;

² Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires; ³ Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-UBA, Buenos Aires, Argentina

Las proteínas repetitivas constituyen aproximadamente el 20% de las secuencias polipeptídicas codificadas en los genomas eucariotas. Se caracterizan por motivos de aminoácidos homólogos dispuestos en tándem que típicamente se pliegan en estructuras alargadas estabilizadas por interacciones intra e inter-repetición. Debido a la alta similitud entre sus estructuras primaria y terciaria, las proteínas repetitivas proporcionan un modelo excepcional para investigar cuantitativamente las relaciones entre la secuencia, la estructura y los paisajes energéticos que gobiernan las transiciones conformacionales.

Los avances en el modelado computacional permiten predecir las transiciones de plegamiento para miles de proteínas repetitivas y respaldan el diseño racional de arreglos de repeticiones con estabilidad y cooperatividad ajustadas. Basándose en la teoría del paisaje energético, se desarrolló un marco evolutivo para definir una secuencia consenso de repetición de anquirina. Usando esta estrategia, se diseñaron 12 proteínas con repeticiones de anquirina: seis que comprenden siete repeticiones y seis que comprenden cinco repeticiones más dos extremos estabilizadores (caps).

En este trabajo discutiremos una exploración experimental inicial de las proteínas de anquirina sintéticas y las variantes de tipo salvaje (wild type) que sirven como controles de expresión y purificación, las cuales fueron expresadas de forma recombinante. 10 de las 12 proteínas se expresaron exitosamente. Entre ellas, las secuencias de 5 repeticiones se expresaron de forma soluble, mientras que las secuencias de 7 repeticiones se encontraron en cuerpos de inclusión. Las variantes producidas serán purificadas y se caracterizarán sus propiedades biofísicas y de plegado. Los datos experimentales se compararán cuantitativamente con las predicciones computacionales.

CARACTERIZACIÓN DE LOS PROTEOMAS ESPECÍFICOS ASOCIADOS A LAS ISOFORMAS CATALÍTICAS DE LA PKA EN CÉLULAS QUIESCENTES DE *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Godoy Alan - Valacco Pía - Fernandez Germán - Moreno Silvia - Ortolá-Martínez María Clara - Galello Fiorella - Rossi Silvia - Portela Paula

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, IQIBICEN, CONICET

Ante la falta de nutrientes, las células de *Saccharomyces cerevisiae* pausan el ciclo celular y entran en un estado quiescente reversible que les permite sobrevivir y reanudar el crecimiento cuando los nutrientes vuelven a estar disponibles. La proteína quinasa A (PKA) señala la disponibilidad de nutrientes y, de esta manera, regula tanto el establecimiento de la quiescencia y el crecimiento. Durante la quiescencia, Tpk1 y Bcy1 presentan localización núcleo-citoplasmática difusa, mientras que Tpk2 y Tpk3 se acumulan en focos citoplasmáticos que colocalizan parcialmente con cuerpos de procesamiento del RNA (PBs) y gránulos de estrés (SGs). En este trabajo, identificamos los proteomas asociados a Tpk1, Tpk2 y Tpk3 en levaduras quiescentes empleando nanoLC-MS/MS label-free quantification. Hemos identificado 99 proteínas asociadas a Tpk1, 82 a Tpk2 y 25 a Tpk3. Para investigar las funciones biológicas de las proteínas identificadas se analizaron posibles sobre-representaciones de términos de Ontología Génica (GO). Estos análisis revelaron enriquecimientos significativos en procesos biológicos y componentes celulares específicos para cada isoforma catalítica. Los términos GO enriquecidos fueron: para Tpk1, complejos TOR, Seh1 y snoRNPs; para Tpk2, glucólisis, ciclo TCA, sintetasa de tRNA y complejo 48S; para Tpk3, proteasoma, ribosoma, complejo 43S y SGs. Además, hemos encontrado pocas proteínas en común al comparar las proteínas identificadas en nuestro estudio con los proteomas asociados a complejos ribonucleoproteicos inducidos por varios tipos de estrés (hambre de glucosa, térmico y oxidativo) y los proteomas asociados a Bcy1. Se halló que 12–25% del proteoma identificado presentaba motivos PKA RRxS/T o RKxS/T. Nuestros hallazgos sugieren que la localización de cada isoforma de Tpk en células quiescentes está determinada por una red de interacciones proteicas distinta, un mecanismo que podría contribuir a la especificidad de cada subunidad catalítica de PKA.

La adenilil ciclase 9 de la célula hospedadora regula de manera isoforma-específica la invasión de *T. cruzi* dependiente de AMPc

Guillermo Di Mario ¹ - Alejandro Pizzoni ² - Daniel Altschuler ² - Martin Edreira ¹

¹ Universidad de Buenos Aires;

² University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Recientemente demostramos que la infección in vitro de *Trypanosoma cruzi* induce un aumento en los niveles de AMPc en la célula hospedadora, lo que activa la vía Epac-Rap1b y promueve la invasión del parásito. En este trabajo, se realizaron transfecciones transientes en células HeLa con distintas isoformas de adenilil ciclase (AC), seguidas de la infección con tripomastigotes de la cepa Y (DTU II). Se comprobó que la sobreexpresión de la isoforma 9 de la adenilil ciclase (AC9) incrementa significativamente el porcentaje de infección respecto del control, mientras que otras isoformas no mostraron efectos detectables. Estas observaciones fueron validadas mediante ensayos de invasión en células con expresión reducida de AC9 por silenciamiento con shARN específico. Adicionalmente, predicciones estructurales obtenidas con AlphaFold sugieren que AC9 podría formar un complejo con Rap1b. A partir de esta información, se realizaron ensayos de invasión en células HeLa que sobre-expresaran mutantes puntuales de AC9 (Y1076A) o de Rap1b (D69A), los cuales impedirían la formación del complejo AC9:Rap1b. En ambos casos, se observó una disminución significativa en la invasión por *T. cruzi*. En conjunto, estos resultados indican que AC9 regula de manera isoforma-específica la invasión de *T. cruzi* dependiente de AMPc, y ponen en evidencia la existencia de un posible mecanismo de retroalimentación positiva mediado por Rap1b sobre AC9.

ESTRATEGIAS INNOVADORAS PARA LA EXHIBICIÓN DE PROTEÍNAS FUNCIONALES EN BACTERIAS ÁCIDO LÁCTICAS SIN MODIFICACIÓN GENÉTICA

Iara Gabriela Jastrebow ^{1,2} - Tania Belén Gordillo ^{1,2} - Sabrina Sol Bockor ^{1,2} - Sol Guaita ¹ - Julia Alonso Suarez ¹ - Mariana Claudia Allievi ^{1,2} - María Mercedes Palomino ^{1,2}

1 DQB, FCEN, UBA; 2 IQUIBICEN-CONICET, FCEN, UBA

Las proteínas de S-Layer prometen ser una gran herramienta de anclaje para desarrollar sistemas de display en la superficie de bacterias probióticas, como *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. En esta especie, la principal proteína de S-Layer, SlpA, presenta una estructura bi-modular con dos dominios funcionales, el N-terminal y el C-terminal (CT), el cual posee dos dominios SLAP en tándem, y que estarían involucrados en la unión a la superficie celular.

El objetivo del trabajo es realizar una evaluación funcional del CT de SlpA para ser usado como carrier en la exhibición de proteínas heterólogas funcionales en la superficie de bacterias ácido lácticas, que podrían, luego, entregarse en forma de yogur.

Para ello, se clonaron SLAP1, SLAP2 y CTSlpA en quimeras con la proteína verde fluorescente (GFP) en sistemas heterólogos de *Escherichia coli*. Purificados los distintos fragmentos, se realizaron ensayos de binding con *L. acidophilus* para evaluar la unión mediante citometría de flujo y microscopía de fluorescencia. Los resultados indicaron que el fragmento SLAP1 por sí solo no es suficiente para lograr la decoración de las bacterias. Adicionalmente, se evaluó la viabilidad de las células probióticas decoradas en ensayos de preservación a 4°C, los cuales demostraron que la decoración con GFP-CTSlpA incrementa significativamente la supervivencia de *Lactobacillus acidophilus* durante el almacenamiento en refrigeración.

Estos avances destacan el potencial de las proteínas de S-Layer como herramienta para la exhibición de proteínas funcionales en bacterias probióticas sin necesidad de modificación genética, conservando su estatus GRAS.

HSP90 como indicador de mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama: un enfoque de terapia combinada in vitro y análisis bioinformático

Santa Cruz IS ¹ - Belotti M ² - Confalonieri M ³ - Delgado Rizzi LF ⁴ - Galigniana MD ^{1,3}

1 IByME-CONICET,

2 IByME,

3 DQB - FCEyN, UBA,

4 IFIBIO-Houssay, FMED, UBA

Hsp90 estabiliza la conformación activa de proteínas cliente que ya presentan una estructura terciaria estable, entre ellas, los receptores esteroides y diversas oncoproteínas. Las células cancerígenas dependen de las chaperonas debido a su elevado estrés proteotóxico. Los inhibidores de Hsp90 son agentes quimioterapéuticos que muestran efectos marcados en todos los hallmarks del cáncer, por lo que HSP90 se considera un blanco molecular prometedor para el tratamiento oncológico. Sin embargo, altos niveles de inhibición de HSP90, que conducen a la activación de HSF1, pueden favorecer la malignidad en células tumorales y estromales. En este trabajo evaluamos el efecto de bajas concentraciones del inhibidor de HSP90, geldanamicina (GA), en combinación con docetaxel (DTX) o tamoxifeno (TAM) en dos líneas celulares de cáncer de mama: MDA-MB-231 y MCF7, respectivamente. Las terapias combinadas con bajas concentraciones de GA en estos modelos in vitro indican una eficacia terapéutica prometedora, permitiendo lograr la misma reducción en la viabilidad celular con menores concentraciones de GA, lo que podría contribuir a disminuir efectos secundarios no deseados. Además, realizamos un análisis bioinformático de los datos transcriptómicos de TCGA-BRCA (un total de 1.098 casos), que mostró que las pacientes con cáncer de mama con mayor expresión de HSP90 presentan un peor pronóstico que aquellas con niveles más bajos de HSP90. Asimismo, cuando este grupo de pacientes fue tratado con terapia hormonal o radioterapia, mostró una menor expectativa de vida que las pacientes tratadas con otras estrategias terapéuticas. Esto podría indicar que niveles elevados de HSP90 estarían implicados en la resistencia a las terapias. Futuros estudios moleculares podrían ayudar a esclarecer el mecanismo involucrado en la regulación del heterocomplejo HSP90 y su papel en la resistencia terapéutica.

El cannabidiol interfiere con la localización intracelular de las proteínas de herpes inhibiendo su replicación.

Jafrany Peralta ¹ - Agostina Marquez ^{1,2} - Cristina Ramírez ³ - Cybele García ^{1,2} - Andrea Barquero ^{1,2}

1 Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina;

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), UBA-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina;

3 Departamento de Química Biológica y Bioquímica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina.

El cannabidiol (CBD), principal cannabinoide no psicoactivo de *Cannabis sativa*, posee diversas propiedades terapéuticas, entre ellas efectos ansiolíticos, analgésicos, anticonvulsivantes y neuroprotectores. Estudios recientes demostraron también su actividad antiviral e inmunomoduladora, así como su capacidad para insertarse en las membranas celulares e imitar el comportamiento del colesterol, alterando la organización lipídica y afectando etapas críticas del ciclo replicativo de distintos virus, incluido el Zika.

Basado en su amplio espectro de acción, este trabajo evaluó el efecto del CBD sobre la localización intracelular de proteínas del herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1). Para ello se utilizó la cepa recombinante YK608, que expresa versiones fluorescentes de las proteínas virales VP26, VP22 y gB. Células Vero infectadas fueron tratadas con 10 μ M de CBD y, a las 24 h postinfección, se cuantificó la producción viral mediante ensayo de placas. El tratamiento redujo drásticamente el rendimiento viral: el control produjo $2,35 \times 10^6$ UFP/ml, mientras que las células tratadas generaron $7,25 \times 10^3$ UFP/ml, lo que equivale a una inhibición del 99,69 %. El análisis por microscopía confocal a 3, 6 y 24 hpi reveló una menor proporción de células fluorescentes en presencia de CBD, especialmente a tiempos tardíos, donde la señal representó alrededor del 30 % del control. Además, el CBD alteró la distribución de las proteínas: VP26 mostró una señal nuclear más difusa y menos intensa; VP22 presentó mayor acumulación nuclear de su patrón perinuclear habitual.

En conjunto, los resultados indican que el CBD no solo disminuye la replicación del HSV-1, sino que también modifica la organización y el tráfico intracelular de sus proteínas, lo que podría contribuir a su potente actividad antiviral.

El maltrato infantil altera las redes de coexpresión génica de la amígdala en ratas macho y hembra

^{1,2} Jazmín Grillo Balboa ^{1,2} - Ailén Alba Colapietro ³ - Verónica Cantarelli ⁴ - Marina Ponzio ⁴ - María Eugenia Pallarés ³ - Marta Cristina Antonelli ³ - Mariela Chertoff ^{1,2}

1 Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-UBA, Argentina.

3 Instituto de Biología Celular y Neurociencia "Prof. E. De Robertis" (IBCN), Facultad de Medicina – Universidad de Buenos Aires, Argentina

4 Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

El maltrato infantil constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trastornos afectivos, tales como la depresión y la ansiedad. Empleando el modelo de "Empobrecimiento por escasez de recursos" (SAM) en ratas, el cual restringe el material de anidación entre los días postnatales 8 y 12, demostramos previamente que las madres expuestas a este paradigma exhiben conductas de cuidado violentas hacia sus crías. En la etapa adulta, las crías macho SAM manifiestan un afrontamiento pasivo y una respuesta de corticosterona (CORT) atenuada frente al estrés; en contraste, las hembras aparentan mayor resiliencia, evidenciando efectos conductuales y fisiológicos menos pronunciados.

En el presente estudio, evaluamos si el maltrato infantil altera los programas moleculares de la amígdala (Amy). Luego de la evaluación conductual, se analizó la expresión de genes implicados en la regulación del estrés, la remodelación de la cromatina y la activación neuronal. Específicamente, los machos SAM mostraron una tendencia a la disminución en la expresión de FosB. Asimismo, los análisis revelaron que las redes globales de coexpresión génica en la Amy difieren significativamente entre grupos en ambos sexos. A nivel de pares de genes, se observó que Bag1 coexpresa fuertemente con Mecp2 y Tet1 en machos control (C), un patrón que se encuentra ausente en los machos SAM. Por su parte, en las hembras, la fuerte correlación negativa entre Dnmt3a y Tet2 observada en los controles se invirtió en los animales expuestos al modelo. Estos hallazgos sugieren que el maltrato infantil altera la coordinación de las redes génicas en Amy, perjudicando potencialmente la regulación del estrés a largo plazo de manera sexo-dependiente.

ESTUDIO DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA DE CHOQUE TÉRMICO HSP90

GUNES BASHKANSKY Jeremias ¹ - RAVIGNANI FERRARI Lumila ¹ - VILLANUEVA Martina ¹ -
HANSEN Valentina ¹ - SANTA CRUZ Iara ² - ERLEJMAN Alejandra ¹ - GALIGNIANA Mario ² -
MAZAIRA Gisela ¹

1 IQUBICEN CONICET, Depto. de Química Biológica FCEN, UBA, Argentina.

2 IBYME - CONICET, Argentina

Hsp90 mantiene la conformación activa de proteínas cliente que ya poseen una estructura terciaria estable, incluyendo receptores esteroideos y diversas oncoproteínas. Debido al elevado estrés proteotóxico, las células tumorales dependen fuertemente de chaperonas como Hsp90, lo que la convierte en un blanco terapéutico atractivo. Los inhibidores de Hsp90 son los únicos agentes conocidos capaces de afectar simultáneamente múltiples características del cáncer; sin embargo, muchos presentan nefro y hepatotoxicidad, limitando su uso clínico.

El objetivo de este trabajo fue evaluar compuestos sintéticos diseñados por modelado computacional por su potencial para inhibir la actividad ATPasa intrínseca de Hsp90, considerada esencial para su función. Se analizó su efecto sobre la actividad ATPasa in vitro, la viabilidad celular y la migración en modelos de cáncer de próstata y mama. Además, se determinó su capacidad oxidativa y su efecto sobre la translocación nuclear del receptor de glucocorticoides (GR).

La geldanamicina (GA) fue utilizada como inhibidor de referencia. Los derivados de pirazolina (C3, C6 y 4F) inhibieron eficazmente la actividad ATPasa de Hsp90, confirmando las predicciones in silico. Como se esperaba, GA redujo la importación nuclear del GR en células normales y disminuyó la viabilidad y migración celular. Los compuestos sintéticos mostraron efectos comparables sobre viabilidad y migración, pero no alteraron la importación nuclear del GR en células normales.

Adicionalmente, los compuestos afectaron la estabilidad del citoesqueleto, promoviendo un fenotipo más adherente, y presentaron mayor capacidad oxidativa. La ausencia de inhibición del receptor esteroideo sugiere un perfil farmacológico más favorable, al evitar efectos adversos asociados a este eje de señalización. En conjunto, estos resultados aportan evidencia para el desarrollo de inhibidores de Hsp90 con mayor eficacia y menor toxicidad.

Protocolo de Docking Guiado en base al conocimiento del sistema en estudio para la predicción de interacciones proteína-ligando

Lannot, J O - Rey E L - Modenutti C P

Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEyN-UBA), Pabellón 2 de Ciudad Universitaria, Ciudad de Buenos Aires C1428EHA, Argentina. - Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN) CONICET, Pabellón 2 de Ciudad Universitaria, Ciudad de Buenos Aires C1428EHA, Argentina.

La caracterización precisa de interacciones proteína–ligando es clave para comprender mecanismos moleculares e impulsar el descubrimiento de fármacos. Las técnicas estructurales experimentales (cristalografía de rayos X, RMN, cryo-EM) brindan modelos de alta resolución, pero son costosas y difíciles de lograr. El docking molecular ofrece una alternativa computacional que predice poses de unión explorando el espacio conformacional y evaluando complejos mediante funciones de scoring, generando hipótesis rápidas y comprobables. AutoDock Vina es un programa ampliamente utilizado por su eficiencia, aunque presenta limitaciones con ligandos grandes y flexibles —como oligosacáridos— y no permite integrar fácilmente evidencia específica del sistema. A esto se suma que los métodos generativos basados en IA aún no están puestos a punto.

En este trabajo se presenta una estrategia de docking guiado en base a conocimiento del sistema en estudio, implementada en AutoDock Vina Site (VS). Integra evidencia estructural y bioquímica —incluyendo conservación evolutiva, estructuras disponibles, ensayos de mutagénesis, aguas cristalográficas y dinámicas moleculares en solvente explícito— para identificar hotspots e incorporar recompensas energéticas que favorezcan contactos biológicamente relevantes. Además, VS incluye funciones específicas para hidratos de carbono, mejorando el tratamiento de los ángulos diedros de los enlaces glicosídicos. Esta estrategia se aplicó a distintos sistemas proteína–ligando para evaluar si la incorporación de información específica puede (i) mejorar la precisión de las predicciones, (ii) reducir los recursos necesarios y (iii) optimizar la priorización de candidatos para validación experimental.

Los resultados muestran que, cuando se dispone de información bioquímica o estructural relevante, VS permite obtener predicciones más plausibles desde el punto de vista químico y biológico, especialmente para ligandos grandes y flexibles como lo son los glicanos.

DOSIS BAJA DE UNA FORMULACIÓN COMBINADA DE ADYUVANTES MEJORA LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA PARA VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

José Daniel García García ^{1,2} - Florencia Simigliani ^{1,2} - Yorfer Rondon ^{1,2} - Anilo Albornoz Loaiza ^{1,2} - Monica Vermeulen ⁴ - Daniel Compagno ² - Diego Laderach ^{1,2,3}

1 Molecular and Functional Glyco-Oncology laboratory. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

2 Molecular and Functional Glyco-Oncology laboratory, IQIBICEN-CONICET.

3 Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Nacional de Luján.

4 Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET), Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

El desarrollo de vacunas efectivas requiere inducir respuestas inmunes adecuadas al contexto fisiopatológico. En el caso del cáncer, numerosas evidencias experimentales destacan que una respuesta de tipo Th1 favorece la activación de células efectoras clave para la eliminación de células transformadas. En este marco, los adyuvantes desempeñan un rol central al modular la magnitud y la calidad de la inmunidad generada. Sin embargo, aunque muchas estrategias de inmunización antitumoral se han inspirado en modelos de enfermedades infecciosas, la mayoría de los abordajes en cáncer no logra respuestas completamente curativas, lo que sugiere que las respuestas inducidas son aún subóptimas y susceptibles de optimización. En este trabajo se evaluaron dos agonistas de receptores tipo Toll, CpG y Poly-U, conocidos por su capacidad de promover perfiles inmunológicos Th1. Mediante análisis in vivo de distintas dosis, se determinó que la combinación de ambos adyuvantes y en una cantidad optimizada produce efectos sinérgicos, con un aumento significativo de poblaciones inmunes relevantes, sin alterar los valores de células regulatorias, generando un microambiente más favorable a una inmunización, que el observado con dosis convencionales. En conjunto, estos resultados permitieron definir las condiciones de adyuvancia más eficaces para potenciar futuras estrategias de inmunización antitumoral.

Role of heterogeneous ribosomes on translational activity from quiescence exit cells

Fernández Martín - Ortolá María Clara - Rossi Silvia - Galello Fiorella - Portela Paula.

Universidad de Buenos Aires

La quiescencia es el estado predominante de las células. *S. cerevisiae* es un buen modelo para estudiar su base molecular. Antes observamos que la composición ribosomal de monosomas y polisomas cambia durante la activación traduccional de células quiescentes. Ahora analizamos el rol de proteínas ribosomales (RP) evaluando crecimiento y traducción en mutantes que carecen de un gen RPG.

Todas las cepas RPG Δ alcanzan niveles similares de crecimiento en fase estacionaria y viabilidad, pero rpp2B Δ y rps7B Δ muestran retraso, mientras que rpl38 Δ acorta la fase lag. Esto indica efectos específicos de cada RP en la eficiencia de salida de la quiescencia. Entre los parálogos Rps7A/B, Rps7B es el más expresado en fase estacionaria y tras el estímulo nutricional, se asocia a polisomas y difiere del patrón en fase exponencial. rps7A Δ reduce más la traducción global que rps7B Δ , sugiriendo funciones distintas.

Los parálogos Rpl16A/B también difieren: ambos se distribuyen de forma similar en polisomas tras la reactivación, pero ensayos de pull-down con Rpl16A-GST indican ribosomas mixtos con ambos parálogos sobre los mismos ARNm, además de polisomas que contendrían solo Rpl16B, cuyo nivel es mayor. rpl16B Δ muestra menor actividad traduccional que rpl16A Δ , indicando roles no redundantes.

Por último, Rpl37A se asocia solo a monosomas en quiescencia y su eliminación disminuye la traducción, mientras que eliminar RPL7B no tiene efecto. En los parálogos RP no se distingue si los cambios dependen de la dosis génica o de requisitos específicos. En conjunto, la expresión diferencial y la asociación de las RP sugieren la formación de ribosomas heterogéneos que modulan la traducción durante la salida de la quiescencia.

Aceleración de la cinética fermentativa del yogur mediante polvo de arándanos

Alonso Suarez J ^{1,2} - Bockor S ¹ - Schebor C ² - Allievi M ¹ - Corfield R ²

1 IQUIBICEN- Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2 ITAPROQ- Instituto de Tecnología de Alimentos y Procesos Químicos (CONICET-UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

El yogur, producto lácteo de consumo popular, es producido mediante la fermentación de la leche por parte de los cultivos simbióticos *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*. Reportes han demostrado que estos pueden estimularse en presencia de polifenoles y que al añadir compuestos pre acidificantes podrían acelerarse los tiempos de la producción de yogur. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto de la incorporación de polvo de arándano en el desarrollo de yogur. El polvo se obtuvo a partir de arándanos (Snow Chaser) prensados y liofilizados. Luego, se determinó la humedad (%H), la capacidad antioxidante (CA) y el contenido de polifenoles totales (CPT). Se evaluaron yogures con tres concentraciones de polvo (1; 1,5 y 2% p/v). Para ello, se mezcló el polvo con leche esterilizada, se inocularon los cultivos iniciadores y las muestras se incubaron a 43°C hasta obtener un pH cercano a 4,6. Se evaluó la sinéresis, la viabilidad de las bacterias ácido lácticas, el CPT y la CA. El polvo de arándanos resultó con un 4% de humedad, CA de $2,99 \pm 0,14$ mg EAG/g de muestra b.s y de CPT de $7,54 \pm 0,06$ mg EAG/ g de muestra b.s. Además, se redujo el tiempo de fermentación en un 20%(2%), 15%(1,5%) y 5% (1%) frente al control sin polvo. Los yogures alcanzaron la viabilidad de bacterias iniciadoras (según el CAA). En cuanto a las propiedades fisicoquímicas, el yogur control obtuvo una sinéresis del 75%, y el resto resultaron en 63% (1%); 61% (1,5%) y 56% (2%), mejorando esa cualidad sensorial. En cuanto al CPT y la CA aportados, para el yogur 1% fue de $0,04 \pm 0,001$ mg AG/g de CPT y $0,05 \pm 0,006$ mg AG/g de CA; para el 1,5% $0,21 \pm 0,03$ mg AG/g de CPT y $0,08 \pm 0,010$ mg AG/g de CA; y para el 2% $0,42 \pm 0,01$ mg AG/g de CPT y $0,11 \pm 0,01$ mg AG/g de CA. Los resultados demuestran que la utilización de polvos de arándanos para producir yogures acelera el proceso, aporta características fisicoquímicas adecuadas y compuestos potencialmente bioactivos.

ANDROGEN RECEPTOR INHIBITION UNLOCKS PKA/OSTEOPONTIN ACTIVATION AND PROSTATE CANCER THERAPY RESISTANCE.

Julia Lechuga ^{1,2} - Agustina Sabater ^{1,2,3} - Rocío Seniuk ^{1,2} - Elba Vazquez ^{1,2} - Estefania Labanca ⁴ - Nicolas Anselmino ⁵ - Geraldine Gueron ^{1,2} - Pablo Sanchis ^{1,2,3,4}

1 Laboratorio de Inflamación y Cáncer, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

2 CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

3 Universidad Argentina de la Empresa (UADE), Instituto de Tecnología (INTEC), Buenos Aires C1073AAO, Argentina.

4 Department of Genitourinary Medical Oncology and The David H. Koch Center for Applied Research of Genitourinary Cancers, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA.

5 Prostate Cancer Research Group, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

SPP1 (osteopontina), una proteína caracterizada por su papel en la fisiología ósea, se encuentra estrechamente asociada al cáncer de próstata (PCa). En trabajos previos demostramos que el colágeno I y la fibronectina derivados del hueso activan la vía de PKA, la cual regula la expresión de SPP1 en PCa. En este estudio, buscamos esclarecer el rol del receptor de andrógenos (AR) en el eje PKA/SPP1. Utilizando datos transcriptómicos de pacientes con PCa metastásico (dataset SU2C-PCF), observamos que aquellos con un puntaje alto de AR presentaban menor expresión de SPP1 y menor actividad de PKA ($P < 0.05$), lo que sugiere un papel regulador negativo de AR. In vitro, las células C42B (AR-positivas) no mostraron expresión de SPP1 por RT-qPCR. Este crosstalk negativo se confirmó al transfectar células PC3 (AR-negativas) con pcDNA3-AR. En este modelo, la dihidrotestosterona (DHT; inductor de AR, 10 nM) revirtió la activación del eje PKA/SPP1 inducida por forskolina (FK; inductor de PKA, 10 μ M por 24 h). In vivo, inyectamos células C42B en los fémures de ratones machos CB17 SCID, sometidos a cirugía simulada o castración quirúrgica. Consistentemente, observamos un aumento tanto en la tinción de SPP1 como en la actividad de PKA en los xenotrasplantes óseos de ratones castrados mediante IHC. Funcionalmente, la activación de PKA con FK confirió resistencia al efecto citotóxico de enzalutamida (inhibidor de AR) en células C42B ($P < 0.05$). Además, el tratamiento con H89 (inhibidor de PKA, 10 μ M, 7 días) redujo significativamente la formación de colonias en células PC3 ($P < 0.05$). En conjunto, demostramos que el AR ejerce una regulación negativa sobre el eje PKA/SPP1, el cual es requerido para la supervivencia celular y el crecimiento clonogénico, indicando que este crosstalk podría contribuir al desarrollo de resistencia terapéutica.

Simulaciones de la degradación multienzimática de celulosa mediante el uso de modelos de reacción–difusión basados en agentes.

Julián Momoli ^{1,2} # - Nicolás Nakasone ¹ # - Matías R Iglesias Rando ³ - Patricio O. Craig ^{1,2}

¹ Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA,

² IQUIBICEN (UBA/CONICET),

³ King's College London.

Contribución equivalente

La lignocelulosa es el biopolímero renovable más abundante del planeta y un sustrato prometedor para la producción sostenible de biocombustibles. Su hidrólisis enzimática libera azúcares que pueden ser fermentados para obtener bioetanol, pero el alto costo y la baja eficiencia de las enzimas celulolíticas siguen siendo una limitación importante. Los celulosomas, complejos multienzimáticos producidos por microorganismos anaerobios, representan la maquinaria natural más eficiente para degradar celulosa gracias al sinergismo entre enzimas con actividades complementarias. Nuestro grupo desarrolla celulosomas artificiales utilizando la estructura de la enzima Lumazina Sintasa de *Brucella abortus* como plataforma para colocalizar dominios de unión a celulosa y diversas celulasas, con el propósito de aumentar su eficiencia catalítica.

Para interpretar resultados experimentales y optimizar el diseño de estos complejos, desarrollamos un modelo de reacción–difusión basado en agentes que simula la degradación multienzimática de celulosa y permite analizar los parámetros que determinan su eficiencia. El modelo reproduce fenómenos clave, como el sinergismo entre endo- y exoglucanasas y el incremento de actividad debido al agrupamiento en complejos multienzimáticos. Sin embargo, el alto nivel de detalle del modelo original limitaba la eficiencia computacional, por lo que implementamos simplificaciones que reducen el número de partículas sin afectar sus propiedades esenciales.

Actualmente avanzamos en mejorar el tratamiento de reacciones simultáneas y la disociación y difusión de pequeños fragmentos del sustrato, para describir de forma más realista la evolución de la accesibilidad enzimática. Este enfoque computacional aporta información valiosa para el diseño y la optimización de sistemas multienzimáticos artificiales destinados a la degradación eficiente de celulosa.

Estudio de la evolución de bacterias patógenas oportunistas: impacto de los cigarrillos electrónicos

Julian Pandiella ¹ -Paula Maria Tribelli ^{1,2} - Mateo Nicolas Diaz Appella ²

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina;

2 IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

El uso de cigarrillos electrónicos se ha expandido en los últimos años, aunque persisten interrogantes sobre su impacto en la fisiología y virulencia de patógenos oportunistas del tracto respiratorio. La exposición crónica a sus compuestos vaporizados podría actuar como presión selectiva en el pulmón del consumidor, favoreciendo variantes adaptadas capaces de modular rasgos de virulencia. El objetivo de este trabajo es analizar la evolución de *Staphylococcus aureus* USA300 y *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 mediante evolución adaptativa en el laboratorio (ALE) en medio sintético pulmonar ASMm, suplementado o no con extracto vaporizado de cigarrillo electrónico comercial. Se realizaron 20 rondas de cultivo, aislando 4 cepas evolucionadas de cada especie sobre las cuales se evaluaron cambios en la producción de factores de virulencia específicos de las mismas.

Se analizaron actividades de proteasa, lipasa, hemólisis, DNAsa, producción de pigmentos y competencias interespecíficas. En *S. aureus*, la evolución en ASMm incrementó la actividad lipasa y redujo la producción de estafiloxantina, con una disminución más marcada en presencia del extracto vaporizado; además, se observó pérdida total de la actividad hemolítica y una tendencia a menor competitividad frente a *P. aeruginosa*. En *P. aeruginosa*, la evolución en ASMm y ASMn vaporizado redujo la actividad lipasa, no modificó la DNAsa y disminuyó la competitividad frente a la cepa de referencia. En las competencias cruzadas, las variantes de *P. aeruginosa* mostraron ventaja sobre las de *S. aureus*, independientemente del tratamiento. En ambas especies, la actividad proteasa permaneció estable.

En conjunto, estos resultados indican que la evolución prolongada en ASMm, con o sin extracto vaporizado, induce modificaciones fenotípicas en rasgos asociados a virulencia e interacciones bacterianas, sugiriendo un posible impacto sobre su comportamiento en el nicho respiratorio y su interacción con el hospedador.

Relevancia de la interacción entre las proteínas CRISP y el fondo genético en la regulación de la tolerancia inmune epididimaria

Simone J - Rebagliati Cid A - Weigel Muñoz M - Cuasnicú PS

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET)

Las proteínas CRISP1-4 se expresan mayoritariamente en el tracto reproductor masculino y resultan críticas para la fertilización. Su homología con proteínas inmunomoduladoras y la observación de que animales múltiples knockout (dobles, triples y cuádruples) exhiben epidídimo-orquitis espontánea con defectos en la viabilidad espermática apoyan un rol inmunoregulatorio de las CRISP. Todas las colonias con inflamación carecen de CRISP1 y poseen fondo genético mixto DBA/C57, sugiriendo su contribución al fenotipo. La cepa DBA se caracteriza por la ausencia del receptor CD94 en células NK, clave en la tolerancia inmune. El objetivo fue investigar la interacción entre las CRISP y el fondo genético. Analizamos una nueva colonia triple KO para Crisp1/Crisp3/Crisp4 en background DBA/C57. Un 41% de los machos TKO mostró epidídimos más grandes que los controles y un aumento del 1,5 veces en su peso, sin cambios testiculares, indicando una alteración de la inmunotolerancia distinta a la previamente descrita. Dado que nuevamente se observó inflamación en animales sin CRISP1, generamos una colonia simple KO para Crisp1 en fondo DBA/C57. Aunque estos machos no presentaron inflamación macroscópica, sí reducción significativa en el número de espermatozoides y alteraciones morfológicas en ~30%, cambios ausentes en CRISP1-KO en fondo C57. Esto sugiere que la ausencia de CRISP1 en fondo mixto es condición necesaria pero no suficiente, requiriendo la delección adicional de otras CRISP. En conjunto, los resultados indican que las CRISP regulan la inmunotolerancia del tracto reproductivo masculino de manera diferencial y que el fenotipo inflamatorio depende del balance funcional entre los miembros de esta familia y su interacción con el contexto genético.

Extracellular vesicles from trophoblast cells overexpressing VIPR2 induce angiogenesis

Franco Aguilera¹ - Vanesa Hauk¹ - Daniel Grasso² - M Noé García - Brenda Lara¹ - Fátima Merech¹ - Nancy Charó³ - Valentina Petrelli⁴ - Horacio Aiello⁴ - Cesar Meller⁴ - Rosanna Ramhorst¹ - Esteban Grasso¹ - Claudia Pérez Leirós¹ - Daiana M Vota¹ - Daniel E Paparini¹

1 Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET), Laboratorio de Inmunofarmacología, Buenos Aires, Argentina

2 Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET-Universidad de Buenos Aires, Junín 956, Piso 4, Buenos Aires CP 1113, Argentina.

3 Instituto de medicina experimental (IMEX)-CONICET/Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

4 Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Obstetricia, Buenos Aires, Argentina

La remodelación vascular es un paso crítico para una correcta placentación. Durante este proceso, la expresión del receptor VIPR2, por la proteína VIPR2 aumenta en las vellosidades placentarias humanas y se ha asociado con efectos angiogénicos en modelos murinos. A la vez, durante el embarazo se incrementa la cantidad de vesículas extracelulares (EVs), y aquellas derivadas de células trofoblásticas (Tb-EVs) desempeñan un papel clave en la regulación de la placentación. Sin embargo, aún no se conoce si la expresión de VIPR2 en las células trofoblásticas contribuye directamente a los efectos proangiogénicos de las EVs. En este estudio analizamos el impacto de EVs provenientes de una línea trofoblástica humana que sobreexpresa VIPR2 (Tb-VIPR2) sobre funciones endoteliales.

Las EVs se obtuvieron de la línea Swan 71 transfectada con un plásmido VIPR2 o un vector vacío (control, Tb-C) mediante centrifugación diferencial. La caracterización incluyó microscopía electrónica de transmisión, análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) y citometría de imágenes. Las células endoteliales EA.hy926 y HUVEC se emplearon para ensayos de cicatrización por cierre de la herida, detección de especies reactivas de oxígeno (ROS) y formación de túbulos.

Las Tb-VIPR2 EVs presentaron VIPR2 en su membrana junto con las tetraspaninas CD9 y CD81. Funcionalmente, aumentaron la migración endotelial (*P < 0.05), mostraron tendencia a disminuir ROS y favorecieron un mayor número de mallas, nodos y segmentos en los ensayos de tubulogénesis (*P < 0.05).

Estos resultados respaldan un rol modulador de las EVs derivadas de células trofoblásticas que expresan VIPR2 sobre la función endotelial y sugieren que VIPR2 podría participar en las adaptaciones vasculares de la placenta humana.

INFLUENCIA DEL PH EN LA FORMACION Y CARACTERIZACION FISICOQUIMICA Y MECÁNICA DE NANOGELES DE QUITOSANO-GENIPINA.

Julietta Denise Glasman ^{1,2} - Romina Curra ³ - María Edith Farias ³ - Oscar E Perez ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

2 Instituto de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (IQUIBICEN-CONICET), Buenos Aires C1428EGA, Argentina.

3 Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires C1428EGA, Argentina

Los nanogeles (NGs) de quitosano entrecruzados con genipina (CS-GNP) constituyen una plataforma biocompatible y adaptable para aplicaciones biomédicas, cuya arquitectura depende críticamente del pH inicial de reacción. Este estudio analiza cómo variaciones finas en pH (3,6; 4,5; 5,5) modulan la estructura y el desempeño fisicoquímico de los NGs con el fin de identificar la formulación más prometedora. Los NGs se prepararon por entrecruzamiento covalente en medio acuoso, seguido de sonicación intensa, y se caracterizaron mediante UV-Vis, FTIR-ATR, SEM/TEM, DLS y reometría oscilatoria.

La banda azul característica (~600 nm) en UV-Vis confirmó la formación de bases de Schiff en todas las condiciones, con mayor intensidad a pH 5,5. FTIR mostró incrementos en amida y C=N también máximos a pH 4,5, indicando mayor densidad de reticulación. SEM/TEM revelaron partículas esféricas y más compactas en pH 4,5, mientras que pH 3,6 y 5,5 generaron morfologías irregulares con tendencia a agregación. DLS indicó diámetros <500 nm en todas las formulaciones, con polidispersidades moderadas y potencial zeta >+25 mV, siendo mayor en pH 4,5 y 3,6.

En reología, todas mostraron comportamiento pseudoplástico. Sin embargo, solo a pH 4,5 se observó predominio claro de G' sobre G'', reflejando una red más sólida y estable. La superioridad de esta condición se atribuye a un balance óptimo entre protonación (que mejora solubilidad e interacción) y nucleofilicidad disponible para reaccionar con genipina, maximizando el entrecruzamiento sin sobrerigidizar la matriz. Esto se traduce en partículas más homogéneas, estables y con respuesta mecánica coherente con un gel elástico, características deseables para liberación controlada.

En conjunto, pH 4,5 presentó el mejor rendimiento en tamaño, morfología, estabilidad coloidal y resistencia mecánica, posicionándose como candidato óptimo para estudios de carga y liberación de bioactivos, así como validación biológica futura.

Análisis bioinformático para abordar diferencias sexuales del sistema inmune y metabólico placentario humano

Franco Aguilera^{1,2} - Julieta Avalos¹ - Esteban Grasso¹ - Claudio Schuster² - Rosanna Ramhorst¹ - Cesar Meller³ - M A Martí² - Claudia Pérez Leirós¹ - Daiana M. Vota¹ - Daniel E Papparini¹

1 Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET), Laboratorio de Inmunofarmacología, Buenos Aires, Argentina

2 Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN), Instituto de Química Biológica (IQUIBICEN-CONICET), Laboratorio de Bioinformática, Buenos Aires, Argentina

3 Hospital Italiano de Buenos Aires, Servicio de Obstetricia, Buenos Aires, Argentina

Las diferencias biológicas sexuales influyen drásticamente en la regulación inmunológica y metabólica. Recientemente, se comprobó que estas disparidades persisten en la interfase materno-fetal, siendo determinantes clave para la fisiología placentaria. Aún se desconoce cómo tales diferencias en los macrófagos (MA) placentarios divergen transcripcionalmente de los periféricos. Aquí, empleamos bioinformática sobre bases de datos de MA periféricos polarizados a M1 y vellosidades placentarias humanas para investigar firmas transcriptómicas dependientes del sexo. En MA M1, analizamos microarrays de un solo color normalizados, identificando genes sesgados por sexo con limma y confirmando la segregación mediante un heatmap del cromosoma Y. Para las vellosidades a término, según el sexo del neonato, usamos matrices RNA-seq crudas normalizadas por mediana de razones, filtrando genes de bajo conteo y evaluando calidad con MA plots y curvas de rechazo. Los análisis de enriquecimiento con GSEA y gseapy abordaron rutas inmunológicas y metabólicas; las redes se construyeron con Gephi. Los MA femeninos mostraron mayor expresión de genes antiinflamatorios y de activación alternativa. En la vellosidad, los genes diferenciados por sexo se asociaron a modulación inmune antiinflamatoria, metabolismo lipídico y de aminoácidos, sobre todo en muestras femeninas. La integración mediante redes destacó la conectividad específica de cada sexo y reveló la asociación entre genes diferencialmente expresados ligados a cromosomas sexuales, usualmente excluidos. Estos hallazgos sugieren una similitud entre el dimorfismo sexual en macrófagos periféricos y las vellosidades, las cuales contribuyen a adaptaciones inmunometabólicas diferenciales durante el embarazo, destacando el valor de la bioinformática para desentrañar mecanismos moleculares complejos en la biología placentaria.

Implementación de Redes Neuronales ANI en simulaciones híbridas de sistemas Proteína-Ligando

Justo F Olmos ¹ - Jonathan A Semelak ² - Ignacio Pickering ³ - Marcelo Martí ¹

¹ FCEN-UBA, Departamento de Química Biológica e IQUIBICEN CONICET

² FCEN-UBA, Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física

³ Department of Chemistry, University of Florida.

Las técnicas de dinámica molecular (MD) son de uso común en el estudio de interacciones proteína-ligando. Si bien los métodos basados en mecánica cuántica (QM) ofrecen alta precisión para describir ligandos, su costo computacional es mucho mayor que el de los métodos clásicos de mecánica molecular (MM).

Los modelos de machine learning (ML), como las redes ANI entrenadas con datos DFT, alcanzan precisión cuántica a una fracción del costo. Estas redes reproducen energías de conformación, energías de atomización y fuerzas con calidad DFT.

Recientemente integramos energías en vacío y cargas puntuales predichas por ANI en un esquema híbrido ML-MM dentro del motor de MD Amber. La interacción ML-MM puede modelarse mediante tres esquemas: (1) mechanical embedding simple, (2) embedding polarizable con polarizabilidades fijas por elemento y (3) embedding polarizable con polarizabilidades dinámicas.

Nuestro objetivo es evaluar la precisión de este enfoque ML-MM en simulaciones proteína-ligando. Probamos dos sistemas: Avidina con análogos de Biotina y FKBP12 con ligandos relacionados a FK506. El ligando se trató como la región ML y comparamos simulaciones ML-MM (con los tres embeddings) contra MM y contra energías puntuales DFT. También analizamos energías de interacción para ~2000 complejos proteína-ligando usando los tres esquemas para estudiar el efecto de la polarización.

En ambos sistemas Avidina y FKBP, ML-MM mejoró consistentemente las predicciones frente a MM, alcanzando los valores más cercanos a DFT usando el embedding polarizable con polarizabilidades dinámicas (aunque la mejora respecto a valores fijos fue moderada).

En el set de 2000 complejos las polarizabilidades específicas del ligando dieron mejores predicciones, resaltando la importancia de la polarización dependiente del entorno. Estos resultados muestran la viabilidad de usar modelos ANI en MD proteína-ligando, ofreciendo precisión tipo QM con un costo computacional mucho menor.

Formulado comercial vs. ingrediente activo: efectos de un insecticida organofosforado en *Biomphalaria straminea*

Karina Alesia Bianco - Gisela Kristoff

Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua Invertebrados Nativos y otros Modelos (EEAINM).

El gasterópodo de agua dulce nativo de América del Sur, *Biomphalaria straminea*, es ampliamente utilizado en evaluaciones toxicológicas. El clorpirifos es un insecticida organofosforado utilizado principalmente en la producción frutihortícola y agrícola. El objetivo fue evaluar efectos de exposiciones subcrónicas a concentraciones de relevancia ambiental de clorpirifos como formulado comercial (FC) y como ingrediente activo (IA) en adultos, embriones y juveniles de *B. straminea*. Con tal fin, se seleccionaron dos concentraciones (0,1 y 1 µg/L) para llevar adelante exposiciones de 14 días con individuos adultos. Luego se separaron las masas de huevos depositadas y se continuó la exposición de los huevos y los juveniles hasta 14 días después de la eclosión. Se estudiaron parámetros bioquímicos (actividad de acetilcolinesterasa, carboxilesterasas, catalasa, glutatión S-transferasa, superóxido dismutasa y glutatión reductasa, y contenido total de proteínas y glutatión) y reproductivos (oviposición) en los adultos, efectos embriotóxicos (eclosión y presencia de malformaciones) y supervivencia de la descendencia. En los caracoles adultos, los resultados evidenciaron que la toxicidad del FC fue mayor que la del IA: ambos inhibieron la actividad de acetilcolinesterasa pero el FC además inhibió la actividad de carboxilesterasa y catalasa. En los embriones se observó algo similar ya que solo el FC aumentó el tiempo de eclosión y disminuyó el porcentaje de eclosión, incluso con la concentración más baja. En el caso de los juveniles, la supervivencia disminuyó con ambas presentaciones. Los estadios tempranos -embriones y juveniles- son más sensibles que los adultos y, por lo tanto, las evaluaciones de riesgo con estos estadios más vulnerables permiten una mayor protección de la especie. Enfatizamos la importancia de utilizar una batería de biomarcadores para los estudios de toxicidad, y de incluir tanto principios activos como formulados comerciales de plaguicidas.

Desbalance de las poblaciones inmunes en el ovario envejecido

Lara Castagnola ¹ - Lourdes Materazzi ¹ - Ana Schafir ¹ - Esteban Grasso ¹ -Gustavo Martínez ² - Antonio Cattaneo ² - Marcela Irigoyen ² - Diego Gnocchi ² - Lautaro Tessari ² - Claudia Pérez Leirós ¹ -Daiana Vota ¹ - Soledad Gori ¹ - Rosanna Ramhorst ¹

¹ CONICET. Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Laboratorio de Inmunofarmacología y Laboratorio de Inmunología Reproductiva de la Fertilidad. Buenos Aires, Argentina.

² Fertilis Medicina Reproductiva, Buenos Aires, Argentina.

El inflammaging es una respuesta inflamatoria sistémica y crónica asociada a la edad. En el ovario, el inflammaging lleva a la disminución de la reserva ovárica y la calidad ovocitaria, causando infertilidad. Aquí, investigamos los mecanismos subyacentes a la respuesta inflamatoria exacerbada durante el envejecimiento ovárico, enfocándonos en el perfil metabólico de macrófagos foliculares y el tratamiento in vitro con plasma rico en plaquetas (PRPr) con el objetivo de revertir el inflammaging. Estudiamos fluidos foliculares (FF) de mujeres ovodonantes (21-29 años) y de edad reproductiva avanzada (ERA, 36-42 años). Se aislaron células mononucleares utilizando Ficoll-Hypaque y el perfil de macrófagos adherentes fue analizado por citometría de flujo. Los macrófagos foliculares de mujeres ERA mostraron un aumento en la producción de IL-1 β y TNF- α y una menor secreción de IL-10, en comparación con mujeres jóvenes. Enfocándonos en el perfil metabólico de los macrófagos CD68+, encontramos un incremento en la acumulación de gotas lipídicas citoplasmáticas en macrófagos de las mujeres ERA en comparación con las ovodonantes. A su vez, estos macrófagos presentaban hiperpolarización de la membrana mitocondrial y mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y lactato. De esto, se infiere que estos macrófagos M1 son glucolíticos. Luego, considerando que la terapia con PRPr está siendo explorada para mejorar la función ovárica, los macrófagos de mujeres ERA fueron tratados in vitro con PRPr de mujeres fértiles para evaluar sus efectos moduladores. Observamos una reducción en la frecuencia de células CD68+IL-1 β + en comparación con aquellos no tratados. Además, los macrófagos tratados mostraron una reducción en la producción de ROS, lactato y menor acumulación de gotas lipídicas.

Basados en estos resultados, concluimos que las mujeres ERA muestran un microambiente inmune ovárico desregulado que podría contribuir a la inflamación crónica y una calidad ovocitaria alterada.

La convergencia del inflammaging y el estrés reticular: impacto en el diálogo entre el endometrio, el sistema inmune y el blastocisto

¹ Lourdes Materazzi ¹ - Laura Fernández ¹ - Alejandra Fernandez ² - Ana Schafir ¹ - Lara Castagnola ¹ - Esteban Grasso ¹ - Marcela Irigoyen ³ - Antonio Cattaneo ³ - Diego Gnocci ³ - María Soledad Gori ¹ - Claudia Pérez Leirós ¹ - Lía Isabel Pietrasanta ² - Rosanna Ramhorst ¹

¹ CONICET. Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Laboratorio de Inmunofarmacología y Laboratorio de Inmunología Reproductiva de la Fertilidad. Buenos Aires, Argentina.

² CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Física de Buenos Aires (IFIBA). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Física. Buenos Aires, Argentina

³ Fertilis Medicina Reproductiva, Buenos Aires, Argentina.

La decidualización (Dec) de las células estromales endometriales (HESC) genera dos subpoblaciones distintivas: células deciduales maduras (mDec) y senescentes (snDec). La senescencia fisiológica contribuye a la implantación al establecer un fenotipo secretorio asociado (SASP) que impacta en el microambiente inmune, la remodelación tisular y promueve la invasión trofoblástica. Sin embargo, durante el envejecimiento, el endometrio está expuesto al inflammaging; inflamación crónica y de bajo grado asociada a la respuesta de estrés celular y al desbalance de las células senescentes, que puede comprometer la receptividad endometrial. Aquí, investigamos el impacto del estrés reticular (ER) en el balance entre mDec y snDec y su implicancia en el envejecimiento endometrial, la inflamación y la implantación. Análisis in silico revelaron patrones de expresión específicos de marcadores de mDec y snDec. Éstos fueron validados en biopsias endometriales de mujeres separadas por edad reproductiva, así como también en un modelo in vitro de HESC Dec en presencia o ausencia de taspigargina (Tg), un inductor de ER propuesto como modelo de envejecimiento. La decidualización fisiológica aumentó los marcadores de mDec y snDec, resaltando la importancia de la senescencia controlada y el SASP para la receptividad endometrial. En contraste, ER inducido por Tg modificó el balance de las subpoblaciones y aumentó la rigidez de las HESC. De la misma forma, las biopsias endometriales de mujeres envejecidas mostraron un incremento de marcadores de inflamación, senescencia y ER.

En conjunto, estos resultados sugieren que el ER y el envejecimiento convergen para disrumpir el balance mDec/snDec, perjudicando la modulación inmune por parte del SASP, manteniendo un microambiente proinflamatorio mecánicamente rígido. Al descubrir estos mecanismos, esperamos profundizar nuestro entendimiento del diálogo inmune-endometrio y su impacto en el éxito de la implantación y la infertilidad asociada a la edad.

IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN A ARSENICO Y GLIFOSATO SOBRE BIOMARCADORES DE NEUROTOXICIDAD, DETOXIFICACIÓN Y DEFENSAS ANTIOXIDANTES EN UN TELEÓSTEO NATIVO

Pach Lucía ¹ - Forcada Naisberg Catalina ¹ - Colombo Emilia ¹ - Minaberry Yanina ² - Kristoff Gisela ³ - Menendez Helman Renata ¹

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN, UBA-CONICET). Laboratorio de Enzimología, Estrés oxidativo y Metabolismo (LEEM). Buenos Aires, Argentina.

2 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEN, UBA) & Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA, CONICET).

3 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua Invertebrados Nativos y otros Modelos (EEAINM). Buenos Aires, Argentina.

La expansión de la frontera agropecuaria en Argentina ha promovido el uso intensivo de agroquímicos, entre ellos el herbicida glifosato. Esta práctica aumenta el riesgo de contaminación de cuerpos de agua continentales, pudiendo afectar a los organismos acuáticos, entre los que se encuentran los peces. Por otro lado, la presencia natural y antropogénica de arsénico en diversas regiones del país constituye una amenaza adicional para la calidad del agua. En este contexto, el uso de biomarcadores resulta una herramienta clave para evaluar efectos subletales de los contaminantes ambientales, permitiendo detectar tempranamente alteraciones fisiológicas en los organismos expuestos. En relación al glifosato en estudios previos se ha determinado efectos de neurotoxicidad. A la vez, las enzimas antioxidantes y de detoxificación se encuentran alteradas en diversos escenarios de toxicidad. El objetivo de esta investigación fue evaluar la respuesta de biomarcadores frente a la exposición a glifosato, arsénico y su mezcla, en la especie de pez dulceacuícola *Cnesterodon decemmaculatus*. Se midió la actividad de acetilcolinesterasa (AChE), catalasa (CAT), glutatión S-transferasa (GST) y carboxilesterasas (CEs); parámetros biomarcadores de neurotoxicidad, defensas antioxidantes y detoxificación. Se realizaron ensayos de exposición aguda y subcrónica, bajo condiciones controladas de temperatura y fotoperíodo. Los resultados evidenciaron que el arsénico modificó de manera significativa la actividad de AChE, tanto en exposiciones agudas como crónicas, y la actividad de CEs en exposiciones agudas. Por su parte, la actividad de esta enzima también resultó afectada significativamente por la exposición subcrónica a glifosato. Este trabajo busca ser un aporte en relación al conocimiento de la toxicidad de estos contaminantes en especies nativas, y a la conservación de nuestra biodiversidad.

El medio condicionado de la membrana amniótica humana regularía la migración y la transición epitelio mesenquimática en células de hepatocarcinoma

Luciano Perez ¹ - Diego Javier Brítez Neira ² - Rodrigo Riedel ¹ - Antonio Perez-Perez ³ - Cecilia Varone ¹ - Laura Todaro ² - Julieta Maymó ¹

1 IQUIBICEN, CONICET - Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Area de Investigación, Instituto de Oncología "Angel H. Roffo", UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3 Departamento de Biología Molecular y Bioquímica Médica, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

Numerosos estudios han demostrado el potencial antitumoral de la membrana amniótica humana, atribuyéndole la capacidad de secretar moléculas con efectos antiproliferativos, antiangiogénicos e inmunomoduladores en diferentes modelos tumorales. El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la tercera causa más frecuente de mortalidad por cáncer a nivel mundial, cifra que se asocia principalmente a su diagnóstico tardío y a una elevada resistencia frente a tratamientos convencionales como la quimio y la radioterapia. Una alta proporción de pacientes oncológicos fallece debido a las metástasis de los tumores primarios. Previamente, hemos demostrado la capacidad antirroliferativa y proapoptótica del medio condicionado de la membrana amniótica (MC-MA). El objetivo del presente estudio consistió en evaluar el impacto del MC-MA sobre la movilidad celular y la expresión de ciertos marcadores relacionados con la transición epitelio mesenquimática (TEM). Como primer paso, analizamos la movilidad mediante el ensayo de herida, observando que el tratamiento con MC-MA redujo la migración en células de hepatocarcinoma HepG2 y Huh7. Posteriormente, empleando qRT-PCR y Western Blot, cuantificamos la expresión de genes asociados a la TEM. Observamos un incremento en la expresión de EpCAM y de las metaloproteasas MMP-2 y MMP-9, así como una disminución en la expresión de E-cadherina. Nuestros resultados estarían demostrando que el MC-MA inhibe la migración de células tumorales de CHC.

Caracterización de la heterogeneidad transcripcional de targets terapéuticos en LLA pediátrica mediante secuenciación de lectura larga

Lucila Viappiani ^{1,2} - Marina Luz Ingravidi ³ - Geraldine Gueron ^{1,2} - Javier Cotignola ^{1,2} - María Sol Ruiz ^{1,2}

1 CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), Buenos Aires, Buenos Aires C1428EGA, Argentina;

2 Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Inflamación y Cáncer, Buenos Aires, Argentina;

3 Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología translacional, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires

Las inmunoterapias dirigidas contra CD19, CD20 y CD22 han mejorado los resultados terapéuticos en la leucemia linfoblástica aguda de linaje B (LLA-B). Sin embargo, pueden surgir mecanismos de resistencia asociados a variaciones o pérdida de epítopes. Resolver isoformas de longitud completa es fundamental, ya que la secuenciación de lectura corta infiere las estructuras transcripcionales de manera indirecta. En este estudio piloto caracterizamos y cuantificamos isoformas de CD19, MS4A1 (codificante de CD20) y CD22 mediante secuenciación de lectura larga. Se analizó ARN de 2 pacientes pediátricos con LLA-B al diagnóstico mediante secuenciación del transcriptoma completo y secuenciación de amplicones de CD19 y MS4A1 utilizando la tecnología Oxford Nanopore Technologies (ONT), comparándolos con datos de RNA-seq de Illumina. Observamos una correlación moderada ($r = 0,53-0,59$) entre la cuantificación obtenida por ONT e Illumina (20.335 y 14.341 transcriptos, respectivamente). A pesar de una profundidad 3–5 veces menor en ONT, la clasificación molecular basada en cuantificación a nivel génico fue concordante entre tecnologías. Usando Salmon, Illumina identificó 9 isoformas de MS4A1, 5 de CD19 y 15–20 de CD22, mientras que ONT detectó 1–3 isoformas principales por gen. La secuenciación de amplicones reveló más de 10 isoformas novel de MS4A1 con frecuencias bajas ($<2,8\%$), incluyendo isoformas que omiten el exón que codifica el dominio de unión del anticuerpo. Estas isoformas no fueron detectadas en WTS, probablemente debido a su baja abundancia. La secuenciación de lectura larga permite detectar isoformas transcripcionales de longitud completa con potencial relevancia para mecanismos de resistencia a inmunoterapias en LLA-B pediátrica. La variabilidad en la cuantificación entre tecnologías, herramientas y enfoques basados en amplicones resalta la necesidad de avanzar en la estandarización y validación antes de su aplicación clínica.

Revaloración de polifenoles extraídos de cerezas: efecto protector sobre la permeabilidad intestinal inducida por TNF α .

Agostina ARAMBURU ^{1,2} - Lumila RAVIGNANI FERRARI ¹ - Maia FELDENBLUM ¹ - Gisela MAZAIIRA ¹ - M Florencia BASANTA ² - Ana María ROJAS ² - Alejandra ERLEJMAN ¹

1 IQUIBICEN CONICET, Depto. de Química Biológica FCEN, UBA, Argentina.

2 ITAPROQ- CONICET, Depto. de Industrias FCEN, UBA, Argentina.

Las cerezas (*Prunus avium* L.) descartadas luego de su cosecha, por no cumplir con estándares de consumo comercial, pueden ser una fuente de compuestos bioactivos como los polifenoles. Este estudio evaluó el efecto de polifenoles extraídos de cerezas, sobre la permeabilidad intestinal inducida por TNF α .

El contenido de polifenoles se analizó mediante HPLC. El extracto no digerido (ExtND) presentó alto contenido de antocianinas (714.9 ± 21.2 mg/100 g de polvo), con cantidades menores de flavonoles y ácidos hidroxicinámicos. Mediante una Digestión Humana Dinámica in vitro (DHD), se obtuvo un extracto digerido (ExtDig) con 517.5 ± 86.3 mg/100g de antocianinas totales de (n=3).

Células Caco-2 diferenciadas, modelo de epitelio intestinal, se pre-incubaron (30 minutos) en presencia o ausencia de extractos polifenólicos ($0.25\text{--}1$ μ M) y posteriormente con o sin (control) TNF α (10 ng/mL durante 6h). La integridad de la monocapa se determinó evaluando los niveles de proteínas de las uniones estrechas: ZO-1 y Ocludina, y la Resistencia Eléctrica Transepitelial. (TEER).

El tratamiento con TNF α redujo los niveles de ZO-1 ($40 \pm 8\%$) y Ocludina ($30 \pm 7\%$, con relación al control: 100%). La incubación con ExtND previno completamente esta reducción (n= 6, p<0.01), mientras que con el ExtDig (0.5 μ M) se alcanzó una protección del 85% para ZO-1 y 100% para Ocludina (p < 0.004 y 0.03, respectivamente). Asimismo, en presencia de TNF α se detectó una TEER $30 \pm 5\%$ menor que el grupo control, y con la pre-incubación con el ExtND (0.25 μ M) y ExtDig (1 μ M) se logró revertir este efecto (n=3, p<0.05).

En conclusión, obtuvimos un extracto de polifenoles recuperado de cerezas descartadas, que presentó un efecto protector frente a la permeabilidad intestinal inducida por TNF α . Este efecto se mantuvo después de una DHD. Proponemos que la extracción de polifenoles a partir de cerezas de descarte, puede ser una fuente de obtención de bioactivos naturales alineados con estrategias de economía circular.

Aislamiento y caracterización de VEP derivadas del medio condicionado de la membrana amniótica humana: una aproximación sobre sus efectos antitumorales

Luciano Ángel Perez ¹ - Mabel Cecilia Bonardi ¹ - Diego Santa Cruz ² - Rodrigo Nicolas Riedel ¹ - Mariana Jaime ³ - Roberto Casale ³ - Cecilia Varone ¹ - Natalia Pacienza ² - Julieta Maymó ¹

1 IQUIBICEN, CONICET, Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 IMeTTyB (CONICET - Fundación Favaloro), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3 Departamento de Maternidad, Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

Se ha demostrado que las células madre derivadas de la membrana amniótica humana (hMA) presentan efectos antitumorales, atribuibles a sus propiedades antiproliferativas, antiangiogénicas y proapoptóticas, posiblemente mediadas por vesículas extracelulares (VEs). Dado que el hepatocarcinoma constituye la tercera causa de mortalidad oncológica a nivel mundial, resulta esencial desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Estudios previos de nuestro grupo de trabajo, han demostrado que el medio condicionado de membrana amniótica (MC-MA) inhibe la proliferación y promueve la apoptosis en células de hepatocarcinoma. El presente trabajo se centró en el aislamiento y caracterización de VEs del MC-MA, así como en la evaluación de su efecto sobre la viabilidad celular. Las VEs se aislaron mediante cromatografía de intercambio aniónico. Se cuantificaron proteínas (Bradford) y lípidos (sulfo-fosfo-vanillina) y se evaluó la expresión de TSG101 y Calnexina por WB, así como CD63 por ELISA. La morfología de las VEs se evaluó por microscopía electrónica de transmisión (MET) y su concentración mediante el análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA). El efecto sobre la viabilidad en líneas HepG2 y Huh-7 fue analizado a través del ensayo MTT según dosaje proteico y número de partículas. La fracción 4 mostró los mayores niveles de proteínas, lípidos y CD63. El WB confirmó la presencia de TSG101 y ausencia de Calnexina. La TEM reveló VEs esféricas con un tamaño promedio de 66 nm; el NTA indicó un diámetro medio de 165 nm y una concentración de aproximadamente 10^{10} partículas/ml ($n=3$), lo que sugiere un enriquecimiento de VEs pequeñas en el MC-MA. A 0.1–10 $\mu\text{g/ml}$, el ensayo MTT no mostró cambios en la viabilidad celular a las 24 horas. Con 10^7 – 10^9 NP/ml, la viabilidad aumentó a las 24 horas y disminuyó a las 48 horas en HepG2. Esto confirma VEs pequeñas en MC-MA y subraya la necesidad de estudios adicionales para evaluar su potencial terapéutico en hepatocarcinoma.

Peptidomiméticos sintéticos obtenidos mediante reacciones multicomponentes activos contra el virus Chikungunya

Valderrama Solis MJ ¹ - Galilea A ⁴ - Konigheim BS ³ - García CC ^{1,2} - Bueno CA ^{1,2} - Ramírez JA ⁴ - Barquero AA ^{1,2}

(1) Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; (2) Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), UBA-Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina; (3) Instituto De Virología, Facultad De Ciencias Médicas, Universidad Nacional De Córdoba; (4) UMYMFOR-CONICET, Departamento de Química Orgánica, FCEN-UBA.

El descubrimiento de compuestos antivirales es primordial para la salud humana. En particular, en nuestra región aumenta la circulación de virus emergentes y reemergentes de origen zoonótico, especialmente los transmitidos por —dengue, Zika (ZIKV) y Chikungunya (CHIKV)—, que aún carecen de tratamientos antivirales específicos. En un trabajo publicado recientemente se sintetizó una familia de acilpeptidomiméticos catiónicos mediante dos reacciones multicomponentes consecutivas. Dos compuestos no citotóxicos exhibieron propiedades antivirales significativas (C112 y C157), destacándose C157 por su potente acción frente a ZIKV y SARS-CoV-2. En este trabajo, el objetivo fue evaluar la actividad antiviral de la biblioteca de compuestos no citotóxicos en células Vero frente al CHIKV. Para ello, se realizaron ensayos de cribado fenotípico en dicha línea celular empleando una concentración de 50 μM de los compuestos cuya concentración citotóxica 50% (CC50) resultó mayor a 200 μM . Este cribado inicial permitió identificar cuatro compuestos (C112; C157; C186 y C187) con protección de la acción citopática frente al CHIKV. Luego, se confirmó la actividad antiviral de los compuestos más promisorios (C112 y C157) mediante el ensayo cuantitativo de inhibición del rendimiento viral. Para ello, células Vero infectadas con CHIKV se trataron con diferentes concentraciones de los compuestos y, a las 48 h p.i., se cosechó el virus y se tituló por formación de placas. Las curvas dosis-respuesta confirmaron que los compuestos C112 y C157 fueron activos contra CHIKV con una concentración efectiva 50% (CE50) de 5,2 μM y 9,5 μM , respectivamente. En ambos casos, los índices de selectividad, el cociente entre la CC₅₀ y la CE₅₀, resultaron superiores a 38 y 21, respectivamente. Por lo tanto, nuestra estrategia de diseño, síntesis y selección de compuestos promisorios representa una alternativa exitosa en la identificación de compuestos con potencial actividad antiviral.

La inhibición de la vía de señalización de Notch en cáncer de pulmón reduce su capacidad tumorigénica

Marcelo G. Stinson ¹ - M Jimena Mosna ¹ - M Florencia Ogara ² - Abel L. Carcagno ¹

1 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales IQUBICEN- CONICET-UBA, Departamento de Química Biológica- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales- Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2 Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias IFIBYNE- CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales- Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más frecuente y la principal causa de muertes relacionadas con esta enfermedad. El cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) representa el 85% de todos los casos, con una tasa de supervivencia a 5 años del 9%. El objetivo de este trabajo fue evaluar el rol de la vía de Notch en la tumorigenicidad de células de NSCLC. Se utilizaron células A549 de adenocarcinoma pulmonar, tratadas con el inhibidor de la gamma-secretasa DAPT, que bloquea la actividad de la vía de Notch. La inhibición de la vía fue confirmada mediante la disminución de la expresión de Hes1 por RT-qPCR. La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo de exclusión de Trypan Blue, no observándose diferencias significativas entre las células tratadas y las control. El estado metabólico y la proliferación celular se midieron mediante el ensayo de reducción de MTT. Además, la proliferación celular se analizó mediante ensayo de confluencia. Los resultados mostraron una reducción en la tasa de proliferación en células tratadas en comparación con las células control. En ensayos clonogénicos, las células tratadas mostraron una menor capacidad de formar colonias. En ensayos de adhesión se observó que las células tratadas se adhieren más rápidamente que las control a la superficie de la placa. Además, mediante ensayos de herida se observó una disminución en la tasa de migración en las células tratadas. Finalmente, esferoides formados a partir de células tratadas presentaron un mayor tamaño y menor densidad que los esferoides control. En conjunto, estos resultados sugieren que la inhibición de la vía de Notch reduce la tumorigenicidad de células de NSCLC, destacando a esta vía como un potencial blanco terapéutico para el tratamiento de este subtipo de cáncer de pulmón.

La privación social y material altera el desarrollo cerebral y la conducta social mediante mecanismos dependientes del sexo

María Belén Cardillo ¹ - Hugo Perez ¹ - Sergio I Nemirovsky ² - Monserrat Rodríguez González ¹ - Eduardo T Cánepa ¹ - Bruno G Berardino ¹

¹ Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas – Departamento de Química Biológica – Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – UBA / IQUIBICEN – CONICET, Argentina.

² Departamento de Química Biológica – Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – Universidad de Buenos Aires / IQUIBICEN.

Las adversidades en la vida temprana son uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de trastornos de salud mental; sin embargo, sus mecanismos neurobiológicos aún no se comprenden en profundidad. Para abordar esta pregunta, desarrollamos un modelo multidimensional en ratones de privación social y material (SMD) que combina material reducido para el nido, separación materna, destete prematuro y exposición a estrés social. Este paradigma busca replicar la complejidad de la desventaja socioeconómica en humanos. Las crías expuestas al modelo SMD presentaron retraso en el crecimiento, mayores niveles de ansiedad y conductas de tipo depresivo, así como un aumento de la agresividad y deterioro en la cognición social. El análisis estructural del cerebro reveló una disminución del área en el hipocampo dorsal y ventral, junto con un aumento de tamaño en la corteza prefrontal. El perfil transcriptómico de la corteza prefrontal reveló patrones específicos según el sexo: los machos mostraron una sobreexpresión de genes vinculados al desarrollo neuronal y la función inmune, mientras que las hembras exhibieron una mayor expresión de genes de remodelación de la cromatina y una disminución en las vías inmunológicas. En conclusión, estos hallazgos sugieren que el SMD altera el desarrollo cerebral y la conducta social mediante mecanismos moleculares dependientes del sexo, y señalan a la neuroinflamación y la regulación epigenética como posibles factores determinantes.

Generación de Clústeres inducidos por luz (LICs): una herramienta para reorganizar OCT4 y modular sus interacciones con la cromatina

Maria Candelaria Diaz ¹ - Camila Oses ¹ - Alejo Vázquez Lareu ¹ - Sabrina Lorena Roberti ¹ - Alejandra Sonia Guberman ^{1,2} - Valeria Levi ^{1,3}

¹ Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires C1428EGA, Argentina

² Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Buenos Aires C1428EGA, Argentina

³ Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Química Biológica, Buenos Aires C1428EGA, Argentina

Algunos factores de transcripción (FTs) y co-reguladores se concentran dentro de compartimentos nucleares sin membrana y, en la última década, se ha propuesto que cumplen un rol en la regulación de la transcripción. Aun así, su relevancia funcional permanece poco clara, en gran parte debido a los desafíos experimentales que implica modular la distribución de FTs en células vivas.

En este trabajo presentamos un método sencillo para generar clústeres inducidos por luz (LICs, por sus siglas en inglés) de FTs marcados con la sonda Janelia Fluor® (JF) mediante el sistema HaloTag. Cuando las moléculas fluorescentes en células vivas se iluminaron con un láser apropiado, atravesaron una serie de reacciones fotoquímicas que dieron lugar a la formación de un clúster, el cual continuó creciendo al reclutar moléculas adicionales del FT, en parte a través de interacciones no covalentes.

Finalmente, observamos que el reclutamiento de moléculas de OCT4 hacia grandes LICs disminuyó la concentración de OCT4 en el nucleoplasma, redistribuyó al FT dentro del núcleo y alteró sus interacciones con la cromatina. En contraste, la formación de pequeños LICs produjo únicamente la disolución de los condensados naturales de OCT4, sin afectar su concentración nucleoplasmática ni su paisaje de interacciones con la cromatina.

Estos resultados respaldan la hipótesis de que los condensados naturales de OCT4 actúan como reservorios dinámicos que atenúan las fluctuaciones en la abundancia del FT para mantener la homeostasis regulatoria. Además, nuestros resultados destacan que este método constituye una herramienta útil para explorar la relación entre la organización de los factores de transcripción, sus interacciones con la cromatina y la regulación transcripcional.

SPECIFICITY OF THE cAMP-PKA PATHWAY IN CELLULAR MEMORY OF ACQUIRED HEAT STRESS RESISTANCE IN *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

María Clara Ortolá Martínez ¹ - Fiorella Galello ¹ - Sergio Nemirovsky ¹ - Vanina Zaremborg ² - Paula Portela ¹ - Silvia Rossi ¹

¹ Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA (IQUIBICEN-CONICET)

² Department of Biological Sciences, University of Calgary, Calgary, Canada

In *S. cerevisiae*, cAMP-dependent protein kinase (PKA) consists of two regulatory (Bcy1) and three catalytic subunits (Tpk1, Tpk2, Tpk3). How signaling specificity arises from these isoforms remains a central question. The Tpk proteins display both shared and distinct functions, and their differential expression contributes to substrate specificity under stress. Yeast can acquire resistance to severe stress after a mild pretreatment, a phenomenon known as cellular memory. We previously demonstrated differential expression of Tpk isoforms under stress. Here we show that Tpk1 is strongly upregulated during thermal stress resistance, thereby promoting the formation of a holoenzyme preferentially enriched in this isoform. We analyzed transcriptomic, proteomic, and phosphoproteomic changes in a Tpk1-only strain and in the wild type (WT) during thermotolerance recovery (37°C pretreatment, 45°C severe stress, 25°C recovery). We identified 2,291 differentially expressed genes (DEGs) and 277 proteins (DEPs) in WT, and 1,701 DEGs and 237 DEPs in the mutant. Transcriptomics revealed enrichment of stress responses, protein folding, cell cycle, cell wall processes, and translation in both strains, with additional terms such as trehalose biosynthesis, RNA splicing, and proteasome activity in the mutant. Proteomics showed stress responses, protein folding, trehalose metabolism, carbohydrate metabolism, and telomere organization, along with strain-specific terms. However, transcript–protein fold-change correlations were poor. Phosphoproteomics identified 164 phosphopeptides in WT and 609 in the mutant, with limited overlap. Motif analysis revealed R[S/T] [S/L]S as the most represented PKA motif, diverging from canonical RRXS. Our study reveals how coordinated changes in gene expression, protein abundance, and phosphorylation shape the cellular memory of acquired thermal stress resistance, determining the specificity of cAMP–PKA signaling.

Cianobacterias y detección de microcistinas en el lago Lugano: efectos inmunológicos y reproductivos en *Biomphalaria straminea*

Paredes María Gimena - Martini Claudia - Bianco Karina - Vojnov Alan - Kristoff Gisela.

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Laboratorio de Evaluación Ecotoxicológica del Agua Invertebrados Nativos y otros Modelos (EEAINM). Buenos Aires, Argentina. - CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

El lago Lugano, ubicado en la cuenca baja Matanza–Riachuelo, recibe aportes de nutrientes por actividades antrópicas, lo que favorece el aumento de cianobacterias y sus toxinas asociadas. El objetivo fue evaluar la concentración de microcistinas (MC), clorofila a (Chl a) y la respuesta de *Biomphalaria straminea* tras la exposición al agua del lago mediante parámetros inmunológicos, reproductivos y de supervivencia. Se realizaron dos muestreos: primavera 2023 y verano 2024. Las MC se cuantificaron con un kit específico y la Chl a mediante espectrofotometría. Los caracoles se expusieron durante 7 días al agua de dos sitios (A, con conexión al Riachuelo; y B, en el centro del lago) y a un control con agua declorada (AC). Durante el bioensayo se registró el número de puestas y las depositadas el día 6 se separaron para evaluar alteraciones embrionarias, número de huevos, porcentaje y tiempo de eclosión y supervivencia de juveniles. Al finalizar, se determinó la cantidad, tipo y viabilidad de hemocitos en la hemolinfa de los adultos. Se observó la presencia de cianobacterias del género *Microcystis*. En primavera y verano, la Chl a superó el nivel guía de 30 µg/L, y las MC variaron entre 30 ± 3 y 834 ± 196 µg/L, con un valor máximo en verano en el sitio A. En los caracoles expuestos se observaron menores porcentajes de eclosión, de supervivencia y de hialinocitos, y un aumento en el porcentaje de granulocitos respecto a AC en ambos muestreos. Además, en primavera aumentó el porcentaje de embriones detenidos en el sitio B. En verano se redujo el número de puestas y aumentó el porcentaje de embriones malformados en A, junto con un incremento de granulocitos con pseudópodos en ambos sitios. Los resultados indican que MC y otros contaminantes presentes en el lago pueden alterar la proporción de hemocitos como respuesta temprana al estrés. Además, los efectos en la reproducción podrían reducir la población de la especie, impactando negativamente el ecosistema local.

ROL DE PDX1 EN EL ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO DUCTAL

María Jimena Mosna - Marcelo G Stinson - Abel L Carcagno

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN-CONICET-UBA), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

El adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC) es el tumor exocrino pancreático más frecuente con una tasa de supervivencia de 9% a 5 años. PDX1 es un factor de transcripción esencial en el desarrollo embrionario del páncreas, la diferenciación de progenitores pancreáticos hacia el linaje endocrino, y el mantenimiento de las células beta maduras. En pacientes con PDAC, los tumores presentan bajos niveles de expresión de PDX1 respecto del tejido no tumoral adyacente, y una mayor expresión de este factor se asocia con una mayor supervivencia. Entonces, el objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de PDX1 en el fenotipo del PDAC induciendo su expresión en las células PANC-1 con el compuesto BRD7552 durante 9 días. La sobreexpresión se confirmó por Western Blot mientras que los ensayos de MTT y exclusión de Trypan Blue no mostraron efectos citotóxicos en las células tratadas. En los ensayos de migración por herida y transwell, las células tratadas disminuyeron significativamente la capacidad migratoria respecto al control. En el ensayo de confluencia, se observó una disminución significativa en la proliferación celular de las células tratadas respecto al control a los 7 y 9 días de tratamiento. Sin embargo, los análisis de expresión de Ki67 y PH3 por inmunofluorescencia no mostraron diferencias significativas en la proporción de células positivas. El análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo reveló una disminución significativa en la proporción de células en la fase G1 y S en las células tratadas. Esferoides tumorales tratados con BRD7552 e implantados en la membrana corioalantoidea (CAM) del embrión de pollo disminuyeron significativamente el crecimiento tumoral respecto a los esferoides control a los 8 días post-implante. En conclusión, la sobreexpresión de PDX1, inducida por BRD7552, inhibe la capacidad migratoria, reduce la tasa de proliferación, afecta al ciclo celular in vitro y disminuye el crecimiento tumoral in ovo de las células PANC-1.

Explorando la relación entre condensados de SOX2 y marcas epigenéticas en células madre embrionarias

Lucila Boto ^{1,2} - Camila Oses ^{1,2} - Maria Candelaria Diaz ^{1,2} - Sabrina Roberti - Melanie Aranovich ² - Santiago Cavedo ² - Alejandra Guberman ^{2,3} - Valeria Levi ^{1,4}

1 Laboratorio de Dinámica Intracelular. Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA; IQUIBICEN, UBA/CONICET.

2 Laboratorio de Regulación Génica en Células Madre, Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA; IQUIBICEN, UBA/CONICET.

3 Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, FCEN, UBA.

4 Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA.

El factor de transcripción de pluripotencia SOX2, esencial para el mantenimiento de la pluripotencia, forma condensados nucleares cuya organización espacial se modifica durante la salida del estado pluripotente. Este cambio en su distribución podría estar modulado por el entorno epigenético, ya que SOX2 actúa como un factor “súper-pionero”; inhibe la metilación del DNA en sus sitios blanco e interactúa con UHRF1, una proteína clave en el mantenimiento de la metilación del DNA. En este proyecto, buscamos explorar la relación entre la organización subnuclear de SOX2 y ciertas marcas epigenéticas relevantes en células madre embrionarias de ratón (mESC), tanto en estado de pluripotencia naïve como durante la salida del mismo. Como primer paso, analizamos la distribución nuclear de SOX2-mCherry y su colocalización con la la marca H3K27me3 mediante microscopía confocal, tras tratar las células con GSK-J4, una droga que inhibe las desmetilasas JMJD3/UTX, impidiendo la remoción de H3K27me3 y favoreciendo su acumulación. Nuestros resultados preliminares indican que, tras el tratamiento, los condensados de SOX2 tienden a ser más pequeños, mientras que H3K27me3 presenta una distribución más heterogénea con condensados más intensos. Estas observaciones sugieren una reconfiguración de la organización nuclear en respuesta a la modulación epigenética. Estos resultados preliminares sugieren que el contexto epigenético afecta los condensados de SOX2 . A futuro, analizaremos su distribución y dinámica en diferentes fases del ciclo celular y evaluaremos interacciones funcionales con reguladores como UHRF1 y DNMT1 mediante microscopía confocal en células vivas.

IMPACTO DE LA MUTACIÓN *hssR* EN *Staphylococcus aureus* SOBRE LA VIRULENCIA Y LA INTERACCIÓN CON *Pseudomonas aeruginosa* EN *Drosophila melanogaster*

Galeano, M B ^{1,2} - Duarte L ^{3,4} - Nemirovsky S ¹ - Terranova R ¹ - Beckwith E J ^{3,4} - Palomino M ^{1,2} - Tribelli P M ^{1,2}

1 IQUIBICEN-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

3 Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias, Buenos Aires, Argentina

4 Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, FCEyN-UBA

Staphylococcus aureus y *Pseudomonas aeruginosa* coexisten frecuentemente en infecciones polimicrobianas, especialmente en fibrosis quística (FQ). Aunque históricamente se las consideró antagonistas, hoy se reconoce que su interacción puede incluir coexistencia o cooperación, modulando biopelículas, virulencia y resistencia a antibióticos. En FQ, el moco espeso y los gradientes de oxígeno y nutrientes favorecen mutaciones patoadaptativas en *S. aureus* que pueden alterar su relación con *P. aeruginosa*.

Analizamos el efecto de una mutación en *hssR*—regulador de la homeostasis del hemo—sobre la virulencia de *S. aureus* USA300 (SA) y su interacción con *P. aeruginosa* PAO1 (PA). Ensayos *in vitro* mostraron que el mutante *hssR* presenta menor supervivencia frente a PA según el medio, la aireación y la hemina: en TSB sin hemina, SA superó al mutante hasta 5,3 veces en aerobiosis y 3,7 en microaerobiosis; en ASM con hemina, las diferencias alcanzaron 11 y 15,3 veces, respectivamente. Además, los co-cultivos *hssR*–PA mostraron mayor producción de ROS en presencia de hemina (~7,8 veces) y alteraciones en los perfiles de ácidos orgánicos, destacándose una menor generación de acetato.

Para evaluar el impacto *in vivo*, utilizamos *Drosophila melanogaster* mediante nanoinyección sistémica. A pesar de presentar cargas bacterianas similares a SA salvaje, *hssR* generó una letalidad más tardía, sugiriendo una disociación entre proliferación y virulencia. La presencia de SA no modificó los títulos de PA, aunque PA podría responder a la coinfección aumentando la producción de toxinas como pioceanina.

Estos resultados resaltan el papel del sistema HssS-HssR en la infección y el valor de modelos genéticamente definidos para comprender interacciones microbianas en contextos complejos.

Actividad antiviral in vitro de extractos etanólicos de hojas de Cannabis

Mariana Farengo - Erina Petrera

Laboratorio de Virología: Agentes Antivirales y Citoprotectores. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

La planta de Cannabis contiene más de 500 constituyentes, con 120 fitocannabinoides y numerosos metabolitos secundarios que contribuyen en los beneficios terapéuticos, el denominado efecto séquito. En nuestro laboratorio buscamos nuevas estrategias antivirales y contamos con una amplia experiencia en el trabajo con extractos naturales y compuestos de síntesis.

Debido a la relevancia del uso de extractos medicinales de Cannabis y la importancia de contar con nuevas terapéuticas, el objetivo de este trabajo es evaluar la acción antiviral de extractos etanólicos de hojas de cannabis contra herpesvirus. Nuestra hipótesis es que los extractos de hojas de cannabis presentarán actividad antiviral debido a la presencia de fitocannabinoides y de otros metabolitos secundarios.

A partir de hojas de distintas plantas de cannabis donadas por un cultivador se obtuvieron 3 extractos etanólicos (M, SL y CC) que fueron analizados por HPLC. Se evaluó la viabilidad celular por el método de MTT y la actividad antiviral mediante la inhibición de rendimiento. El virus infectivo se tituló por UFP y se observó mediante el microscopio de epifluorescencia.

Los extractos obtenidos a partir de plantas con distinta genética, presentan proporciones de cannabinoides diferentes, así como una baja citotoxicidad en células Vero. La inhibición del rendimiento viral de las cepas de herpesvirus HSV-1 KOS, HSV-1 YK608 y HSV-2 G fue en todos los casos mayor al 99,99%, siendo el extracto M el de mayor efecto.

Debido a la alta inhibición observada, los extractos de hojas de cannabis podrían ser potenciales antivirales de uso tópico.

La inhibición de la síntesis de ceramidas atenúa la reactividad microglial en modelos experimentales de Alzheimer.

Melina Bellotto - Martín Carrera - Melisa Bentivegna - Carlos Pomilio - Nicolás González Pérez - Soledad Porte Alcon - Flavia Saravia - Juan Beauquis

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), Buenos Aires, Argentina. - Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la principal causa de demencia y se caracteriza por placas amiloides extracelulares acompañadas por inflamación y reactividad glial. Las ceramidas, lípidos de membrana que median la inflamación, podrían contribuir a la neurodegeneración y reactividad glial en la EA. Nuestro objetivo fue estudiar los efectos de inhibir las vías de la síntesis de ceramidas en la activación microglial usando un modelo familiar de la EA en ratones PDAPP-J20 y cultivos celulares de microglia.

Ratones hembra PDAPP-J20 de 8 meses fueron tratados i.p con Myriocin (un inhibidor de la serina-palmitoil transferasa (SPT), la vía de síntesis de novo de ceramidas) o GW4869 (un inhibidor de la esfingomielinasa neutra 2 [nSMasa2]) durante 3 semanas. La inmunofluorescencia cerebral reveló que el tratamiento con Myriocin aumentó la patología amiloide en el hipocampo, indicando un empeoramiento de la enfermedad, mientras que GW4869 redujo la carga amiloide y la activación microglial.

In vitro, microglía BV2 expuesta a beta-amiloide durante 2 horas mostró un aumento en la translocación nuclear de NF- κ B, un factor de transcripción proinflamatorio ($p < 0.001$ vs. control). El co-tratamiento con GW4869 o Myriocin redujo significativamente la translocación nuclear de NF- κ B ($p < 0.001$ y $p < 0.01$ vs. amiloide), pero cambinol, otro inhibidor de nSMasa2, no lo hizo.

Nuestros hallazgos demuestran que la inhibición de la síntesis de ceramidas vía nSMasa2 atenúa la patología amiloide y la activación microglial, destacando esta vía como un objetivo terapéutico prometedor en la EA. Por el contrario, inhibir la vía de síntesis de novo de ceramidas podría exacerbar la patología. Estos resultados subrayan el papel crítico del metabolismo de ceramidas en la patogénesis y la inflamación asociada a la EA.

Nanogeles de polisacaridos como base para la optimización de la actividad de drogas tripanocidas

Matiaw Schafrik ¹ - Luna Magrotti Messa ¹ - Martin Edreira ^{1,2} - Adriana Kolender ^{3,4} - Daniel Muiskant ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-UBA

2 IQUIBICEN - CONICET- UBA

3 Departamento de Química Orgánica -Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-UBA

4 CIHIDECAR - CONICET- UBA

Los fármacos aprobados para el tratamiento del Chagas, nifurtimox y benznidazol (BZ), son prácticamente insolubles y de baja permeabilidad, lo que explicaría su baja biodisponibilidad. Los nanogeles de polisacáridos como el quitosano están considerados entre los sistemas de vehículo de drogas más apropiados debido a sus características fisicoquímicas y biológicas. A fin de mejorar su biodisponibilidad nos propusimos vehiculizar BZ a través de nanogeles de quitosano (NG) combinado con ácido cítrico y tripolifosfato de sodio por el método de gelificación iónica. Las partículas obtenidas presentaron un tamaño de 226-230nm (DLS), con potencial zeta de +32 mV, y la curva de liberación de benznidazol frente a PBS alcanzó rápidamente un máximo del 70% (RP HPLC). A través de microscopia confocal observamos un máximo de internalización en las células a las 5 hs y que permanecen en un 37,5% de las células más de 72 hs. La actividad de NG-BZ fue analizada sobre cepas de *T. cruzi* de distintos grupos genéticos. En las condiciones del ensayo, NG-BZ fue capaz de reducir la viabilidad de los tripomastigotes respecto al control ($p < 0,01$), con un 23% menos de concentración que el BZ libre. Adicionalmente, se evaluó la actividad del nanoformulado en células HeLa infectadas y observamos una disminución del 40% en el número de amastigotes/100 células respecto al control sin tratar. En conjunto estos resultados demuestran que los nanogeles de quitosano representan un sistema promisorio para el nanoencapsulado del benznidazol y podrían ser el punto de partida para la futura progresión a nanomedicinas con mejores parámetros de selectividad y biodisponibilidad.

Interacción funcional GR-PR y su impacto en la morfogénesis de esferoides mamarios. Modulación transcripcional del gen FKBP5

Maximiliano Gutiérrez ¹ - Norma Roxana Carina Alves ² - Marcelo Gabriel Stinson ³ - Abel Carcagno ³
- Adali Pecci ^{1,4} - María Florencia Ogara ⁴

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

2 Unidad de Microanálisis y Metodos físicos en Química Orgánica (UMYMFOR). Universidad de Buenos Aires- CONICET.

3 Instituto de Química Biológica de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Universidad de Buenos Aires-CONICET.

4 Instituto de Fisiología Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE). Universidad de Buenos Aires-CONICET.

Los receptores nucleares (NR) son factores de transcripción activados por ligando. En la glándula mamaria modulan proliferación, diferenciación y apoptosis. Modulan progresión de cáncer de mama siendo considerados blancos moleculares para la investigación traslacional. Comparten características estructurales y funcionales. Aquí se presentan resultados obtenidos del estudio de interacción funcional entre los receptores de glucocorticoides (GR) y de progestágenos (PR), los cuales a pesar de sus similitudes estructurales y en sus mecanismos de acción, provocan efectos biológicos que difieren y a veces son opuestos. Observamos que en la línea celular tumoral mamaria humana MCF-7 L, la activación de GR afecta significativamente la proliferación celular dependiente de PR (% de células en fase S= $13,7 \pm 0,7$ % vs. $10,2 \pm 0,3$ % del Control) e inhibe el aumento del volumen y área en un 15% de esferoides formados con dichas células, incubados durante 96 h en medio con 5% y 10% de suero delipidado. A su vez, la expresión de ciertos genes blanco de la acción de PR, también se afecta por la activación simultánea de GR. A fin de profundizar en el mecanismo de interacción funcional, evaluamos la expresión de FKBP5, gen que posee un sitio específico de unión a sendos receptores. Se subclonó ese sitio en un vector reportero que expresa luciferasa (pFkbp5-HRE-Luc) y dicho vector fue co-transfectado con vectores de expresión de PR y de GR en células HEK293T estimuladas con las respectivas hormonas. Los resultados mostraron una posible interferencia de PR en la actividad de GR. El mecanismo de interacción sería por co-reclutamiento de ambos receptores a dicho sitio (evaluado por ChIP secuencial sobre el gen endógeno) y por la evidencia que indica que ambos receptores formarían parte del mismo complejo cuando ambos se co-expresan y activan simultáneamente en células vivas.

MAGEB2 moldea la respuesta al estrés nucleolar promoviendo la inhibición y degradación de p53

Maximiliano Silva ¹ - Micaela Escalada ¹ - Candela Vidal ¹ - Melisa Suberbordes ¹ - Rocío Toppino ¹ - Philippe Soubeyran ² - Martín Monte ¹

¹ Laboratorio de Oncología Molecular, Dpto. Química Biológica, FCEyN-UBA. IQUIBICEN, UBA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina.

² Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM), INSERM U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université and Institut Paoli-Calmettes, 13288, Marseille, France.

El estrés nucleolar (NoS) es causado mediante la inhibición de la ARN Polimerasa I, por compuestos como Actinomicina D y BMH-21, y activa a p53 debido a la translocación de proteínas ribosomales (RPs) o de MYBBP1A al nucleoplasma. Las proteínas MAGE-I tienen una re-expresión aberrante en distintos tipos de cáncer y participan en vías de señalización que favorecen el fenotipo tumoral. Recientemente demostramos que MAGEB2 aumenta la síntesis de rRNA y bajo NoS transloca rápidamente del nucléolo al nucleoplasma.

Observamos que MAGEB2 bajo NoS regula negativamente la actividad transcripcional de p53. El estudio del mecanismo sugiere que MAGEB2 regula la acetilación y estabilidad de p53 específicamente en estas condiciones. Para estudiar mecanismos asociados a la regulación de p53 por MAGEB2, analizamos los resultados de un interactoma de MAGEB2 en células HCT116 y U2OS, ambas con expresión inducible de MAGEB2, para conocer sus interactores en condiciones normales y de NoS por BMH-21. El interactoma de MAGEB2 reveló que en condiciones normales MAGEB2 interactúa con 20 RPs, mientras que en condiciones de NoS mantiene la interacción solo con 5 de ellas, siendo una RPL5, involucrada en la activación de p53 por inhibición de MDM2. Bajo NoS, MAGEB2 también mantiene la interacción con MYBBP1A, activador de p53 por acetilación mediada por p300.

Estos hallazgos sugieren que la desacetilación y pérdida de estabilidad de p53 mediadas por MAGEB2 bajo NoS podría explicarse por su translocación al nucleoplasma y la interacción de MAGEB2 con MYBBP1A y con RPL5. Si bien en condiciones normales MAGEB2 favorece la síntesis de rRNA, sus efectos sobre p53 se manifiestan únicamente bajo NoS, coincidiendo con su relocalización al nucleoplasma.

En conjunto, los resultados sugieren que MAGEB2 puede modular negativamente la respuesta de p53 frente al NoS, un hallazgo relevante para tumores que expresan MAGEB2, en los cuales este mecanismo podría impactar en la eficacia de ciertas terapias.

Generación de una línea de CME reportera de la transcripción y localización del locus del FT Nanog utilizando el sistema STREAMING-tag

Melanie Aranovich¹ - Sabrina Lorena Roberti¹ - Candelaria Díaz¹ - Santiago Cavedo¹ - Lucila Boto¹ - Luciana Gorosito¹ - Valeria Levi^{1,2} - Alejandra Guberman^{1,3}

1 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-UBA, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, Argentina

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

3 Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Fisiología y Biología Molecular y Celular, Buenos Aires, Argentina

Las células madre embrionarias (CMEs) son un tipo de célula pluripotente. Los factores de transcripción (FT) Oct4, Sox2 y Nanog componen el core de pluripotencia. La expresión de Nanog disminuye abruptamente al comienzo de la diferenciación, por lo que es un excelente marcador de pluripotencia naïve, representante del embrión preimplantatorio. El objetivo de este trabajo es generar líneas de CMEs que permitan monitorear la expresión y la localización del locus de Nanog por fluorescencia en CMEs vivas. Para esto, utilizamos el sistema STREAMING-tag, basado en la inserción de un cassette en una región de interés mediante CRISPR-Cas9. El mismo contiene repeticiones de MS2, reconocidas en el RNA naciente por la proteína MCP fusionada a mScarlet (MCP-mS) y secuencias de Tet Operator, reconocidas por Tet Repressor fusionado a mNeonGreen (TetR-mNG) para detectar el locus. Los genes que codifican estas proteínas se integran en el genoma por la transposasa PiggyBac. Además, contiene el gen NeoR permitiendo la selección de knock in (KI). Generamos el KI en la línea de CMEs W4 en una región cercana al sitio de inicio de transcripción (TSS) de Nanog. Obtuvimos un pool de células probablemente KI e insertamos las secuencias de TetR-mNG y/o MCP-mS. Identificamos regiones de alta concentración de ambas proteínas de fusión mediante microscopía confocal. Detectamos algunas células con un solo punto y otras con dos, probablemente correspondientes a la inserción del cassette en uno o ambos alelos de Nanog, respectivamente. Estamos generando líneas clonales seleccionando células que expresen un nivel apropiado de fluorescencia de TetR-mNG y/o MCP-mS, validando las líneas generadas mediante RNA-FISH utilizando una sonda de Nanog y realizando análisis funcionales. Una vez validadas, las líneas serán una herramienta poderosa utilizada en varios proyectos para estudiar los mecanismos moleculares involucrados en el mantenimiento de la pluripotencia.

Rol de la esfingomielinasa neutra en el balance de vías secretorias y degradativas en neuronas y astrocitos.

Melina Bellotto ^{1,2} - Juan Beauquis ^{1,2} - Alejandro Vicaes ³ - Natali Chanaday ³

1 Laboratorio de Neurobiología del Envejecimiento, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET).

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

3 Department of Physiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania.

La esfingomielinasa neutra (nSMasa) hidroliza la esfingomielina creando ceramida y fosfocolina. La actividad de nSMasa y los niveles de ceramidas se relacionan con la secreción de vesículas extracelulares (EVs). En el contexto de enfermedades neurodegenerativas, la inhibición de la liberación de EVs por el bloqueo de nSMasa se propone como posible blanco terapéutico para evitar la propagación de proteínas patológicas. Se desconoce si la inhibición de la nSMasa bloquea todas las EVs, incluyendo las que intervienen en vías de señalización o poseen funciones tróficas, o si el bloqueo es selectivo para EVs con cargamento "tóxico". A su vez, la desregulación de niveles de ceramidas por la inhibición de la nSMasa podría afectar las vías degradativas, generando la acumulación de proteínas patogénicas cuya secreción se encuentra bloqueada. Buscamos elucidar los mecanismos por los cuales la inhibición de la nSMasa con GW4869 (inh. de nSMasa2) afecta la fisiología de neuronas y astrocitos en el contexto de acumulación de beta amiloide (A β). Comparamos la respuesta a la exposición a fibrillas de A β exógeno y la producción endógena de A β citotóxico, utilizando el modelo murino 5xFAD. Nuestros resultados demuestran que inhibir la nSMasa reduce la secreción de EVs en astrocitos. Astrocitos expuestos a A β o portantes de las mutaciones 5xFAD tienen niveles más elevados de A β intracelular y de S100B, marcador pro-inflamatorio, y la inhibición de la nSMasa revierte estos parámetros a niveles basales del control sin afectar el contenido total lisosomal, evidenciado por el marcador LAMTOR4. Estos resultados sugieren que la inhibición de la nSMasa mejora la eliminación de A β y reduce la inflamación en astrocitos, además de reducir la secreción de EVs, reforzando su potencial como blanco terapéutico. Estos estudios aportarán conocimiento sobre el mecanismo por el cual la nSMasa afecta la función de neuronas y astrocitos en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas.

Resiliencia al estrés: diferencias en estrategias de respuesta conductual y expresión génica de receptores neuronales en PFC de ratones susceptibles

Micaela Salvochea¹ - Jennifer Miranda¹ - Erika Georgieff² - Mariela Chertoff^{1,2}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica, Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas. Buenos Aires, Argentina.

2 CONICET- Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

El estrés gestacional afecta la trayectoria del desarrollo cerebral, lo que resulta en la modificación de las funciones cognitivas y socioemocionales. Sin embargo, no todos los individuos responden al estrés de la misma manera. Para analizar los mecanismos de la resiliencia al estrés, utilizamos un modelo de estrés por restricción gestacional (RM) en el que hembras adultas CF1 embarazadas fueron sometidas a restricción de movimiento 3 veces al día durante 45 minutos, desde el GD10 hasta el GD19. La latencia para acicalarse en la prueba de salpicadura de sacarosa se utilizó para diferenciar ratones resilientes de susceptibles después de la RM en PD35, donde los animales susceptibles fueron aquellos con una latencia promedio mayor que la media del grupo control + 1SD. Se analizó en hembras adultas la respuesta conductual en la prueba de natación forzada. Se observaron diferencias en las estrategias de movimiento entre los grupos en los últimos 4 minutos de la prueba, con el grupo susceptible mostrando significativamente menos natación activa y más natación pasiva en comparación con el grupo control. Se extrajo ARN de la corteza prefrontal de los animales y se observaron cambios en la expresión génica de subunidades de receptores NMDA y GABA-A.

El soporte social luego de un estrés prenatal atenúa la desregulación de genes involucrados en la actividad neuronal y la plasticidad sináptica

Montserrat Rodríguez González - Paula Thomas - Lucía Janicki - Mariela Chertoff - Bruno G. Berardino- Eduardo T Cánepa

Laboratorio de Neuroepigenética y Adversidades Tempranas, Departamento Química Biológica - IQIBICEN, FCEyN, UBA-CONICET.

El estrés materno prenatal (PMS) es un importante problema de salud pública con efectos perjudiciales y duraderos sobre la salud materna y la descendencia. Las relaciones sociales de apoyo pueden amortiguar estos efectos; sin embargo, los mecanismos moleculares subyacentes siguen siendo poco comprendidos. Anteriormente mostramos que los comportamientos prosociales de un coespecífico hacia hembras expuestas a PMS mejoran la memoria de reconocimiento y la interacción social de la descendencia, particularmente en las hembras.

En este estudio, ratonas preñadas (días gestacionales 2–12) fueron expuestas a estresores impredecibles y luego alojadas con (ESA) o sin (ES) una hembra no preñada familiar hasta el parto. Un grupo no estresado y alojado socialmente (CTA) se utilizó como control. El PMS indujo un cuidado materno fragmentado y de baja calidad (ES vs. CTA), el cual se restauró en ESA. Las madres ES exhibieron una menor expresión de *Npas4* en la amígdala y una reducción de *Comt* en la corteza prefrontal y la amígdala en comparación con CTA y ESA.

Las crías hembras de madres ES mostraron una disminución en la expresión de *Bdnf*, *Trkb*, *Npas4* y *synapsin* en relación con CTA, mientras que las crías ESA mostraron una recuperación de la expresión de estos genes. Estos resultados vinculan los déficits de memoria previamente observados con una regulación negativa sexo específica de genes implicados en la actividad neuronal, la plasticidad sináptica y la formación de la memoria, y demuestran que el apoyo social durante la preñez puede revertir alteraciones maternas como alteraciones moleculares. Nuestros hallazgos proporcionan un marco mecanístico para comprender la resiliencia al estrés temprano en la vida y destacan el apoyo social como una intervención protectora.

Infectividad intracelular del micobacteriófago TM4 en células humanas como modelo de tuberculosis

Natalia Sommario - Martin Edreira - Mariana Piuri

Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Buenos Aires, Argentina. - CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN). Buenos Aires, Argentina.

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas más letales del mundo, responsable de cerca de 1,3 millones de muertes por año. Esto, sumado a la alta incidencia de TB resistente a antibióticos, la convierte en una enfermedad candidata para evaluar tratamientos basados en bacteriófagos, virus capaces de infectar bacterias. Sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* es un patógeno intracelular, por lo tanto, los bacteriófagos deben ser capaces de encontrar e infectar a las bacterias dentro de las células humanas. Con el objetivo de evaluar la capacidad de los bacteriófagos de actuar en un contexto intracelular, nuestra investigación se centra en la interacción entre el micobacteriófago TM4 y células A549, provenientes del epitelio pulmonar humano. En primer lugar, en ausencia de *M. tuberculosis*, se observó que los fagos pueden adsorberse a las células A549. Luego, utilizando fagos marcados en forma fluorescente, también se observó por microscopía confocal que pueden ser internalizados por las mismas células. Esto se ve acompañado de un aumento en la actividad endolisosomal. Finalmente, para evaluar la capacidad infectiva del fago internalizado, se utilizó un micobacteriófago reportero. Este lleva en su genoma el gen mCherrybomb, que al inyectarse durante el ciclo infectivo del fago, es expresado por la bacteria y permite la acumulación de la proteína fluorescente. Las células A549 fueron infectadas en primer lugar con *M. tuberculosis* y luego fueron incubadas con el fago reportero. Se confirmó la expresión de mCherry en bacterias intracelulares por microscopía, indicando que los fagos retienen su capacidad infectiva dentro de las células hospedadoras. Los micobacteriófagos podrían ser candidatos prometedores para el tratamiento de la tuberculosis, aunque aún se requiere más trabajo para identificar los mecanismos mediante los cuales los fagos ingresan a las células humanas e infectan a las bacterias en su interior.

Síntesis de nanopartículas de plata y su aplicación como agente de control de *Pseudomonas aeruginosa*

Ramírez Faella NA¹ - Raiger Iutsman LJ - Sacco NJ^{1,2}

¹ Laboratorio de Microbiología Ambiental y Nanotecnología. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

² Instituto De Química Biológica De La Facultad De Ciencias Exactas Y Naturales. UBA. CONICET.

Las nanopartículas son estructuras de 1 a 100 nm con propiedades físicas, químicas y biológicas distintas a las de sus materiales a gran escala. Las nanopartículas de plata (AgNPs) han recibido gran atención por sus aplicaciones en recubrimientos médicos, textiles antimicrobianos, envases alimentarios y terapias frente a infecciones resistentes a antibióticos. Su síntesis puede realizarse mediante métodos físicos, químicos o biológicos; entre ellos, la síntesis química destaca por su rapidez, homogeneidad y escalabilidad.

En este trabajo se compararon dos síntesis químicas: S1, donde una solución de NaBH₄ 2 mM se agregó sobre AgNO₃ 1 mM, y S2, en la que AgNO₃ 1 mM se incorporó a NaBH₄ 2 mM. El análisis por espectroscopía UV-Vis confirmó la formación de nanopartículas en ambas suspensiones. La microscopía electrónica de barrido reveló que S1 generó partículas alargadas de aproximadamente 21 ± 2 nm, mientras que S2 produjo partículas circulares homogéneas de 45 ± 3 nm.

Las suspensiones se purificaron mediante ultracentrifugación a 100000 × g durante una hora y se resuspendieron en agua bidestilada. Su concentración final se determinó por espectrometría de absorción atómica. Posteriormente, se evaluó la concentración inhibitoria mínima (CIM) frente a cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, obteniéndose valores de 0,625 mg/ml para S1 y 2,5 mg/ml para S2. También se analizó la capacidad de inhibir la formación de biopelículas mediante el ensayo de violeta de cristal, observándose una reducción del 10% con S1 y del 45% con S2.

En conjunto, los resultados indican que el método S2 generó partículas con mejor rendimiento en la inhibición de biopelículas, lo que lo posiciona como una estrategia prometedora para futuras investigaciones.

Metformina revirtió el déficit cognitivo, la patología amiloide y la homeostasis microglial en modelos experimentales de la enfermedad de Alzheimer

Nicolas Gabriel Gonzalez Perez - Luciano Arcucci - Melina Bellotto - Melisa Bentivegna - Jessica Presa - Juan Beauquis - Carlos Pomilio - Flavia Saravia

Departamento de Quimica Biologica, FCEN, UBA - Instituto de Biologia y Medicina Experimental (IBYME), CONICET

Debido al aumento de la expectativa de vida a nivel mundial, se espera un incremento de la prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la diabetes tipo 2. Estas enfermedades comparten una respuesta neuroinflamatoria exacerbada coordinada por la microglía y un flujo autofágico disminuido, el cual se encuentra mejor caracterizado en neuronas que en células gliales. Se ha reportado que el tratamiento con metformina (MET) produjo una reducción en la activación microglial y una restauración del flujo autofágico en modelos de diabetes. Nuestro objetivo, inmerso en el marco del reposicionamiento de drogas, es evaluar el potencial terapéutico de MET en modelos murinos de EA experimental. En ratones PDAPP-J20 machos de 9 meses de edad tratados con MET (350 mg/kg i.p. tres veces por semana por tres semanas) observamos una reducción del fenotipo ansioso, una mejora en la memoria espacial y una disminución de la patología amiloide en el hipocampo en comparación al grupo tratado con vehículo. Por otro lado, evaluamos la capacidad neurogénica del giro dentado utilizando una inmunofluorescencia contra el marcador de neuronas inmaduras doublecortin (DCX) y observamos un incremento en el número de células DCX+ en los ratones transgénicos tratados con MET. Los ratones transgénicos presentan una disminución en el marcador de microglía homeostática TMEM119 que fue revertida por el tratamiento con MET. Además, se observó una restauración del flujo autofágico microglial, evidenciado por una reducción del marcador de autofagosomas p62 en ratones transgénicos tratados con MET. Estos resultados en conjunto sugieren que metformina puede restaurar la homeostasis microglial y la patología amiloide en modelos de Alzheimer experimental

Evaluación de la resistencia a la sal en la bacteria *Moraxella catarrhalis*: implicaciones en infecciones en diagnóstico de discinesia ciliar primaria.

Ornella Di Sanza ¹ - Juan Balinotti ² - Lorena Ibarra ² - Stefania Ailen Robaldi ^{1,3} - Paula Maria Tribelli ^{1,3}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

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

3 IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

La Discinesia Ciliar Primaria es una enfermedad genética que provoca una alteración del movimiento ciliar afectando a distintos órganos siendo el pulmón el más involucrado. Presenta un fenotipo y clínica heterogénea ya que involucra alrededor de 56 genes, complejizando también por esto su diagnóstico. Las condiciones de la enfermedad generan un ambiente propicio para las infecciones polibacterianas, donde se aísla con alta frecuencia a la bacteria *Moraxella Catarrhalis*. El objetivo de este estudio fue la caracterización de *Moraxella Catarrhalis* ATCC 25238 (cepa bacteriana de referencia) en cuanto a la producción de factores de virulencia, resistencia a antibióticos y formación de biofilms. Además se evaluó la tolerancia y resistencia al estrés salino y se realizó la comparación de esta cepa con aislamientos clínicos obtenidos de pacientes pediátricos con diagnóstico de DCP del Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez". Los resultados obtenidos hasta el momento mostraron una disminución del crecimiento bacteriano, alcanzando la inhibición total, frente al aumento de salinidad, de la cepa de referencia. Cabe aclarar que el crecimiento también se vio inhibido en ausencia total de sal. Los aislamientos clínicos resultaron levemente más tolerables a la misma. En cuanto a los factores de virulencia no se observó una producción de biofilms, tampoco de proteasas ni actividad hemolítica. Si se observó la producción de DNAsas. Asimismo, se realizaron ensayos preliminares de resistencia a antibióticos, en particular a ceftazidima, los cuales continúan actualmente. Por último y a modo de perspectiva a futuro se desarrollará un análisis *in silico* de los genes relacionados con resistencia a estrés salino en el genoma de *M. catarrhalis* ATCC 25238 comparando con genomas de aislamientos clínicos presentes en bases de datos públicas.

Impacto de la terapia moduladora de fibrosis quística en la fisiología de *Staphylococcus aureus*

Pablo Di Ielsi ¹ - Stefanía Robaldi ² - M Constanza Pautasso ^{1,2} - Paula Tribelli ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA, Buenos Aires, Argentina

2 IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad en la cual el canal de cloro CFTR se encuentra mutado, lo que interfiere con el balance osmótico del mucus secretado por los tejidos epiteliales del sistema respiratorio. Esto causa un aumento en la viscosidad del esputo y en la susceptibilidad a infecciones. *Staphylococcus aureus* (SA) es uno de los patógenos más frecuentemente aislados de los pulmones de pacientes pediátricos diagnosticados con FQ, y es capaz de producir un pigmento amarillento carotenoide llamado estafiloxantina, que le ayuda a competir con otras especies bacterianas (como *Pseudomonas aeruginosa*) y a resistir el estrés oxidativo empleado por el sistema inmune para combatir infecciones. Es por esto que la capacidad de producir estafiloxantina es considerada como un factor de virulencia. Recientemente han comenzado a utilizarse en la Argentina una triple combinación de drogas moduladoras de la conductancia de CFTR como tratamiento para pacientes de FQ, llamadas elexacaftor, ivacaftor y tezacaftor, conocidas en combinación comercialmente como Trixacar en Argentina. En este trabajo hemos demostrado que existe un efecto antimicrobiano de la triple terapia sobre SA: tanto en un medio de cultivo estándar (medio triptona de soja, TSB) como en un medio de cultivo que simula las condiciones nutricionales y de densidad del esputo (medio esputo artificial, ASM), existe una tendencia hacia una menor proliferación de SA en presencia de la triple combinación de las drogas. Por otro lado, hemos demostrado que elexacaftor tiene un efecto negativo sobre la proliferación de SA frente a la competencia con *P. aeruginosa* en medio agar triptona de soja. Los mecanismos por los cuales estas drogas afectan la proliferación de SA son desconocidos hasta la fecha, y estudiar los procesos subyacentes es relevante para terminar de comprender el potencial de esta novedosa terapia.

Análisis Estructural y Dinámico de la Interacción de la Tetrodotoxina con el Canal de Sodio NaV1.4 de *Pleurodeles waltl*

Renato A da Costa ¹ - Andrés E Brunetti ² - Martin Kaltenpoth ² - Santiago Di Lella ¹

¹ Department of Biological Chemistry, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Buenos Aires.

² Department of Insect Symbiosis Max Planck Institute for Chemical Ecology - Germany

Los canales de sodio dependientes de voltaje (NaV) son dianas cruciales en neurofarmacología. Este estudio detalla la interacción molecular de la Tetrodotoxina (TTX) con la isoforma NaV1.4 de la salamandra *Pleurodeles waltl*, empleando modelado molecular y simulaciones.

La estructura 3D de NaV1.4 se modeló con AlphaFold2. El acoplamiento molecular (docking) con TTX (programa Gnina) se centró en el filtro de selectividad (motivo DEKA). La conformación de mayor afinidad se sometió a simulaciones de Dinámica Molecular (DM) de 500 ns (software AMBER), comparando la forma apo (APO) y el complejo (Nativo+TTX).

El docking reveló que la TTX se posiciona en el poro, formando múltiples enlaces de hidrógeno con residuos clave: Asp384, Glu387, Lys1267 (del filtro DEKA), Arg782, Glu790, Thr1270, Gly1560 y Asp1563, lo que explica su alta afinidad.

Las simulaciones de DM mostraron que la TTX confiere mayor estabilidad estructural. La desviación cuadrática media (RMSD) fue menor en el complejo (7.18 ± 0.93 Å) frente a APO (9.96 ± 1.38 Å). La fluctuación cuadrática media (RMSF) de los residuos también se redujo (1.042 Å vs. 1.329 Å), indicando una restricción conformacional inducida por la toxina.

El análisis del poro (herramienta HOLE) demostró el bloqueo físico. El radio mínimo del poro en el complejo fue de solo 0.555 Å, significativamente menor que en el estado APO (1.791 Å) e inferior al radio iónico del sodio (~ 0.95 Å), lo que confirma la oclusión completa del conducto.

Los resultados validan el mecanismo de bloqueo físico del poro por la TTX, que actúa como un "tapón" molecular. Además, la toxina estabiliza termodinámicamente la conformación cerrada del canal, reduciendo su flexibilidad. Este doble efecto –ocupación y estabilización– detalla la base molecular de la potente acción de la TTX sobre el NaV1.4 de *P. waltl*, contribuyendo a comprender la relación estructura-función en estos canales iónicos.

REGULACIÓN DE LA UBIQUITINACIÓN POR LA ONCOPROTEÍNA MAGE-A9

Rocío A. Toppino¹ - Melisa Suberbordes¹ - Candela Vidal¹ - Micaela Escalada¹ - Maximiliano Silva¹
- Ana Raimondi² - Philippe Soubeyran³ - Martín Monte¹

¹ Laboratorio de Oncología Molecular, Dpto. Química Biológica, FCEN-UBA e Instituto IQUIBICEN, UBA-CONICET, 1428-Buenos Aires

² Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias IFIBYNE, UBA-CONICET, 1428-Buenos Aires

³ Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, Inserm UMR1068, Marseille, France (C13273)

Las proteínas MAGE-I se expresan en forma aberrante en tumores y están asociadas al mal pronóstico clínico. Las MAGE, como parte de sus mecanismos oncogénicos, se asocian a ubiquitina E3 ligasas promoviendo la ubiquitinación de sustratos específicos. Para comprender la relevancia de la ubiquitinación en el mecanismo de acción de MAGE-A9, cuya expresión está asociada con mal pronóstico en cáncer de cabeza y cuello (HNSCC), establecimos líneas celulares HNSCC (HN30) con expresión de MAGE-A9 inducible por doxiciplina y realizamos 2 aproximaciones proteómicas. Obtuvimos las proteínas interactoras ("interactoma") y, por primera vez se realizó un estudio "ómico" para evidenciar las proteínas diferencialmente ubiquitinadas por la expresión de una proteína MAGE ("ubiquitinoma"). Analizamos los interactores significativos de MAGE-A9 por STRING. Encontramos altamente significativo el término de Gene Ontology GO:0043161 "Proteasome-mediated ubiquitin-dependent protein catabolic process". Entre los interactores significativos encontramos 7 ubiquitina-E3 ligasas y 1 deubiquitinasa. El análisis del ubiquitinoma mostró por primera vez que una proteína MAGE regula la ubiquitinación tanto en positivo como en negativo, lo cual podría asociarse a la unión de MAGE-A9 a E3 ligasas o deubiquitinases. Además, encontramos 35 proteínas interactoras que también son ubiquitinadas diferencialmente. De particular interés es FAK-1, proteína asociada a la oncogénesis que regula negativamente a p53, y promueve la expresión de VEGF-A y de metaloproteasas (lo cual se reportó en el laboratorio cuando se induce la expresión de MAGE-A9 en HN30). Estos resultados indican que las MAGE son reguladoras de la ubiquitinación, no solo inductoras, y permiten postular la hipótesis de que MAGE-A9, mediante la protección de ubiquitinación de FAK1, podría regular a p53, a factores angiogénicos y de invasión, como mecanismo asociado al mal pronóstico de MAGE-A9. Próximos avances nos permitirán evaluar esta hipótesis.

Estudio de la inmunogenicidad del antígeno Rv2626c de Mycobacterium tuberculosis en un modelo murino

Rocío Zuazo, Maria Paula Morelli, Agustín Vitti, Candela Martin, Camila Martinena, Ana Bazán Bouyrie, Nancy Tateosian, Nicolás Amiano, Verónica García.

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-UBA, Buenos Aires, Argentina.

Antecedentes: Anteriormente se demostró que la estimulación de células provenientes de individuos con infección tuberculosa latente (LTBI) con epítopes específicos del antígeno Rv2626c inducían una secreción significativa de IFN- γ , en contraste con sujetos no infectados. Además, se detectó IgG circulante anti-Rv2626c en plasma de LTBI. Estos hallazgos, sugieren a Rv2626c como una herramienta potencial para el desarrollo de vacunas contra la infección tuberculosa latente. Por ello, se estudió la inmunogenicidad de este antígeno en ratones.

Objetivo: Evaluar las regiones inmunodominantes de Rv2626c en un modelo murino.

Métodos: Se inmunizaron ratones BALB/c por vía subcutánea con rRv2626c junto a un plásmido de ADN que expresa IL-12 murina, administrado en tres dosis con intervalos de 14 días. Diez días después de la última inmunización, se obtuvieron esplenocitos y se estimularon in-vitro con pools de péptidos de Rv2626c que cubrían toda la secuencia de la proteína. Cada pool estaba compuesto por seis péptidos cortos (11 a 15 aminoácidos). Posteriormente, se midió la producción de IFN- γ y la IgG específica en plasma contra los péptidos de Rv2626c mediante ELISA.

Resultados: Con respecto a la producción de IFN- γ , se identificaron dos regiones inmunodominantes ubicadas entre los péptidos 19 a 24 y 31 a 36, correspondientes a los pools D y F ($p < 0,0001$). Además, los péptidos 3 y 4 ($DO_{450nm} = 0,95 \pm 0,02$), 17-19, 25 ($DO_{450nm} = 0,17 \pm 0,01$)-28, y 33 ($DO_{450nm} = 0,18 \pm 0,02$)-34 detectaron IgG circulante específica. Asimismo, los péptidos 7, 8, 21, 23, 33, 34, 35 y 36 (incluidos en los pools D y F) fueron las regiones más inmunogénicas por análisis in silico de su secuencia lineal.

Conclusión: Se determinaron las regiones inmunodominantes de Rv2626c en un modelo BALB/c. Esta información podría utilizarse en el futuro para desarrollar nuevas vacunas terapéuticas o profilácticas contra la tuberculosis.

Interacción regulatoria entre AKT1, FOXA2 y FOXO1 en la regulación de la expresión del factor de pluripotencia Nanog en células madre embrionarias

Santiago Cavedo¹ - Sabrina Roberti^{1,2} - Melanie Aranovich¹ - Federico Rovner¹ - María Candelaria Diaz^{1,2} - Lucila Boto^{1,2} - Valeria Levi² - Alejandra Guberman^{1,3}

1 Laboratorio de Regulación Génica en Células Madre, Departamento de Química Biológica FCEN UBA, IQUIBICEN CONICET-UBA

2 Laboratorio de Dinámica Intracelular, Departamento de Química Biológica FCEN UBA, IQUIBICEN CONICET-UBA

3 Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, FCEN UBA.

El mantenimiento del estado de pluripotencia naïve en las células madre embrionarias (CME) depende de una compleja red de factores de transcripción (FTs). Nanog es un FT central cuya represión constituye un hito crítico en el inicio de la diferenciación.

Hemos encontrado que el FT FOXA2, cuya expresión aumenta en etapas tempranas de la diferenciación, reprime la expresión de Nanog. Inicialmente, hipotetizamos que AKT1 interferiría con esta represión en el estado indiferenciado al promover la exclusión nuclear de FOXA2 mediante su fosforilación. Sin embargo, el estudio de su localización mediante inmunofluorescencia de la proteína endógena y microscopía confocal de células vivas reveló, sorprendentemente, que FOXA2 se encuentra en el núcleo en todas las condiciones. Esto sugiere que el efecto de AKT1 sobre FOXA2 podría involucrar otro mecanismo y/o factores adicionales.

FOXA2 interactúa con el FT FOXO1, un target conocido de AKT1 que sufre exclusión nuclear dependiente de fosforilación en otros sistemas. Por lo tanto, hipotetizamos que FOXA2 y FOXO1 forman complejos en CME y que esta interacción regula la localización y/o la actividad represora de FOXA2. Al comienzo de la diferenciación, la disminución de la actividad de AKT1 reduciría la fosforilación del complejo FOXO1/FOXA2. Esto promovería su retención nuclear y podría favorecer la represión de genes esenciales de la pluripotencia naïve, como Nanog. Actualmente, estamos estudiando la relación entre FOXA2, FOXO1, AKT1 y la regulación de la expresión de Nanog a diferentes niveles mediante transfección de CME, microscopía confocal de células vivas, inmunofluorescencia, RT-qPCR, RNA-FISH y ensayos de gen reportero.

La comprensión de estos mecanismos contribuirá a un conocimiento más profundo de los eventos que inician la diferenciación.

Nanopartículas de quitosano con ácido fólico en la prevención de patologías oculares

Sebastián Bruno ¹ - Oscar Pérez ²

1 Universidad de Buenos Aires

2 IQIBICEN CONICET

El Ácido Fólico (AF) es vital para el metabolismo, la síntesis de ácidos nucleicos y la defensa antioxidante, pero su biodisponibilidad es limitada. Desarrollamos Nanogeles (NG) de quitosano (QS)/tripolifosfato (TPP) mediante gelificación iónica para la administración oftálmica. La formulación óptima fue 2.25 mg/mL QS y 0.75 mg/mL TPP.

El perfil de liberación in vitro en fluido lagrimal simulado siguió una cinética de primer orden. El AF encapsulado mantuvo su actividad antioxidante (según ABTS). Los NG mostraron ser biocompatibles (no citotóxicos para células ARPE-19) y se internalizaron eficientemente, evitando la degradación endo-lisosomal. El AF en los NG conservó su actividad y ayudó a mitigar el estrés oxidativo. Conclusión: Los NG de QS son vehículos prometedores para la entrega ocular de AF.

Caracterización bioquímica de una proteína dimérica de unión al AMPc con actividad purina nucleósido fosforilasa en *Trypanosoma cruzi*

Sofía Mayu Sanada ¹ - Guillermo Tomás Di Mario ¹ - Martín Miguel Edreira ^{1,2}

¹ IQUIBICEN

² Department of Pharmacology and Chemical Biology, School of Medicine, University of Pittsburgh

Las vías de señalización dependientes de AMP cíclico (AMPc) en *T. cruzi* se encuentran involucradas en diversos procesos celulares, tales como la diferenciación y la invasión de la célula hospedadora. Entre las potenciales proteínas efectoras del AMPc previamente identificadas por bioinformática, se seleccionó TcCLB.504449.30 (P4 a partir de ahora) para su caracterización funcional y estructural. A partir de una búsqueda de dominios funcionales conservados mediante InterPro, junto con un análisis estructural predictivo por AlphaFold, se comprobó que esta proteína presentaría, además de la capacidad de unión a AMPc, un potencial dominio de homo-dimerización (DD) y un dominio catalítico de purina nucleósido fosforilasa (PNP). Para demostrar la formación de un dímero estable, el dominio putativo DD fue sobreexpresado en *E. coli* BL21 como proteína de fusión a una etiqueta de histidinas (His) o a glutatión transferasa. Estas fueron empleadas en ensayos de precipitación diferencial utilizando una resina de sefarosa-GSH, seguido de un Western Blot con anticuerpos anti-His. Este hallazgo sugeriría la formación de un homo-dímero de P4, siendo un mecanismo estructural novedoso para este tipo de proteínas en *T. cruzi*. Paralelamente, análisis estructurales in silico mediante dinámica molecular evidenciaron la estabilidad del complejo, reforzando la relevancia funcional de la oligomerización. Por otra parte, la incubación de lisados bacterianos sobreexpresando el dominio putativo PNP con guanosina fue analizada mediante un ensayo espectrofotométrico UV-Vis. Resultados preliminares indicaron un aumento en la concentración de guanina, confirmando la presencia de actividad enzimática. En conjunto, nuestros resultados describen a P4 como una proteína con un rol dual en *T. cruzi*, capaz de unirse a AMPc al adoptar una conformación estructural novedosa, y de catalizar la fosforólisis de nucleósidos.

Cito y genotoxicidad de un formulado a base de tebuconazol sobre células de la línea A549

Stefan Zylbersztein ¹ - Gastón Piccinini ¹ - Nancy Andrioli ² - Gabriela Chaufan ¹

¹ Laboratorio de Enzimología, Estrés y Metabolismo, Departamento de Química Biológica (IQUIBICEN-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; UBA.

² Grupo de Investigación en Biología Evolutiva, Departamento de Ecología, Genética y Evolución (IEGEBA-CONICET), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.

El tebuconazol (TB) es un fungicida ampliamente utilizado en agricultura, con efectos tóxicos reportados como neurotoxicidad, inmunotoxicidad, reprotoxicidad y carcinogenicidad. Este estudio evaluó la citotoxicidad y genotoxicidad de una formulación comercial de TB (Trigal 43% p/v) en células A549 (epitelio pulmonar humano) expuestas a distintas concentraciones del formulado. La viabilidad celular se determinó mediante el ensayo de MTT en un rango de 1,075 a 516 µg/ml de FTB, obteniéndose una CL50 de 44,33 µg/ml (IC95%: 40,67-48,53 µg/ml). La concentración de NOAEL fue 4,3 y LOAEL 10,75 µg/ml. De estos resultados se escogieron concentraciones ≤10,75 µg/ml para la técnica de bloqueo de la citocinesis (CBMN) para evaluar la frecuencia de micronúcleos (MNI) en células binucleadas.

No se observaron diferencias significativas en el índice de división nuclear ($p=0.4$), indicando ausencia de citotoxicidad a las concentraciones ensayadas. La frecuencia de MNI mostró un incremento significativo en los grupos tratados respecto al control ($p<0.005$). Se detectaron diferencias significativas entre las concentraciones extremas (2,15 y 8,60 µg/ml) ($p=0.01$), pero no entre las intermedias (4,30 y 6,45 µg/ml) ($p>0.05$).

Se concluye que concentraciones subcitotóxicas de FTB inducen daño genotóxico en células A549, resaltando la necesidad de profundizar en el estudio de formulaciones comerciales de fungicidas por sus potenciales riesgos para la salud.

Caracterización de aislamientos de *S. aureus* en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística: impacto de la coinfección y de moduladores

Stefania Ailen Robaldi ^{1,2} - Maria Constanza Pautasso ^{1,2} - Rosana Pereda ³ - Trinidad Jaureguiualzo ²
- Ailen Fretes ^{1,2} - Mateo Diaz Appella ^{1,2} - Claudia Sola ⁴ - Enrique Blasko ⁴ - Maria Jose Rial ³ -
Eugenia Ginestet ³ - Andrea Smania ⁵ - Alejandro Vila ⁶ - Silvina Smith ³ - Paula M. Tribelli ^{1,2} - Pablo Cassanelli ³

1 IQUBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

2 Dpto de Química Biológica, FCEN-UBA, Buenos Aires, Argentina 3)

3 Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Buenos Aires, Argentina

4 CIBICI-CONICET Córdoba, Argentina

5 CIQUIBIC-CONICET, Córdoba, Argentina

6 IBR, Rosario, Santa Fe, Argentina

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética causada por mutaciones en CFTR. Aunque los moduladores de CFTR mejoran el pronóstico, las infecciones pulmonares crónicas siguen siendo relevantes, siendo *Staphylococcus aureus* (SA) y *Pseudomonas aeruginosa* (PA) patógenos de importancia en la población pediátrica. El objetivo de este estudio fue caracterizar fenotípicamente 546 aislamientos clínicos de SA provenientes de un estudio longitudinal de 16 niños con diagnóstico de FQ y evaluar cómo la coinfección con PA y factores clínicos influyen en la virulencia, competencia y adaptación fenotípica de SA. Los pacientes se clasificaron en monoinfectados con SA (PM) o coinfectados SA-PA (PC). Se analizaron formación de biofilms, producción de estafiloxantina, actividad hemolítica, DNasa y competencia frente a PA. Además, se realizó electroforesis de campo pulsado en un subconjunto de aislamientos. Los aislamientos de PM mostraron mayor estafiloxantina y menor proporción de cepas hemolíticas que los de PC. Un análisis multivariado identificó tres clústeres de aislamientos con diferentes características fenotípicas. Estos clústeres no se asociaron a linajes clonales, pero sí al uso de moduladores de CFTR, lo que sugiere una mayor influencia del microambiente pulmonar que del linaje. Los fenotipos de SA fueron dinámicos a lo largo del tiempo. En varios PM, la aparición transitoria de PA y el tratamiento con ciprofloxacina coincidieron con un aumento de cepas meticilino-resistentes, fenómeno no observado en PC. Esto indica un rol del entorno microbiano y del antibiótico en la presión selectiva sobre SA. En conjunto, nuestros resultados destacan la importancia de comprender las interacciones microbianas y el impacto de las intervenciones terapéuticas en pacientes con FQ. La vigilancia fenotípica de SA podría ayudar a anticipar cambios clínicos relevantes, como la aparición de resistencia o la modulación de factores de virulencia.

ROL DE FKBP51 EN LA SUPERVIVENCIA CELULAR Y LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA EN CÉLULAS HEK293

HANSEN Valentina ¹ - VILLANUEVA Martina ¹ - GUNES BASHKANSKY Jeremías ¹ - FELDENBLUM Maia ¹ - MAZAIIRA Gisela ¹ - GALIGNIANA Mario ² - ERLEJMAN Alejandra ¹

1IQUIBICEN CONICET, Depto. de Química Biológica FCEN, UBA, Argentina.
2IBYME - CONICET, Argentina.

La proteína FKBP51, una inmunofilina (IMM) que se une a FK506, fue identificada originalmente como reguladora de la actividad de los receptores esteroideos, y actualmente se reconoce como moduladora de múltiples factores de transcripción, incluyendo NF- κ B. FKBP51 se encuentra sobreexpresada en varios tipos de cáncer, contribuyendo a la tumorigénesis y a la quimiorresistencia. Por el contrario, su inhibición se ha asociado con una mejora en la respuesta a las terapias antitumorales.

Este trabajo tuvo como objetivo investigar los efectos globales de FKBP51 sobre la supervivencia celular. En estudios previos, generamos una línea celular HEK293 estable que sobreexpresa FKBP51 (HEK 51+) y observamos un incremento significativo en la proliferación celular en comparación con las células de tipo silvestre, mientras que el silenciamiento de FKBP51 revirtió este efecto. Asimismo, la sobreexpresión de FKBP51 confirió protección frente a la muerte celular inducida por peróxido de hidrógeno y estaurosporina.

Para profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes, realizamos un análisis de microarrays de expresión génica. Identificamos 28 genes sobreexpresados y 15 subexpresados asociados a la sobreexpresión de FKBP51. El análisis de enriquecimiento funcional (GO y KEGG) reveló un fuerte impacto en procesos de adhesión celular, y se observaron alteraciones notables en la vía de señalización Wnt, lo que sugiere que FKBP51 podría influir en procesos clave involucrados en la remodelación celular y la progresión tumoral.

En conclusión, demostramos que FKBP51 regula genes involucrados en vías de señalización críticas, en concordancia con nuestros hallazgos previos, donde esta inmunofilina promueve la proliferación celular y mejora la supervivencia en condiciones citotóxicas. Proponemos que FKBP51 regula procesos vinculados al desarrollo y progresión tumoral, apoyando su relevancia potencial en biología celular y justificando futuras investigaciones.

Metformina mejora la integridad vascular y reduce la acumulación de beta amiloide en modelos experimentales de enfermedad de Alzheimer

Valentina Saud - Nicolas González Perez - Jessica Presa - Facundo Dallo - Soledad Porte Alcon - Juan Beauquis - Carlos Pomilio - Flavia Saravia

Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA - Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) – CONICET

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado principalmente por la acumulación de amiloide y el deterioro de estructuras esenciales para la memoria, como el hipocampo. En los últimos años, además de los mecanismos clásicos, se ha reconocido un componente vascular importante: se ha descrito daño en la vasculatura cerebral y compromiso de la barrera hematoencefálica (BHE). En este contexto, el reposicionamiento de fármacos surge como una estrategia prometedora, y la metformina, ampliamente utilizada en el tratamiento de la diabetes, ha mostrado potencial en modelos neurodegenerativos.

En este trabajo evaluamos los efectos de la metformina sobre la cognición, la patología amiloide y la integridad vascular en modelos murinos y celulares de EA. Ratones PDAPP-J20 de nueve meses recibieron metformina (350 mg/kg, tres veces por semana durante tres semanas). En el test de Barnes, los animales tratados mostraron un desempeño que no difería del control. Histológicamente, la metformina redujo los depósitos amiloides hipocampales ($p < 0.01$) y los depósitos perivasculares marcados con 4G8 (-71.5% , $p < 0.001$). En la vasculatura hipocampal, la reducción del área vascular observada en los ratones transgénicos (-42.9% , $p < 0.01$) fue parcialmente revertida por el tratamiento ($p < 0.01$).

Complementamos estos hallazgos con estudios en células endoteliales humanas de la BHE (HBMEC). La exposición a $A\beta_{1-40}$ redujo la expresión de la proteína de unión estrecha JAM-A de manera dosis dependiente, mientras que la metformina atenuó esta disminución, sugiriendo un efecto protector directo sobre el endotelio.

En conjunto, nuestros resultados indican que la metformina mejora el rendimiento cognitivo, restaura aspectos de la integridad vascular y reduce la acumulación amiloide parenquimal y perivascular, apoyando su potencial como candidato terapéutico reposicionado para la EA.

Regulación de la susceptibilidad a la infección por Zika durante la diferenciación neuronal: rol protector del péptido intestinal vasoactivo

Valentina Tacchino ^{1,2} - Mathias Chemen ^{1,2} - Soledad Rodriguez-Varela ³ - Daiana Rios ¹ - Ignacio Rojas Campion ¹ - Claudia Pérez Leirós ¹ - Vanesa Hauk ¹ - Leonardo Romorini ³ - Cybele García ² - Daiana Vota ¹

1 Laboratorio de Inmunomodulación, Metabolismo y Comunicación Celular

2 Laboratorio de Estrategias Antivirales. Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET-Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

3 LIAN-CONICET, Fundación FLENI

La infección por virus Zika (ZIKV) durante el embarazo temprano se asocia con trastornos neurológicos congénitos. Previamente demostramos que la infección por ZIKV de células trofoblásticas de primer trimestre (Tb) altera la secreción de factores solubles, afectando indirectamente la supervivencia y el metabolismo de los progenitores neurales (PN). El péptido intestinal vasoactivo (VIP), producido por la placenta, modula la susceptibilidad de PN al ZIKV. Nuestro objetivo es investigar el impacto de ZIKV durante la diferenciación neuronal y el posible efecto protector de VIP.

PN derivadas de células madre embrionarias humanas fueron infectados con ZIKV (1 h, MOI=0,5) y luego diferenciadas a neuronas like (NL) con/sin VIP (1-10 nM). Las partículas virales infectivas se cuantificaron por ensayo de placas de lisis. La transcripción génica se analizó por RT-qPCR. Se utilizó microscopía de campo claro para monitorear la morfología celular.

PN infectados con ZIKV e inducidos a diferenciarse a NL mostraron un aumento significativo de la producción de partículas virales en comparación con PN no diferenciados ($p < 0.05$, $d2$), una disminución en la transcripción génica asociada al proceso de diferenciación y alteraciones en la morfología celular. VIP redujo significativamente la producción de partículas virales en múltiples etapas de la diferenciación ($p < 0.05$, $d2$ -5-14) y preservó los cambios morfológicos observados en células diferenciadas no infectadas. Análisis transcriptómicos sugieren que VIP disminuye las alteraciones inducidas por ZIKV en la transcripción de genes asociados a pluripotencia, diferenciación, susceptibilidad a la infección y a la supervivencia de PN.

Nuestros hallazgos indican que la infección temprana de PN afecta su diferenciación y contribuye a la propagación de la infección. VIP modula la susceptibilidad de PN y NL a la infección por ZIKV, contribuyendo al mantenimiento de la identidad progenitora y favoreciendo una correcta diferenciación neuronal.

Caracterización estructural-funcional de una nueva variante de DUX4 identificada en pacientes pediátricos argentinos con leucemia linfoblástica aguda

Vera Ricchezza - Ignacio Nahuel Gómez Mercado - Eduardo Jelic - Santiago Di Lella - María Sol Ruiz - Diana Wetzler

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

2 Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN), CONICET.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común en la población pediátrica. Aunque la supervivencia global ha mejorado significativamente, los tratamientos actuales están asociados con toxicidad aguda y morbilidades a largo plazo, y entre el 15% y el 30% de los pacientes experimentan recaídas. La identificación de biomarcadores y grupos de riesgo permite ajustar la intensidad del tratamiento e integrar terapias dirigidas.

DUX4 es un factor de transcripción cuya expresión está restringida al desarrollo embrionario; su reactivación anómala se ha vinculado a enfermedades como el cáncer y la distrofia muscular facioscapulohumeral. En la LLA, el subtipo molecular DUX4 es causado por fusiones génicas y se define por un perfil transcripcional específico. En un estudio realizado con muestras de pacientes pediátricos argentinos con LLA, identificamos una variante de nucleótido único novel de DUX4 localizada en uno de los homeodominios de unión al ADN

El reemplazo de una isoleucina (Ile65), involucrada en una interacción hidrofóbica con las bases del ADN blanco, por una asparagina podría permitir la formación de enlaces de hidrógeno con las bases y alterar potencialmente la funcionalidad de la proteína. Para abordar esta posibilidad, proponemos un enfoque biofísico y bioquímico in vitro utilizando proteínas recombinantes. Brevemente, partiendo de un plásmido que codifica para el dominio N-terminal de DUX4 salvaje, generamos la versión mutante, optimizamos la expresión en bacterias y la purificación de ambas variantes. A continuación, proponemos realizar una caracterización estructural y funcional comparativa de ambas variantes.

Adaptación de *P. aeruginosa* en un paciente con Fibrosis quística coinfectado por *S. aureus*: análisis fenotípico y resistencia a betalactámicos.

Yapur, Violeta ¹ - Robaldi, Stefania Ailen ^{1,2} - Cassanelli, Pablo Martin ³ - Tribelli, Paula Maria ^{1,2}

1 Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

2 IQUIBICEN-CONICET, Buenos Aires, Argentina

3 Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Buenos Aires, Argentina

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen CFTR, que causan ausencia o variantes defectuosas de la proteína CFTR. La proteína CFTR es un canal que modula la entrada y salida de iones en células epiteliales. Defectos en este canal producen una mucosidad espesa que convierte al epitelio en un ambiente propicio para el desarrollo de infecciones bacterianas y estas constituyen la causa de morbi-mortalidad más importante. En este trabajo analizamos longitudinalmente aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* (PA) obtenidos de un paciente pediátrico con diagnóstico de Fibrosis Quística del Hospital de Niños Pedro Elizalde. Este paciente (P9) presentaba una coinfección entre PA y *Staphylococcus aureus* (SA) que luego se convirtió en una mono infección por PA. Además, este paciente recibió en el período analizado varios antibióticos entre ellos Ceftazidima (CAZ) en repetidas oportunidades. Caracterizamos los aislamientos de PA en cuanto a su virulencia (actividad de proteasas, lipasas y ramnolípidos), resistencia a CAZ y capacidad competitiva ante SA teniendo en cuenta la dinámica de los aislamientos. Nuestros resultados mostraron que los aislamientos de PA presentan un fenotipo variable dependiendo de las intervenciones clínicas, en particular luego de recibir intensivamente en el período 2021-2022 Ciprofloxacina, Ceftazidima y Amikacina se observa una disminución de la actividad de exoproteasas, mientras que lipasas y ramnolípidos son variables y la actividad antagonista contra SA no varía. Además, encontramos aislamientos resistentes a CAZ (3 de 12 analizados). Como perspectiva a futuro realizaremos un análisis comparativo del perfil fenotípico de aislamientos de PA en FQ y en Discinesia Ciliar Primaria poniendo foco en las proteínas betalactamasas, para ello contamos con un biobanco de más de 300 de aislamientos de PA provenientes del Hospital de Niños Dr. Pedro Elizalde y Dr. Ricardo Gutiérrez.

NEW IMMUNOTHERAPY FOR CANCER: INHIBITION OF GALECTIN-1 IN T LYMPHOCYTES

YORFER RONDON ^{1,2} - CATALINA BURRIEL ^{1,2} - JOSE DANIEL GARCIA; ^{1,2} - ANILO ALBORNOZ ^{1,2} - DANIEL COMPAGNO ^{1,2} - DIEGO LADERACH. ^{1,2,3}

1 LABORATORIO DE GLICO-ONCOLOGÍA MOLECULAR Y FUNCIONAL, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA, FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES, UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

2 LABORATORIO DE GLICO-ONCOLOGÍA MOLECULAR Y FUNCIONAL, IQUIBICEN-CONICET

3 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BÁSICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE LUJÁN.

Previamente demostramos que la galectina-1 endógena en linfocitos cumple un rol crítico en la regulación de la inmunidad en cáncer. En este estudio profundizamos en este proceso biológico y desarrollamos una estrategia de intervención basada en este conocimiento. Mostramos que los linfocitos de tumores y ganglios linfáticos asociados expresan mayores niveles de galectina-1 tras activación in vivo, en comparación con células de ratones sin tumores. Esto revela un mecanismo transcripcional mediante el cual los tumores modulan la galectina en su microambiente inmune. Diseñamos una estrategia de control génico dirigida a la expresión de galectina-1 en linfocitos T, utilizando RNA interferente ligado a un aptámero específico para 4-1BB. Esta herramienta reduce significativamente la galectina-1 en linfocitos T activados in vivo. En los ensayos de inmunización con el péptido OVA, la inhibición de galectina-1 potencia la respuesta citotóxica específica. Los análisis estadísticos respaldan la relevancia de estos hallazgos, que sientan las bases para una inmunoterapia original contra el cáncer.

Versión online disponible en <http://www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar>

Volumen 25, Numero 1

Química Viva

