

Hernández-Aceves J. A.\*<sup>1</sup>, Patiño-O.<sup>1</sup>, Cervantes-Torres J.<sup>1</sup>, Pérez Torres A.<sup>2</sup>, Fragoso G.<sup>1</sup>, Sciutto E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México. Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas Circuito Escolar 33, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX. <sup>2</sup> Universidad Nacional Autónoma de México Departamento de Biología Celular y Tisular. Laboratorio de Inmunología Comparada de Piel y Mucosas. Facultad de Medicina. Circuito Escolar 411A, Copilco Universidad, Coyoacán, 04360 Ciudad de México, CDMX. Email: edda@unam.mx, gladis@unam.mx.

## Introducción

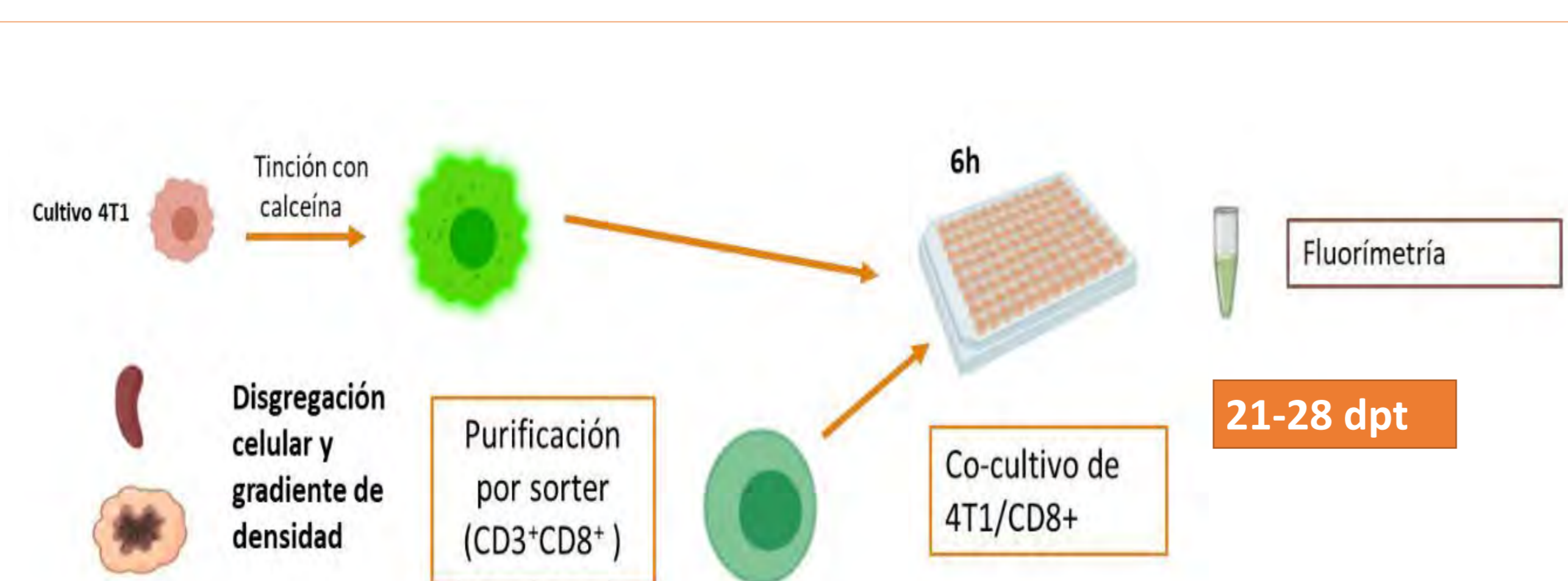
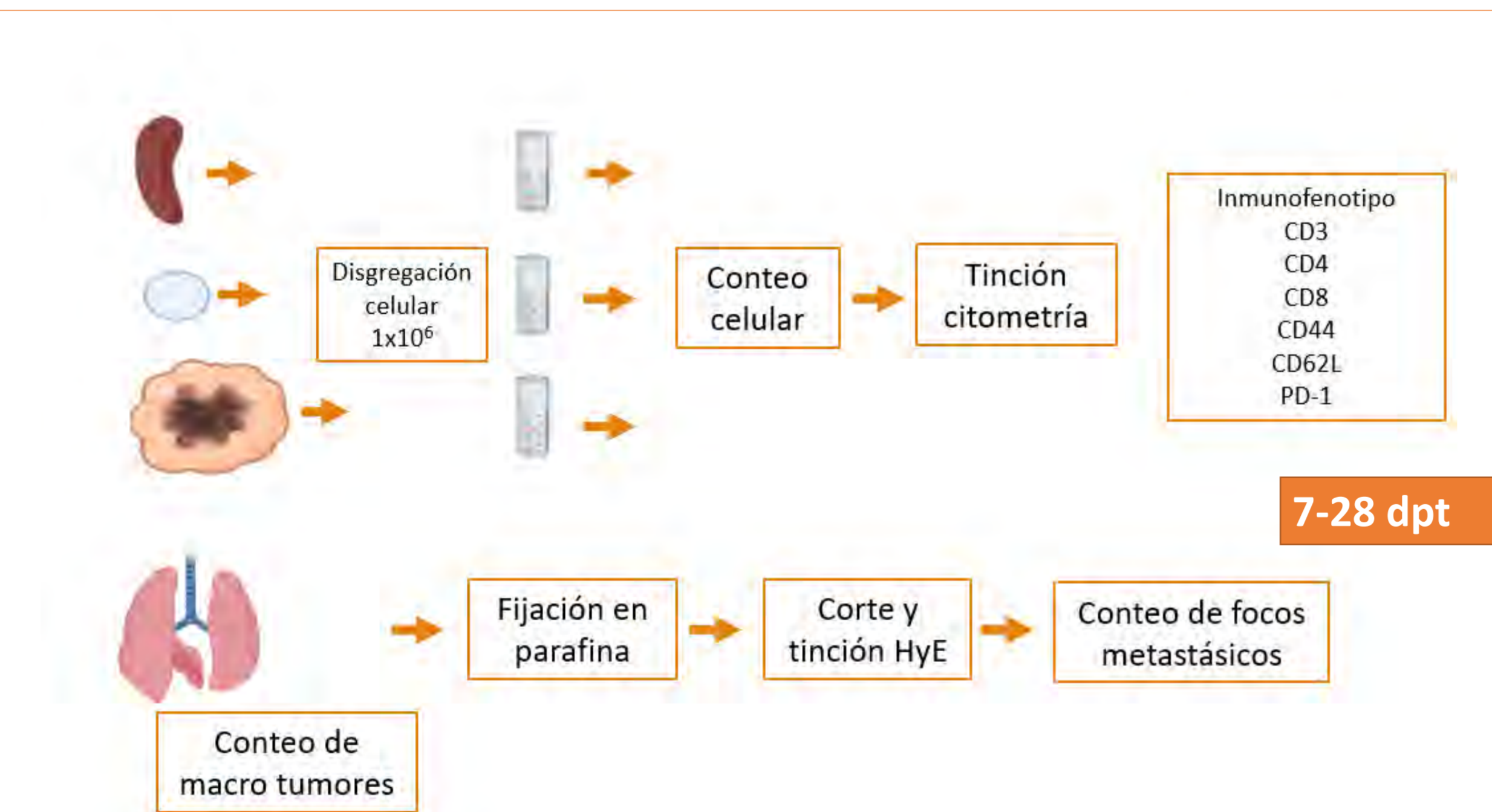
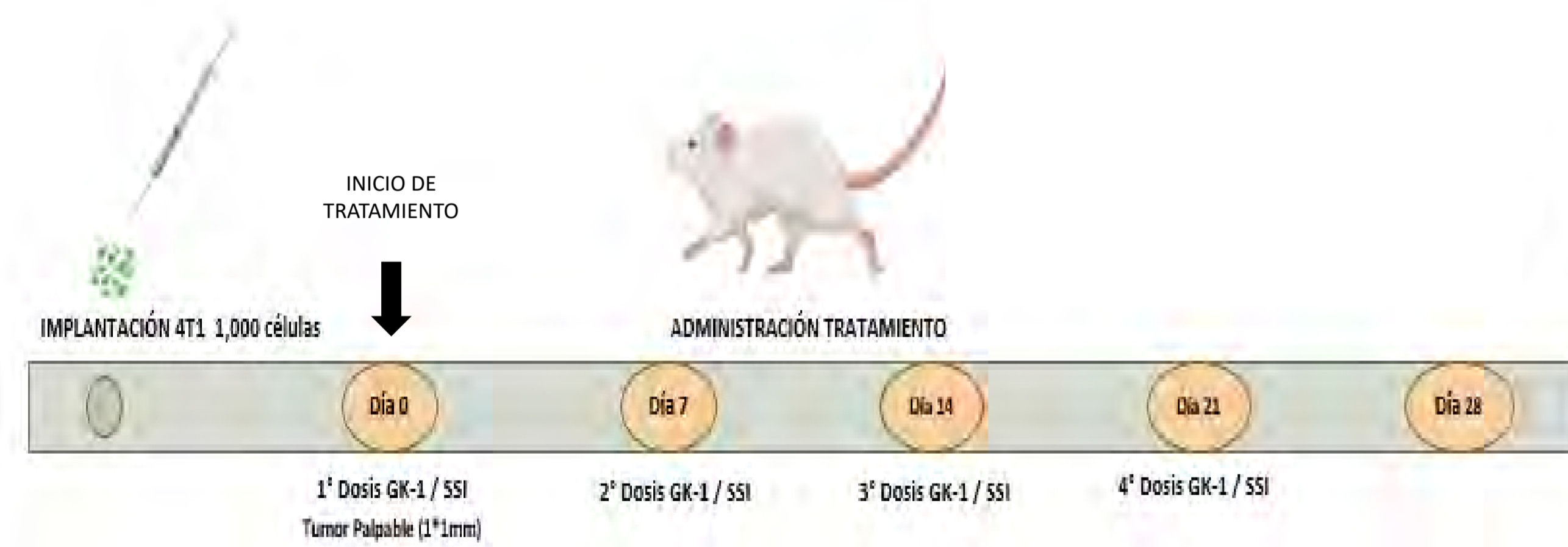
El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, siendo el cáncer de mama el más frecuente en mujeres<sup>1</sup>. Entre la búsqueda de nuevas terapias y mejorar la sobrevivencia del paciente, el uso de inmunomoduladores se ha convertido en una oportunidad para incrementar la eficiencia de terapias convencionales a través de la modificación del microambiente tumoral<sup>2</sup>. GK-1 es un péptido inmunomodulador capaz de disminuir el tamaño del tumor en neoplasias como melanoma<sup>3</sup> y mama<sup>4</sup> en modelos murinos. Además, GK-1 *in-vitro* es capaz de promover la activación de células presentadoras de antígeno<sup>5,6</sup> y la proliferación de linfocitos T (LT)<sup>7</sup>

## Objetivo general

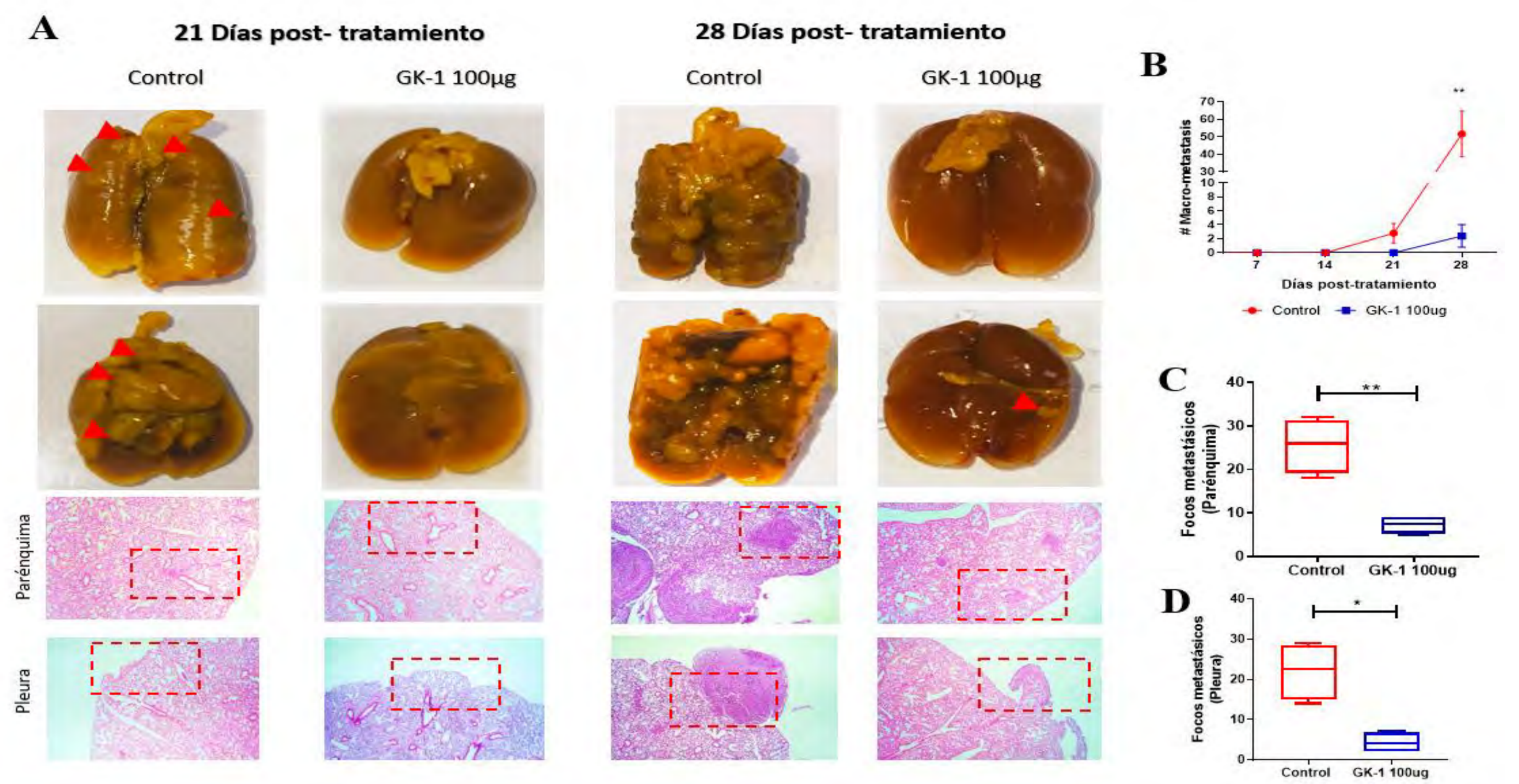
Evaluar el efecto de GK-1 sobre el agotamiento de linfocitos T y progresión tumoral en el modelo 4T1.

## Metodología

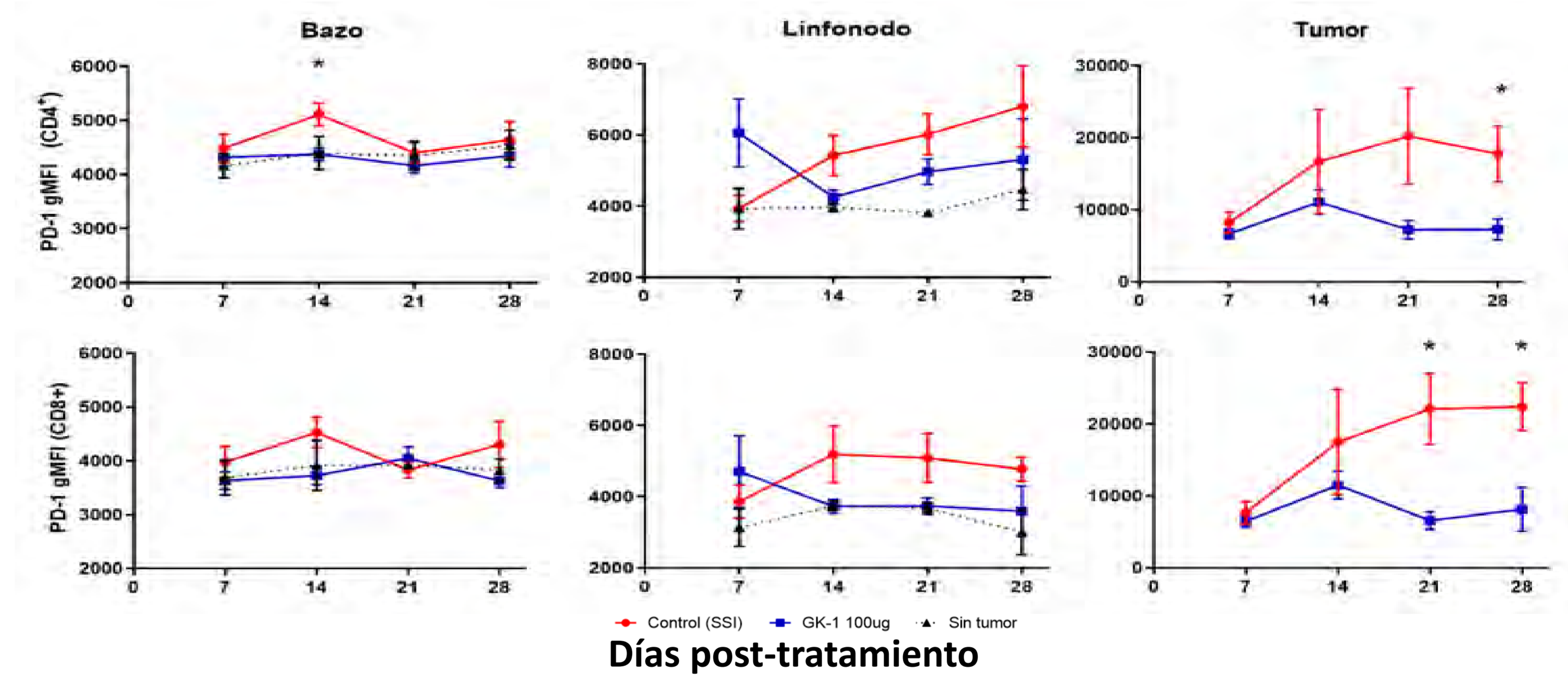
Se realizó una implantación ortotópica vía sub cutánea con 1,000 células 4T1; se monitoreó a los ratones cada 7 días posteriores al tratamiento (dpt). Iniciando el tratamiento con la aparición tumoral (1mmx1mm)



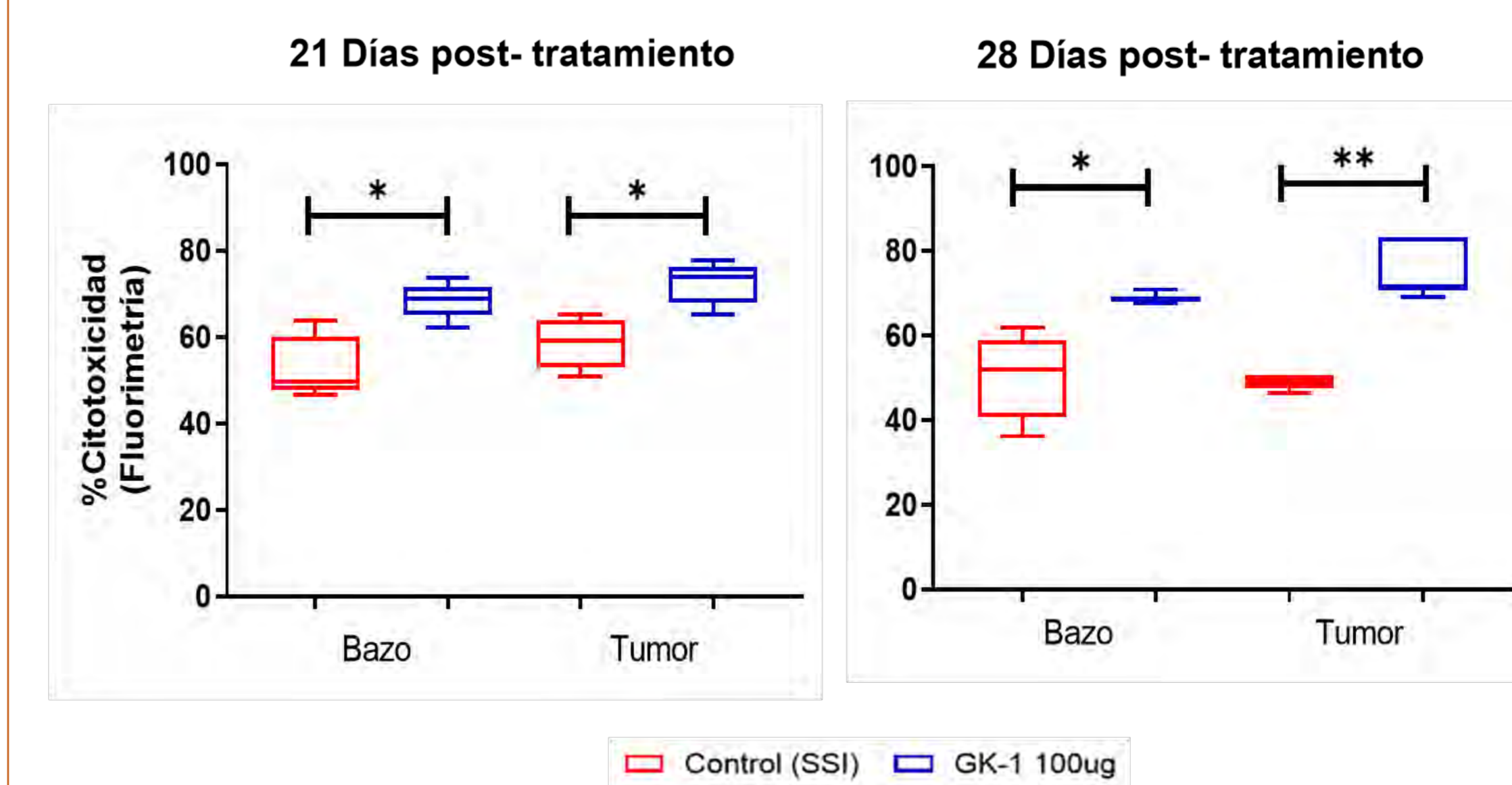
## Resultados



**Figura 1. GK-1 disminuye la metástasis pulmonar.** A. La parte superior muestra pulmones representativos, la parte inferior muestra cortes histológicos representativos a 21 y 28 dpt. las cabezas de flecha señalan los tumores pequeños. B. Cuantificación de macrometástasis a través de 28 días. C. Cuantificación de focos metastásicos en parénquima. D. Cuantificación de focos metastásicos en pleura a los 28 dpt. U de Mann Whitney a dos colas (\* p<0.05, \*\* p<0.01) N=6 en cada tiempo.



**Figura 2. GK-1 disminuye la expresión de PD-1 de manera significativa en linfocitos T efectores.** Cuantificación de la expresión de PD-1 (gMFI) en linfocitos T efectores (CD3<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>) extraídos de bazo, linfonodo y tumor durante 28 días. U de Mann Whitney a dos colas (\* p<0.05) N=6 en cada tiempo.



**Figura 3. GK-1 aumenta la citotoxicidad de los LT-CD8<sup>+</sup> frente a la línea celular 4T1.** Citotoxicidad cuantificada por fluorimetría en sobrenadantes de co-cultivo. Box-plot con min-max. Por cada grupo N= 12 ratones. La relación entre células tumorales y efectoras en bazo y tumor es 1:5 y 1:1 respectivamente. U de Mann Whitney a dos colas (\* p<0.05, \*\* p<0.01).

## Conclusiones

La administración semanal de GK-1 disminuye la expresión de PD-1, aumenta la citotoxicidad de los linfocitos T y reduce la metástasis pulmonar. Siendo GK-1 un candidato como inmunopotenciador en la terapia contra el cáncer.

Proyecto apoyado por CONACyT (253891) CONACyT-PRONACE (302961).

Hernández-Aceves J. A.\*<sup>1</sup>, Rodríguez T<sup>2</sup>, Cervantes-Torres J.<sup>1</sup>, Peña J.A.<sup>1</sup>, Fragoso G.<sup>1</sup>, Sciutto E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Autónoma de México. Departamento de Inmunología. Instituto de Investigaciones Biomédicas Circuito Escolar 33, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX. <sup>2</sup> Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Laboratorio de Enfermedades Inflammatorias Oculares. Email: edda@unam.mx, gladis@unam.mx.

## Introducción

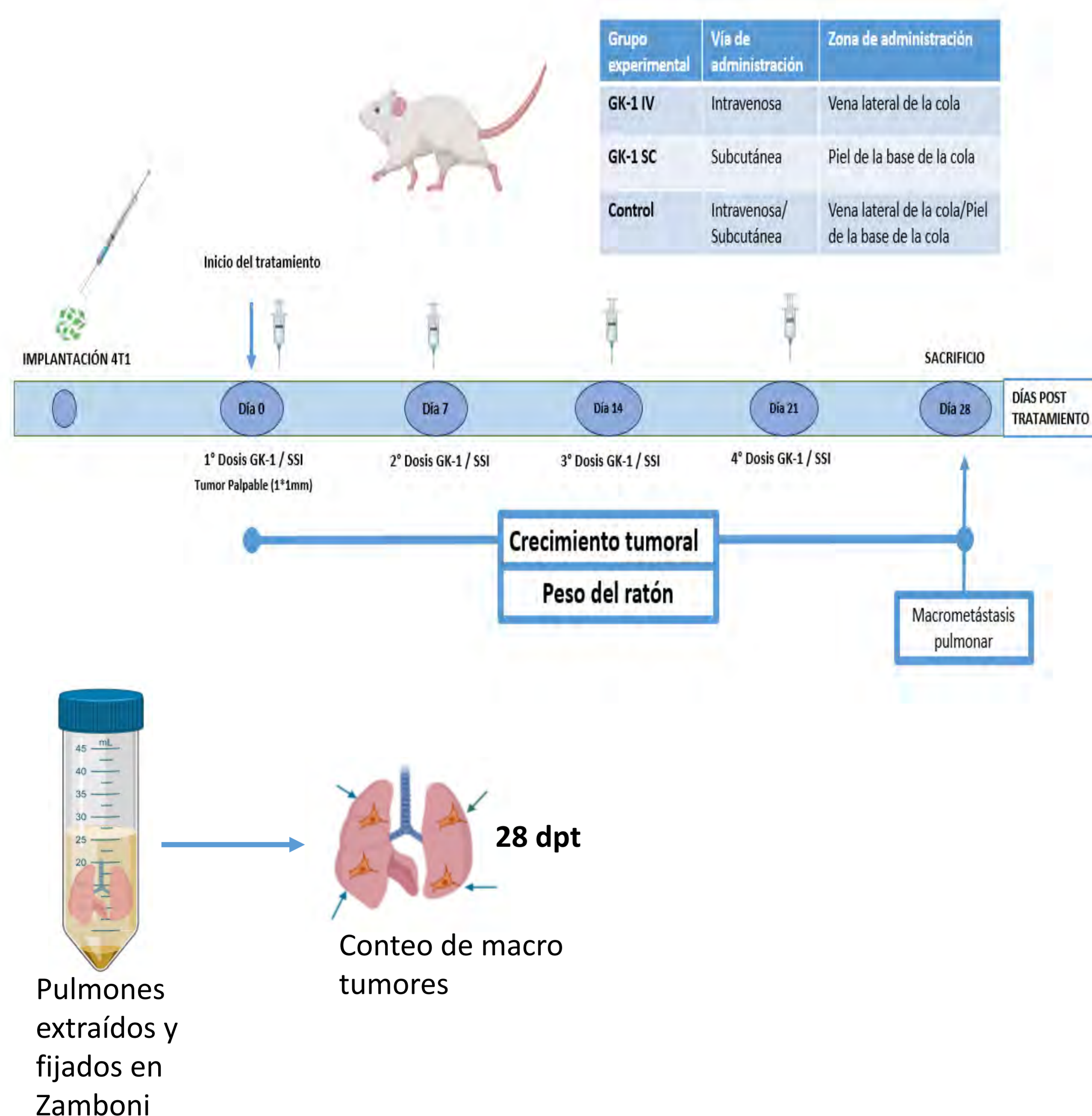
La vía de administración de medicamentos o vacunas altera los parámetros farmacocinéticos y en ocasiones los farmacodinámicos<sup>1</sup> por ello cualquier modificación en la vía de administración de la formulación original debe de ser evaluado. En este sentido, se debe demostrar que cualquier cambio no altera significativamente el efecto principal del medicamento o compuesto. El péptido inmunomodulador GK-1 se ha estudiado en modelos de cáncer de mama<sup>2</sup> y melanoma<sup>3</sup> administrado de manera intravenosa, demostrando un efecto antitumoral y antimetastásico. Por otro lado, la vía subcutánea brinda una oportunidad de lograr un mayor alcance en la población y facilitar su administración, debido a que brinda ventajas frente a la vía intravenosa, por ejemplo no requiere personal altamente capacitado, su liberación es más lenta y resulta más barata<sup>4</sup>.

## Objetivo general

Evaluar el efecto de la vía de administración de GK-1 en el desarrollo tumoral inducido por la línea 4T1

## Metodología

Se realizó una implantación ortotópica vía sub cutánea con 1,000 células 4T1; se monitoreó a los ratones cada 7 días posteriores al tratamiento (dpt). Iniciando el tratamiento con la aparición tumoral (1mmx1mm)



## Resultados

Crecimiento tumoral

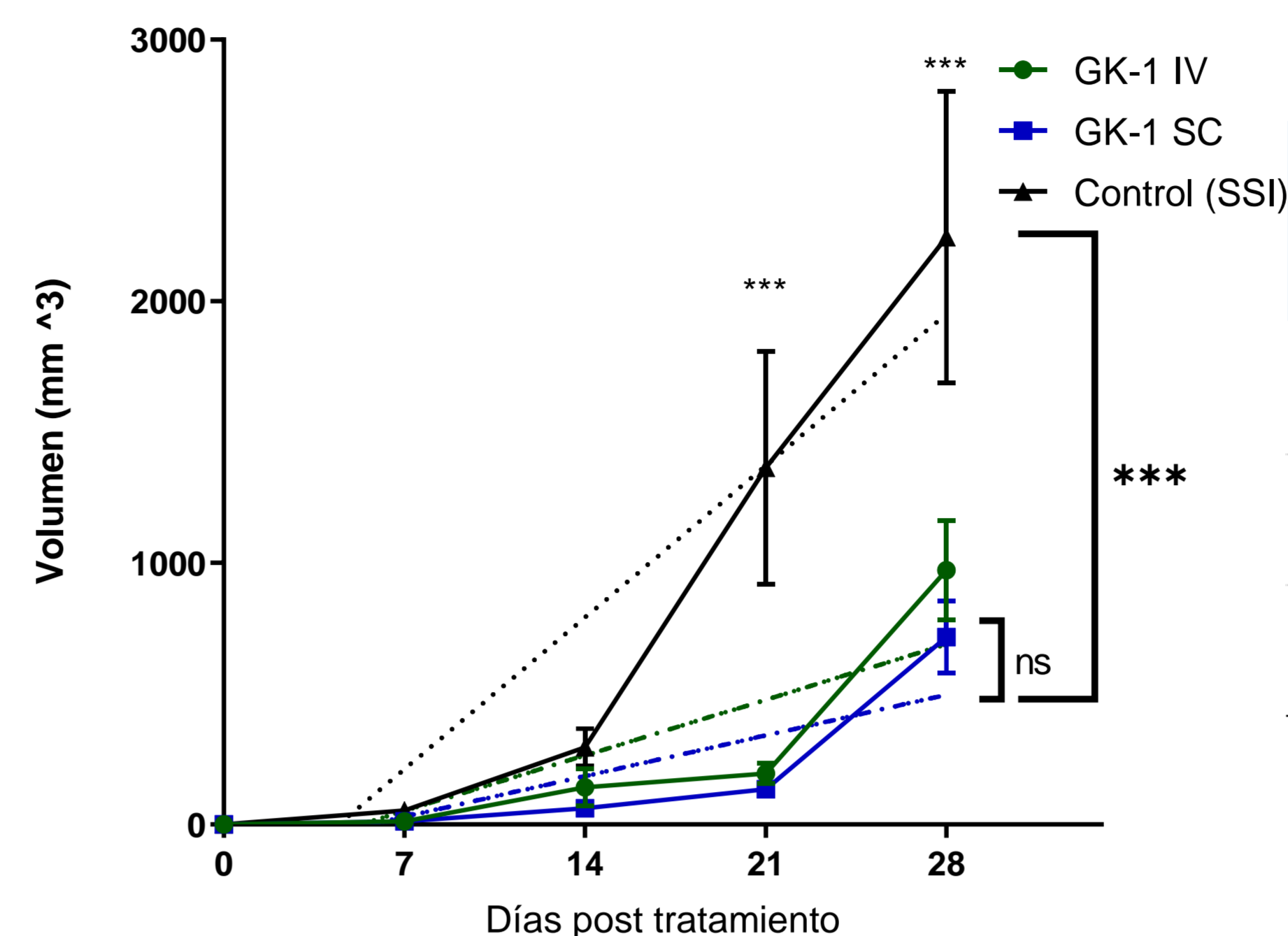


Figura 1. La administración subcutánea de GK-1 mantiene la reducción del crecimiento tumoral igual que GK-1 IV. Volumen tumoral medido cada 7 días en los 3 grupos<sup>2</sup>. Se graficó la media y las barras de error muestran el SEM. Se realizó un análisis de regresión lineal comparando las pendientes entre los diferentes grupos para evaluar la tasa de crecimiento. U de Mann Whitney a dos colas (\*\*\*) p<0.001 para la comparación del volumen tumoral.

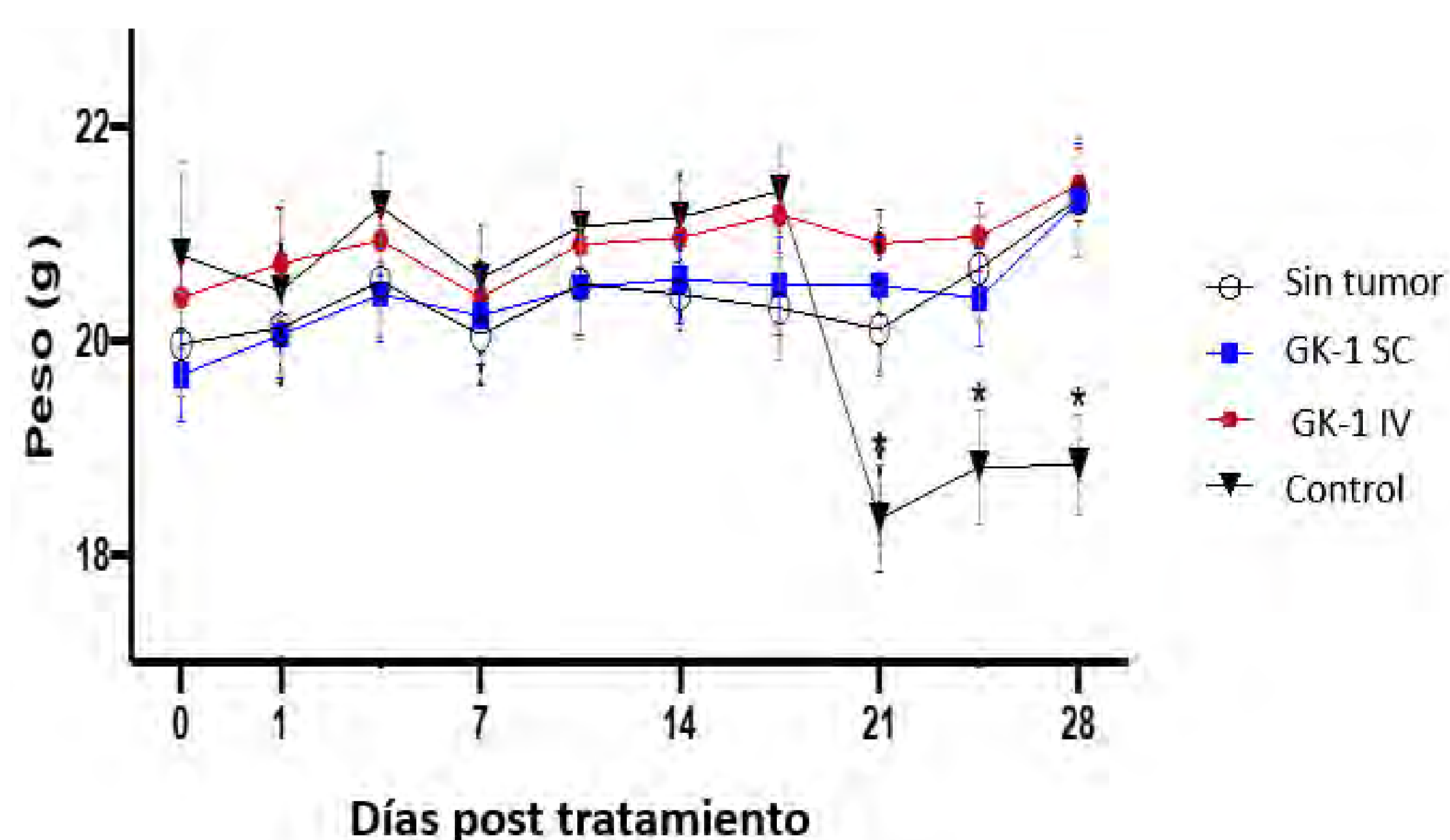


Figura 2. La administración subcutánea de GK-1 mantiene el peso de los ratones al igual que GK-1 IV. Se pesaron los ratones cada tercer día, el grupo GK-1SC y GK-1IV se comportaron de manera similar. El grupo control se redujo en peso debido al desarrollo tumoral. U de Mann Whitney a dos colas (\* p<0.05) N=6 en cada tiempo.

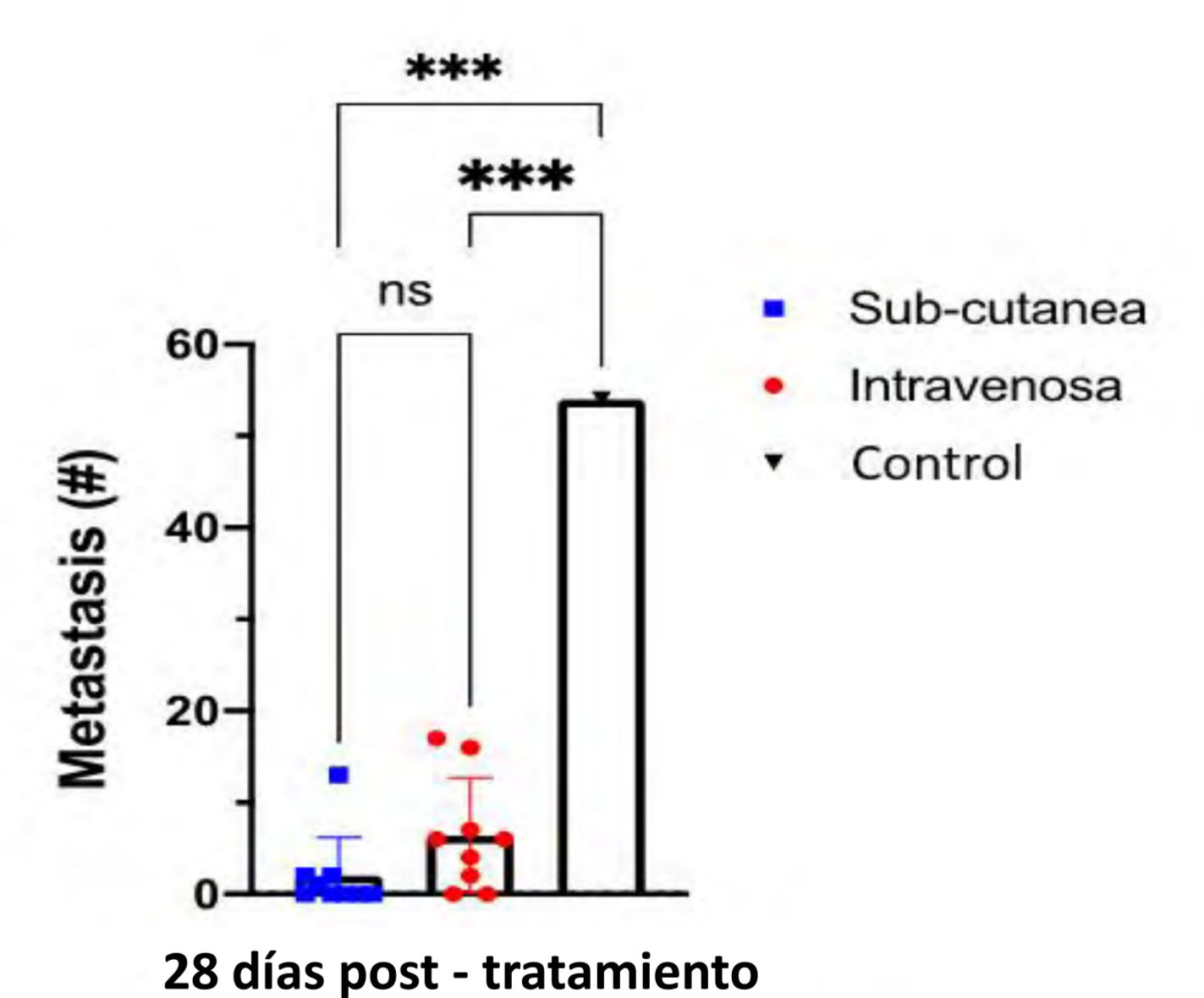
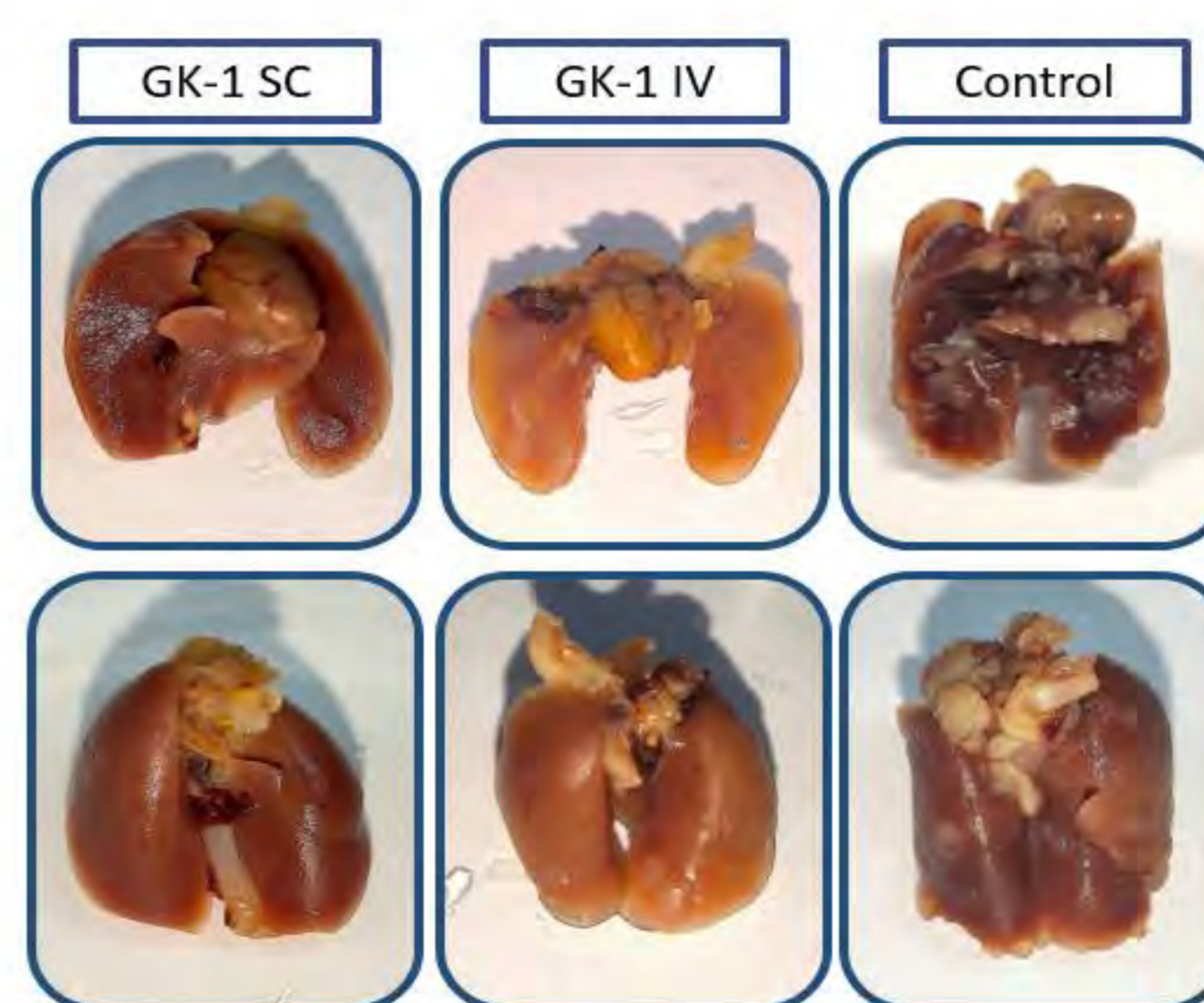


Figura3. La administración subcutánea de GK-1 previene la metástasis pulmonar igual que GK-1 IV. Macrometástasis evaluada con la cuantificación de los focos tumorales visibles. A la izquierda imágenes representativas de pulmones obtenidos en cada grupo a los 28 dpt. En la parte derecha se muestra la media y el SEM de las macrometástasis cuantificadas. U de Mann Whitney a dos colas (\*\*\*) p<0.001) N=6 en cada tiempo.

## Conclusiones

El cambio en la vía de administración de intravenosa a subcutánea del péptido GK-1 no altera el efecto antitumoral y antimetastásico, mostrando un comportamiento similar en la reducción del crecimiento tumoral y en la inhibición de la metástasis pulmonar.

Proyecto apoyado por CONACyT (253891) CONACYT-PRONACE (302961).