



Proyectos de la Secretaría de Investigación, Internacionales y Posgrado

| |
|---|
| Convocatoria: PROYECTO SIIP TIPO 1 BIENAL 2019 |
| Título: Rol de Desmoglein-4 en la reacción inflamatoria cutánea en respuesta a imiquimod |

| |
|---|
| Director: MACKERN OBERTI, JUAN PABLO |
| Codirector: PISTONE CREYDT, VIRGINIA |
| Área: MEDICINA-INMUNOLOGIA |

Resumen de Proyecto:

Las desmogleínas (Dsgs) son glicoproteínas de tipo cadherinas presentes en los desmosomas, las cuáles están involucradas en mecanismos de adhesión, activación y migración celular. Además, las Dsgs son cruciales para mantener la integridad estructural de diversos tejidos, incluido la piel. Los queratinocitos (KC) son las células predominantes en la epidermis, y entre otras funciones, producen varios factores inflamatorios que modulan los leucocitos. La psoriasis (Ps) es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica que afecta al 2% de la población mundial. Se caracteriza por una hiperproliferación de KC, engrosamiento vascular e infiltración inflamatoria en dermis y epidermis. Nuestro interés en evaluar el rol de Dsg-4 en la modulación del sistema inmune durante un proceso inflamatorio cutáneo, radica principalmente en el hecho de que diferentes Dsg pueden modular la activación de los KC. Este proceso de activación celular podría estar asociado a cambios en el fenotipo y a la producción de inmunomoduladores impactando en la susceptibilidad a desarrollar reacciones inflamatorias y procesos patológicos. El imiquimod (IMQ) es un inmunomodulador que se une al receptor TLR-7 y es usado en roedores para inducir lesiones que se asemejan a las observadas en la Ps humana. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar el impacto de la deficiencia de Dsg-4 en el reclutamiento leucocitario en piel en un modelo de Ps experimental en ratas inducida por IMQ. Con este fin se administrará IMQ a ratas deficientes en Dsg-4 y ratas control de la cepa Sprague-Dawley (SD). Posteriormente se obtendrán biopsias de piel que serán analizadas por citometría de flujo (CD45+ y CD3+); se determinarán cambios histopatológicos asociados al proceso inflamatorio por microscopía convencional y por último se evaluarán los niveles de ARNm de diferentes genes inflamatorios por PCR en tiempo real. Con el desarrollo de este trabajo esperamos encontrar evidencias del rol inmunomodulador de la Dsg-4, observando un incremento del infiltrado leucocitario y de la expresión de genes proinflamatorios, sugiriendo así la influencia de la Dsg-4 en procesos dermatológicos mediados por el sistema inmune como la progresión de la Ps. Estos resultados podrían tener un potencial impacto en el diseño de posibles estrategias de diagnóstico patologías cutáneas, además de contribuir a comprender el mecanismo subyacente del desarrollo de enfermedades cutáneas multifactoriales como Ps.

Palabras Claves : 1- inflamación 2- desmogleina 3- leucocitos



Titulo (Inglés): Role of Desmoglein-4 in the cutaneous inflammatory reaction in response to imiquimod

Resumen de Proyecto (inglés):

Desmogleins (Dsgs) are cadherin-like glycoproteins present in the desmosomes, which are involved in adhesion, activation and cell migration processes. Dsgs are crucial for maintaining the structural integrity of several tissues, including skin. Keratinocytes (KC) are the predominant cells in the epidermis, and among other functions, produce several inflammatory factors that modulate immune cells. Psoriasis (Ps) is a chronic cutaneous inflammatory disease that affects 2% of the world population. It is characterized by an unbalanced proliferation of KC, vascular thickening and inflammatory infiltration in dermis and epidermis. Our interest in evaluating the role of Dsg-4 in modulating the immune response during a cutaneous inflammatory process lies mainly in the fact that different Dsgs can modulate the activation of the KC. This process of cellular activation could be associated with changes in the phenotype and the production of immunomodulators, impacting the sensitivity to inflammatory reactions and pathological processes. Imiquimod (IMQ) is an immunomodulator that binds to the TLR-7 receptor and is used in rodents to induce lesions that resemble those seen in human Ps. The objective of our work is to evaluate the impact of Dsg-4 deficiency on leukocyte recruitment to skin in a rat Ps model induced by IMQ. For this purpose IMQ will be administered to Dsg-4 deficient rats and control Sprague-Dawley (SD) rats. Subsequently, skin biopsies will be obtained and then analyzed by flow cytometry (CD45 + and CD3 +); histopathological changes associated with the inflammatory process will be determined by conventional microscopy, and finally, mRNA levels of different inflammatory genes will be evaluated by real time PCR. With the development of this work, we hope to find evidence of an immunomodulatory role of Dsg-4, observing a severe leukocyte infiltration and higher expression of proinflammatory genes in Dsg-4 deficient rats, suggesting Dsg-4 influences dermatological processes mediated by the immune system as well the the progression of Ps-like disease. These results could have a potential impact on the design of possible diagnostic strategies for immune mediated skin diseases, in addition to contributing to understand the mechanism underlying the development of multifactorial skin diseases such as Ps.

Palabras Claves : 1- inflammation 2- desmoglein 3- leukocytes



EQUIPO DE TRABAJO

MACKERN OBERTI, JUAN PABLO

| | |
|---|----------|
| jpmackern@mendoza-conicet.gob.ar | Director |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

GUARNIERI, CAROLINA LUANA

| | |
|-----------------------------|---------------------|
| caro.lguarnieri96@gmail.com | Estudiante de Grado |
| AREA QUIMICA BIOLOGICA | |

RODRÍGUEZ, MARÍA EUGENIA

| | |
|------------------------------|---------------------|
| eugero db@gmail.com | Estudiante de Grado |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS | |

CAMANI, JULIETA LAURA

| | |
|------------------------------|---------------------|
| julicamani7@gmail.com | Estudiante de Grado |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS | |

SÁNCHEZ, MARÍA BELÉN

| | |
|---|-------------------|
| sanchezbelen564@gmail.com | Becario - Tesista |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

QUINTERO, CRISTIÁN ANDRÉS

| | |
|---------------------------------|---------------------------|
| cquintero@fcm.uncu.edu.ar | Investigador en formacion |
| UNIVERSIDAD "JUAN AGUSTIN MAZA" | |

PIETROBON, ELISA

| | |
|--|-------------------------------|
| oliviae lisa@hotmail.com | Integrante de otro Org de CyT |
| CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS | |

PISTONE CREYDT, VIRGINIA

| | |
|---|------------|
| vpistonec@yahoo.com | Codirector |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

MORENO SOSA, MARÍA TAMARA

| | |
|---|-------------------|
| tmorenososa@mendoza-conicet.gob.ar | Becario - Tesista |
| INSTITUTO DE MEDICINA Y BIOLOGIA EXPERIMENTAL DE CUYO | |

MACKERN VIDELA, MARÍA PILAR

| | |
|------------------------------|---------------------|
| pilar.mackern@hotmail.com | Estudiante de Grado |
| FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS | |

INNOCENTI BADANO, ALICIA CAROLINA

| | |
|--|-------------|
| aliciakarolina@yahoo.com | Colaborador |
| MINISTERIO DE SALUD DESARROLLO SOCIAL Y DEPORTES | |

GOMERO BARBOZA, PERLA ESTRELLA



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

SIIP
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN,
INTERNACIONALES Y POSGRADO

| | |
|-----------------------------------|---------------------|
| egomero151094@gmail.com | Estudiante de Grado |
| FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA | |

Este objeto está alojado en la Biblioteca Digital en la URL: siip2019-2021.bdigital.uncu.edu.ar .

Se ha aportado el día 09/06/2020 a partir de la exportación de la plataforma SIGEVA de los proyectos bianuales de la SIIP 2019-2021