

Carrera de Bioquímica
Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia-UNS

Práctica de Investigación Bioquímica (optativa)

Código de la Materia: 1346

Carga horaria: 50 horas

Director: Profesor –Investigador : Marilina Mascaró

Co-Director: Asistente de TP: Gisela Giorgi

Asignatura (s) Obligatoria (s) Aprobada /Cursada(s): Inmunología (aprobada)

Lugar de Trabajo (Laboratorio /Instituto): Cátedra de Inmunología, BByF, UNS

Título del Proyecto de Investigación Acreditado:

ABORDAJE INTEGRAL DEL CICLO DEL HIERRO Y SU ASOCIACIÓN CON LA MUERTE POR FERROPTOSIS EN CANCER DE MAMA

Código Proyecto: PGI 24/ZB02

Resumen del Proyecto (no mayor de 250 palabras)

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo de cáncer de mama que se caracteriza por su agresividad, heterogeneidad y mal pronóstico. Hemoxigenasa-1 (HO-1) es una proteína que libera hierro como producto de su actividad enzimática. Previamente demostramos que, en cáncer de mama, la expresión citoplasmática de HO-1 enzimáticamente activa se asocia a un rol antitumoral ya que reduce la viabilidad, migración e invasión de células tumorales in vitro y retarda el crecimiento tumoral in vivo; mientras que la expresión nuclear de HO-1 se asociaría a un rol protumoral. Además, mediante análisis proteómico reportamos que el efecto antitumoral de hemina en cáncer de mama regula la expresión de proteínas relacionadas al hierro, entre otras. Y, más tarde, demostramos que HO-1 desregula el ciclo del hierro induciendo una disminución de la viabilidad celular que perjudica la progresión del cáncer de mama. Sin embargo, el tumor no se encuentra aislado sino que forma parte de un microambiente que está conformado por otros tipos celulares, entre las que se encuentran las células inmunes. Entre ellas, los macrófagos se caracterizan por su plasticidad ya que pueden favorecer ó perjudicar el desarrollo tumoral en función de las interacciones que establezcan con las células circundantes.

En este proyecto, nos proponemos estudiar si las variantes de HO-1 expresadas en células tumorales modulan la respuesta inmune antitumoral, particularmente en macrófagos, en tumor primario y metástasis de cáncer de mama.

Plan de trabajo (resumido)

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer de mama que se caracteriza por su agresividad, heterogeneidad y mal pronóstico. Actualmente, las opciones terapéuticas para este subtipo de tumor son limitadas y la recurrencia es frecuente, lo que empeora el pronóstico de la paciente. Hemoxigenasa-1 (HO-1) es una proteína que libera hierro como producto de su actividad enzimática. Previamente demostramos que, en cáncer de mama, la expresión citoplasmática de HO-1 enzimáticamente activa se asocia a un rol antitumoral ya que reduce la viabilidad, migración e invasión de células tumorales in vitro y retarda el crecimiento tumoral in vivo; y que dicho efecto depende de la actividad enzimática de HO-1. Por otro lado, la expresión nuclear de HO-1 se asociaría a un rol protumoral. Además, mediante análisis proteómico reportamos que el efecto antitumoral de hemina en cáncer de mama regula la expresión de proteínas relacionadas al hierro, entre otras. Y, más tarde, demostramos que HO-1 desregula el ciclo del hierro induciendo una disminución de la viabilidad celular que perjudica la progresión del cáncer de mama.

Sin embargo, el tumor no se encuentra aislado sino que forma parte de un microambiente que está conformado por otros tipos celulares como fibroblastos, células inmunes, nervios, células endoteliales, microbioma; y de compartimentos no celulares como factores solubles y otros componentes propios de la matriz extracelular.

Entre las células inmunes, los macrófagos se caracterizan por su plasticidad ya que pueden favorecer (perfil M2)

ó perjudicar (perfil M1) el desarrollo tumoral en función de las interacciones que establezcan con las células circundantes.

Otros autores han reportado que la población de macrófagos predomina en el infiltrado inmune de CMTN (Bassiouni et al, 2023). Además, una alta infiltración de macrófagos en CMTN se asocia a una peor sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad (Wang et al, 2022; Lindberg et al, 2025), y la persistencia de macrófagos post-quimioterapia correlaciona un mayor residuo tumoral (Oner et al, 2025) perjudicando el pronóstico de la paciente. En el modelo murino singeneico 4T1 fue reportado que la proporción de macrófagos varía desde M1 a M2 durante la iniciación y progresión de la enfermedad (Steenbrugge et al, 2018) denotando la asociación y relevancia entre la plasticidad de los macrófagos y el desarrollo tumoral. Recientemente, usando el mismo modelo, se reportó que la inhibición de HO-1 en macrófagos es capaz de restaurar el perfil M1 bajo tratamiento con paclitaxel cuando son expuestos a debris de células tumorales. Sin embargo, el rol que cumple HO-1 en la interacción célula de CMTN-macrófago todavía no fue dilucidado completamente. Comprender los mecanismos celulares y moleculares que participan de la biología de los macrófagos puede brindar la oportunidad para descubrir nuevos blancos terapéuticos.

El objetivo general de este proyecto consiste en estudiar si las variantes de HO-1 expresadas en células de cáncer de mama influyen sobre la respuesta inmune antitumoral mediada por macrófagos, en tumor primario y metástasis de dicho tipo de tumor.

Descripción de las Actividades a realizar :

1. Análisis in silico: se evaluará la correlación de la expresión de HO-1 en células tumorales con el infiltrado inmune en tumor primario y metástasis de TNBC empleando bases de datos públicas.
2. Modelo animal: se empleará el siguiente modelo murino singeneico de TNBC. Ratones Balb/C inyectados con las variantes 4T1-FL-HO-1, 4T1-FL-HO-1(H25A), 4T1-t-HO-1 y 4T1- control por vía subcutánea en la glándula mamaria. Se evaluará la relación entre las variantes de HO-1 en células tumorales con el infiltrado inmune en tumor primario y metástasis (pulmón, cerebro, ganglio linfático) mediante inmunohistoquímica e inmunofluorescencia.
3. Modelo in vitro: se cultivará la línea de cáncer de mama triple negativo, 4T1, y la línea de macrófagos, Raw267.1. Se evaluará el efecto del medio condicionado de las variantes de HO-1 expresadas en células tumorales de TNBC sobre la regulación y el fenotipo de macrófagos.

Cuatrimestre: Primero

Cupo de alumnos: 1

Carga horaria semanal: 3h

Modalidad de Evaluación:

- Entrega de un informe con formato de trabajo científico
- Exposición Oral: *Se realizará en presencia de todos los alumnos de la materia y los profesores respectivos y al menos un integrante de la CCB (hasta 15 minutos)*