

medicina

BUENOS AIRES VOL. 77 Supl. I - 2017



medicina

BUENOS AIRES, VOL. 77 Supl. I - 2017

COMITÉ DE REDACCIÓN

Héctor O. Alonso
Instituto Cardiovascular Rosario, Santa Fe, Argentina
Pablo J. Azurmendi
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Damasia Becú Villalobos
Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET,
Buenos Aires, Argentina
José H. Casabé
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular,
Hospital Universitario Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina
Maria Marta de Elizalde de Bracco
IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina,
Buenos Aires, Argentina
Eduardo L. De Vito
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Guillermo Jaim Etcheverry
Facultad de Medicina, UBA, Argentina
Isabel Narvaiz Kantor
Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Argentina
Basilio A. Kotsias
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Gustavo Kusminsky
Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

Isabel A. Lüthy
Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME),
Buenos Aires, Argentina
Daniel A. Manigot
Hospital San Juan de Dios, Buenos Aires, Argentina
Jorge A. Manni
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Rodolfo S. Martín
Facultad de Ciencias Biomédicas y
Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
Guillermo D. Mazzolini
Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional-CONICET,
Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
Christiane Dosne Pasqualini
Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina
Rodolfo C. Puche
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de
Rosario, Santa Fe, Argentina
Viviana Ritacco
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS-CONICET,
Buenos Aires, Argentina
Guillermo B. Semeniuk
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina

La Tapa (Ver p. IV)
Imagen ígnea, 1996.
María Esther Gené

MEDICINA (Buenos Aires) – Revista bimestral – ISSN 1669-9106 (En línea)

REVISTA BIMESTRAL
Registro de la Propiedad Intelectual N° 5324261
Personería Jurídica N° C-7497
Publicación de la Fundación Revista Medicina (Buenos Aires)
Propietario de la publicación: Fundación Revista Medicina
Queda hecho el depósito que establece la Ley 11723

Publicada con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva.
MEDICINA no tiene propósitos comerciales. El objeto de su creación ha sido propender al adelanto de la medicina argentina.
Los beneficios que pudieran obtenerse serán aplicados exclusivamente a este fin.
Aparece en MEDLINE (PubMed), ISI-THOMSON REUTERS (Journal Citation Report, Current Contents, Biological Abstracts, Biosis, Life Sciences), CABI (Global Health), ELSEVIER (Scopus, Embase, Excerpta Medica), SciELO, LATINDEX, BVS (Biblioteca Virtual en Salud), DOAJ, Google Scholar y Google Books.
Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

Directores Responsables:
Basilio A. Kotsias, Damasias Becú Villalobos, Isabel Narvaiz Kantor, Guillermo B. Semeniuk
Secretaría de Redacción: Ethel Di Vita, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150,
1427 Buenos Aires, Argentina
Tel. 5287-3827 Int. 73919 y 4523-6619
e-mail: revmedbuenosaires@gmail.com – http://www.medicinabuenosaires.com

Vol. 77, N° 5, Noviembre 2017

Edición realizada por
GRAFICA TADDEO – Charrúa 3480 – Buenos Aires – Tel: 4918.6300 | 4918.1675 | 4918.0482
e-mail: ctp@graficataddeo.com.ar – www.graficataddeo.com.ar

REUNIÓN CONJUNTA DE SOCIEDADES DE BIOCIENCIAS

**LXII REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
(SAIC)**

**LIII REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACIÓN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
(SAIB)**

**LXV REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE INMUNOLOGÍA
(SAI)**

**REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ANDROLOGÍA
(SAA)**

**XLVI REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE BIOFÍSICA
(SAB)**

**XIX REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE BIOLOGÍA
(SAB)**

**XLIX REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL
(SAFE)**

**REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE FISIOLOGÍA
(SAFIS)**

**REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
(SAH)**

**XXIX REUNIÓN ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE PROTOZOOLOGÍA
(SAP)**

13-17 de noviembre de 2017
Palais Rouge— Buenos Aires

- 1 Mensaje de Bienvenida de los Presidentes**
- 2 Conferencias, Simposios y Presentaciones a Premios**
- 92 Resúmenes de las Comunicaciones presentadas en formato E-Póster**

JOINT MEETING OF BIOSCIENCE SOCIETIES

**LXII ANNUAL MEETING OF ARGENTINE
SOCIETY OF CLINICAL INVESTIGATION
(SAIC)**

**LIII ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY
(SAIB)**

**LXV ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY
OF IMMUNOLOGY
(SAI)**

**MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF ANDROLOGY
(SAA)**

**XLVI ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF
BIOPHYSICS (SAB)**

**XIX ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF BIOLOGY
(SAB)**

**XLIX ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF
EXPERIMENTAL PHARMACOLOGY
(SAFE)**

**ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF PHYSIOLOGY
(SAFIS)**

**MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF HEMATOLOGY
(SAH)**

**XXIX ANNUAL MEETING OF ARGENTINE SOCIETY OF PROTOZOOLOGY
(SAP)**

November 13 -17, 2017
Palais Rouge– Buenos Aires

- 1 Welcome Message from Presidents**
- 2 Lectures, Symposia and Award Presentations**
- 92 Abstracts of E-Poster Presentations**

LA TAPA

María Esther Gené, **Imagen ígnea**, 1996.

Acrílico sobre tela, 110 x 95 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G.Maroto.

María Esther Gené nació en Buenos Aires. Cursó Historia del Arte y Estética con Blanca Pastor y Nelly Perazo. Se inició en el taller de Centa Bertier y continuó su formación con Miguel Dávila. Participó del grupo de investigación plástica que dirigió Emilio Renart. Integró el Grupo Gen y formó el Grupo Fusión. Realizó numerosas exposiciones colectivas e individuales (Museos Municipal de Bellas Artes de Luján, Fernán Félix de Amador, de Arte Moderno de la Ciudad de Buenos Aires, Fundaciones San Telmo y Banco Mayo, Fundación Andreani, Patio Bullrich, Galería Kristel K., Salón ICCED de Pintura, entre otros). Sus obras se encuentran en colecciones privadas de Argentina, México, Alemania, España, Uruguay y EE.UU.

¹ Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA, Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; En: <http://www2.cnea.gov.ar/xxi/artistas/artistasplasticos.htm>

Buenas noches queridos amigos y colegas. En nombre de las Comisiones Directivas de las 10 Sociedades que participan en este evento, les damos la más cálida de las bienvenidas a la Reunión Conjunta de Sociedades de Biociencias 2017. Este evento sin precedentes ha reunido a más de 3200 científicos de todo el país, de los países vecinos, y de aquellos provenientes de diversos orígenes del orbe.

Sin dudas una reunión de ésta naturaleza, no es posible realizarla regularmente cada año por sus dimensiones excepcionales, aunque sin embargo estamos convencidos que es realmente gratificante plantearnos el desafío y organizarlas con una mayor frecuencia. La motivación para emprender tamaña tarea, que demanda mucho esfuerzo, no puede ser otra sino la de aspirar a objetivos superadores basados en la interdisciplina y la transversalidad como motores de innovación del conocimiento y de la calidad científica.

Honrando los antecedentes de este tipo de actividades, la primera Reunión Conjunta surgió como un sueño, propiciado en 2004 por mi predecesor, el Dr. Omar Pignataro, quien logró nuclear a 7 distinguidas sociedades científicas. En esa oportunidad, junto con SAIC, participaron la Sociedades Argentinas de Inmunología, de Fisiología, de Farmacología Experimental, de Neuroquímica, de Biología y de Biofísica. Este año, si bien no pudo incluirse por una cuestión de agenda a la SAN, se sumaron las Sociedades de Bioquímica y Biología Molecular, Andrología, Hematología y Protozoología, con la firme intención de hacer honor al éxito y brillo de aquella primera experiencia. Para ello, partiendo de un programa científico de excelencia enriquecido por la diversidad temática, intentamos posibilitar el intercambio interdisciplinario entre investigadores con diferentes perspectivas, pero con el objetivo común de incentivar el desarrollo de las Biociencias en el ámbito local y con proyección internacional.

La participación de sociedades de investigación, tanto básica como clínica, brinda la posibilidad de lograr un aporte transversal desde cada disciplina a las distintas áreas temáticas que abarca el congreso. Asimismo, se focaliza en la difusión de los avances que se producen en el campo de la investigación traslacional y la discusión de los desafíos que la misma implica y su contribución a la medicina de precisión.

También ha sido nuestro objetivo, facilitar el contacto de los docentes, estudiantes e investigadores jóvenes de todas las áreas, con científicos líderes en su campo de experticia, en un ámbito que favorezca la creación de vínculos interdisciplinarios que generen tormentas de ideas que puedan traducirse en proyectos que contribuyan al crecimiento de la producción científica de calidad.

En el trayecto hacia este día comprendimos que tan ambiciosos fines necesitaban de un compromiso firme de todas y cada una de las sociedades involucradas, y por sobre todo, de un genuino trabajo en equipo. En este sentido, haré referencia a los dichos del Dr. Bocco en el contexto de la Asamblea de SAIB de diciembre de 2016, cuando se refirió a que debían “perder la individualidad para ganar con el Conjunto”. Este es el espíritu que tuvo la organización de esta reunión, que esperamos se vea evidenciado en todo su desarrollo y que inspire a nuevos sueños como fuente de destacados logros en el marco de las ciencias de la vida.

El desarrollo tecnológico nos ha llevado a vivir en un mundo hiper-conectado, donde cualquier suceso no queda en anécdota aislada, sino que inmediatamente se convierte en algo de público conocimiento. La ciencia obviamente, como actividad trascendente para la vida, también se encuentra atravesada por este fenómeno. Es por eso que en esta reunión se han incorporado estas herramientas para la inclusión eficiente de las presentaciones mediante e-pósters y mini orales y favorecer así la comunicación y la disponibilidad del trabajo de nuestros jóvenes durante toda la duración del evento.

Por otro lado, hemos puesto a disposición de los participantes, y nuevamente de especial de los jóvenes, un espacio al mediodía con actividades educativas que incluyen formación en asuntos que hacen a su labor científica como el planteo de proyectos y la formulación de pedidos de subsidios, discusiones sobre temas especiales y divulgación de las acciones de organismos oficiales y diversas fundaciones en Biociencias en beneficio de la comunidad en su conjunto.

En momentos difíciles y decisivos, consideramos fundamental volcar la mirada de la sociedad hacia el quehacer de los científicos argentinos. Para ello, implementamos la Jornada de divulgación “De la Ciencia a tu Salud” satélite de este evento y que llevamos a cabo el 12 de noviembre, en el Centro Cultural de la Ciencia del MINCYT. Esperamos que esta exitosa jornada con gran afluencia de público sea la piedra fundamental para futuros espacios similares de interacción de nuestros científicos con la comunidad. Asimismo hemos comprobado el interés de los asistentes en el ejercicio de la ciencia. Esperamos por ello haber despertado vocaciones científicas y haber concientizado a la población sobre la necesidad de crecer que el país tiene en este sentido.

Nuestro agradecimiento más profundo y obligado va a comenzar con nuestras familias, que, como dicen los jóvenes “nos hicieron el aguante” en todo...sin su apoyo incondicional y aliento constante este evento hubiera quedado sim-

plemente en deseos...

Va también nuestro agradecimiento a nuestras “familias científicas”, nuestros becarios, investigadores y mentores que siempre acompañaron nuestros pasos y se ajustaron a nuestros tiempos de espera.

Finalmente queremos remarcar la buena predisposición, el apoyo y el trabajo sostenido de todas nuestras Comisiones Directivas en la organización y desarrollo de este encuentro. Y nuevamente resaltar la importancia que tiene para la ciencia argentina que los investigadores trabajen en conjunto porque en conjunto se alcanzan siempre metas más ambiciosas y lejanas.

Resulta oportuno citar un viejo proverbio de origen africano, que dice así:

- **“To go fast, go alone.
To go far, go together.”**

Ese es el espíritu que nos movió y que nos motivó para trabajar mancomunadamente, codo a codo, una Sociedad junto a la otra, cada una con sus tradiciones, sus intereses propios y su idiosincrasia, pero siempre en un marco de respeto mutuo, priorizando siempre un horizonte de un interés común para ofrecerles una propuesta superadora. Este es el trabajo de 10 Sociedades que les pertenecen, Uds. son los que las sostienen con su trabajo diario, agradecemos la convocatoria y deseamos que disfruten plenamente del evento.

Finally, in this opening ceremony of this exceptional and exciting scientific meeting, please, allow me to switch the language from Spanish to English, to give a warm welcome to all the scientists who are coming to our beautiful Buenos Aires from foreign countries. On behalf of all the community of 10 Argentinean Societies of Biosciences, many thanks to all of you for participating in this Meeting, many thanks also for travelling to this part of the world... almost... "il finne del mondo...." to share with us your science and your expertise.

Hence, once again, Welcome to the Joint Meeting of Biosciences Societies,

ENJOY IT!!!

Dra. Graciela Cremaschi
Presidente SAIC

En nombre de los Presidentes de las 10 Sociedades que participan de la Reunión Conjunta de Sociedades de Bio-ciencias:

Dr. José Luis Bocco
Presidente SAIB

Dra. Virginia Rivero
Presidente SAI

Dr. Alberto Crottogini
Presidente SAFIS

Dra. Victoria Lux-Lantos
Presidente SAB

Dr. Sergio Sanchez-Bruni
Presidente SAFE

Dra Marta Zerga
Presidente SAH

Dra. Silvina Wilkowsky
Presidente SAP

Dr. Ernesto Grasso
Presidente SAA

Dra. Lia Pietrasanta
Presidente SAB

group (26.6%±3.6) compared to M group (50.5%±16.8), maintaining percentages similar to C group (27.5%±2.14). PFM group showed the lowest percentage of IL-10⁺ macrophages. The percentages of IL-12⁺ macrophages and CD8⁺ cells were similar in both PFM and M group. The highest percentages for CD4⁺ and CD4⁺CD8⁺ cells were observed in PFM group. Conclusion: Consumption of PFM after tumor surgery decreased lung MTS by modulating the immune response in the lungs. The decrease of macrophages has a key role in this modulated response, especially through the reduction of IL-10 producing macrophages.

(911) IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS AND ANTI-TUMOR VACCINES SUPPORT THE IMMUNOSTIMULATORY THEORY OF CANCER

Paula Chiarella (1), Daniela Montagna (1), Ariel Strazza (1), Monica Vermeulen (2), Raúl Ruggiero (1)

(1) *Oncología Experimental - IMEX - CONICET - ANM Buenos Aires*, (2) *Inmunología Oncológica - IMEX - CONICET - ANM Buenos Aires*

Immune-checkpoint inhibitors and antitumor vaccines produce tumor-inhibitory and stimulatory effects on growing tumors depending on the stage of tumor growth at which treatment was initiated. These paradoxical results can be understood by the immunosurveillance postulates but might be explained by the Immune Stimulatory Theory of Cancer, that was originally proposed on the basis that the immune response (IR) induced by immunogenic murine tumors was not monotonic but biphasic, with strong IR producing inhibition and weak IR inducing stimulation of tumor growth. In a previous work we have demonstrated that most spontaneous murine tumors (ST) studied grow in an accelerated way in pre-immunized hosts and more in immunodepressed mice; that the interaction of specifically-immune T cells and target tumor cells at low stimulatory ratios enhanced the production of rantes and MIP1 α and when Winn tests were carried out in indomethacin-treated tumor bearing mice or TLR4KO tumor bearing mice, the stimulatory effect was not observed. We extended those observations to understand better the mechanism. We observed in ST an increase of PDL1 and an activation of TLR4 and p38 signaling pathways, which recruit more macrophages and other inflammatory cells that would produce pro-inflammatory cytokines, TNF α (p<0.02); IL1 β (p<0.01) and IL6 (p<0.02), leading to an accelerated tumor growth (p<0.05). At medium and large-sized tumors, different anti-tumor immunological schedules were attempted therapeutically against a strongly-immunogenic MCC (low PDL1) and a weakly-antigenic LB (high PDL1): a) *Vaccines and immune-depressors* p<0.05, b) antiCTLA4 and/or antiPDL1 p<0.01, and c) *Counteraction of the tumor-immunostimulatory effects* (indomethacin or anti-p38), p<0.01. This produced a significant inhibition of tumor growth. These results were encouraging and could be an interesting contribution to the use and management of different types of immunological treatments against the tumor. **Key words:** murine tumors, immunostimulatory theory, immunosurveillance, anti-tumor vaccines, immune-checkpoints inhibitors.

(842) IMMUNOMODULATORY ROLES OF HISTAMINE H4 RECEPTOR IN BREAST CANCER

Helena Andrea Sterle (1), Melisa B. Nicoud (1, 2), Noelia A. Massari (3), Mónica A. Táquez Delgado (1), Ximena Hildebrandt (1), María V. Herrero Ducloux (3), Graciela A. Cremaschi (1, 2), Vanina A. Medina (1, 2)

(1) *Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED, UCA-CONICET)*, Buenos Aires, Argentina, (2) *Laboratorio de Radioisótopos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires Buenos Aires, Argentina*, (3) *Facultad de Ciencias Naturales y de la Salud, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Chubut, Argentina*.

Histamine regulates the growth and development of different types of tumors. Although the role of histamine H4 receptor (H4R) in immune cells is extensively investigated, its immunomodulatory function in cancer is completely unknown. This study aimed to investigate the role of H4R in antitumor immunity in a model of triple negative breast cancer (TNBC). We evaluated growth parameters,

histological characteristics of tumors and the composition of tumor, splenic and tumor draining lymph nodes (TDLN) immune subsets in a syngeneic model TNBC developed orthotopically with 4T1 cells in H4R knockout (H4R-KO) and wild-type (WT) mice.

Mice lacking H4R show reduced tumor size and weight (1.6±0.2 g vs. 0.9±0.1 g, P=0.003) and decreased number of lung metastases. Tumors of H4R-KO mice exhibit a more differentiated histopathological pattern (grade 2) compared to WT mice (grade 3, highly aggressive potential) and display a significant decrease in the mitotic index and angiogenesis. H4R-deficiency is associated with a decrease in the percentage of CD4⁺ tumor infiltrating T cells (p<0.001) and an increase of CD19⁺ lymphocytes (p<0.01) and NK cells (p<0.05). A positive correlation was detected between the percentage of CD8⁺ infiltrating T cells and tumor weight (R=0.8924, p<0.05) while MDSC negatively correlated with tumor growth (R= -0.8862, p<0.05) just in H4R-KO mice. Likewise, TDLN of H4R-KO mice show decreased CD4⁺ T cells (p<0.05), but increased percentage of NK cells (p<0.05). Tumor weight was negatively correlated with NK cells (R= -0.8874, p<0.05) as well as B lymphocytes (R= -0.8604, p<0.05), but positively correlated with CD8⁺ T cells (R=0.7730, p<0.05) in TDLN of H4R-KO mice.

These results suggest an interplay between H4R expressing immune cells in tumor microenvironment and cancer cells, which has implications in breast cancer progression.

Keywords: histamine H4 receptor, breast cancer, antitumor immunity

(935) IMMUNOTHERAPY BASED ON THE TLR3 LIGAND POLY A:U MODIFIES THE TUMOUR-ASSOCIATED MYELOID COMPARTMENT UPREGULATING PDL1 SPECIFICALLY ON MHCII⁺ MONOCYTES ON A TYPE I IFN-DEPENDANT MANNER

Emiliano Roselli (1), Paula Araya (2), Nicolas Gonzalo Nuñez (2), Cinthia Stempin (1), Eliane Piaggio (3), Mariana Maccioni (1)

(1) *CIBICI-Dpto. Bioquímica Clínica-FCQ-UNC*, (2) *University of Zurich - Institute of Experimental Immunology*, (3) *Institut Curie - U932 Laboratoire d'immunologie*.

Poly A:U (pAU) is a synthetic dsRNA which signals through TLR3 to modulate an immune response by inducing the release of type I IFNs on a broad range of cells including cancer cells and tumour-associated myeloid populations. Relying on this, pAU can be exploited as an immune-adjunct on cancer therapy to improve an antitumor immune response. In this work, we evaluated the effect of pAU treatment on a murine B16 melanoma cancer model focusing on the myeloid compartment, including tumour-associated macrophages (TAMs - CD45⁺; CD11b⁺; F4/80⁺; LyC6⁺; CD24⁺), tumour-infiltrating DCs (CD45⁺; CD11b⁺; CD24⁺; CD11c⁺; MHCII⁺), together with tumour-associated monocytes (CD45⁺; CD11b⁺; Ly6C⁺; CCR2⁺) which can be divided into MHCII⁺ and MHCII⁻ monocytes. We demonstrated that a three-dose regime of intratumoral treatment with pAU (100 μ g/tumour) significantly decreases tumour size from 0.33g to 0.15g (p<0.05) compared to PBS-treated mice. Within tumour-infiltrating leukocytes, plasticity and cell polarization of TAMs are key aspects to define a final antitumoral (M1-like) or protumoral (M2-like) outcome and here we observed that pAU significantly decreases the total number of M1-like macrophages (MHCII^{high}; CD206⁻) and M2-like macrophages (MHCII^{low}; CD206⁺) the latter being the population accounting for most of the intratumoral IL10 production as seen by FACS. We determined that both MHCII⁺ and MHCII⁻ monocytes were a key source of intratumoral TNF α , which was upregulated after pAU treatment (p<0.05). Strikingly, when we evaluated the expression of PDL1, expressed by APCs and tumour cells, we observed a significant upregulation (p<0.05) of this ligand specifically on MHCII⁻ monocytes after the treatment with pAU and very little impact on other tumour-infiltrating cells. Finally, most of the effects described after pAU administration on the myeloid compartment were lost in IFNAR^{-/-} mice, suggesting that pAU-induced type I IFNs directly modulate myeloid cells in the tumour.

Keywords: Immunotherapy, TLR3, PDL1, Monocytes

(619) IMPACT OF BRAF INHIBITORS ON THE IMMUNE

MICROENVIRONMENT IN MELANOMA

Florencia Veigas (1), Gabriela Gremel (2), Anabela Cutine (3), Yamil Damian Mahmoud (1), Santiago Medez-Huergo (4), Juan Carlos Stupirski (4), Rosa Morales (4), Sabrina Gatto (4), Juan Manuel Perez Saez (4), Karina V. Mariño (3), Richard Marais (2), Gabriel Adrián Rabinovich (4), María Romina Gitorri (1)
 (1) *Laboratorio de Inmuno Oncología Traslacional - Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Buenos Aires, Argentina.* (2) *Molecular Oncology Lab, Cancer Research UK Manchester Institute, Manchester, Reino Unido.* (3) *Laboratorio de Glicómica Funcional y Molecular, Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Buenos Aires, Argentina.* (4) *Laboratorio de Inmunopatología - Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Buenos Aires, Argentina.*

Abstract: BRAF is mutated in 50% of melanoma patients. BRAF is a component of the RAS/RAF/MEK/ERK pathway and BRAF or MEK inhibitors increase progression-free and overall survival in BRAF- mutant patients. However, most patients relapse with acquired resistance and ~20% of patients present intrinsic resistance. Preclinical and translational studies have shown that targeting the RAS/BRAF/MEK/ERK pathway has effects on the expression of immunomodulatory pathways. Macrophages are key players within the tumor microenvironment and their functional profiles control responses to a variety of therapies. Whereas M1 macrophages efficiently present antigens to T cells and promote tumor destruction, M2 macrophages promote tumor progression, immune evasion and angiogenesis. Most patients who develop resistance to targeted therapies derive little benefit from anti-CTLA-4 and anti PD-1 based immunotherapies. Our preliminary findings based on glycophenotyping, transcriptomics data analysis, western blotting and functional studies show changes in the galectin/glycan axis in melanoma resistance to BRAF inhibitors (BRAFi). Particularly we found in patient tumor biopsies collected prior to and on/following treatment with the BRAFi vemurafenib that M2 macrophage density (as defined by CD163+/CD68+) was increased after treatment ($p=0.02$, $n=7$). Initial *in vitro* data supports a direct interaction between tumor cells and peripheral blood monocytes, with BRAF inhibitor-resistant cells driving monocyte differentiation towards a CD163+ phenotype. Moreover, the glycosylation profile of BRAFi resistant cells show an increase in asialo core 1 O-glycans and augmented levels of polylectosamines. Additionally, resistance to BRAFi decreases $\alpha(2,6)$ sialylation levels ($n=3$, $p<0.05$). We hypothesize that there are specific galectin/glycan interactions that could be the drivers of an M2-macrophage immunosuppressive microenvironment in the resistant tumors preventing response to immunotherapy treatment.

Keywords: melanoma, macrophages, glycobiology, immunotherapies, targeted therapies.

(1418) NON-NEURONAL CHOLINERGIC SYSTEM MODULATE THE CROSS-TALK BETWEEN THE IMMUNE SYSTEM AND GLIOBLASTOMA CELLS

Vanina Fontana (1), Antonela Asad (3), Luciana Moverer (2), Florencia Sabbione (2), Fernando Erra Diaz (5), María Soledad Gori (2), Julieta Alcain (2), Mónica Vermeulen (2), Roberto J Fernández (4), Jorgelina Blejer (4), Alejandra Grassi Bassino (4), Marianela Candolfi (2), Gabriela Salamone (2).
 (1) *Instituto de Biología y Medicina experimental (IBYME) y Departamento de Química Biológica, FCEYN, UBA.* (2) *Instituto de Medicina Experimental (IMEX)-CONICET Academia Nacional de Medicina.* (3) *NBIOMED (UBA-CONICET).* (4) *Fundación Hemocentro Buenos Aires.* (5) *Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), (UBA-CONICET)*

Glioblastoma multiforme (GBM) is the deadliest and most common type of human primary brain tumor. This tumor is defined by the hallmark features of uncontrolled cellular proliferation, diffuse infiltration, robust angiogenesis, resistance to apoptosis and genomic instability. Acetylcholine is a neurotransmitter which can also modulates cell survival, proliferation and differentiation in neuronal and

non-neuronal cells such as immune cells, which has been referred to as a "non-neuronal cholinergic system". The aim of this work was to elucidate the relevance of the non-neuronal cholinergic system in the interaction between immune and GBM cells. We first evaluated the expression of acetylcholine receptors in human GBM cell lines by fluorescence microscopy. We found that both U251 and U373 human GBM cells express acetylcholine muscarinic receptors M1 and M3. In order to evaluate whether the cholinergic system affects the cross-talk with immune cells, human U251 cells were co-cultured with human dendritic cells (DC) in the presence of cholinergic agonists (carbachol and muscarine). Mononuclear cells were isolated from buffy coats of healthy adult nonsmoker volunteer and CD14+ cells were then isolated by positive selection and then were cultured with GM-CSF and IL-4. The co-cultures were incubated in the presence of carbachol 10^{-8} M) and muscarine (10^{-8} M). We found that U251 cells upregulated the expression of CD86 in DCs as assessed by flow cytometry in presence of carbachol and muscarine with respect to control co-cultures ($p<0.05$). Human U251 and U373 GBM cells were cultured in presence of a cholinergic agonist (carbachol) to evaluate their expression of the coactivation marker ligand OX40 ligand (OX40L) as assessed by flow cytometry, but no differences were observed between the cells treated with carbachol and controls. Conclusions: our findings suggest that the non-neuronal cholinergic system is present in GBM cells and could modulate their cross-talk with the immune system.

(142) ROLE OF RET RECEPTOR TYROSINE KINASE AT THE POST-LACTATIONAL TRANSITION, A WINDOW OF NORMAL MAMMARY GLAND DEVELOPMENT WITH HIGH INFLAMMATION AND CANCER POTENTIAL

Sabrina Vallone (1), Martín García Solá (1), Robert D. Cardiff (2), Lewis A. Chodosh (3), Nancy E. Hynes (4), Edith C. Kordon (1), Albana Gattelli (1)
 (1) *IFIBYNE-CONICET, University of Buenos Aires.* (2) *Pathology and Laboratory Medicine, Center for Genomic Pathology, School of Medicine, University of California Davis.* (3) *Department of Cancer Biology, Parelman School of Medicine, University of Pennsylvania.* (4) *Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research*

Under the influence of hormones, the mammary gland undergoes repeated cycles of proliferation, differentiation at lactation, and regression to involution, a process through the gland reverts back to virgin females. Those changes permanently alter the morphology/molecular characteristics of the breast and lead to important, yet poorly understood changes in cancer risk. Her2, a member of the receptor tyrosine kinases (RTK) family is well known to promote aggressive breast cancers. We have reported that Ret, another RTK member, is overexpressed in about 40% of human tumors. It is well known that RTKs, e.g. the Her2, also have roles in normal breast, but nothing is known about the function of Ret. We found that Ret is highly expressed in the mouse glands during mid-lactation. Blocking Ret activity in lactation by *in vivo* administration of Ret inhibitor reduces pup size, suggesting its potential role in this period.

We generated a mouse strain (Ret/MTB) with the MMTV mammary gland specific promoter controlling Ret expression in an inducible system, allowing induction of Ret by feeding mice with doxycycline. We found that abnormal Ret overexpression outside of the lactation, leads to the development of tumors that recapitulates human luminal carcinoma, with an inflammatory component and an active Stat signaling (phospho-Stat1/3). Since Ret expression can be turned-on in an inducible manner, we used this model to express Ret at different developmental stages. Indeed, Ret appears to have a role in the post-lactation transition to involution. When Ret is induced early in lactation we observe enhanced kinetics of involution. The involution period is well known to drive cancer progression. By RNA-seq we found that Stat signature is increased in Ret-overexpressing glands, which was confirmed by several techniques. Thus, our results suggest that if Ret expression is deregulated during the post-lactational transition this might contribute to breast cancer development.

Keywords: tyrosine kinase receptor, mammary gland, post-lactation, cancer