

**LIII REUNION CIENTIFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

**REUNION CIENTIFICA
Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS)**

19-22 de noviembre de 2008
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

- 19** Discurso del Presidente de la SAIC
- 22** Discurso del Presidente de la SAI
- 53** Resúmenes de las Comunicaciones
- 219** Índice de Autores
- 230** Índice de Palabras Clave

CONSEJOS DIRECTIVOS

SAIC

Presidenta

Adriana Seilicovich

Vicepresidente

Eduardo Arzt

Secretario

Rodolfo Rey

Tesorera

Mercedes Lasaga
Pro-Secretaria
Claudia Pérez Leirós

Vocales

Yanina Assef
Esperanza Berensztein
María de los Angeles Costa
Andrea De Laurentiis
Nilda Fink
Germán González
Susana González
Irene Larripa
Aldo Mottino
Eduardo Sandes
Laura Schreier
Helena Schteingart
Elba Vázquez
Juan Saavedra

Revisores de Cuentas

Elisabet Oddo
Irma Slavutsky

SAFIS

Presidenta

Valeria Rettori

Vicepresidenta

Alicia Mattiazzi

Secretario

Belisario Fernández

Tesorero

Mario Parisi

Vocales

Claudia Capurro
Diego Golombek
Juan Carlos Elverdín
Alberto Crottogini
Cristina Damasco
Graciela Cremaschi
Daniel Cardinali
Alicia Varela
Cristina Carnovale
Alfredo Coviello
Marcelino Cerejido
Hugo Besedovsky
Adolfo De Bold

Organo de Fiscalización

Martín Donato
Enrique Sánchez Pozzi

**LA SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACION CLINICA
Y
LA SOCIEDAD ARGENTINA DE FISIOLOGIA**

AGRADECEN EL APOYO DE

INSTITUCIONES OFICIALES

- **CONICET** (CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS Y TECNICAS)
- **ANPCyT** (AGENCIA NACIONAL DE PROMOCION CIENTIFICA Y TECNOLOGICA)

OTRAS INSTITUCIONES

- FUNDACION CHERNY
- FUNDACION COSSIO

propio promotor. Determinamos que el factor de transcripción E2F1 se mantiene unido al promotor de BRCA1 antes o después de la exposición a agentes genotóxicos, sin embargo la proteína Rb interacciona en ambas condiciones con la proteína BRCA1. Esto sugiere que BRCA1 se une y autorregula su propio promotor a través de las proteínas E2F1 y Rb. Estos hallazgos muestran un nuevo modo de regulación de la transcripción en respuesta al daño en el ADN en células tumorales que involucra la asociación de dos proteínas claves en el desarrollo tumoral. El esclarecimiento de este mecanismo facilitará el diseño de nuevas estrategias terapéuticas contra el cáncer.

0430 (139) FACTORES SOLUBLES Y NO SOLUBLES PRESENTES EN LOS DIFERENTES ESTADIOS DE DIFERENCIACIÓN ESTROMAL REGULAN DE MANERA DIFERENCIAL EL CRECIMIENTO Y LA MIGRACIÓN DE CÉLULAS EPITELIALES MAMARIAS NORMALES Y TUMORALES.

*V Pistone Creydt*¹, *P A Sacca*¹, *J C Calvo*^{1,2}

¹Laboratorio de Proteoglicanos y Matriz Extracelular, Instituto de Biología y Medicina Experimental, CONICET; ²Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA <vpistonec@yahoo.com>

El estroma es fundamental como soporte y regula el crecimiento de células epiteliales. El objetivo fue evaluar el efecto de factores solubles y no solubles de diferentes estadios de diferenciación estromal sobre la regulación del crecimiento y de la migración de líneas celulares epiteliales murinas normales (NMuMG) y tumorales (LM3). NMuMG y LM3 se crecieron sobre plástico o células 3T3-L1 (modelo estromal mamario) irradiadas en diferentes estadios de diferenciación (soporte estromal, SE) y se incubaron en presencia o ausencia de diferentes medios condicionados (MC). Los diferentes SE y MC fueron: preadipocitos 3T3-L1; poco diferenciado (Poco dif); y diferenciado a adipocitos (Dif). La proliferación se cuantificó por MTS y la migración por cicatrización de herida. La proliferación de NMuMG y LM3 sobre los tres SE aumentó luego de 24h y 48h de incubación respecto al control ($p < 0,05$). Cuando NMuMG se incubaron sobre los SE en presencia de MC de 3T3-L1 preadipocitos, Poco dif y Dif durante 24h se potenció la proliferación respecto al control ($p < 0,05$). En las mismas condiciones de crecimiento, la proliferación de LM3 no se modificó significativamente. Los tres MC de 3T3-L1 aumentaron la migración de LM3 ya que la herida se cerró en un $75 \pm 3\%$ (preadipocitos); $53 \pm 4\%$ (Poco dif) y $39 \pm 4\%$ (Dif) luego de 6h de incubación ($p < 0,05$). Cuando las LM3 se cultivaron sobre los tres SE solo hubo migración sobre el SE de preadipocitos ($33 \pm 3\%$, $p < 0,05$). No se observó migración de NMuMG cuando se cultivaron sobre los SE o cuando se incubaron con los MC. Podemos concluir que tanto los diferentes estadios de diferenciación del SE como los factores presentes en dichos soportes y los factores solubles regulan de manera diferencial la proliferación y migración de células mamarias normales y tumorales. Presentamos un modelo experimental que permite mantener las características del entorno fisiológico de las células epiteliales mamarias, tanto por los factores como por la estructura estromal *per se*.

0431 (177) EXPRESIÓN DE ESFINGOSINA QUINASA-1 EN CARCINOMA CELULAR ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO Y SU CORRELACIÓN CON EL TIEMPO DE SOBREVIVENCIA.

*C A Lang*¹, *M E Fermento*¹, *N A Gandini*¹, *H V Maturi*², *N B Sterin-Speziale*³, *V Patel*⁴, *S J Gutkind*⁴, *A C Curino*¹, *M M Facchinetti*¹

¹Laboratorio de Biología Básica del Cáncer, Instituto de Investigaciones Bioquímicas Bahía Blanca, INIBIBB-CONICET; ²Laboratorio de Anátomo Histología, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca; ³Laboratorio de Biología Celular e Histología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires; ⁴Oral and Pharyngeal Cancer Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA <celang1981@hotmail.com>

La esfingosina quinasa-1 (SK-1) es una enzima clave del metabolismo de los esfingolípidos. Estudios recientes involucran a esta enzima en la tumorigénesis, aunque pocos trabajos han analizado su expresión en tumores humanos, y no hay registros de su expresión en carcinomas celulares escamosos de cabeza y cuello (HNSCC). Por ello, el objetivo de este estudio fue investigar la expresión de SK-1 en estos tumores y correlacionarla con parámetros clínicos. Se analizaron por inmunohistoquímica dos microarreglos de tejido conteniendo 246 muestras de HNSCC. El 45% de los tumores resultaron positivos para SK-1. No se hallaron correlaciones significativas entre la expresión de SK-1 y el grado de diferenciación ($P = 0.15$), el sitio primario del tumor ($P = 0.23$) o el país de origen ($P = 0.10$) (Test Chi Cuadrado y Mann-Whitney). En cambio sí se encontró correlación entre expresión positiva de SK-1 y menor tiempo de supervivencia ($P = 0.001$, Kaplan-Meier, Log Rank test) con diferencias significativas entre el tiempo medio de supervivencia correspondiente a los tumores SK-1 positivos y los negativos ($P = 0.02$). También se estudió la expresión de la enzima en 37 biopsias quirúrgicas incluidas en parafina detectándose expresión en el 48% de los tumores. La expresión estaba restringida casi totalmente a las células neoplásicas y fue prácticamente indetectable en las células del estroma tumoral. Este resultado fue confirmado por detección de ARNm mediante microdissección con captura láser y RT-PCR. Sorprendentemente algunas células mostraron expresión nuclear. En conclusión, SK-1 se expresa en aproximadamente la mitad de los HNSCC (45-48%) investigados y dicha expresión se limita a las células epiteliales del tumor. Además, la expresión de la enzima se correlaciona con el tiempo de supervivencia de los pacientes. Este resultado podría deberse al hecho que SK-1 disminuye la concentración de ceramida (pro-apoptótica) e incrementa la de esfingosina 1 fosfato (anti-apoptótica y pro-proliferativa).

0432 (180) ANÁLISIS DE PROLIFERACIÓN, EXPRESIÓN DE MART-1 Y GP100 E INFILTRADOS LINFOCITARIOS EN SUBPOBLACIONES CELULARES EN MELANOMAS PRIMARIOS.

*M Rodríguez Zubieta*¹, *M Colombo*¹, *J Mordoh*^{1,2}, *A I Bravo*³

¹Fundación Instituto Leloir, IIBBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina; ²Centro de Investigaciones Oncológicas – FUCA, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.; ³HIGA Eva Perón, San Martín, Prov. Buenos Aires, Argentina. <mrodriguez@leloir.org.ar>

Numerosas inmunoterapias para melanoma están dirigidas contra los antígenos (Ags) MART-1 y gp100, presentados en el contexto del haplotipo HLA-A*0201. La falta de remisión completa podría deberse a la ausencia de expresión de estos Ags en células tumorales, más aún si estas células tuviesen una ventaja proliferativa. Para este estudio, se analizó en ocho biopsias de tumores primarios la variabilidad en la expresión de MART-1 y gp100, la presencia de subpoblaciones con ventajas proliferativas, y la correlación entre la expresión de Ags e infiltrados linfocitarios. Se realizó inmunohistoquímica (IHQ) para MART-1 y gp100 y el marcador de proliferación Ki-67. Se estudió la presencia de linfocitos por tinción hematoxilina-eosina y por IHQ para CD3, CD8 y CD20. Debido a que se obtuvieron Resultados muy heterogéneos aún dentro del mismo tumor, se realizó un análisis detallado de las biopsias, delimitando áreas con diferencias cualitativas para lograr conteos representativos. Se detectó HLA-A*0201 en mononucleares de sangre periférica de 7/8 pacientes. Se encontró heterogeneidad en la expresión de Ags y en los niveles de proliferación dentro de las biopsias. En promedio, se observó $40.6 \pm 21.9\%$ de células MART-1/gp100 negativas y $59.4 \pm 21.9\%$ de positivas. Las células proliferantes variaron entre 1.6% a 47.6% de las células MART-1/gp100 negativas y de 5.8% a 22.4% de las positivas. Los infiltrados linfocitarios se localizaron preferentemente en la periferia de las áreas identificadas. La presencia de infiltrados linfocitarios intensos no se asoció al haplotipo HLA-A*0201. Demostramos en melanomas primarios la presencia de poblaciones negativas para Ags que poseen un nivel de proliferación similar a la población positiva. Previo al uso