

**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

521 (347) ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE EXPRESIÓN GÉNICA DIFERENCIAL EN CÁNCER DE PRÓSTATA. *Conrado Marco Olivieri; Federico Cantor*; Geraldine Gueron; Elba Vazquez; Javier Cotignola IQUIBICEN/CONICET, DPTO DE QUIMICA BIOLOGICA/FCEN, UBA*

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer más frecuente en hombres. El diagnóstico se realiza mediante la cuantificación de los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico (PSA), aunque tiene baja especificidad. La existencia de marcadores pronóstico también es limitada. El objetivo del trabajo es identificar marcadores diagnósticos y de progresión del CaP. Analizamos datos crudos de microarrays del repositorio público NCBI-GEO, los datos se procesaron utilizando el paquete Bioconductor para R. Determinamos la expresión génica diferencial (fold-change) mediante el test t-Student moderado entre tejidos normal de individuos sanos (n=17), tumor primario (n=144) y metástasis (n=22); el valor p de las comparaciones se ajustó mediante el método FDR (False Discovery Rate). Además se analizó el enriquecimiento de grupos de genes por Gene Ontology (GO). El análisis de expresión entre tejido normal y tumoral mostró expresión diferencial estadísticamente significativa en genes de las vías de: Respuesta a estímulos (ej: NR4A2, FOS, JUN), Citoesqueleto (ej: actinas, tropomiosinas, CRYAB), y Morfogénesis (actinas, FN1, DMD). En la comparación entre tumor primario y metástasis, se observaron alteraciones de expresión en vías de: Osificación y Desarrollo de hueso (ej: COL5A2, OPN, FHL2), Angiogénesis (ej: CAV1, HBB, ADM) y Respuesta a hormonas (ej: AR, CCND1, FOS, JUNB). Finalmente comparamos los tejidos normal y metástasis, y observamos expresión diferencial en vías de Migración (ej: ILK, VCL) y Adhesividad (ej: integrinas, proteasas) además de las mismas vías alteradas entre el tejido normal y tumor primario. Los resultados obtenidos muestran que durante la progresión del PCa se altera un gran número de vías de señalización. La identificación de las vías y genes involucrados podría ayudar a mejorar el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad; además de identificar posibles nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de los tumores prostáticos.

522 (532) EL SILENCIAMIENTO GENÉTICO DE P300 REDUCE LA VIABILIDAD Y AUMENTA LA MIGRACIÓN E INVASIÓN CELULAR DE LA LÍNEA DE CARCINOMA MAMARIO MURINO LM3. *María E Fermento; María E Villegas; Norberto A Gandini; Eliana N Alonso; Diego J Obiol; María J Ferronato; María M Facchinetti; Alejandro C Curino Laboratorio de Biología del Cáncer, INIBIBB-CONICET, Bahía Blanca, Argentina*

Los carcinomas mamarios son un grupo heterogéneo de tumores, que difieren en sus características, comportamiento y en la respuesta a la terapia, sugiriendo la necesidad de hallar nuevos marcadores moleculares. En este sentido, la evidencia muestra que p300 juega un importante papel en la tumorigénesis. Previamente hemos demostrado que la inhibición farmacológica de la función acetilasa de p300 aumenta su expresión y disminuye la viabilidad, migración e invasión celular de la línea de adenocarcinoma mamario LM3. Dado que estos resultados se obtuvieron con la modulación de la función acetil transferasa del cofactor y sabiendo que p300 tiene además otras funciones (scaffold, puente, ubiquitina ligasa) nos propusimos investigar el efecto del silenciamiento genético de p300 sobre la supervivencia, migración e invasión celular. Se obtuvieron clones de LM3 con sobreexpresión estable de un shRNA para p300 (LM3-p300NEG) y clones controles (LM3-CTRL) y se evaluaron los procesos de viabilidad, invasión y migración celular. Se confirmó la disminución de la expresión de p300 en las LM3-p300NEG respecto de LM3-CTRL mediante IF y RT-qPCR. Se observó una menor viabilidad (WST y conteo manual) y un aumento de células apoptóticas (TUNEL) en las LM3-p300NEG respecto a LM3-CTRL (p<0,05). Por otro lado, y contrariamente a lo observado con la inhibición de la función acetilasa, observamos una mayor migración (ensayo de la herida) y una mayor invasión (matrigel) en las células LM3-p300NEG respecto a las LM3-CTRL (p<0,05). En conclusión, la reducción de los niveles de p300 mediante silenciamiento genético inhibe la viabilidad celular a través de un aumento de apoptosis y aumenta la migración e invasión celular. Estos resultados sugieren la hipótesis que algunos de los procesos importantes en el desarrollo tumoral mamario son influenciados por la actividad acetilasa de p300 mientras que otros procesos son modulados por alguna de las otras funciones de p300.

523 (544) EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DE LA HEMOOXIGENASA EN CÁNCER DE MAMA SOBRE LA MODULACIÓN DE PROTEÍNAS QUE MOVLIZAN EL HIERRO CELULAR. *Gisela Giorgi¹; Norberto Ariel Gandini²; Diego Javier Obiol³; Mara Marta Facchinetti²; Alejandro Carlos Curino²; Marta Elena Roque¹ Laboratorio de Fisiología Humana, INBIOUR, Universidad Nacional del Sur¹ CONICET-INIBIBB-Laboratorio de Biología del Cáncer²*

La asociación entre el cáncer de mama (CM) y la desregulación del metabolismo del hierro descripta recientemente, abre nuevas perspectivas para ampliar el conocimiento de la etiología multifactorial de este tipo de tumores. Con este objetivo, se abordó el estudio de la activación de hemooxigenasa (HO-1) vinculada con la progresión de células tumorales y su relación con proteínas que movilizan el hierro celular. Materiales y Métodos: Líneas celulares murinas LM3 tratadas con hemina, activador farmacológico de HO-1; Modelos animales: a) Xenotrasplante con células MDA-MB-231 que sobreexpresan HO-1 (pcDNA3-HO-1); b) Trasplante singéneo de células LM3 +hemina; Biopsias Humanas (n=33). Inmunohistoquímica: DMT1, HO-1. Western Blot: DMT1, RTf, Ferroportina (FPN), HO-1. Hierro: Tinción de Perl's. Medición de especies reactivas del oxígeno (ROS); sonda 5,6-carboxi-2,7-diclorofluoresceína. Resultados: LM3 + hemina: disminuyó la expresión de DMT1 y RTf, sin cambios en FPN (p<0,05, Chi cuadrado), con aumento de ROS (p<0,011 Test de Student). Modelo murino singéneo: la activación de HO-1 se correlacionó con la disminución de DMT1 (p<0,05; Test de Student). Modelo de xenotrasplante: disminuyó la expresión de DMT1. En ambos modelos se observó aumento de los depósitos de hierro. En biopsias de CM se observó correlación indirecta en la inmunomarcación de HO-1 y DMT1 (p=0,0462; Test de Pearson) y correlación directa entre la expresión de HO-1 y los depósitos de Fe (p=0,0006; Test de Pearson). Concluyendo, el efecto antiproliferativo de la activación de HO-1 por hemina en CM, descripto previamente en nuestro laboratorio, podría explicar el aumento del hierro celular y justificar la inhibición de DMT1 y el aumento de ROS, probablemente por efecto de la acumulación de Fe³⁺

524 (545) IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE PROGRESIÓN TUMORAL EN CÁNCER DE ENDOMETRIO. *Maria Abascal¹; Ma. Jose Besso¹; Marina Rosso¹; Ma. Victoria Mencucci¹; Laura Furlong²; Ezequiel Lancuza³; Martin Abba³; Monica Vazquez-Levin¹ IBYME¹ Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM)² Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad³*

Introducción: El Cáncer de Endometrio (CE) es la neoplasia ginecológica más común en occidente, con una incidencia de 15-20/100.000 mujeres/año. Cadherina Epitelial (*CDH1*/CadE) es una molécula de adhesión celular cuya expresión se altera durante la progresión tumoral en el CE. Para mejorar el diagnóstico/seguimiento del CE, es necesario identificar genes/proteínas alterados que permitan su detección de forma sensible, específica y reproducible (biomarcadores). **Objetivo:** Implementar estrategias orientadas a identificar biomarcadores relacionados a *CDH1*/CadE para aportar al diagnóstico/seguimiento del CE. **Metodología:** 1) DisGeNET: Herramienta de Minería de Texto (MT) de asociaciones gen-enfermedad 2)HIPPIE: Herramienta que integra datos de interacciones proteína-proteína (IPP) 3) InSilicoDB: Repositorio de datos de microarreglos moleculares y "RNA-seq" 4) R Bioconductor: Herramienta para análisis de datos genómicos 5) Tratamiento de células de CE Hec1A con ARNi pequeño de CadE y agentes transformantes. 6) Análisis de expresión por qPCR. **Resultados:** Se hallaron por TM 34 genes, además de *CDH1*, reportados como potenciales biomarcadores en CE, que se relacionaron con 1370 proteínas mediante herramientas de IPP. Se seleccionaron como candidatos las proteínas relacionadas a *CDH1* y a los restantes 34 biomarcadores encontrados por MT (45/1370). Se analizaron los perfiles de expresión transcripcional de los 46 genes y *CDH1* en sets de datos de microarreglos. 24/46 genes analizados presentaron expresión diferencial (p<0.01) entre tumores y normales; 3/24 genes se encontraron diferencialmente expresados entre tumores grado 1 y 3 y fueron evaluados en modelos experimentales de progresión tumoral de CE obtenidos al tratar células Hec1A con agentes transformantes y con ARNi pequeños para modular la expresión de CadE. **Conclusión:** El uso de estrategias bioinformáticas y moleculares permitieron identificar potenciales biomarcadores asociados a la progresión tumoral en el CE.