

**LX Reunión de la  
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

Reunión Anual de la  
Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS)

18-21 de noviembre de 2015

Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

## CONSEJOS DIRECTIVOS

### SAIC

#### **Presidente**

Juan Carlos Calvo

#### **Vicepresidente**

Edith Kordon

#### **Secretaria**

Carolina Mondillo

#### **Tesorera**

Mónica Beatriz Frungieri

#### **Prosecretaria**

Alejandra Giselle Erlejman

#### **Vocales**

Edgardo O. Alvarez Toro

Maria Cecilia Carreras

Veronica D'Annunzio

Andrea Loaiza Perez

Alejandra Luquita

Roxana Marino

Silvina Meroni

Cecilia Poderoso

Maria Ana Redal

Marta Elena Roque

Fernanda Rubio

Veronica White

Valeria Zago

#### **Revisores de cuentas**

Andrea Silvana Randi

Marcelo Gabriel Roma

### SAIFIS

#### **Presidente**

Ernesto Alejandro Aiello

#### **Vicepresidente**

Alberto Crottogini

#### **Secretaria**

María Celeste Villa-Abrille

#### **Tesorero**

Nestor Gustavo Perez

#### **Vocales**

Maria Julia Cambiasso

Andrea N. Chisari

Gisela Di Giusto

Irene L. Ennis Cristian Favre

Veronica Milesi Gabriel Orce

María Laura Ruiz

Analia Tomat

**525 (553) EXPRESIÓN DE UN MODULADOR NEGATIVO DE CADHERINA EPITELIAL ASOCIADO A LA PROGRESIÓN TUMORAL Y A LA INVASIÓN EN CÁNCER DE ENDOMETRIO.**

*Maria José Besso Besso<sup>1</sup>; Maria Florencia Abascal<sup>1</sup>; Marina Rosso<sup>1</sup>; Cristian Moliola<sup>2</sup>; Maria Victoria Mencucci<sup>1</sup>; Jaime Reventós<sup>2</sup>; Antonio Gil-Moreno<sup>2</sup>; Eva Colás<sup>2</sup>; Roberto Ortí<sup>3</sup>; Alejandra Wernicke<sup>3</sup>; Monica Vazquez-Levin<sup>1</sup>*

*IBYME<sup>1</sup> Htal Vall d'Hebron (España)<sup>2</sup> Htal Italiano. CABA Argentina<sup>3</sup>*

**INTRODUCCIÓN:** El cáncer de endometrio (CE) es el 6to cáncer más común en las mujeres en todo el mundo. La infiltración miometrial (IM) es un evento clave en su diseminación y se asocia a un mal pronóstico (20-30% de los casos). La IM se correlaciona con una disminución de Cadherina Epitelial (CadE) y cambios en moléculas que favorecen la migración celular, pero estas entidades no han sido identificadas. En un modelo celular de IM de CE por sobreexpresión del factor de transcripción ETV5 reportamos la disminución de CadE y la expresión de Disadherina (Dys), glicoproteína asociada a invasión/metástasis en otros tumores. **OBJETIVOS:** Evaluar la expresión de Dys en 1) células HEC1A tratadas con TGF- 1, citoquina inductora de invasión celular en CE; y en 2) biopsias de tumores no invasivos e invasivos de pacientes con CE. **METODOLOGÍA:** A) Modelo in vitro: células HEC1A tratadas por 72 h con TGF- 1 (10 ng/ml) y procesadas para estudios de PCR cuantitativa de ARNm (qRT-PCR) e inmunocitoquímica (ICQ). B) Muestras humanas: Biopsias de CE (n=38; clasificación FIGO tipo IA/no invasivo=23 y IB/invasivo=15) y 20 casos de CE de tumor superficial (T1) y frente invasivo (T2); (muestras pareadas) fueron procesadas para estudios de qRT-PCR de Dys. Las biopsias se clasificaron como Dys "low" y Dys "high" según la expresión de Dys. **RESULTADOS:** A) Las células HEC1A tratadas con TGF- 1 1) adquirieron un fenotipo tipo mesenquimal, evidenciado por su morfología tipo fibroblástica, niveles menores del ARNm de CadE (-45%) y pérdida de la proteína CadE de membrana y niveles mayores de ARNm de vimentina (+450%) y expresión aumentada de la proteína en las células, 2) un aumento en los niveles de ARNm de Dys (500%). B) Se detectó Dys "high", en 26% de los tumores IA y 54% en los IB. En línea con este resultado, Dys se encontró aumentada (p<0,05) en biopsias T2 comparado con T1. **CONCLUSIÓN:** La expresión de Dys se asocia a la transformación inducida por TGF- 1 y a la progresión tumoral del CE.

**526 (558) LA INHIBICIÓN DE SURVIVINA SENSIBILIZA A CÉLULAS TUMORALES PANCREÁTICAS A LA ACCIÓN PRO-APOPTÓTICA DE LA GEMCITABINA.** *Cintia Y Mihalez; Tomás Lombardo; Susana N. Costantino; Daniela L. Papademetrio; Elida Alvarez Cátedra de Inmunología-IDEHU, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA-CONICET*

Los adenocarcinomas ductales de páncreas (PDA) corresponden al 95% de los tumores del páncreas, con una sobrevida de 5 meses. En Argentina, ocupan el cuarto lugar en prevalencia. Si bien el índice de incidencia es bajo, la mortalidad en estos casos es muy elevada, debido a los múltiples mecanismos de resistencia que este tipo de tumores ponen en marcha frente al accionar de los quimioterápicos. El objetivo de este trabajo fue estudiar si la inhibición farmacológica de la expresión de survivina, una de las proteínas perteneciente a la familia IAP, sensibiliza a la línea tumoral PANC-1 frente a los efectos pro-apoptóticos de la gemcitabina (Gem) y establecer si este efecto es regulado por la autofagia. En primer lugar se demostró mediante western blot, que el tratamiento con Gem incrementa los niveles de survivina. Se analizó luego la capacidad de la Gem (10-1000µg/ml) de inducir apoptosis sola o post- tratamiento con el inhibidor YM155 en la línea PANC-1, mediante ensayos de TUNEL. Se observó un incremento del número de células apoptóticas con dosis de Gem de 100 y 1000µg/ml en combinación con 5nM de YM155, luego de 48 hs, respecto a los valores observados con las drogas utilizadas de manera independiente, alcanzándose valores de células túnel + de (51,3±6,5)% (p<0,01) y (61,1±9,6)% (p<0,001), respectivamente. Junto con ello se observó que el tratamiento con YM155 disminuye el número de autofagosomas presente en esta línea celular. Nuestros resultados nos permiten concluir que survivina participa de los mecanismos de resistencia que las células tumorales pancreáticas ponen en marcha frente a la acción de la gemcitabina. Este efecto estaría mediado por un incremento del proceso autofágico manifestándose el rol dual de esta proteína en los procesos de muerte y sobrevida que remarcan la interrelación entre apoptosis y autofagia.

**527 (572) DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DEL CALCITRIOL CON UN ANILLO OXOLANO EN SU CADENA LATERAL.** *Andrea Martínez Domínguez<sup>1</sup>; Hugo Santalla<sup>1</sup>; Marcos Lois<sup>1</sup>; María Julia Ferronato<sup>2</sup>; Diego Javier Obio<sup>2</sup>; Generosa Gomez<sup>2</sup>; Yagamare Fall<sup>1</sup>; Alejandro Carlos Curino<sup>2</sup>; María Marta Facchinetti<sup>2</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Vigo, España<sup>1</sup> Laboratorio de Biología del Cáncer, INIBIBB- CONICET, Bahía Blanca, Argentina<sup>2</sup>*

El 1 $\alpha$ ,25-dihidroxitamina D3 (calcitriol) presenta acciones antineoplásicas en varios tipos de cáncer pero su utilidad como agente antitumoral es limitada debido a su actividad hipercalcemiante. Se han sintetizado diversos análogos del calcitriol en búsqueda de alguno que demuestre actividad antitumoral sin producir efectos calcémicos. El objetivo de este trabajo es el diseño y síntesis de nuevos análogos del calcitriol con un anillo oxolano en la cadena lateral y su posterior evaluación biológica en ensayos de calcemia y de viabilidad y migración celular, comparando los efectos de los mismos con los ejercidos por el calcitriol. Los análogos AM-27, AM-28, ZG-610, ZG-611, AM-122, AM-123, AM-86, AM-93 se sintetizaron poniendo a punto una ruta sintética que parte como sustrato inicial del Diol de Inhoffen-Lythgoe y que permite obtener intermedios sintéticos clave, dándonos acceso a un abanico de pares de epimeros de análogos del calcitriol con un anillo oxolano en su cadena lateral de una manera rápida, versátil y con buenos rendimientos. Se evaluó la actividad hipercalcemiante de los nuevos análogos utilizando ratones CF1, a los cuales se les administraron intraperitonealmente dosis de 5 µg/kg peso diariamente durante 4 días. Ninguno de los análogos generó hipercalcemia a la dosis ensayada (ANOVA, p>0,05). Se observó una disminución de la viabilidad celular de la línea HCT116 (carcinoma colorrectal) con AM-86 (ANOVA, p<0,001) y ZG-610 (p<0,05) y una reducción de la migración celular con AM-86 (p<0,05), ZG-610 (p<0,05), AM-123 (p<0,001) y AM-93 (p<0,01). En la línea celular LM3 (adenocarcinoma mamario) los análogos AM-86, ZG-610 y AM-122 ensayados hasta el momento no demostraron poseer efecto en la migración celular. En conclusión, los resultados sugieren que la modificación de la cadena lateral del calcitriol con un anillo oxolano genera derivados que no inducen hipercalcemia, algunos de los cuales demuestran ejercer efectos antitumorales.

**528 (574) EFECTO DEL TRATAMIENTO CON ÁCIDO RETINOICO (ATRA) SOBRE CRECIMIENTO Y LA PROGRESIÓN MALIGNA, EN CÉLULAS TUMORALES MAMARIAS HUMANAS CON SOBREEXPRESIÓN DE DISTINTAS ISOFORMAS DE LA PROTEÍNA QUINASA C (PKC).** *María Ines Diaz Bessone; Damian Emilio Berardi; Stefano Cirigliano; Carolina Flumian; Elisa Bal De Kier Joffe; Laura Todaro; Alejandro Urtreger INST DE ONCOLOGIA*

Las enzimas PKC constituyen una familia de serina-treonina quinasas que controlan numerosas funciones celulares, como el crecimiento, apoptosis y transformación maligna, mientras que el sistema retinoideo se encuentra ampliamente implicado en diferenciación. En este trabajo nos propusimos determinar el efecto del tratamiento retinoideo sobre características asociadas a la progresión tumoral en las células mamarias tumorales humanas MDA-MB231 y T47D que sobreexpresan PKC o PKC . Ninguna de las isoformas de PKC alteró la capacidad proliferativa de las células MDA-MB231 ni T47D in vitro (TDP: 18,6±0,8 y 19,2±0,4 hs resp). Al evaluar el efecto del ATRA, observamos que las líneas derivadas de T47D responden disminuyendo su capacidad proliferativa, pero las T47D-PKC en forma más pronunciada (TDP: 27,4±0,7 hs). Las líneas derivadas de MDA-MB231 no respondieron al tratamiento retinoideo. Al evaluar el ciclo celular por citometría de flujo observamos que el ATRA induce un arresto en la fase G1 únicamente en la sublínea T47D-PKC . Finalmente analizamos la regulación transcripcional de los genes blanco del ácido retinoico mediante ensayos de genes reporteros. Pudimos observar que tanto las sublíneas de T47D como las derivadas de MDA-MB231 respondían al ATRA aumentando la actividad de los sitios de respuesta al ácido retinoico. Como algunos de los efectos de los retinoides están dados por la trans-represión de sitios AP1, los mismos se evaluaron mediante ensayos de genes reporteros. Pudimos determinar que en las sublíneas de T47D hay una disminución de la actividad AP1 al ser tratadas con ATRA, no así en las sublíneas de MDA-MB231. Nuestros resultados sugieren por un lado que la sobreexpresión de PKC podría sensibilizar al tratamiento retinoideo, lo que se correlaciona con lo observado previamente por nuestro grupo en líneas murinas. Por otro lado, la falta de respuesta