

**Director/a:** PASQUINELLI, Virginia

**Co-Director/a:** ALVAREZ, Guadalupe Inés

**Título del Trabajo Final:** “Rol de SLAM en la activación de los macrófagos en la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.”

**Tesista:** PALACIO, Victorio

Resumen: La tuberculosis es una enfermedad causada por el patógeno *Mycobacterium tuberculosis*. En el último año, se reportaron 8.6 millones de nuevos casos a nivel mundial y 1.3 millones de muertes. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada. La falta de una vacuna efectiva, la dificultad en el diagnóstico y la variabilidad en la resolución de la infección hacen de esta una de las enfermedades más importantes y con serias repercusiones para la salud pública actual y futura. Los factores que intervienen en el reconocimiento de *M. tuberculosis* y en los procesos que conllevan a la generación de una respuesta inmune protectora son múltiples, pero lo que sí sabemos es que para el establecimiento de *M. tuberculosis* su capacidad de sobrevivir luego de la internalización en los macrófagos alveolares es clave. Varios receptores de macrófagos actúan en conjunto para reconocer a las bacterias. Los receptores de la familia de la molécula linfocitaria activadora de señales (SLAM), son moléculas de adhesión en la superficie de la mayoría de las células hematopoyéticas que sirven como moléculas coestimuladoras. Previamente demostramos que SLAM induce la generación de respuestas Th1 en pacientes con Tuberculosis pulmonar activa. Recientemente ha sido demostrado que SLAM, además de ser una molécula coestimuladora, reconoce proteínas de membrana externa en las bacterias Gram-negativas y como consecuencia ingresa al fagosoma e induce la maduración del fagolisosoma. Uno de los objetivos del presente trabajo fue establecer un modelo para estudiar el rol de SLAM en los macrófagos. Para ello, utilizamos la línea monocítica THP-1. Los resultados mostraron que la incubación durante 24 horas de estas células con concentraciones mayores a los 10ng/ml de PMA induce su diferenciación a macrófago. Más aún, la posterior activación con *M. tuberculosis* de las células THP-1 diferenciadas induce la producción de TNF- $\alpha$  y la expresión de SLAM en la superficie de las células. A pesar de encontrar una correlación positiva en los niveles de expresión de SLAM y de TNF- $\alpha$ , la coestimulación a través de SLAM utilizando un anticuerpo agonista no produjo una mayor regulación de esta citoquina pro-inflamatoria. Otro de los objetivos de este trabajo fue investigar el SNP +1343 G/T de SLAM en pacientes con Tuberculosis y Dadores Sanos y estudiar su impacto sobre la función de SLAM. Al analizar las secuencias de las muestras de ADN genómicos obtenidas se observó que el grupo de pacientes no se encontraba en equilibrio Hardy- Weinber, lo cual podría significar que el SNP está asociado a la enfermedad. Los resultados obtenidos con el SNP +1343 G/T de SLAM indicarían que la determinación del mismo junto con el SNP +874 A/T del IFNG podrían constituir un futuro biomarcador de susceptibilidad o severidad a la enfermedad.

**Palabras claves:** Tuberculosis pulmonar, equilibrio Hardy- Weinber, biomarcador

Año de la defensa: 2013