

**ESTADOS CONTABLES AL 31 DE DICIEMBRE DE 2011**  
**MEMORIA**

**Fundación Cáncer – FUCA**

A los Señores

Miembros del Consejo de Administración

En cumplimiento de disposiciones legales vigentes y del Estatuto, presento a vuestra consideración la presente Memoria, Estado de Situación Patrimonial, Estado de Gastos y Recursos, Inventario General y Notas a los Estados Contables, todo correspondiente al Ejercicio Económico N° 19 finalizado el 31 de diciembre de 2011.

Los mencionados Estados se presentan en pesos, tal como lo exige la Ley N° 19.550 y su modificación N° 22.903 y las Resoluciones Técnicas N° 6,10 y 11 de la F.A.C.P.C.E.

Durante este período Fundación Cáncer - FUCA, en cumplimiento de su misión desarrolló actividades en docencia, investigación y prevención del cáncer en el Instituto Alexander Fleming.

**PROGRAMAS**

**DOCENCIA**

- La Residencia de Oncología Clínica, desde 1994, cumple con la misión institucional y el objetivo primordial de FUCA que es formar recursos humanos de excelencia en Oncología Clínica.
- Se han incorporado este año, tres nuevos becarios, la Dra. Ana Laura Mendaña, Dr. Ignacio Esteban Díaz Pérez y Dra. Graciela Vallejos, ingresando todos en el mes de junio del 2011.
- Egresaron tres médicos residentes, en el mes de junio, la Dra. Rosa Penayo, Dr. Agustín Falco y Dr. Eduardo Adelchanow, luego de haber concluido el programa trianual, con excelentes calificaciones.
- La Residencia de Oncología Clínica, de tres años de duración, se desarrolla en el Instituto Alexander Fleming y está dirigida por el Dr. Reinaldo Chacón, Director de la Carrera de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

**RESIDENCIA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA**

La formación de la Residencia en Oncología Clínica consiste en:

**Estructura**

- Director: Dr. Reinaldo Chacón
- Coordinador: Dr. Matías Chacón
- Jefe de Residentes: Dr. Agustín Falco
- 1er año: 3 residentes - becados Dra. Graciela Vallejos- Dr. Díaz Pérez Ignacio – Dra. Ana Laura Mendaña.
- 2do año: 3 residentes - becados Dra. Yanina Pflüger - Dr. Martín Ángel – Dr. Mario Damiano.
- 3er año: 3 residentes - becados Dra. Luisina Bruno – Dra. Verónica Vilchez – Dr. Federico Cayol.

## **Programa Académico**

### *Actividades asistenciales*

1er año:

- Atención de los pacientes internados (promedio 30/día)
- Guardias en internación de 24 hs (8 al mes)

2do año:

- Hospital de día (promedio de 40 - 50 pacientes/día)
- Consultorio con el Dr. Chacón (visitas de control)
- Guardias en internación de 24 hs (3 al mes)

3er año:

- Consultorio con el Dr. Chacón (consultas de 1ra vez)

### *Actividades académicas*

La asistencia a las mismas y preparación de clases está a cargo de todos los residentes y coordinadas por el Jefe de residentes y el Dr. Matías Chacón. Según el tema algunas presentaciones son realizadas por los especialistas de la institución.

- Comités semanales: cuatro (4): Mama, General de Tumores, Sarcomas/Melanomas y Genitourinario/Ginecológico.
- Recorrida semanal con el Dr. R. Chacón y evaluación del tema de la semana
- Clases: se dictaron 122 presentaciones : Tema de la semana, Farmacología, Biología molecular
- Rotaciones: Radioterapia, Cirugía, Diagnóstico por imágenes, Externa (a elección)
- Presentación de trabajos en congresos
- Asistencia a conferencias y congresos
- Rotación en el exterior:
- Dr. Agustín Falco, 1 mes en el MD Anderson Cancer Center, USA, en el Servicio de Ginecología Oncológica.

### *Docencia y Prevención*

- Ciclo Aulas Abiertas: Actividad de prevención mediante charlas educativas a adolescentes de distintos colegios
- Dr. Damiano: 8; Dra. : 1; Dr. Angel: 8; Dra. Pflüger: 8; Dra. Bruno: 3; Dr. Cayol: 3; Dra Bruno: 4
- Total: 34 clases en el año 2010
- Ciclo Adelia María – Córdoba: viajó la Dr. Damiano y dio las siguientes charlas:
  - Charla a estudiantes: "Cáncer: Prevención es la acción", Temas: tabaquismo y prevención de cáncer de cuello uterino
  - Charla a la comunidad- médicos generalistas: "Cáncer: Prevención es la acción", Métodos de screening recomendados en la población general

### *Presentación de trabajos clínicos*

Se realizaron 21 presentaciones en los congresos de la Asociación Argentina de Oncología Clínica de Junio 2010, Junio 2011 y en el Congreso de Residentes en Oncología Clínica de Noviembre de 2010.

El trabajo "Cáncer de Mama y embarazo" presentado en junio de 2011 recibió el Premio a mejor presentación oral.

- "Ganglio centinela con enfermedad micrometastásica en melanoma: estudio descriptivo observacional institucional". Presentación oral. Dr. Falco.
- "Rol de la Cirugía en Cáncer de mama metastásico". Poster. Dra. Vilchez.
- "Revisión Institucional de cambio en el patrón de expresión de receptores hormonales y HER2 en metástasis de cáncer de mama". Presentación oral. Dr. Cayol.

- “Radioterapia post-prostatectomía: experiencia institucional”. Presentación oral. Dra. Bruno.
- “Eficacia del Bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal. Experiencia Institucional”. Poster. Dr. Ángel.
- “Cáncer de mama en hombres. Experiencia del Instituto Alexander Fleming.” Poster. Dr. Cayol.
- “VIPoma: reporte de un caso”. Poster. Dr. Adelchanow.
- “Sunitinib en carcinoma renal avanzado. Evaluación de eficacia y seguridad. Experiencia institucional.” Poster. Dr. Falco
- “Sarcomas de Partes Blandas, 16 años de experiencia institucional.” Poster. Dra. Vichez y Dr. Ángel.
- “Cordomas: presentación de una serie de casos.” Poster. Dra. Bruno.
- “Pseudomixoma peritoneal: reporte de una serie de casos.” Poster. Dr. Damiano.
- “Patrones metastásicos atípicos en GIST.” Poster. Dra. Pflüger.
- “Cáncer de mama y embarazo. Experiencia Institucional.” Presentación oral. Dra. Bruno.
- “Cáncer de mama menor a 1 cm, axila negativa. Actualización de la experiencia del Instituto Alexander Fleming.” Presentación oral. Dr. Cayol.
- “Quimioterapia basada en Oxaliplatino en pacientes con Cáncer Colo - Rectal. Experiencia Institucional.” Presentación oral. Dra. Pflüger.
- “Nefrectomía Parcial versus Radical.” Poster. Dra. Vilchez y Dr. Abraham.
- “Regresión espontánea de metástasis pulmonares en cáncer renal avanzado: reporte de un caso y revisión de la literatura.” Poster. Dra. Mendaña.
- “Cáncer de Mama Temprano Triple Negativo (CMT TN). Evolución del manejo multidisciplinario.” Poster. Dr. Ángel.
- “Frecuencia de la mutación de EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Experiencia Bi-Institucional de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.” Poster. Dr. Damiano.
- “Encefalitis Carcinomatosa: presentación de un caso” Póster presentado en el Congreso Argentino de Medicina Interna. Dr. Ángel, Dr. Díaz Pérez.

Los Residentes de tercer año iniciaron su Entrenamiento y participación en Ensayos Clínicos Randomizados bajo la supervisión y dirección del Dr. Matías Chacón.

Todos los residentes participaron y aprobaron el Curso Anual de GCP (Buenas Prácticas Clínicas en la Investigación con pacientes).

Se trabajó en colaboración con proyectos del CIO (Centro de Investigaciones Oncológicas).

### **FELLOW EN MASTOLOGÍA**

- Se han incorporado este año la Dra. Verónica Fabiano, ingresando en el mes de junio del 2011.
- Egresó el Dr. Martín Darraidow en el mes de junio 2011, luego de haber concluido el programa anual, con excelentes calificaciones.
- Dra. Verónica Fabiano:
  - Durante el 2011 el Fellow de Mastología participó en más de 300 cirugías oncológicas de mama y concurrió al consultorio de Mastología diariamente.
  - Participó de los Comités de Mama donde se presentan y discuten todos los pacientes con Patología Mamaria que consultan al Instituto, 3000 casos nuevos anuales.
  - Presentó artículos y trabajos de investigación vinculados.
  - Responsable de la Base de Datos de todas las pacientes oncológicas operadas en el Instituto Alexander Fleming.
  - Participa del Curso Bienal Nacional Teórico-Práctico de Certificación en Mastología de la Sociedad Argentina de Mastología 2011-2012
  - Realizo cinco cursos en la Sociedad Argentina de Mastología.

- Presento dos pósteres en el “X Congreso Argentino de Mastología y XXII Reunión Bienal”. Buenos Aires 2011. 1) Linfoma primario bilateral sucesivo de la Mama; 2) Fibromatosis de la Mama. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía.
- Co-Autor del Premio PREMIO MONTUORI-FUNDACION GADOR al Mejor trabajo presentado en "Avances en Inmunología" Titulado: Estrategias inmunológicas en Cáncer: Restauración del Fenotipo y funcionalidad de las células NK en el cáncer de mama. Congreso Anual de la Sociedad Argentina de Investigaciones Clínicas. Mar del Plata, Noviembre de 2011

#### **FELLOW EN UROLOGÍA**

- Se han incorporado este año el Dr. Fernando Caumont, ingresando en el mes de junio del 2011.
- Egresó el Dr. José Lucas Abraham, primer fellow de Uro-oncología, en el mes de junio 2011, luego de haber concluido el programa anual, con excelentes calificaciones.
- El fellow egresado, se desempeña con dedicación exclusiva, no solo participó activamente de todas las cirugías oncológicas de la especialidad, sino que además realizó rotaciones por Anatomía Patológica, Radioterapia y Hospital de Día. Finalmente trabajó intensamente en conjunto con los residentes en Oncología en la elaboración de bases de datos y trabajos científicos.

#### **BIBLIOTECA**

Durante el año 2011 la Biblioteca ha desarrollado una gran actividad trabajando y colaborando en los procesos de creación del conocimiento para satisfacer las necesidades de información en investigación, docencia y asistencia en Oncología, y en las diferentes disciplinas médicas.

El compromiso con el desarrollo de una cultura de evaluación y de auto-evaluación destinada al mejoramiento continuo de la calidad de los servicios nos ha posicionado como referentes en el área de la información científica.

Nuestras fortalezas se despliegan a través de las líneas de acción orientadas a la Diseminación Selectiva de Información: un sistema de información personalizado, la participación activa en los distintos programas y actividades académicas del Instituto Alexander Fleming (IAF), la investigación documental y los Programas de Cooperación (REDES).

Un indicador de nuestra actividad ha sido el número de consultas efectuadas en el 2011: 30984.

La Red de Información Oncológica -REDIO desarrolla la línea de calidad del Plan Estratégico presentado en el 2005 y cuya vigencia se afianza a través de la Edición electrónica mensual del Newsletter y de su publicación durante el 2011 en las páginas Web del Instituto Leloir y del Instituto Fleming.

El diseño de la plataforma de la Biblioteca Virtual ha sido publicado en la intranet del IAF.

## **PREVENCIÓN**

#### **PROGRAMA DE AULAS ABIERTAS**

Una importante convocatoria y creciente participación de las Instituciones educativas tanto públicas como privadas ha avalado durante este año 2011, al programa de Aulas Abiertas: Este Programa consiste en conferencias gratuitas sobre prevención del cáncer, se dicta semanalmente. Más de 2000 alumnos con sus maestros y profesores, han asistido a estas charlas dictadas por los Médicos Residentes Becarios de FUCA. El amplio Auditorio, alberga en el turno de mañana y de tarde los días miércoles, cerca del centenar de alumnos y a sus docentes, quienes se capacitan como líderes de prevención.

#### **FUCA CONCIENTIZA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER DE MAMA**

- **Conferencias a la Comunidad:**
  - Conferencia del Dr. Reinaldo Chacón “Avances 2011 en cáncer de mama” en la mansión de Ralph Lauren para la Apertura del Mes de la Concientización de Cáncer de Mama.
  - Adelia María, Córdoba, Escuela IPEM: “VII congreso de Lucha contra el Cáncer”. Conferencia y participación de FUCA a cargo del Dr. Mario Damiano, Residente de Segundo año de FUCA.
  - Jornada de Prevención del Cáncer: Conferencias abierta a la comunidad a cargo de los ex residentes de FUCA: Dra. Carmen Pupareli; Dr. M. Moreno; Dra. Victoria Costanzo; Dr. Juan Manuel O’Connor; Dr. Juan Pablo Sade; Dr. Matías Chacón; Dr. Gonzalo Giornelli.
  - Encuentro Victoriosas del cáncer de mama: testimonios de sobrevivientes en la confitería Nucha.
  
- **Campañas en Vía Pública en Buenos Aires**
  - “Yo me comprometo... a la vida”: Pulseras de FUCA con la leyenda “Detección Precoz = VIDA”
  - Mensajes de prevención en forma permanente en medios de comunicación.
  - “Prendete”: Lazos de Metal Rosa para la conciencia de la detección precoz y prevención del Cáncer de mama.
  
- **Alianzas con empresas y entidades**
  - **NUCHA CAFÉ:** La alianza con Nucha Café le permite a FUCA realizar los desayunos institucionales para 30 personas, donde investigadores del Centro de Investigaciones Oncológicas - CIO, médicos becarios de la Residencia en Oncología Clínica y voluntarios, comparten los avances en la lucha contra el cáncer.
  - **LAS OREIRO – NUCHA CAFÉ - FUCA :** La confitería Nucha y Las Oreiro realizaron un té exclusivo a beneficio de FUCA. Diez diseños de Las Oreiro inspirados en las 10 tortas de NUCHA fueron vendidos y lo recaudado donado a FUCA.
  - **RALPH LAUREN · PINK PONY:** Se realizó la apertura del 2º año de la alianza FUCA - Pink Pony 2011, con una conferencia del Dr. Reinaldo Chacón “Avances 2011 en cáncer de mama” en la mansión de Ralph Lauren.
  - **CLAUDIA ARCE – BAAM – VIVIANA CANOSA:** La diseñadora Claudia Arce realizó un desfile a beneficio de FUCA en el Hotel Sheraton. La conductora Viviana Canosa desfiló a beneficio de FUCA con un vestido rosa para concientizar sobre la prevención del cáncer de mama. Participaron personalidades el espectáculo y la moda: Carolina Papaleo; Adriana Brodsky; Beba Lorena; Paola Miranda; Martha Fort; Karina Gallucci. La producción estuvo a cargo del Sr. Pablo Zamudio.
  - **TV – PROGRAMA VIVIANA CANOSA:** La periodista Viviana Canosa entrevistó a la Lic. Susana Korinfeld para concientizar sobre la prevención del cáncer de mama y las acciones de FUCA en la comunidad.
  - **HARAS LLAVANERAS · PABLO ZAMUDIO:** Haras LLavaneras remató un potrillo de su criadero a beneficio de FUCA en el evento Salto & Moda en el Club Hípico Argentino, cena de gala y presentación de las colecciones verano 2012. La producción estuvo a cargo del Sr. Pablo Zamudio.
  - **BOCA JUNIORS:** FUCA estuvo presente en la cancha de Boca con una bandera de 3 metros para concientizar sobre la detección precoz del cáncer de mama. Colaborador: Ezequiel Mazzitelli.
  - **PARKER PEN:** Parker dona a FUCA el 20% de cada lapicera rosa vendida que se comercialice en 20 puntos de venta en todo el país, durante octubre y noviembre 2011.
  - **QUINTA DE AMIGOS – FEDERICO RIBERO:** Evento organizado por la Quinta de Amigos en el boliche CROBAR a beneficio de FUCA.
  - **TOOT:** El calzado divertido para chicos, se suma a la campaña de FUCA con acciones directas en mensajes de prevención para las mamás, tías y abuelas que visiten sus locales

durante todo el mes de octubre. Las voluntarias de FUCA entregaron folletos de prevención del cáncer de mama y cintitas rosas. Publicación en Revista Viva 16/10/11.

- **CLUB HÍPICO BUENOS AIRES:** evento de saltos hípicos “Semana del Buenos Aires”, apoyando a FUCA con un remate donación. Colaboradora: Ligia Tiburzio.
  - **NICOLÁS DOMINICI:** Campeonato Argentino de la Formula Renault Plus: Se colocó en el auto de carreras de Nico Dominici (actual puntero del Campeonato Argentino de la Formula Renault Plus), una calco con el logo de FUCA.
  - **ANDY CHERNIAVSKY** ha fotografiado a diferentes artistas junto al banner institucional de FUCA, entre ellos: Florencia Peña, Lola Ponce, Karina Mazzoco, Julieta Cardinali, Patricia Echegoyen, Carola Reyna, Julián Weich.
  - **DULCE CAROLA:** Por tercer año consecutivo, lencería que concientiza “la detección precoz es fundamental”. En locales de Dulce Carola de Capital Federal y el interior del país a partir del mes de octubre, con gacetillas en medios y gráficas en locales de venta en Shoppings de todo el país.
  - **MERCADO LIBRE.COM** se adhiere a la Campaña de detección precoz de Cáncer de mama de FUCA.
  - **UNIVERSIDAD DE BELGRANO:** FUCA participa de la Jornada de creatividad organizada por la UB con una conferencia de la Lic. Susana Korinfeld.
  - **COLEGIO GUADALUPE DE PALERMO:** Se colocó un stand de FUCA en la Misa de la Familia organizada por el colegio. Colaboró: Roxana Pastorini, voluntaria y victoriosa del cáncer
- **FUCA y American Cancer Society**
    - **JORNADA “TODOS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA”:** FUCA, Lalcec y Macma, auspiciado por American Cancer Society, realizaron esta jornada en la Sala Pablo Picasso del Paseo La Plaza, con el objetivo de abrir un espacio de reflexión y diálogo entre personas que padecieron la enfermedad, Organizaciones de la Sociedad Civil e interlocutores de sector público y privado del ámbito de la salud para desarrollar una agenda común en relación a la prevención del cáncer de mama en Argentina.
  - **Pequeñas Comunidades.** Programa de prevención en comunidades del interior del país.
    - Adelia María, Prov. Córdoba - I.P.E.M Nº 292 "Agr. Liliam Priotto" “Aprender a vencer barreras” Prof. Silvia Dominici
    - Quitilipi, Prov. Chaco: “Grupo Quitilipi de Apoyo a FUCA”.
    - Los Toldos, Prov. Buenos Aires: “Asociación para la promoción comunitaria”
    - Resistencia, Chaco. Colegio Integral Piacentini.

## **TABAQUISMO**

- Tema prevalente en las charlas a estudiantes secundarios sobre tabaquismo y prevención del cáncer en el programa anual “Aulas Abiertas”.
- FUCA estuvo presente en el acto que encabezó la **presidenta Cristina Kirchner**, para anunciar la promulgación de la ley antitabaco.
- FUCA se adhiere a la celebración del Día Mundial sin Tabaco 2011 cuyo tema fue "Convenio Marco para el Control del Tabaco", voluntarios han distribuido **14.000 volantes** de prevención.
- Capacitación a Enfermeras y Supervisoras en cesación tabáquica para pacientes internados y familiares. Colaboramos con la Universidad de Massachussets en investigación de tabaquismo en adolescentes. Participación en la elaboración de pautas de tratamiento de tabaquismo con el Ministerio de Salud y Ambiente.
- **Museo Larreta de Belgrano:** Organización del Encuentro Coral de Instituciones Medicas en el Día Mundial del Aire Puro-17 de Noviembre con el Coro FUCA-Fleming.

## **PARTICIPACIÓN EN REDES**

- FUCA es miembro activo del **Foro del Sector Social** donde participa a través del Dr. Luis Balbaryski en el Consejo Consultivo Nacional de Políticas Sociales.
- FUCA es miembro adherente de **UATA- Unión Antitabáquica Argentina**.
- FUCA es miembro activo de AEDROS.
- FUCA es miembro activo de RED CANCER (Acs).
- FUCA es miembro activo de INC (Instituto Nacional del cáncer)
- Fundación Compromiso
- Redes sociales: FUCA es miembro de:
  - Facebook ([www.facebook.com/FUCA83](http://www.facebook.com/FUCA83))
  - Twitter ([@fundacion\\_FUCA](https://twitter.com/fundacion_FUCA))
  
- FUCA a través del Dr. Matías Chacón, participa en el XX Congreso Argentino e Internacional de Oncología Clínica, organizado por la Asociación Argentina de Oncología Clínica en Mar del Plata.

## **INVESTIGACIÓN**

### **ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN:**

Se continuó con la ejecución de proyectos de investigación en los temas que se enumeran a continuación:

- 1) **Ensayos clínicos con Vacunas Antitumorales y Estudios preclínicos con vacunas a células dendríticas:** Desde Marzo de 2009 se encuentra abierto el Ensayo Clínico de Fase II-III: ESTUDIO ABIERTO, RANDOMIZADO, COMPARATIVO ENTRE EL TRATAMIENTO CON UNA VACUNA ALOGENEICA IRRADIADA (CSF-470) COADYUVADA CON BCG Y MOLGRAMOSTIN (RHUGM-CSF), Y EL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN-ALFA (IFN-ALFA), EN PACIENTES CON MELANOMA ESTADÍO IIB, IIC O III POST CIRUGÍA. Dicho estudio que reclutará en total 108 pacientes, tiene como objetivo comparar la eficacia de la vacuna desarrollada en el CIO-FUCA con el tratamiento con Interferón alfa. Se continuó con el enrolamiento de pacientes, la evaluación de la respuesta clínica, la respuesta inmune inducida por la vacuna y la calidad de vida. En lo que respecta a estudios preclínicos con vacunas de células dendríticas estudiamos la maduración y migración de dichas células cargadas con células de melanoma apoptóticas – necróticas con el agregado de un cóctel de citoquinas y adyuvantes durante su cocultivo. También se ha estudiado durante este año la generación de vesículas lipídicas en las células apoptóticas-necróticas y se evaluó si éstas afectan la actividad de las vacunas a células dendríticas.
  
- 2) **Estudio fenotípico y funcional de las células Natural Killers en pacientes con cáncer de mama para la aplicación de inmunoterapia.** Realizamos un estudio in vitro en el cual demostramos que Cetuximab es un agente específico que contribuye a la eliminación de células de Cáncer de mama triple negativo (CMTN) en presencia de células Natural Killer (NK). Primero analizamos las características fenotípicas y funcionales de las células NK en pacientes con CM. El fin es determinar si este tipo tumoral presenta un perfil de inmunidad innata específico que se asocia con la evasión del tumor al control inmune. Asimismo, nos propusimos dilucidar si este fenotipo puede ser capaz de generar una respuesta citotóxica con el uso de AcMs, y si dicha respuesta puede ser modulada con el agregado de agentes terapéuticos usados actualmente en la clínica en otras terapias inmunoestimuladoras, o en quimioterapias. Actualmente continuamos con este estudio de pacientes.

- 3) **Rol de la inmunidad innata y especialmente de los linfocitos NK en la inmunovigilancia del cáncer colorectal (CCR).** El objetivo general de este proyecto apunta a dilucidar el rol de los NK en la inmunovigilancia del CCR, con el fin de ayudar a comprender la relevancia clínica de los mismos NK en el control tumoral, la progresión y la metástasis. Realizamos la caracterización fenotípica y funcional de NK en CCR estudiando la relación entre la cantidad y fenotipo de los NK infiltrantes a los tumores CCR y la progresión de la enfermedad. Funcionalmente investigamos la capacidad lítica de NK sobre células blanco de CCR y cuantificamos la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) y la producción de citoquinas proinflamatorias en condiciones basales o estimuladas por IL-2 / IL-15. Los resultados obtenidos de esta investigación determinaron el bajo número de células NK infiltrantes en CCR, así como la pérdida de expresión de receptores activadores, acompañada de pérdida de función efectora (citotoxicidad y producción de IFN $\gamma$ ).
- 4) **Células Clonogénicas de Melanoma Humano (CM) y expresión antigénica.**-Estudiamos la expresión de Ag relevantes en inmunoterapia en poblaciones proliferantes de MC. Primero nos enfocamos en MART-1 y gp100, ya que en los pacientes con MC de haplotipo HLA-A0201 (30-40% en la etnia latinoamericana), la mayor parte de los linfocitos infiltrantes en tumores están dirigidos contra MART-1 y gp100, y serían los MD-Ag más frecuentemente involucrados en las regresiones tumorales. Se analizó la expresión de MART-1/gp100 y Ki-67 en melanomas primarios y metástasis correspondientes, encontrando que la proliferación tumoral no es afectada por expresión de este Ag. Usamos células clonogénicas (CC) como modelo de estudio de heterogeneidad antigénica en el MC. Desarrollamos un sistema de cultivo y purificación de colonias constituidas por células clonogénicas con capacidad de crecimiento independiente de anclaje, derivadas de líneas celulares de MC humano. Caracterizamos la proliferación in vitro de las colonias en dos estadios de crecimiento y analizamos en las colonias y CC la expresión de los MD-Ag MART-1, gp100 y tirosinasa, y del marcador putativo de células stem de melanoma CD271. Dicho análisis reveló variaciones en los niveles de expresión de estos Ag sin afectar su capacidad clonogénica. Y encontramos que las células positivas para MART-1 y gp100 serían susceptibles de ser lisadas por LTC Ag-específicos. Con estos resultados llegamos a la conclusión de que la expresión de MART-1, gp100, tirosinasa, y CD271 no interfieren con la capacidad clonogénica, exhibiendo notable plasticidad antigénica, y que las CC serían susceptibles de ser lisadas por LTC.
- 5) **Estudios de Biomarcadores con potencial utilidad para el desarrollo de estrategias terapéuticas en cáncer colorectal humano:** Nuestros resultados anteriores sugieren un posible rol de supresor tumoral de las metalotioneínas (MTs) en cáncer colorectal (CCR) humano. En muestras de pacientes con CCR se observó una significativa sub expresión de las MTs mientras que en modelos experimentales in vitro observamos que la inducción de MTs produce un aumento significativo del número de células apoptóticas con respecto al control y un enlentecimiento de la curva de crecimiento celular. Por tanto, la pérdida de la expresión de MTs les conferiría a las células tumorales una mayor capacidad de crecimiento. Además, teniendo en cuenta el alto contenido y la disposición estructural de sus cisteínas, demostramos que las MTs son capaces de sensibilizar células colorrectales al tratamiento con agentes terapéutico de primera línea en cáncer colorrectal. Teniendo en cuenta que las MTs unen iones metálicos divalentes como el Zn<sup>2+</sup> y que la modulación de los niveles de este metal es de suma importancia para el correcto funcionamiento de muchas proteínas, también estudiamos la funcionalidad y expresión de p53; a este propósito nuestra suposición es que la pérdida de MTs en las células tumorales del colon podría ser uno de los factores que favorecen el fenotipo mutado de la proteína p53. Por eso decidimos realizar un estudio retrospectivo multicéntrico en muestras de cáncer colorrectal, con el cual observamos una significativa asociación entre la expresión proteica combinada de MTs y p53, y la sobrevida del paciente. Nuestros resultados muestran que los pacientes con cáncer de colon no metastásico tienen una mejor sobrevida total y recaídas más tardías cuando expresan un p53 funcional y niveles altos de MTs.

- 6) **Estudios proteómicos en un modelo de cáncer de mama triple negativo (CMTN) metastásico acerca de la expresión proteica y sus propiedades biológicas.** Los tumores de mama humano que no expresan RE, RPg ni HER-2 (CMTN), son los más agresivos y aún no se cuenta con tratamientos efectivos. La línea celular IIB-BR-G fue aislada a partir de un tumor primario humano TN y su variante metastásica MT6, generada luego de trasplantes sucesivos en ratones nude, desarrolla metástasis (mts) en ganglios linfáticos y es altamente invasiva *in vitro*. Con el objetivo de caracterizar nuestro modelo de estudio de CMTN metastásico, y utilizando un microarray de anticuerpos (glass chips) evaluamos simultáneamente la expresión de 168 proteínas (principalmente citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento) comparando IIB-BR-G y MT6, extractos celulares (CEL) y medios condicionados libres de suero fetal bovino (MC). Para MT6 la secreción al MC aumentó para 37 proteínas y disminuyó para 27, siendo las más sobre-expresadas IL1b, CSF3, IGFBP1, CXCL1, CCL20 mientras que VEGFD, CXCL12, ICAM3, AgR e IL12 se encuentran entre las sub-expresadas. Para MT6 CEL se encontraron 24 proteínas sobre-expresadas (entre ellas CCL3, CSF3, IL2R $\alpha$ , CXCL1, y PGF) y 6 sub-expresadas (TNFRSF21, Siglec5, IL2R $\beta$ , VEGFR2, TIE, PECAM). El análisis funcional del perfil proteómico evidencia categorías significativamente desreguladas en MT6 respecto de la parental IIB-BR-G: 1-factores pro-angiogénicos y linfangiogénicos (VEGFA, IL8, PGF, ang, HGF, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , LAP, FGF2, VEGFC, MMP9, TEK, PDGFA); 2-proteínas involucradas en stress oxidativo tumoral-estroma (CCL5, CSF2, ICAM1, IL17, IL1 $\beta$ , IL8, LAP, TNFSF11); 3-factores pro-proliferativos y de supervivencia (IGFBPs, IL4, PDGFA, HGF, FGF2, FGF9, IL1, EGFR); 4- inductores potenciales de transición epitelio-mesenquimal (LAP, IL6, HGF, FGF9, MMPs); 5- actividad endopeptidasa (MMP1, MMP9, MMP13, HGF), entre otras. Durante la selección metastásica *in vivo* MT6 modifican la expresión de múltiples factores capaces de modular el estroma tumoral, favorecer la angiogénesis, migración e invasión tumoral y así contribuir a la mts.
- 7) **Desarrollo de una metodología de preservación de células eucarióticas por liofilización aplicada a la vacuna antitumoral CSF470.** La vacuna terapéutica CSF470 es una mezcla de líneas celulares de melanoma irradiadas letalmente, administradas con BCG y GM-CSF, que se está ensayando en pacientes con melanoma (Ensayo Clínico Fase II/III). El objetivo final de este proyecto consiste en desarrollar una metodología para preservar CSF470 liofilizada, evitando almacenarla en N<sub>2</sub> líq y conservando sus propiedades biológicas e inmunogénicas. Ensayamos distintas condiciones de congelación utilizando criopreservantes aptos como excipientes en el producto final. Investigamos la trehalosa (TRE) como crioprotector de las células componentes de la vacuna, antes y después de su irradiación. Determinamos que las células congeladas en presencia de TRE 0.2M y 30mg/ml HSA a -80°C alcanzan una concentración intracelular entre 100-170 mM, luego de 5 h de endocitosis de fase fluida. La integridad celular, capacidad de crecimiento y persistencia de Ags fueron comparables para células congeladas en TRE y DMSO. Además, el patrón de apoptosis/necrosis resultó similar en ambos casos después de la irradiación. Utilizando el medio de congelación desarrollado podríamos iniciar los ensayos de liofilización de la vacuna.

#### **PUBLICACIONES AÑO 2011**

- a) Metallothionein expression in colorectal cancer: relevance of different isoforms for tumor progression and patient survival. Arriaga JM, y col. Hum Pathol. 2011 Aug 3.
- b) MART-1-and gp100-Expressing and-Non-Expressing Melanoma Cells Are Equally Proliferative in Tumors and Clonogenic In Vitro. Aris M y col. J Invest Dermatol. 2011 Oct 13.
- c) Natural killer cells in human cancer: from biological functions to clinical applications. Levy EM, Roberti MP, Mordoh J. J Biomed Biotechnol. 2011; 2011:676198. Epub 2011 Apr 26. Review.
- d) Glycoproteomic characterization of carriers of the CD15/Lewisx epitope on Hodgkin's Reed-Sternberg cells. Powlesland AS, Barrio MM, Mordoh J, Hitchen PG, Dell A, Drickamer K, Taylor ME. BMC Biochem. 2011 Mar 24;12:13.
- e) IL-15 and IL-2 increase Cetuximab-mediated cellular cytotoxicity against triple negative breast cancer cell lines expressing EGFR. Roberti MP y col. Breast Cancer Res Treat. 2011, 130(2):465-75.

f) Combined metallothioneins and p53 proteins expression as a prognostic marker in patients with Dukes' stage B and C colorectal cancer. J.M. Arriaga y col. Human Pathol, 2011, en prensa.

#### **PRESENTACIONES A CONGRESOS NACIONALES:**

Trabajos presentados en la LVI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica-16 al 19 de Noviembre de 2011, Mar del Plata-Argentina.

- 1) **Estudio fenotípico y funcional de células Natural Killers en pacientes con cáncer colorrectal.** Rocca YS y col. Comunicación Oral
- 2) **La estimulación con citoquinas de maduración cambia la interacción entre células humanas de melanoma apoptóticas-necróticas irradiadas y células dendríticas derivadas de monocitos.** Pizzurro Gabriela A.y col. Póster.
- 3) **La maduración y migración de células dendríticas cargadas con células de melanoma apoptóticas – necróticas mejora con la utilización de un cóctel de citoquinas y adyuvantes durante su cocultivo.** Pizzurro, Gabriela A y col. Póster.
- 4) **Desarrollo de una nueva metodología de criopreservación de células de melanoma para su aplicación a la vacuna CSF470.** Ivana J y col. Póster.
- 5) **Mutaciones Braf en melanoma maligno.** Paula Ibañez y col. Póster.
- 6) **Estrategias inmunológicas en cáncer: restauración del fenotipo y funcionalidad de las células nk en el cáncer de mama.** ROBERTI M.y col. Comunicación Oral.
- 7) **La metalotioneína 1G (MT1G) sensibiliza a células tumorales colorrectales a distintos tratamientos quimioterapéuticos.** Arriaga JM y col. Comunicación Oral.
- 8) **El análisis proteómico por microarray de anticuerpos define un perfil de proteínas expresado por células metastásicas de cáncer de mama humano triple negativo.** María Paula Roberti y col. Póster.

#### **PRESENTACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES:**

- 1) Proceedings of the 102nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2011 Apr 2-6; Orlando, Florida. Philadelphia (PA): AACR; 2011. **"IL-15 and IL-2 improve Cetuximab mediated cytotoxicity EGFR-expressing triple negative breast cancer cell lines"**. María P. Roberti y col.
- 2) Second AACR International Conference on Frontiers in Basic Cancer Research, 2011. Sept. 14–18, San Francisco, CA. **"MART-1 AND GP100 EXPRESSING AND NON-EXPRESSING MELANOMA CELLS ARE EQUALLY PROLIFERATIVE IN TUMORS AND CLONOGENIC IN VITRO"**. Mariana Aris y col.
- 3) XXXIX Meeting of the International Society of Oncology and Bio Markers (ISOBM Conference), 14–19 Octubre 2011, Firenze, Italia. **"Metallothioneins and p53 proteins expression as a prognostic marker for colon cancer patients"**. J.M. Arriaga y col.

#### **BECAS OBTENIDAS 2011**

Beca Postgrado tipo I (CONICET): Lic. Ivana Tapia, bajo la dirección de Dra. María Marcela Barrio

#### **PREMIOS OBTENIDOS 2011**

Premio Montuori – Fundación Gador al mejor trabajo presentado en "Avances en Inmunología"- Título: "Estrategias inmunológicas en cáncer: restauración del fenotipo y funcionalidad de las células NK en el cáncer de mama". Autores: Roberti MP, Rocca YS, Amat M, Pampena MB, Loza J, Coló F, Fabiano V, Loza CM, Nervo A, Arriaga JM, Bianchini M, Bravo AI, Barrio MM, Chacón R, Mordoh J, Levy EM.

**PRESENTACIÓN DE TESINA:** Presentación de la Tesis de Licenciatura de la alumna Yamila Sol Rocca, dirigida por la Dra. Estrella M. Levy. Título de la Tesis: "Estudio fenotípico y funcional de las células

Natural Killers en pacientes con cáncer colorrectal". Presentado en Mayo de 2011, en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Calificación: Sobresaliente

**SUBSIDIOS OBTENIDOS:**

ANPCyT - PICT-2010-0370 Desarrollo de un Nuevo método de preservación de células eucarióticas por liofilización. Aplicación a la vacuna anti-melanoma CSF-470- Investigadora Titular: Dra. Marcela Barrio

**BRINDIS DE FIN DE AÑO.**

FUCA rinde cuentas una vez de su tarea anual, con la destacada participación de investigadores, residentes de oncología clínica, ex-residentes, profesores y alumnos (aulas) y la inclusión de voluntarios y donantes como médicos, enfermeras y administrativos del I.A.F.

Así como todos los años se realiza la presentación de cada área exponiendo los logros y obstáculos y en especial, el agradecimiento y entrega de reconocimientos a los colaboradores que lo hacen posible con sus aportes.

Agradezco también por este medio, a todos los que durante el ejercicio 2011 colaboraron con nuestro desarrollo.

**Dr. REINALDO DANIEL CHACON**  
**Presidente FUCA**

R: SK