

**Título:** Mecanismos antimetastásicos de desmopresina mediados por el factor de von willebrand. rol de la inmunocompetencia en modelos murinos.

**Tipo:** PICT 2017

**Fecha de inicio:** 08/03/2019

**Finalización:** 07/03/2022

**Director:** Alonso, Daniel.

**Integrantes:** Garona, Juan; Pifano, Marina; Ripoll, Giselle Vanina; Scursoni, Alejandra y Segatori, Valeria.

### **Resumen**

La capacidad de las células malignas de diseminarse hacia sitios distantes del tumor primario para formar metástasis en órganos vitales es la principal causa de muerte en la mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer invasivo. La patogenia de la metástasis involucra complejas interacciones entre células malignas y normales, y es sabido que efectores de ciertos mecanismos que se despiertan en respuesta al desarrollo tumoral, como hemostasia o inflamación, pueden terminar favoreciendo el proceso de diseminación. Así, la vasculatura y el microambiente inflamatorio del tumor se han convertido en blancos de interés en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para prevenir o controlar la enfermedad metastásica. El factor de von Willebrand (vWF) es una glicoproteína sintetizada principalmente en las células endoteliales, que una vez secretada forma multímeros de distintos pesos moleculares. Despliega una actividad funcional destacada en la hemostasia, promoviendo la agregación y adhesión plaquetaria al subendotelio y transportando en plasma al factor VIII de la coagulación. Se conocen evidencias que indican que el vWF es capaz de desplegar un efecto antimetastásico, independiente de su función en la coagulación, que estaría asociado a la inducción de muerte celular y mediado por la integrina  $\alpha_5\beta_3$  durante etapas tempranas de la formación de metástasis. Nuestro grupo ha venido investigando como adyuvante perioperatorio al péptido sintético desmopresina (dDAVP), un agente hemostático derivado de la hormona antidiurética. dDAVP es un agonista selectivo del receptor V2 de vasopresina (V2r), expresado en ciertas variantes tumorales y en el endotelio microvascular. Al actuar sobre este receptor, dDAVP ejerce una acción dual: (a) sobre el tumor, estimulando señales intracelulares antiproliferativas, y (b) sobre el endotelio, causando la secreción de factores hemostáticos como el vWF, que interferiría con la formación de metástasis. En los últimos años, nos hemos concentrado en el estudio de los mecanismos del efecto citostático directo de dDAVP sobre variantes tumorales que expresan V2r, incluyendo cáncer mamario, colorrectal y ciertos tumores neuroendócrinos. Además, desarrollamos un panel de compuestos derivados de dDAVP, entre los cuales se identificó al péptido [V4Q5] dDAVP, con propiedades citostáticas potenciadas. El objetivo general consiste en examinar la acción antimetastásica de dDAVP mediada por la secreción del vWF desde el endotelio. Se estudiará el efecto de dDAVP sobre la formación de metástasis en modelos murinos de cáncer mamario y colorrectal, en presencia o ausencia de inhibidores selectivos de la actividad del vWF. Además, se compararán los resultados obtenidos en ratones inmunocompetentes y atímicos, a fin de valorar el potencial papel de la respuesta inmunológica. In vitro, se estudiará la capacidad de vWF y distintos fragmentos recombinantes de esta molécula para inducir muerte celular en cultivos de células tumorales.

**Unidad Académica:** Departamento de Ciencia y Tecnología.