

Informe final publicable de proyecto

Proteoma de la interacción Salmonella-tumor como herramienta para profundizar en el efecto antimelanoma de Salmonella

Código de proyecto ANII: FCE_3_2022_1_172209

Fecha de cierre de proyecto: 01/01/2026

MÓNACO PATIÑO, Amy Elizabeth (Responsable Técnico - Científico)

CHABALGOITY RODRIGUEZ, José Alejandro (Investigador)

CHILIBROSTE VERA, Sofía (Investigador)

MILES SIERRA, Sebastian (Investigador)

MORENO JAUGE, María (Investigador)

PLATA PAULET, María Clara (Investigador)

YIM LEONE, Lucía Nan-mei (Investigador)

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA. FACULTAD DE MEDICINA (Institución Proponente) \\ INSTITUTO DE HIGIENE

Resumen del proyecto

El cáncer continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, y si bien en los últimos años se han desarrollado terapias innovadoras, muchas de ellas presentan altos costos y no son accesibles para una gran parte de la población. En este contexto, el uso de bacterias atenuadas como estrategia antitumoral ha surgido como una alternativa prometedora, tanto por su potencial eficacia como por su menor costo relativo.

Este proyecto tuvo como objetivo estudiar cómo una cepa de la bacteria *Salmonella*, sin capacidad de enfermar, interactúa con células tumorales de melanoma y cuáles son los mecanismos asociados a su efecto antitumoral. Para ello, se priorizó un abordaje experimental *in vitro*, complementado con estudios funcionales y análisis *in vivo* exploratorios.

Mediante técnicas de proteómica, se observó que la infección de células tumorales con *Salmonella* induce cambios profundos en la expresión de proteínas vinculadas a procesos clave como la bioenergética de la célula y la regulación de supervivencia/muerte, requiriéndose un metabolismo tumoral funcional para que *Salmonella* ejerza plenamente su acción antitumoral.

En conjunto, este trabajo aporta conocimiento básico relevante sobre los mecanismos de acción de terapias bacterianas antitumorales y sienta las bases para futuros estudios orientados al desarrollo de estrategias terapéuticas más eficaces y potencialmente más accesibles.

Ciencias Médicas y de la Salud / Medicina Básica / Inmunología / Inmunoterapias

Palabras clave: *Salmonella* / melanoma / proteómica /

Antecedentes, problema de investigación, objetivos y justificación.

- Antecedentes y marco conceptual

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo y, si bien su incidencia es menor en comparación con otros tumores cutáneos, presenta la mayor tasa de mortalidad debido a su alta capacidad de diseminación metastásica [1][2]. A nivel global y regional, ha mostrado un incremento sostenido tanto en incidencia como en mortalidad, y Uruguay no constituye una excepción, alineándose con el perfil epidemiológico de países desarrollados [3], [4].

En los últimos años, el tratamiento del melanoma avanzado ha experimentado avances significativos, particularmente a partir de la introducción de terapias dirigidas (inhibidores de BRAF y MEK) y de la inmunoterapia basada en el bloqueo de puntos de control inmunológico (anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1). No obstante, una proporción relevante de pacientes no responde o desarrolla resistencia a estos tratamientos, los cuales además se asocian a elevados costos y a efectos adversos de consideración, incluyendo toxicidades inmunomediadas [5]. En este contexto, persiste la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas alternativas o complementarias, más efectivas, seguras y accesibles.

Las inmunoterapias basadas en microorganismos han resurgido como una estrategia prometedora en oncología, retomando conceptos históricos como la toxina de Coley [6]. En la actualidad, el uso de agentes vivos atenuados cuenta con precedentes clínicos exitosos, como la instilación intravesical de *Mycobacterium bovis* BCG para el tratamiento del cáncer de vejiga superficial, con tasas de respuesta superiores al 70% [7], [8]. En melanoma, distintos ensayos clínicos han explorado el uso de BCG como terapia adyuvante, lo que recientemente llevó a la aprobación en Argentina del uso de VACCIMEL, una vacuna a células irradiadas que se administra con BCG (y GM-CSF) como adyuvantes [9].

Entre las bacterias estudiadas con fines antitumorales, *Salmonella enterica* se destaca por presentar

características particularmente atractivas: tropismo tumoral, capacidad de invadir y replicar en células malignas, inducción de muerte celular inmunogénica y potente activación del sistema inmune innato y adaptativo [10], [11]. Diversos estudios preclínicos han demostrado la seguridad y eficacia antitumoral de distintas cepas de *Salmonella* en diferentes modelos tumorales [12]–[14]. Asimismo, algunos ensayos clínicos tempranos han demostrado su seguridad en pacientes oncológicos de distintos tipos [15]–[17].

En este marco, nuestro grupo ha desarrollado y caracterizado extensamente la cepa atenuada de *Salmonella* Typhimurium LVR01, demostrando su capacidad antitumoral en múltiples modelos experimentales. En particular, en el modelo de melanoma se ha observado que la administración intratumoral de LVR01, sola o en combinación con otros agentes inmunomoduladores, retrasa el crecimiento tumoral, limita la diseminación metastásica y prolonga la supervivencia, a través de la inducción de un microambiente tumoral proinflamatorio de tipo Th1 y de la activación de mecanismos de muerte celular inmunogénica, como la piroptosis [18]–[21].

A pesar de esta evidencia, los mecanismos moleculares finos que subyacen al efecto antitumoral de *Salmonella*, tanto en la bacteria como en las células tumorales, aún no se comprenden en su totalidad. En particular, se conoce poco acerca de las proteínas, rutas biológicas y vías metabólicas que se modulan durante la interacción directa entre *Salmonella* y las células de melanoma, y que podrían explicar los efectos observados.

- Problema de investigación

Si bien la eficacia antitumoral de *Salmonella* atenuada ha sido demostrada en múltiples modelos experimentales, existe una brecha de conocimiento significativa en relación con las bases moleculares de dicha eficacia. La mayoría de los estudios se han centrado en resultados fenotípicos o inmunológicos globales, sin abordar de manera sistemática los cambios a nivel proteómico que ocurren tanto en la bacteria como en las células tumorales durante su interacción.

En particular, se desconoce qué proteínas y rutas metabólicas son inducidas o reprimidas en *Salmonella* al interactuar con células de melanoma, así como qué vías celulares se ven alteradas en las células tumorales como consecuencia directa de la infección bacteriana. Esta falta de información limita la posibilidad de optimizar racionalmente estas inmunoterapias, identificar nuevos blancos terapéuticos o diseñar combinaciones más eficaces con otros tratamientos.

- Objetivos

****Objetivo general****

Identificar las moléculas, rutas biológicas y vías metabólicas que se modifican durante la interacción entre la cepa atenuada de *Salmonella* Typhimurium LVR01 y células tumorales de melanoma.

****Objetivos específicos****

1. Construir y seleccionar una cepa fluorescente de *Salmonella* Typhimurium LVR01 adecuada para el estudio de la interacción con células tumorales, asegurando que la marcación no altere de forma significativa sus propiedades biológicas relevantes en ensayos *in vitro*.

2. Caracterizar, mediante un abordaje proteómico comparativo, los cambios en el perfil de expresión proteica de *Salmonella* LVR01 bajo condiciones de crecimiento óptimas y durante la infección *in vitro* de cultivos de células de melanoma, con el fin de identificar rutas metabólicas y procesos bacterianos modulados por la interacción con células tumorales.

3. Determinar las modificaciones en el proteoma de las células de melanoma inducidas por la infección *in vitro* con *Salmonella* LVR01, identificando proteínas y vías biológicas potencialmente asociadas al efecto antitumoral observado.

4. Analizar los patrones de expresión proteica de Salmonella LVR01 en un contexto in vivo de tratamiento intratumoral, considerando la interacción con el microambiente tumoral, como instancia complementaria y contrastiva de los hallazgos obtenidos en los estudios in vitro.

5. Estudiar el perfil proteómico diferencial de tumores tratados con Salmonella LVR01 en comparación con tumores no tratados, así como la cinética temprana de los cambios proteicos en células tumorales e inmunes.

6. Corroborar la relevancia funcional de un subconjunto de proteínas, rutas biológicas o mecanismos moleculares identificados en los análisis proteómicos, priorizando aquellos surgidos de los estudios in vitro, mediante estrategias experimentales complementarias.

- Justificación

La caracterización detallada de la interacción Salmonella–célula tumoral desde una perspectiva proteómica representa un enfoque innovador y necesario para avanzar en la comprensión de los mecanismos antitumorales inducidos por bacterias atenuadas. El énfasis en modelos in vitro permite un análisis controlado y profundo de esta interacción, aislando los efectos directos de la bacteria sobre las células tumorales y viceversa, y generando información de alto valor mecanístico. El conocimiento generado contribuirá a identificar rutas moleculares clave que expliquen la eficacia antitumoral de Salmonella, sentando las bases para futuros estudios de optimización terapéutica. Asimismo, estos resultados podrán orientar el diseño racional de cepas bacterianas mejoradas o de estrategias combinatorias con otras terapias, con el objetivo último de desarrollar inmunoterapias más efectivas, seguras y accesibles para el tratamiento del melanoma.

Metodología/Diseño del estudio

Diseño del estudio y metodología

El presente estudio se diseñó con el objetivo de caracterizar, desde una perspectiva proteómica, la interacción entre la cepa atenuada de Salmonella enterica serotipo Typhimurium LVR01 y células tumorales de melanoma. El diseño experimental se basó en el proyecto original presentado, con adecuaciones acordes al desarrollo efectivo del trabajo, manteniendo la coherencia conceptual y metodológica, enfatizando en un abordaje in vitro como estrategia central para el análisis mecanístico de esta interacción.

Diseño general del estudio

El estudio se estructuró como un análisis experimental comparativo, orientado a identificar cambios diferenciales en el perfil de expresión proteica tanto de la bacteria como de las células tumorales durante su interacción directa en cultivo. Para ello, se implementaron modelos de infección in vitro de células de melanoma murino con Salmonella LVR01, combinados con técnicas de separación celular y proteómica basada en espectrometría de masas.

Como instancia complementaria y de contraste, se contempló la evaluación de algunos de los hallazgos en un contexto in vivo, con el fin de contextualizar los resultados obtenidos in vitro. No obstante, a lo largo del proyecto se determinó que el eje metodológico del estudio se centraría en un sistema celular controlado (células tumorales+bacterias, sin participación de otras células), que permiten un análisis detallado de los cambios moleculares inducidos por la interacción bacteria–célula tumoral.

Cepa bacteriana y construcción fluorescente

Se utilizó como base la cepa atenuada Salmonella Typhimurium LVR01, extensivamente utilizada por el grupo. Con el fin de permitir la identificación y recuperación selectiva de bacterias y células infectadas, se generaron cepas fluorescentes derivadas de LVR01 mediante la incorporación de genes codificantes para proteínas fluorescentes, ya sea a nivel cromosómico o plasmídico. Las distintas construcciones fluorescentes fueron

comparadas en términos de estabilidad, curvas de crecimiento, capacidad de invasión y replicación intracelular, asegurando que la marcación no alterara de manera significativa las propiedades biológicas relevantes de la cepa parental. A partir de esta comparación se seleccionó la construcción más adecuada, denominada en adelante LVR01-flu, para los estudios posteriores.

Modelos celulares y condiciones de infección in vitro

Como modelo tumoral se emplearon células de melanoma murino B16F1, cultivadas en condiciones estándar (medio DMEM suplementado con suero fetal bovino, 37 °C, 5 % CO₂). Las infecciones in vitro se realizaron utilizando LVR01-flu crecida previamente en condiciones óptimas (medio Luria-Bertani, 37 °C, agitación), a una multiplicidad de infección definida en base a resultados previos del grupo (100:1 bacteria:célula). Luego de un período inicial de infección de 1 hora, se eliminaron las bacterias extracelulares mediante el agregado de gentamicina, permitiendo el análisis específico de bacterias intracelulares. Finalmente se procedió a la recuperación de las bacterias y células para su posterior procesamiento.

Extracción de proteínas y análisis proteómico

Las proteínas totales fueron extraídas utilizando protocolos estandarizados que incluyen inhibidores de proteasas, seguidos de cuantificación y digestión enzimática. Posteriormente, las muestras fueron sometidas a análisis proteómico del tipo shotgun mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Este enfoque fue seleccionado por su alta sensibilidad, la baja cantidad de muestra requerida y su capacidad para brindar una cobertura amplia del proteoma, permitiendo la detección simultánea de un gran número de proteínas tanto bacterianas como eucariotas.

Análisis bioinformático y estadístico

Los datos generados por LC-MS/MS fueron procesados mediante plataformas bioinformáticas especializadas para análisis proteómico. Se identificaron proteínas diferencialmente expresadas entre las distintas condiciones experimentales utilizando criterios estadísticos predefinidos, incluyendo umbrales de significancia y cambios mínimos de expresión.

Posteriormente, se realizó un análisis de enriquecimiento funcional para asociar las proteínas identificadas a procesos biológicos, funciones moleculares y componentes celulares, utilizando anotaciones de Gene Ontology. Este análisis permitió identificar rutas biológicas y metabólicas moduladas durante la interacción *Salmonella*-melanoma.

Validación de resultados

Un subconjunto de moléculas identificadas como relevantes en los análisis proteómicos fue seleccionado para su validación mediante PCR cuantitativa en tiempo real.

Consideraciones in vivo

El diseño original del estudio contemplaba la extensión de los análisis proteómicos a un modelo murino de melanoma tratado intratumoralmente con LVR01-flu, con el fin de evaluar la dinámica proteómica en presencia del microambiente tumoral completo y de células inmunes. Estas aproximaciones se consideraron como una instancia de contraste y contextualización de los hallazgos in vitro, manteniendo la coherencia con el diseño conceptual del proyecto.

Consideraciones éticas y reproducibilidad

Todos los procedimientos experimentales fueron planificados de acuerdo con las normativas institucionales y nacionales vigentes. Los experimentos in vitro se realizaron en condiciones controladas y por cuadruplicado biológico, mientras que los in vivo se realizaron con n=12 animales/grupo, todo lo que aseguran la reproducibilidad y robustez de los resultados obtenidos.

Resultados, análisis y discusión

(Todas las Figuras mencionadas en esta sección junto con sus pies de figura se encuentran en un pdf en la sección Adjuntos)

Selección de herramientas para el estudio de la interacción bacteria–tumor

Como primer paso, se desarrollaron cepas fluorescentes derivadas de LVR01 con el fin de facilitar el estudio de la interacción con células tumorales. Se evaluaron dos estrategias: expresión plasmídica de RFP y expresión cromosómica de GFP. Ambas construcciones mostraron curvas de crecimiento comparables a la cepa parental, sin evidenciar una carga metabólica significativa asociada a la expresión de proteínas fluorescentes (Figura 1A). Asimismo, la cepa LVR01-RFP presentó una estabilidad plasmídica elevada tanto *in vitro* como *in vivo* (Figura 1B), y ambas cepas fluorescentes conservaron la capacidad de invadir células B16F1, aunque LVR01-GFP mostró una invasividad significativamente mayor (Figura 1C).

No obstante, pese a múltiples intentos, la detección robusta de bacterias intracelulares mediante citometría de flujo o microscopía no alcanzó la reproducibilidad requerida para su uso sistemático en los análisis proteómicos posteriores. En función de estas limitaciones técnicas, se decidió continuar los estudios utilizando la cepa LVR01 sin marcador fluorescente y analizar el proteoma total de células tumorales expuestas a la infección, independientemente de su estado de invasión. Esta decisión metodológica permitió avanzar de manera consistente con los objetivos principales del proyecto.

Cambios proteómicos inducidos por Salmonella en células de melanoma *in vitro*

La caracterización proteómica comparativa de células B16F1 infectadas *in vitro* con LVR01 frente a células control no infectadas constituyó el núcleo del proyecto. El análisis por espectrometría de masas permitió identificar un total de 2277 proteínas, predominantemente de origen eucariota. La detección limitada de proteínas bacterianas reflejó una restricción técnica inherente a la marcada disparidad en la abundancia relativa de proteínas tumorales y bacterianas, por lo que el análisis detallado se centró en el proteoma tumoral.

Se identificaron 1971 proteínas compartidas entre ambas condiciones, junto con subconjuntos de proteínas exclusivas de células control o infectadas (Figura 2A). El análisis de abundancia relativa permitió definir proteínas significativamente enriquecidas o reprimidas tras la infección con LVR01. En este contexto, se observaron cambios relevantes en procesos biológicos asociados a respuesta a estímulos, proliferación celular y metabolismo, así como en funciones moleculares relacionadas con la unión a ácidos nucleicos y la actividad transferasa, entre otros (Figura 2B).

El análisis del interactoma reveló la sobrerrepresentación de vías asociadas al procesamiento de ARNm, queratinización y producción de energía (Figura 2C). Resulta particularmente destacable que las vías metabólicas vinculadas a la producción de energía aparecieran moduladas tanto entre proteínas enriquecidas como reprimidas, sugiriendo una reorganización profunda del metabolismo celular inducida por la infección con Salmonella. Este punto se reseñará más adelante.

Es interesante que la integración de los resultados proteómicos con bases de datos de valor pronóstico (Human Protein Atlas Database) permitió clasificar a las proteínas identificadas según su asociación previa con distintos tipos de cáncer. Una proporción considerable de las proteínas moduladas por Salmonella había sido reportada como marcador pronóstico, destacándose que un número significativo de proteínas inducidas se asociaba a pronóstico favorable, mientras que muchas de las reprimidas correspondían a marcadores pronósticos desfavorables.

Entre las proteínas moduladas, varias con expresión documentada en melanoma fueron seleccionadas para validación mediante qPCR. Este análisis confirmó cambios concordantes a nivel de ARNm para proteínas involucradas en metabolismo celular, transporte nuclear, tráfico intracelular y regulación de la apoptosis (Figura 2D). Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la infección con LVR01 impacta directamente sobre

rutas celulares críticas para la progresión tumoral y la respuesta a terapias.

Salmonella induce una reprogramación metabólica en células tumorales

Dado el enriquecimiento consistente de vías metabólicas en los análisis proteómicos, se profundizó el estudio del impacto de LVR01 sobre el metabolismo tumoral. Ensayos funcionales demostraron que la infección con Salmonella incrementa el consumo de oxígeno no mitocondrial (Figura 3A) y aumenta el estrés oxidativo en células tumorales, evidenciado por un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (Figura 3B). Estos cambios sugieren la inducción de disfunción mitocondrial o la activación de vías compensatorias de generación de energía, generando un entorno de estrés metabólico desfavorable para la célula tumoral.

En concordancia con estos hallazgos, se confirmó que la inhibición metabólica impacta de manera significativa sobre la funcionalidad bioenergética de las células tumorales. Ensayos de actividad metabólica basados en la reducción de MTT mostraron que las células B16F1 tratadas con 2-deoxiglucosa presentan una disminución aproximada del 50 % en comparación con células control (Figura 3C). Este resultado confirma la eficacia de la inhibición metabólica en el modelo experimental utilizado y refuerza la hipótesis de que un metabolismo tumoral activo constituye un requisito para que Salmonella LVR01 ejerza plenamente su efecto antitumoral.

Estos hallazgos se alinean con el concepto de competencia metabólica entre Salmonella y las células tumorales, en el cual la bacteria, actuando como un generalista metabólico, explota nichos hipóxicos y pobres en nutrientes del microambiente tumoral, imponiendo un estrés bioenergético adicional a las células malignas.

Dependencia del metabolismo tumoral para la eficacia antitumoral de Salmonella in vivo

Para evaluar la relevancia funcional de la reprogramación metabólica observada, se analizó el efecto de la inhibición metabólica mediante 2-deoxiglucosa (2DG) en un modelo murino de melanoma tratado con LVR01 (Figura 4A). De manera inesperada, la administración de 2DG atenuó significativamente el efecto antitumoral de Salmonella, evidenciado por un mayor crecimiento tumoral y una reducción en la supervivencia de los animales tratados con la combinación en comparación con LVR01 solo (Figura 4B).

Este resultado sugirió que un metabolismo tumoral funcional es necesario para que Salmonella ejerza plenamente su efecto antitumoral. Para descartar que este fenómeno se debiera a un impacto negativo de 2DG sobre la bacteria, se realizó un análisis detallado de la biodistribución bacteriana en bazo y tumor a distintos tiempos post-inoculación.

Biodistribución bacteriana y efecto de 2DG sobre Salmonella

Los recuentos bacterianos, tanto absolutos como normalizados por peso del órgano, mostraron que la administración de 2DG no reduce la capacidad de LVR01 de colonizar ni persistir en el tumor o en el bazo (Figura 5A). De hecho, en algunos puntos temporales, parecería haber una tendencia a carga bacteriana tumoral superior en animales tratados con LVR01+2DG respecto a la observada con LVR01 solo. Asimismo, el análisis del ratio tumor:bazo indicó que 2DG no redirige la biodistribución bacteriana fuera del tumor (Figura 5B).

Estos resultados permiten descartar que la pérdida del efecto antitumoral se deba a una disminución en la viabilidad, crecimiento o localización tumoral de Salmonella, reforzando la hipótesis de que la inhibición metabólica interfiere con mecanismos dependientes del estado metabólico de la célula tumoral o del microambiente tumoral.

Conclusiones y recomendaciones

En conjunto, los resultados obtenidos en este proyecto indican que la inmunoterapia basada en Salmonella LVR01 induce una reprogramación metabólica profunda en las células tumorales, caracterizada por alteraciones en la producción de energía, aumento del estrés oxidativo y modulación de proteínas asociadas a proliferación, apoptosis, entre otros procesos. La eficacia antitumoral de Salmonella depende críticamente de

la integridad del metabolismo tumoral, ya que su inhibición farmacológica revierte los beneficios observados aún en presencia de una colonización bacteriana adecuada.

Si bien se trata de un estudio de investigación básica sin impactos económicos, sociales o ambientales directos en el corto plazo, el conocimiento generado aporta evidencia mecanística que podría resultar relevante para el desarrollo futuro de estrategias terapéuticas antitumorales más accesibles. En este sentido, el uso de bacterias atenuadas, potencialmente menos costosas de producir y administrar que terapias basadas en anticuerpos monoclonales u otras inmunoterapias actualmente disponibles, podría contribuir a largo plazo a ampliar el acceso a tratamientos oncológicos efectivos, particularmente en contextos con recursos limitados. Los primeros pasos en este respecto en melanoma ya se han dado, con la reciente aprobación en Argentina del uso de la bacteria BCG como terapia adyuvante en pacientes recibiendo la vacuna VACCIMEL (a células tumorales irradiadas) [9].

Asimismo, los resultados obtenidos abren múltiples líneas de investigación futuras. Además de la reprogramación metabólica, los análisis proteómicos revelaron el enriquecimiento de otras vías biológicas de interés, tales como procesos de queratinización y regulación del procesamiento y splicing de ARN, cuyo rol en el efecto antitumoral de *Salmonella* resta por ser dilucidado. El estudio funcional de estas rutas podría aportar una comprensión más integral de los mecanismos mediante los cuales la bacteria modula la biología tumoral.

Finalmente, si bien el abordaje *in vitro* permitió un análisis detallado de los cambios moleculares inducidos por *Salmonella* en células tumorales, la extensión sistemática de estos estudios a modelos *in vivo* representa una proyección natural del presente trabajo. El análisis del impacto de estas rutas en el contexto del microambiente tumoral, así como la interacción con componentes del sistema inmune, constituye una recomendación clave para estudios futuros orientados a la optimización y eventual aplicación terapéutica de este tipo de estrategias bacterianas.

Productos derivados del proyecto

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
Material didáctico	Y si te digo? La ciencia que se hace en Uruguay	Amy Mónico y María Moreno		https://www.youtube.com/watch?v=iyV56ySvMjU	Finalizado
Póster	Salmonella-based cancer immunotherapy relies on tumor metabolic changes	Amy Mónico, Sebastián Miles, Sofía Chilibroste, María Clara Plata, Antonella Quintana, Lucía Yim, José Alejandro Chabalgoity, María Moreno		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5363	Finalizado
Presentación en evento	Exploring bacteria-based immunotherapy for cancer: A proteomic analysis of Salmonella-melanoma interactions	Amy Mónico, Sebastián Miles, Sofía Chilibroste, Antonella Quintana, José Alejandro Chabalgoity, María Moreno		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5364	Finalizado
Póster	Back to basics: bacteria-based immunotherapy	Amy Mónico, Sebastián Miles, Sofía		https://hdl.handle.net/20.500.12381/5362	Finalizado

Tipo de producto	Título	Autores	Identificadores	URI en repositorio de Silo	Estado
	using Salmonella for melanoma treatment	Chilibroste, Antonella Quintana, Lucía Yim, José Alejandro Chabalgoity, María Moreno			

Referencias bibliográficas

- [1] C. Bertolotto, "Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options," *Scientifica (Cairo)*, vol. 2013, pp. 1–22, 2013, doi: 10.1155/2013/635203.
- [2] S. R. Alonso et al., "A High-Throughput Study in Melanoma Identifies Epithelial-Mesenchymal Transition as a Major Determinant of Metastasis," *Cancer Res.*, vol. 67, no. 7, pp. 3450–3460, Apr. 2007, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3481.
- [3] F. Bray et al., "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 74, no. 3, pp. 229–263, May 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [4] "SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL URUGUAY EN RELACIÓN AL CÁNCER," 2022. [Online]. Available: <https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/SITUACION-EPIDEMIOLOGICA-DEL-URUGUAY-EN-RELACION-AL-CANCER-uc311>
- [5] P. A. Ascierto et al., "Proteomic test for anti-PD-1 checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma with and without BRAF mutations," *J. Immunother. Cancer*, vol. 7, no. 1, p. 91, Dec. 2019, doi: 10.1186/s40425-019-0569-1.
- [6] E. F. McCarthy, "The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas.," *Iowa Orthop. J.*, vol. 26, pp. 154–8, 2006, [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16789469>
- [7] P. Gontero et al., "The Role of Bacillus Calmette-Guérin in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer," *Eur. Urol.*, vol. 57, no. 3, pp. 410–429, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.eururo.2009.11.023.
- [8] J. C. KIM and G. D. STEINBERG, "THE LIMITS OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN FOR CARCINOMA IN SITU OF THE BLADDER," *J. Urol.*, vol. 165, no. 3, pp. 745–756, Mar. 2001, doi: 10.1016/S0022-5347(05)66518-4.
- [9] I. Carri et al., "VACCIMEL, an allogeneic melanoma vaccine, efficiently triggers T cell immune responses against neoantigens and alloantigens, as well as against tumor-associated antigens," *Front. Immunol.*, no. January, pp. 1–15, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2024.1496204.
- [10] Z. Mi, Z.-C. Feng, C. Li, X. Yang, M.-T. Ma, and P.-F. Rong, "Salmonella -Mediated Cancer Therapy: An Innovative Therapeutic Strategy," *J. Cancer*, vol. 10, no. 20, pp. 4765–4776, 2019, doi: 10.7150/jca.32650.
- [11] S. Zhou, C. Gravekamp, D. Bermudes, and K. Liu, "Tumour-targeting bacteria engineered to fight cancer," *Nat. Rev. Cancer*, vol. 18, no. 12, pp. 727–743, 2018, doi: 10.1038/s41568-018-0070-z.
- [12] M. Zhao, J. Geller, H. Ma, M. Yang, S. Penman, and R. M. Hoffman, "Monotherapy with a tumor-targeting mutant of Salmonella typhimurium cures orthotopic metastatic mouse models of human prostate cancer," *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, no. 24, pp. 10170–10174, Jun. 2007, doi: 10.1073/pnas.0703867104.
- [13] Y. Zhang et al., "Toxicology and efficacy of tumor-targeting Salmonella typhimurium A1-R compared to VNP

- 20009 in a syngeneic mouse tumor model in immunocompetent mice,” vol. 8, no. 33, pp. 54616–54628, 2017.
- [14] S. G. Ahmed, G. Oliva, M. Shao, X. Wang, J. J. Mekalanos, and G. J. Brenner, “Intratumoral injection of schwannoma with attenuated *Salmonella typhimurium* induces antitumor immunity and controls tumor growth,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 119, no. 24, pp. 1–12, Jun. 2022, doi: 10.1073/pnas.2202719119.
- [15] J. F. Toso et al., “Phase I study of the intravenous administration of attenuated *Salmonella typhimurium* to patients with metastatic melanoma,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 1, pp. 142–152, 2002, doi: 10.1200/JCO.20.1.142.
- [16] D. Heimann and S. A. Rosenberg, “Continuous Intravenous Administration of Live Genetically Modified *Salmonella Typhimurium* in Patients With Metastatic Melanoma,” *J. Immunother.*, vol. 26, no. 2, pp. 179–180, 2003.
- [17] T. J. Gniadek et al., “A Phase I, Dose Escalation, Single Dose Trial of Oral Attenuated *Salmonella typhimurium* Containing Human IL-2 in Patients With Metastatic Gastrointestinal Cancers,” *J. Immunother.*, vol. 43, no. 7, pp. 217–221, Sep. 2020, doi: 10.1097/CJI.0000000000000325.
- [18] M. Vola et al., “TLR7 agonist in combination with *Salmonella* as an effective antimelanoma immunotherapy,” *Immunotherapy*, vol. 10, no. 8, 2018, doi: 10.2217/imt-2017-0188.
- [19] S. Chilibroste et al., “Preclinical Evaluation of LVR01 Attenuated *Salmonella* as Neoadjuvant Intralesional Therapy in Combination with Chemotherapy for Melanoma Treatment,” *J. Invest. Dermatol.*, 2021, doi: 10.1016/j.jid.2021.08.442.
- [20] A. Mónaco, S. Chilibroste, L. Yim, J. A. Chabalgoity, and M. Moreno, “Inflammasome activation, NLRP3 engagement and macrophage recruitment to tumor microenvironment are all required for *Salmonella* antitumor effect,” *Cancer Immunol. Immunother.*, vol. 71, no. 9, pp. 2141–2150, Sep. 2022, doi: 10.1007/s00262-022-03148-x.
- [21] A. Mónaco, M. C. Plata, S. Chilibroste, M. Vola, J. A. Chabalgoity, and M. Moreno, “*Salmonella*-induced immune response reduces recurrence and tumor dissemination in preclinical melanoma model,” *Curr. Res. Immunol.*, vol. 3, no. August, pp. 159–166, 2022, doi: 10.1016/j.crimmu.2022.08.001.

Licenciamiento

Reconocimiento 4.0 Internacional. (CC BY)