

medicina

BUENOS AIRES VOL. 73 Supl. III - 2013



medicina

BUENOS AIRES, VOL. 73 (Supl. III) - 2013

COMITÉ DE REDACCIÓN

Héctor O. Alonso
Juan Antonio Barcat
Damasia Becú Villalobos
María Marta E. Bracco
Eduardo L. De Vito
Samuel Finkielman
Guillermo Jaim Etcheverry
Isabel N. Kantor
Basilio A. Kotsias
Daniel A. Manigot
Jorge A. Manni
Rodolfo S. Martin
Guillermo D. Mazzolini
Isabel N. P. Miceli
Christiane Dosne Pasqualini
Rodolfo C. Puche
Viviana Ritacco
Guillermo B. Semeniuk

La tapa (ver p 7)
Adriana Leibovich
Paso del tiempo, 1996

ISSN 0025.7680

**LVIII REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Investigación Clínica**

**REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL 2013
Sociedad Argentina de Fisiología**

**XLV REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental**

20-23 de noviembre de 2013
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

8	Programa Resumido
15	Discurso del Presidente de SAIC
17	Discurso de la Presidenta de SAFE
18	Discurso de la Presidenta de SAFIS
21	Conferencias, Simposios y Premios
91	Resúmenes de las Comunicaciones
301	Índice de autores

estudio multivariado de Cox, por lo que no se puede considerar a CAIX como un marcador independiente de SVG en la población en estudio. El suero de pacientes ccRCC con estadios más bajos presentó valores de CAIXs menores respecto de aquellos con estadios más avanzados [Estadio I=45,25 pg/ml vs Estadio IV=102,93; MW $p < 0,001$]. Se observó una correlación significativa entre el tamaño tumoral y la concentración de CAIXs, a mayor tamaño tumoral, mayor concentración de CAIXs. Postulamos que a medida que los tumores CCRcc crecen, aumenta la presencia de enzimas proteolíticas en el microambiente tumoral capaces de clivar la porción extracelular de la proteína transmembrana CAIX, aumentando su presencia en suero y disminuyéndola en el tejido tumoral.

095. (552) ESTUDIOS PRECLÍNICOS DEL NUEVO ANÁLOGO DE CALCITRIOL C10

Salomón D.¹; Ferronato M.¹; Fermento M.¹; Alonso E.¹; Obiol D.¹; Mascaró E.²; Vitale C.²; Fall Y.³; Curino A.¹; Facchinetti M.¹

Laboratorio de Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB)-CONICET¹; Instituto de Química del Sur (INQUISUR)-CONICET, Universidad Nacional del Sur²; Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Vigo, España³.

El calcitriol tiene efectos antineoplásicos pero su actividad hipercalcemianta disminuye su potencial utilización terapéutica. El análogo C10, que hemos sintetizado en colaboración con dos laboratorios de química orgánica, ha demostrado no poseer actividad calcemianta, ejercer efectos antiproliferativos e inhibitorios de la migración sobre varias líneas celulares de cáncer y reducir marcadamente las metástasis pulmonares en un modelo murino de cáncer mamario. Además, ha mostrado regular el ciclo celular principalmente aumentando los niveles de p27 en las líneas de cáncer estudiadas. A partir de estos resultados, el objetivo de este trabajo fue evaluar la toxicidad, en especial el efecto calcemianta del C10 en una dosis mayor y más prolongada, y evaluar su efecto antitumoral en nuevos modelos animales de cáncer. Se utilizaron dos modelos de xenotransplante, uno de glioma (U251) y otro de carcinoma celular escamoso de cabeza y cuello (CCECC) (HN12) así como también el modelo singeneico de carcinoma mamario (LM3) previamente utilizado. Los animales tratados con la nueva dosis de 50ug/Kg durante 3 semanas no presentaron modificaciones de calcemia, hematocrito ni peso corporal a lo largo del tratamiento. Tampoco se evidenciaron signos histopatológicos en riñón e hígado. En el modelo de glioma la carga tumoral no se redujo con la dosis de 20ug/Kg, pero sí cuando se la aumentó a 50ug/kg ($p=0,0317$). El análogo no tuvo efectos sobre la carga tumoral en el modelo de CCECC ni en el modelo de carcinoma mamario en la dosis de 50ug/Kg. Sin embargo, mantuvo su efecto inhibitorio sobre la metástasis pulmonar en este último ($p=0,0069$). Los resultados obtenidos destacan la importancia de testear los nuevos compuestos tanto *in vitro* como *in vivo* y demuestran que el análogo C10 podría ser, solo o en combinación con otros tratamientos, un agente terapéutico efectivo en el tratamiento de gliomas y carcinomas mamaros.

096. (592) POTENCIAL TERAPÉUTICO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR A HISTAMINA H4 EN CÁNCER DE MAMA

Martinel Lamas D.¹; Cortina J.¹; Ciruolo P.¹; Carabajal E.¹; Ventura C.¹; Rivera E.¹; Medina V.^{1,2}

Laboratorio De Radioisótopos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires¹; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)².

Se demostró que la histamina (HA) y ligandos del receptor H4 (RH₄) inhiben la proliferación de las células tumorales mamaras humanas MDA-MB-231 (MDA, RE α -) y MCF-7 (RE α +), a través de la inducción de apoptosis y senescencia celular. El tratamiento *in vivo* con HA (5 mg/Kg, *sc*) de tumores xenotransplantados de la línea MDA en ratones *nude* disminuye el crecimiento tumoral y aumenta la supervivencia. El objetivo de este trabajo fue

profundizar en el estudio del efecto de los ligandos del RH₄ en cáncer de mama en modelos *in vitro* e *in vivo*. Los resultados *in vitro* demuestran que el tratamiento con agonistas RH₄ [Clozapina (CLZ), JNJ28610244 (J28)] reduce la proliferación de las células MDA en forma dosis dependiente, con CI₅₀: 11.5 μ M (CLZ) y 13.4 μ M (J28). Este efecto se revierte con el tratamiento combinado con un antagonista (JNJ7777120) y cuando la expresión del RH₄ está reducida mediante siRNA. El efecto antiproliferativo también se demostró en células MCF-7. Además, el tratamiento con HA sinergiza el efecto antiproliferativo del quimioterápico doxorubicina (DOX, 10 nM) tanto en células MDA [% de incorporación de BrdU: 50.7 \pm 4.2 (control), 40.8 \pm 1.3 (DOX), 36.6 \pm 1.8 (HA 10 μ M) vs. 30.9 \pm 2.7 (DOX+HA), $P < 0.01$] como en las MCF-7 [41.3 \pm 1.1 (control), 30.3 \pm 2.2 (DOX), 28.8 \pm 1.8 (HA 10 μ M) vs. 17.2 \pm 1.0 (DOX+HA), $P < 0.01$]. Este efecto, que se ve simulado por agonistas RH₄, está asociado con un aumento de las especies reactivas del oxígeno (2-veces, $P < 0.001$) y del marcador de daño al ADN, γ H2AX. A su vez, el tratamiento *in vivo* de tumores MDA con J28 (10 mg/kg, *sc*) y CLZ (1 mg/kg, *sc*) reduce el crecimiento tumoral, aumentando el tiempo de duplicación del tumor [10.8 \pm 0.7 (J28), 15.1 \pm 1.1 (CLZ) vs. 7.4 \pm 0.6 días, $P < 0.01$]. El tratamiento con el antagonista RH₄ JNJ10191584 (10 mg/kg, *sc*) disminuye la supervivencia de animales con tumor. Podemos concluir que los agonistas del RH₄ podrían ofrecer un novedoso potencial terapéutico como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama.

097. (595) DL-BUTIONINA-S,R-SULFOXIMINA Y CALCITRIOL INHIBEN LA PROLIFERACIÓN DE LAS CÉLULAS CACO-2 MEDIANTE INDUCCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO Y ARRESTO DEL CICLO CELULAR

Liaudat A.; Bohl L.; Tolosa De Talamoni N.; Picotto G.

Catedra de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA)-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba.

La incidencia y el pronóstico del cáncer de colon están en estrecha relación con los niveles plasmáticos de calcitriol (D). Por otro lado, la inclusión de drogas que deplecionan glutatión (GSH), tal como D,L-butionina-S,R-sulfoximina (BSO), aumentan la sensibilidad celular a los tratamientos. El objetivo del trabajo fue determinar el efecto del calcitriol y BSO sobre la proliferación de las células de cáncer de colon Caco-2 y evaluar los posibles mecanismos involucrados. Las células se trataron con D 200 nM, BSO 100 μ M, con BSO+D o vehículo a diferentes tiempos. La proliferación celular se determinó por la técnica de violeta de cristal. Los niveles de GSH y la actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y fosfatasa alcalina (FAL) se midieron por espectrofotometría. El potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi$ m) y el ciclo celular se evaluaron por citometría de flujo. La morfología nuclear se observó a través de la tinción con DAPI, la fragmentación del ADN por la técnica de TUNEL y la expresión génica de Bcl-2 por qPCR. El análisis estadístico se realizó por ANOVA y Bonferroni como post-hoc. Los resultados muestran que D y BSO inhibieron la proliferación de las células Caco-2. El GSH disminuyó a las 6 y 48 h con BSO y BSO+D. A las 96 h CAT aumentó sólo con el tratamiento combinado, el $\Delta\Psi$ m disminuyó con D y BSO+D y SOD no se modificó. El tratamiento combinado indujo arresto del ciclo celular en fase S+G₂/M y disminución de las células en mitosis. La fragmentación del ADN aumentó con BSO, D y BSO+D. Los niveles de ARNm de Bcl-2 disminuyeron con BSO y con el tratamiento combinado. FAL incrementó en las células tratadas con D y con ambas drogas durante 96 hs. En conclusión, BSO incrementa el efecto antiproliferativo de calcitriol sobre las células Caco-2 mediante aumento del estrés oxidativo, arresto del ciclo celular y fragmentación del ADN. El incremento de FAL sugiere una inducción de la diferenciación celular.

098. (602) ESTABLECIMIENTO DE UN MODELO IN VIVO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA TIPO T UTILIZANDO LA LÍNEA CELULAR HUMANA CUTLL1 QUE REMEDA LOS DEFECTOS CLÍNICOS EN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE NOTCH PARA DESARROLLO Y TESTEO DE DROGAS QUIMIOTERAPÉUTICAS