

Vesículas extracelulares como portadoras de microARNs en la muerte celular inmunogénica

Lamberti, María Julia (1) Nigro, Annunziata (2) Leggio, Loredana (3) Ravo, Maria (4) Mensitieri, Francesca (2) Montico, Barbara (5) Salvato, Ilaria (2) Iraci, Nunzio (3) Izzo, Viviana (2) Casolaro, Vincenzo (2) Stellato, Cristiana (2) Dal Col, Jessica (2)

(1) Departamento de Biología Molecular, Universidad Nacional de Río Cuarto, INBIAS-CONICET, Río Cuarto 5800, Córdoba, Argentina; (2) Department of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", University of Salerno, Baronissi, Italy (3) Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Catania, Italy (4) Genomix 4 Life Srl, Baronissi, Salerno, Italy (5) Immunopathology and Cancer Biomarkers, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO), IRCCS, Aviano, Italy
Contacto: mlamberti@exa.unrc.edu.ar

La muerte celular inmunogénica (MCI) es un proceso donde las células tumorales moribundas liberan señales de daño que activan el sistema inmune, especialmente las células dendríticas (CDs). En nuestro estudio reciente, observamos cambios significativos en los microARNs (miRNAs) durante la inducción de MCI en células de linfoma (Mino) tratadas con ácido retinoico (RA) e interferón- γ (IFN γ), incrementando notablemente los niveles de miR-212-3p y miR-4284. Preparamos lisados tumorales inmunogénicos (iTCLs) con estos tratamientos y los utilizamos para cargar CDs derivadas de monocitos. Las CDs cargadas con iTCLs mostraron mayor capacidad para inducir respuestas específicas de células T antitumorales en comparación con CDs cargadas con lisados de células no tratadas (TCLs). El objetivo aquí fue investigar si los miRNAs están involucrados en el diálogo tumor-CDs durante la MCI. Para ello, obtuvimos iTCLs y TCLs, aislamos vesículas extracelulares (EVs) usando ultracentrifugación, y las analizamos mediante NTA. Los miRNAs se evaluaron con secuenciación de próxima generación (NGS) y RT-qPCR, y las citocinas con un ensayo multiplex. La NGS reveló una sobreexpresión de miR-212-3p en CDs pulsadas con iTCLs, confirmada por RT-qPCR. El análisis funcional mostró que miR-212-3p interactúa con mRNAs diana implicados en vías de señalización, como la de IL-1, respaldado por patrones de citocinas. Partiendo de la hipótesis de que los miRNAs facilitan la comunicación entre células tumorales y CDs durante la MCI in situ, exploramos su presencia en EVs tumorales como mediadores de esta comunicación. Las EVs de células Mino tratadas con RA/IFN γ mostraron mayor concentración, tamaño y heterogeneidad en comparación con EVs de células no tratadas, con un aumento significativo de miR-212-3p. Nuestros resultados sugieren cómo los miRNAs y su transporte a través de EVs podrían orquestar mecanismos inmunes durante la MCI a nivel experimental, con posibles aplicaciones clínicas.