

CONVOCATORIA 2022

9º CONVOCATORIA ORDINARIA A PROYECTOS I+D UMaza

CIENCIA
Y TÉCNICA

UNIVERSIDAD
MAZA

CONVOCATORIA 2022

Vigencia: 1/4/22 al 31/3/24

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO

Título de Proyecto: Efecto de Nanopartículas Magnéticas en la diferenciación y migración de Macrófagos en esferoides de células tumorales de mama, resistentes a Terapias Convencionales

Director de Proyecto: Ana Vanesa Torbidoni

Correo electrónico: anavtorbi@gmail.com

Tema/s estratégico/s: Tecnologías y productos innovadores.

Línea/s de Investigación: Enfermedades no transmisibles.

Área/s de conocimiento (disciplinas): Ciencias Médicas y de la Salud: Medicina Básica.

Carrera/s UMaza a la/s que está asociado el Proyecto: Bioquímica.

Equipo de Investigación: -

RESUMEN

El objetivo general del trabajo es estudiar el uso de NPMs en el tratamiento de tumores sólidos de mama resistentes a la quimioterapia. Para ello, este proyecto será llevado a cabo en cultivos 3D de las líneas celulares 4T1 o MCF-7 de cáncer de mama murinas o humanas co-cultivadas con fibroblastos de las líneas NIH/3T3 o BT-20 y macrófagos (MØ) de la línea J774A.1 o THP-1, respectivamente. Los esferoides son un buen modelo para estimar la eficacia de drogas antitumorales in vivo ya que simulan nódulos o micrometástasis no vascularizadas en los que se establece un gradiente de difusión de oxígeno y nutrientes hacia el interior. De este modo, el interior del esferoide se encuentra en condiciones de hipoxia crónica mientras que el exterior puede ser sometido a ciclos de hipoxia cíclica con un panel de gases e inducir quimioresistencia de forma análoga a un tumor sólido. Utilizaremos este modelo para estudiar el efecto de las NPMs sobre la producción de RLs, el grado de peroxidación lipídica, la sensibilización al tratamiento con doxorubicina y la respuesta de macrófagos no activados en esferoides mixtos de las líneas anteriormente mencionadas. A su vez, utilizaremos NPMs para la separación de macrófagos activados, e inducir su diferenciación hacia M1 para estudiar su efectividad como tratamiento inmunoterapéutico de transferencia celular adoptiva en cultivos 3D y en un modelo murino de tumor de mama con la línea 4T1.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El objetivo general:

- Este proyecto propone utilizar las NPMs para sensibilizar tumores de mama resistentes a quimioterapia y desencadenar la muerte de células tumorales resistentes a apoptosis. Para esto, analizaremos dos enfoques diferentes de aplicación: su aplicación directa en modelos de cultivo tridimensionales expuestos a hipoxia cíclica y crónica con el propósito de evaluar la capacidad de las NPMs de inducir estrés oxidativo y toxicidad, y su potencial aplicación en inmunoterapias. Esta segunda aproximación abarca: a) el estudio de la respuesta de los MØ no polarizados a las NPMs; b) el estudio de la respuesta de los MØ no polarizados a los esferoides incubados con NPMs; y c) la separación magnética y el enriquecimiento de MØ de fenotipo M1 y su respuesta a esferoides que no hayan sido tratados con NPMs.

Objetivos específicos:

- Evaluar el reconocimiento de los esferoides mixtos o puros de cáncer de mama tratados con NPMs, en hipoxia crónica o no, al ser expuestos a un cultivo de MØ a través de la determinación de la producción de citoquinas y el análisis de infiltración tumoral.
- Desarrollar y optimizar la metodología de activación de macrófagos M1 y posterior separación magnética de fase enriquecida, utilizando las NPMs. Determinar la citotoxicidad y la capacidad de inducir especies reactivas del oxígeno.
- Evaluar la respuesta de los macrófagos M1 obtenidos en el punto anterior en esferoides mixtos de cáncer de mama, en hipoxia crónica o no. Estudio de la cinética de crecimiento de los esferoides luego del tratamiento.