

ESTADOS CONTABLES AL 31 DE DICIEMBRE DE 2014

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 2014.

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

RESIDENCIA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

- La Residencia de Oncología Clínica, desde 1994, cumple con la misión institucional y el objetivo primordial de FUCA que consiste en la formación de recursos humanos de excelencia en Oncología Clínica.
- Se han incorporado este año, tres nuevos becarios: la Dra. Constanza Pérez de la Puente (Universidad Nacional de Tucumán, 2010), Dr. Pablo Mandó (Instituto Universitario CEMIC, 2008), Dr. Miguel Manglio Rizzo (Universidad Austral, 2006), ingresando todos en el mes de junio del 2014.
- Egresaron tres médicos residentes, en el mes de junio, la Dra. Graciela Vallejos, Dr. Ignacio Díaz Pérez, Dra. Ana Laura Mendaña, 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 médico especialista en Oncología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

La formación de la Residencia en Oncología Clínica consiste en:

ESTRUCTURA

- **DIRECTOR** Dr. Reinaldo Chacón
- **SUBDIRECTOR** Dr. José Mordoh
- **COORDINADOR** Dr. Matías Chacón
- **JEFE DE RESIDENTES** Dra. Ana Laura Mendaña
 - **PRIMER AÑO** (3 Residentes becados)

Dra. Constanza Pérez de la Puente, Dr. Pablo Mandó, Dr. Miguel Manglio Rizzo.

- **SEGUNDO AÑO** (3 Residentes becados)
Dra. María Florencia do Pico, Dra. Florencia Tsou, Dr. Sergio Gabriel Rivero.
- **TERCER AÑO** (3 Residentes becados)
Dra. María Belén Cieplinski Pedro, Dr. Federico Losco, Dra. Melisa Fischman.

PROGRAMA ACADÉMICO

Actividades asistenciales

PRIMER AÑO

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

SEGUNDO AÑO

- Hospital de día (*promedio de 40 - 50 pacientes/día*)
- Consultorio asistencial (*pacientes de control*)
- Guardias en internación de 24 hs. (*3 al mes*)

TERCER AÑO

- Consultorio asistencial (*pacientes de primera 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): mama, general de tumores, sarcomas / melanomas y genitourinario / ginecológico.
- Recorrida semanal y evaluación del tema de la semana.
- Clases: se dictaron 122 presentaciones: generalidades y tratamiento sobre cada tipo tumoral, 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.
- Los residentes realizaron un curso de postgrado de Biología Molecular dictado por la Universidad de Rosario, Argentina.
- Participa del comité organizador del Congreso Argentino de médicos en formación en Oncología Clínica realizado el mes de Septiembre de 2014.

Docencia y Prevención

- Aulas Abiertas: actividad de prevención mediante charlas educativas a adolescentes de distintos colegios secundarios, públicos y privados.
- Adelia María, Córdoba: viaje de la Dra. Florencia do Pico para participar del "IX congreso de Lucha contra el Cáncer".
- Primer curso anual: Abordaje Multidisciplinario del Cáncer de Mama Temprano.

- Curso de Oratoria para médicos.

Ver Anexo página 12

FELLOWSHIP EN MASTOLOGÍA

- El Departamento de Mastología, dirigido por los Dres. José Loza y Federico Coló.
- El Fellowship de Mastología se inició en junio del año 2009 con la incorporación del Dr. Martín Darraidou, egresando en el año 2011, posteriormente ingresó la Dra. Verónica Fabiano, quien finalizó su fellowship en Mayo de 2013, incorporándose luego la Dra. Mercedes Maino.
- El Fellowship consiste en el entrenamiento en diagnóstico, tratamiento, seguimiento de pacientes con cáncer de mama y patologías no oncológicas de la mama. Realizan actualizaciones continuas con los cursos brindados por la Sociedad Argentina de Mastología y participando de los diferentes Congresos y Jornadas Nacionales e Internacionales sobre Cáncer de Mama.

Ver Anexo página 12

BIBLIOTECA

La Biblioteca ha diseñado los servicios de información científica respondiendo a la nueva visión que impone el marco de la Sociedad de Información y las Tecnologías de Información y Comunicación.

La interacción con los distintos programas y actividades académicas continúa consolidándose a través de la Diseminación Selectiva de Información proporcionando el material documental actualizado en las diferentes disciplinas del quehacer médico y de investigación del Instituto.

Se realizó una gestión con el Ministerio de Ciencia y Tecnología y la Universidad de Buenos Aires para acceder al caudal documental al que están suscriptos y nos han otorgado ese beneficio.

Esta gestión y el logro obtenido evidencia la importancia del accionar de nuestra Biblioteca en la investigación, docencia, prevención y parte asistencial.

El uso del servicio ha aumentado considerablemente superando las 37.500 consultas, destacándose por el "timing" y el trato personalizado.

La Red de información Oncológica (REDIO) ha cumplido 9 años junto con la edición mensual del Newsletter con contenidos de alta calidad científica. El archivo de los Newsletter desde el año 2005 y los números actualizados se publican en las páginas del Instituto Alexander Fleming y del Instituto Leloir.

En síntesis, la promoción de la biblioteca académica junto con la población jerarquizada de profesionales asociados a nuestro servicio nos ubica en un lugar de relevancia dentro de las Bibliotecas del área de la Salud.

PREVENCIÓN

PROGRAMA DE AULAS ABIERTAS

Una importante convocatoria y creciente participación de las Instituciones educativas tanto públicas como privadas ha avalado durante este año 2014, el programa de Aulas Abiertas: Este Programa consiste en conferencias gratuitas sobre prevención del cáncer y se dicta semanalmente. Más de 2000 alumnos con sus maestros y profesores, han asistido a estas charlas dictadas por los médicos residentes becarios de la Residencia de Oncología Clínica que sostiene FUCA. El Auditorio, alberga en el turno mañana y tarde los días miércoles, cerca de un centenar de alumnos y a sus docentes, quienes se capacitan como líderes de prevención.

CONFERENCIAS A LA COMUNIDAD

- Adelia María, Provincia de Córdoba, Escuela IPEM: "IX congreso de Lucha contra el Cáncer". Conferencia y participación de FUCA a cargo de la Dra. María Florencia do Pico, Residente de segundo año de FUCA.
- Victoriosas del cáncer de mama .Taller- encuentro: testimonios de sobrevivientes. Comunicación virtual permanente a través del Facebook: "FUCA - Victoriosas del cáncer de mama".

CAMPAÑAS EN VÍA PÚBLICA EN BUENOS AIRES

- **"Yo me comprometo a la vida"**: Merchandising de FUCA.
- Mensajes de prevención en forma permanente en medios de comunicación.
- **"Prendete"**: Lazos de Metal Rosa para la concientización en la detección precoz y prevención del Cáncer de mama.

EXTENSIÓN A LA COMUNIDAD

- **FUCA Y NUCHA: VICTORIOSAS DEL CÁNCER DE MAMA 2014**
La donación de Nucha a FUCA, posibilita desde el año 2010 la fidelización de donantes y colaboradores a través de encuentros entre voluntarios y los actores beneficiarios de las becas: médicos e investigadores de FUCA, dónde se expone los avances de la lucha contra el cáncer.
FUCA invitó a las Victoriosas del cáncer de mama a contar su experiencia de vida como oportunidad de crecimiento frente a la adversidad.
- **FUCA - AAOC, ALTO PALERMO: "CUIDATE A TIEMPO" – Agencia Benteveo**
FUCA en alianza con Alto Palermo y la Agencia Benteveo, con el objetivo de difundir la campaña "Cuidateatiempo.org", se decidió intervenir los sanitarios de mujeres del Shopping más visitado por ellas: Alto Palermo. Ya desde el pasillo, pasando por la puerta de entrada, el espejo y en los boxes, la campaña interpela a las damas a pensar hace cuánto no se realizan una mamografía y programar la próxima en el plazo de apenas un minuto.
Las voluntarias de FUCA repartieron pulseritas de concientización del cáncer de mama, invitando a registrarse en la web cuidateatiempo.org
- **FUCA Y MARU BOTANA – Agencia Benteveo**
FUCA y la Agencia Benteveo desarrollaron una aplicación web para que las mujeres se registren y reciban alertas automáticamente programadas para cada una, recordándoles sobre la mamografía y actualizando su rutina de chequeos, ingresando a www.cuidateatiempo.org .
Maru Botana colaboró participando del spot de la campaña para difundirlo viralmente.
- **FUCA – VIDAL RIVAS "CUIDARSE ESTÁ DE MODA" · Hotel Sheraton**
Buenos Aires Alta Moda y Vidal Rivas Producciones a beneficio de FUCA. Desfile en septiembre 2014. Actrices, cantantes, periodistas y modelos colaboran en la concientización de la detección precoz.
- **#MODELO ES LA QUE LUCHA – Agencia Benteveo**
La agencia Benteveo organizó una original acción de comunicación que alcanzó en unas pocas horas más de dos millones de personas en twitter.
La campaña utilizó las cuentas personales de las celebrities para viralizar el mensaje bajo el hashtag #ModeloEsLaQueLucha.
- **FUCA - JONÁS GUTIÉRREZ: Fundación Ñandú y Agencia Benteveo**
En el Predio Ferial de Buenos Aires "La Rural", Jonás Gutiérrez presentó la acción organizada por la Fundación Cáncer – FUCA, en la maratón 42K organizada por la Fundación Ñandú. Jonás llevó en su

remera un mensaje de concientización escrito en tinta invisible que se activó a través de la transpiración de Jonás mientras corría en la maratón. La Agencia Benteveo, participó en la comunicación y elaboró una aplicación móvil, en donde Jonás recibía mientras corría, el aliento de la gente a través de sus auriculares: escuchará todos los tweets del **hashtag #CorroConJonás**

FUCA Y JONÁS GUTIÉRREZ, LEGISLATURA PORTEÑA

La Lic. Korinfeld y el voluntario Ing. Juan Carlos Mármol entregan el reconocimiento a Jonás Gutiérrez por su compromiso con FUCA

- **FUCA - IVANA FARIAS: Ultra maratón 420 km**
Ivana Farías corrió la ultra maratón 420 Km Buenos Aires - Mar del Plata representando a FUCA. El voluntario Juan Carlos Mármol participó en la organización y acompañó al equipo.
- **TOOT S.A.**
Por quinto año consecutivo, TOOT 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 el mes de octubre.
- **Posicionamiento institucional:**
Amijai: Concierto en alianza FUCA con la Universidad Hebrea de Jerusalem en Amijai / **Spot institucional de FUCA** de 3 minutos, se difunde en las pantallas del **sector de admisión del Instituto Alexander Fleming / Ciudad Grafica:** impresión de cuadernos FUCA "31 años" / **Paper Mate,** campaña con bolígrafos rosas / **Pago Mis Cuentas:** nuevo canal para donar a FUCA / **Fundación Noble y Aedros.** "Cansate De Donar": FUCA es miembro de esta campaña por tercer año consecutivo.

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
FUCA apadrina la campaña la escuela IPEM en Adelia María y participó del "X congreso de Lucha contra el Cáncer", con la disertación a la comunidad de la becaria de 2º año, Florencia Do Pico.
- Resistencia, Chaco. Colegio Integral Piacentini. Prof. Griselda Alloco.

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
- FUCA integra el grupo de fundaciones en la campaña "Cansate de donar" organizado por AEDROS y la Fundación Noble (www.cansatededonar.org)
- Redes sociales: FUCA es miembro de:
 - Facebook (www.facebook.com/FUCA83)
 - Twitter (@fundacion_FUCA)
- Banner FUCA en el blog sobre economía del periodista Pancho Di Cristóforo. (www.panchodicri.com)

INVESTIGACIÓN

Durante el año 2014 en el laboratorio CIO-FUCA desarrollamos diversos proyectos de investigación abordando estudios en melanoma cutáneo, cáncer de mama, cáncer de colon y leucemias. A continuación se presentan los avances logrados durante este año.

1. VACUNAS ANTITUMORALES: Ensayos clínicos y estudios preclínicos con vacunas antitumorales para melanoma cutáneo.

a) Ensayo CASVAC-0401: ESTUDIO CLÍNICO DE FASE II-III DE LA VACUNA TERAPÉUTICA CSF-470 PARA MELANOMA CUTÁNEO".

Durante este período hemos continuado con el desarrollo del Estudio Clínico de Fase II/III comenzado en 2009, habiéndose reclutado ya 31 pacientes con melanoma, sobre 108 pacientes. Los resultados de este estudio podrían conducir a la aprobación de la vacuna CSF470 como medicamento. **El objetivo primario de este Ensayo es comparar la eficacia de la vacuna CSF-470 + GM-CSF + BCG respecto del IFN-alfa en lo que hace a sobrevida libre de enfermedad, sobrevida total y calidad de vida.**

Hemos analizado los resultados del seguimiento clínico e inmunomonitoring de los primeros 30 pacientes y elaboramos un Informe como propuesta de Finalización de la Fase II del estudio que hemos presentado a ANMAT en Octubre de 2014. Junto a dicho informe, presentamos una Enmienda al protocolo para continuar con la Fase III del mismo.

Los resultados principales fueron:

- Tras la administración de 176 dosis a 20 pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo, la vacuna CSF-470 + BCG + rhGM-CSF resulta segura, tiene buena tolerancia y solamente se ha reportado un evento adverso serio que correspondió a un caso de gastritis que tuvo internación preventiva y que resolvió en 24 h con mínima intervención farmacológica, sin secuelas, y que se asoció posiblemente a la administración de rhGM-CSF.
- En los pacientes tratados en este estudio con IFN alfa 2b (n=11), se han reportado eventos adversos de grado 2 y 3, que incluyen toxicidad cardíaca, leucopenia, neutropenia y toxicidad hepática que obligaron a la suspensión del mismo.
- La SLED (sobrevida libre de enfermedad a distancia) de los pacientes vacunados con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF resulta significativamente superior ($p=0,031$) a la obtenida con tratamiento con IFN alfa 2b, con una RAR de 42,58%, una RRR de 66,9% y un NNT de 2.
- La SLED y la OS (sobrevida global) en un período de 0-2 años de los pacientes tratados con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF en estudio, es significativamente más elevada al compararla con los datos históricamente reportados tanto en un grupo de pacientes sin tratamiento (sólo observados) como en un grupo tratado con IFN-alfa 2b en altas dosis (HDI) (ECOG-1684).
- La OS en un período de 0-2 años de los pacientes tratados con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF en estudio, es significativamente más elevada al compararla con los datos históricamente reportados tanto en un grupo de pacientes sin tratamiento (sólo observados) como en un grupo tratado con IFN-alfa en el estudio Eggermont.
- La SLE de los pacientes tratados con vacuna en este estudio también fue significativamente mayor al compararla con los pacientes no tratados del estudio de Eggermont. Y aunque al comparar con los pacientes tratados con IFN en el estudio Eggermont no alcanzó significancia estadística, la RRR fue del 50% y e NNT de 5.
- La vacunación con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF está asociada con una calidad de vida significativamente superior al tratamiento con IFN alfa 2b evidenciada por los scores de las encuestas validadas realizadas.
- Se ha evidenciado una respuesta inmune inducida en los pacientes vacunados de tipo celular y humoral. La reacción de DTH resultó asociada al control de la enfermedad (DTH significativamente superior en los pacientes sin progresión de la enfermedad), y se observó un incremento significativo de los linfocitos NK a los 6 meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes vacunados desarrollaron título de anticuerpos anti-células de melanoma, evidenciado a los 6 meses del inicio del tratamiento.

- Estamos actualmente redactando un trabajo de investigación describiendo los resultados particulares de algunos pacientes tratados con la vacuna en el Estudio Clínico
- Se continuó con la recolección de muestras de sueros y leucocitos de sangre periférica, obtenidas antes (pre) a los 6, 12 y 24 meses después de la vacunación (Post 1, 2 y Post 3) para su posterior análisis de inmunomonitorio. Estos resultados se correlacionarán con la respuesta clínica al tratamiento al finalizar el estudio.

b) Desarrollo y optimización de vacunas de células dendríticas:

Desde hace algunos años estamos trabajando en el desarrollo y optimización de una vacuna para melanoma cutáneo basada en el uso de células dendríticas del paciente (CD) capaces de dirigir la respuesta inmune adaptativa por su capacidad de presentación antigénica. Para ello, las CD son cargadas ex vivo con una mezcla de células de melanoma irradiadas (apoptóticas-necróticas, Apo-Nec) generando una vacuna CD/Apo-Nec que es capaz de estimular clones de linfocitos T específicos para Ags de melanoma. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos previamente, en este período hemos obtenido los siguientes avances:

- Evaluamos el efecto de un cocktail de citoquinas (IL-1-beta, IL-6, TNF-alfa y Prostaglandina E2) (CC) para lograr la maduración de las CD, así como de adyuvantes (BCG, Imiquimod, GM-CSF) en diversos aspectos fenotípicos y funcionales de la vacuna CD/Apo-Nec. El uso de CC durante la preparación de la vacuna permitió un eficiente cargado de Ags a la CD así como la inducción de la maduración de las mismas, alcanzando altos niveles de expresión de moléculas co-estimuladoras y presentadoras de antígenos, constituyendo un perfil inmunoestimulador. Este perfil y la capacidad fagocítica no se vieron afectados por la presencia de los adyuvantes.
- La vacuna CD/Apo-Nec disminuyó la expresión del receptor CCR5 e incrementó su migración en respuesta a la quemoquina CCL19 ("homing a ganglio linfático").
- La adición de CC incrementó la expresión del receptor CCR7 mejorando la respuesta de la vacuna a señales para migrar a ganglio linfático improving vaccine response to LN signals, así como la secreción de la metaloproteinasa de matriz extracelular MMP-9, confirmando un fenotipo mótil e invasivo a la vacuna, in vitro.
- Experimentos de "in vivo imaging" realizados en un modelo de ratones atímicos (nude), inyectando en forma s.c. la vacuna CD/Apo-Nec marcada DiR mostraron rápida migración a los ganglios drenantes locales (poplíteo), con acumulación en los mismos hacia las 48 hs.
- La vacuna preparada en presencia de CC alcanzó una mayor proporción de células migrantes ($2.2 \pm 0.7\%$) a los ganglios drenantes, las cuales llegaron a ganglios más distantes (axilares).

Concluimos que el agregado de CC durante la preparación de la vacuna CD/Apo-Nec mejora la performance de la vacuna y que la misma es combinable con el uso de los adyuvantes testeados. La vacuna CD/Apo-Nec + CC + Adyuvantes podría ser evaluada en el futuro en estudios clínicos con pacientes con melanoma.

Hemos elaborado el manuscrito reportando estos resultados y lo hemos enviado a Cancer Immunology Immunotherapy para su publicación. El mismo se encuentra actualmente en revisión (desde Octubre 2014).

c) Estudio de marcadores con potencial pronóstico en melanoma cutáneo

El MC es resistente a las terapias convencionales como quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, el estudio de la biología de este tumor ha permitido identificar la alteración de genes involucrados en la proliferación celular como BRAF. Esto condujo al diseño de terapias dirigidas con inhibidores de BRAF mutado, que permiten lograr remisiones importantes en estadios avanzados, aunque acotadas temporalmente. Por otro lado, el desarrollo de la inmunoterapia, de estrategias terapéuticas que buscan estimular y complementar al sistema inmune del paciente para que genere una respuesta específica. En el laboratorio se ha desarrollado la vacuna CSF-470, que consiste en una mezcla de células de melanoma

cutáneo (MC) irradiadas +BCG+ Molgramostim, sustancias estimuladoras del sistema inmune. Esta estrategia de inmunoterapia como adyuvante terapéutico para MC ha dado resultados iniciales alentadores, prolongando la supervivencia libre de enfermedad de un alto porcentaje de pacientes tratados. Actualmente, la vacuna CSF-470 está en estudio clínico de fase II-III en nuestro país.

Existe actualmente la necesidad de mejorar el diagnóstico inicial y predecir la evolución del paciente con cáncer, incorporando el estudio de la biología e inmunología del melanoma cutáneo. Para contribuir a ello, comenzamos el análisis de un grupo de pacientes con MC en diferentes estadios de la enfermedad y distinta evolución clínica. Por un lado, se analiza la presencia de las mutaciones predominantes en el oncogén BRAF, tanto en biopsias de tejido tumoral como en muestras de sangre (biopsias fluidas), analizando las células tumorales circulantes y el ácido nucleico libre. Además se caracterizan los tumores en cuanto a parámetros histopatológicos y se estudia el infiltrado inmune presente en los tejidos tumorales. En un primer análisis se incluyeron 42 pacientes. La población de pacientes con MC analizada presentó una mayor incidencia en la proporción del oncogén BRAF, con prevalencia de la forma BRAFV600E. También se detectó la mutación BRAFV600K. Se encontró una asociación significativa de la presencia de la mutación BRAFV600K con el índice proliferativo de las metástasis (Ki-67+) y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos. Actualmente se están analizando más casos para ampliar este estudio y se están cuantificando las poblaciones inmunes, determinadas por inmunohistoquímica, en los infiltrados de los tumores primarios y metástasis dérmicas. Estos resultados indican que la población local de pacientes con MC tendría una mayor prevalencia del oncogén BRAF y que este parámetro tendría relación con otros parámetros clínico-patológicos comúnmente evaluados en las biopsias. Esto abre la posibilidad de estudiar el estado mutacional del oncogén BRAF como factor pronóstico, con el fin de mejorar la estadificación del MC en los pacientes. Como parte de ese proyecto se incorporó una Tesis de la Maestría en Biología Molecular Médica y los resultados obtenidos fueron presentados en el Congreso SAIC 2014, en Mar del Plata.

Se realizarán otras correlaciones estadísticas entre los distintos parámetros que permitan para identificar pacientes con mayor riesgo de recaída, incluso poder reconocer aquellos pacientes que puedan presentar mejor respuesta frente al tratamiento con vacunas terapéuticas.

2. ESTUDIOS SOBRE CELULAS MADRE LEUCEMICAS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC).

Durante este año en el marco del proyecto continuamos con el reclutamiento de pacientes y procesamiento de las muestras. A la fecha contamos con las muestras de 26 pacientes; mediante el ensayo funcional in vitro de células iniciadoras de cultivo de largo término (LTC-IC) pudimos detectar células inmaduras en el linaje hematopoyético, bajo condiciones que reproducen algunos de los aspectos presentes en el microambiente de la médula ósea. Pudimos recuperar las colonias extraídas de la metilcelulosa, y las células procesadas para extracción de RNA mediante micrométodo. Nos encontramos con la dificultad de que muchas colonias extraídas, dada la pequeña cantidad de RNA, no resultaron de buena calidad, por lo que no pudieron ser analizadas. Esto redujo el número de colonias a ser analizadas por cada ensayo, disminuyendo la sensibilidad del método y la potencia de detección de colonias positivas de baja frecuencia. En este momento nos encontramos probando métodos alternativos de detección de colonias Ph+ y de amplificación de las colonias individuales. Dado que el proyecto aún no ha concluido, aún nos encontramos reclutando pacientes y realizando ensayos de LTC-IC, aún no hemos tenido la posibilidad de seguir a lo largo del tratamiento pacientes al Dx, exceptuando 2 muestras que se encuentran en este momento en la 3er semana del LTC-IC. A su vez, nos encontramos intentando aumentar la sensibilidad del método para poder detectar células madre leucémicas que se encuentren en muy baja frecuencia y con baja expresión de BCR-ABL.

Para trabajar en este proyecto este año se incorporaron dos becarias CONICET al CIO-FUCA:

- Beca CONICET interna de doctorado tipo I de la Lic. Sofía Baffa Trasci, "Análisis de expresión de miRNAs ligados a la translocación t(9;22)(q34;q11) en células de Leucemia Mieloide Crónica".
- Beca CONICET interna de doctorado tipo I de la Lic. María Sol Ruiz, "Células stem leucémicas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosín quinasa".

3. ESTUDIOS DE INMUNOSUPRESION /INMUNOESTIMULACION EN DIVERSOS MODELOS TUMORALES (cáncer colorrectal/cáncer de mama y melanoma)

Cáncer colorrectal (CCR). En el estudio de la susceptibilidad de células tumorales (CT) al tratamiento con quimioterapia (QT), observamos que la exposición previa de la droga 5-fluorouracilo -5-FU- (en dosis equiparables a las alcanzadas en plasma de pacientes) provoca una mayor susceptibilidad de las CT a la lisis por células Natural Killer (cNK) mientras que no aumentaría la ADCC por lo que, el efecto de la droga y la adición de anticuerpo Cetuximab, en este caso, no sería sinérgico. El 5-FU no sólo estaría disminuyendo la viabilidad de las CT incrementando niveles de apoptosis sino que, mediante alteraciones en la expresión de moléculas de superficie podría estar teniendo un efecto inmunogénico. Una de dichas moléculas cuya expresión hallamos aumentada es el CD155, ligando del receptor activador de cNK DNAM-1 lo que podría explicar parcialmente el aumento de la susceptibilidad a la lisis.

A partir de muestras de pacientes, en primer lugar observamos que las cNK presentarían menor capacidad lítica y de realizar ADCC con respecto a donantes sanos, utilizando como target la línea de CCR DLD-1. Dicha inhibición fue parcialmente reversible por la adición de citoquinas como IL-2 o IL-15. Estos niveles de funcionalidad podrían estar vinculados a ciertas variables clínicas como estadificación del tumor al momento de la cirugía o tratamiento de neoadyuvancia es decir, dosis de radioterapia o quimioterapia previa a la cirugía.

Cáncer de mama: Inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo

Rol inmunosupresor del receptor inhibitorio CD85j

Durante este año principalmente logramos caracterizar el fenotipo y la funcionalidad de las células NK en pacientes con CM, para validar la importancia de la ADCC mediada por Cetuximab en el contexto de enfermedad maligna. En el estudio de células NK de sangre periférica de pacientes con CM hemos detectado alteraciones fenotípicas y funcionales. Si bien las pacientes de CM estudiadas fueron capaces de realizar ADCC gatillada por Cetuximab contra líneas de CMTN, se vio un deterioro de la función en estadios avanzados de la enfermedad. En particular, la sobre-expresión del receptor inhibitorio CD85j, encontrada en pacientes cuyos tumores expresaron su ligando HLA-I, se asoció con una menor reactividad contra células de CMTN HLA-I positivas (+). Asimismo, el bloqueo de este receptor mejoró la actividad de células NK contra células blanco HLA-I+. Esta mejora funcional no se produjo con las células de la línea K562, debido a que al ser HLA-I- negativa el CD85j no estaría jugando rol alguno en el reconocimiento de las mismas. De modo que, si las células tumorales desarrollan estrategias para superar la destrucción por la inmunidad innata, aún podríamos elaborar contra-estrategias para restaurar las funciones de éstas. Esto podría alcanzarse a través de la mejora directa de las funciones inmunes antitumorales, como hemos propuesto con el uso de IL-2 o IL-15, o a través de la abolición de las estrategias utilizadas por el tumor para escapar al reconocimiento células NK, como hemos propuesto por el bloqueo de CD85j. Sin embargo, teniendo en cuenta la variabilidad genómica y características tumorígenicas asociadas observados en CM, la mejor estrategia podría apoyarse en enfoques combinatorios para atacar con éxito esta enfermedad compleja.

Los resultados de este trabajo forman parte de un manuscrito enviado al European Journal of Immunology: - Mechanism of immune tolerance in breast cancer patients mediated by CD85j/ILT2 NK cell inhibitory receptor overexpression Roberti, MP¹; Juliá EP¹, Rocca YS²; Amat M³; Bravo Al⁴; Loza, J³;

Coló F₃; Loza CM₃; Fabiano V₃; Maino M₃; Podhorzer A₅; Fainboim L₅; Barrio MM₁; Mordoh J_{1,2,3}, Levy EM₁.

4. DESARROLLO DE UNA METODOLOGIA DE PRESERVACION DE CELULAS EUCARIOTICAS POR LIOFILIZACION APLICADA A LA VACUNA ANTITUMORAL CSF₄₇₀

La vacuna terapéutica para melanoma humano, CSF₄₇₀, fue diseñada y caracterizada en nuestro laboratorio, y su principio activo consiste en una mezcla de líneas celulares de melanoma humano irradiadas. Estamos trabajando en la elaboración de una formulación de la vacuna que no requiera el uso de DMSO como crioprotector y que eventualmente pueda ser liofilizada. El objetivo específico de esta parte del proyecto es diseñar una formulación y protocolo nuevo para congelar las células tumorales viables e irradiadas (vacuna CSF₄₇₀), reemplazando al DMSO por otros criopreservantes, como la trehalosa y la albúmina sérica humana, manteniendo sus propiedades biológicas y establecer un protocolo de liofilización de las mismas.

-Elaborando las dosis de vacuna CSF₄₇₀ congeladas en un medio de congelación libre de DMSO y en presencia de tehalosa, estamos ensayando la liofilización de la vacuna considerando diversas variables (concentración de células irradiadas, agregado de otros crioprotectores, parámetros físico-químicos del proceso, grado de humedad remanente del producto final, entre otros) en el proceso de liofilización.

-para los productos congelados y liofilizados analizamos las propiedades biológicas de manera comparativa con la vacuna congelada con DMSO y conservada en N₂liq (integridad de membrana plasmática, caracterización antigénica y patrón de apoptosis/necrosis de las células irradiadas). Además se realizan ensayos de tipo funcional, evaluando la interacción de CSF₄₇₀-liof con CD en experimentos de presentación cruzada de antígenos de la vacuna a clones de linfocitos T CD8 específicos, así como la inducción de linfocitos naive a partir de células mononucleares de sangre periférica, en forma comparativa a la vacuna CSF₄₇₀.

Paralelamente estamos intentando la liofilización celular para la preservación de otras células eucariotes nucleadas viables humanas, tales como líneas celulares, leucocitos de sangre periférica, CD, células stem.

En esta parte del proyecto nos estamos encontrando con algunas dificultades para alcanzar un producto satisfactorio tras la liofilización. Es un proceso lento y empírico de prueba y error que supone el manejo de muchas variables a la vez. Los resultados obtenidos hasta ahora nos permiten alcanzar la conservación de la morfología celular y parte del contenido antigénico de la vacuna y células liofilizadas, pero con pérdida de la integridad de la membrana plasmática (evidenciada por la tinción con azul tripán). Estamos trabajando actualmente en la incorporación de otros excipientes que permitan la estabilización de las membranas durante la deshidatación, como el PVP (Povidona) y variando los parámetros físicos del proceso (temperatura, presión de vacío y volumen de la muestra).

Ver Anexo página 13

BRINDIS DE FIN DE AÑO

FUCA rinde cuentas anualmente a sus benefactores en un Brindis, con la participación de investigadores, residentes de oncología clínica, ex-residentes, profesores y alumnos (Aulas Abiertas), y la presencia de voluntarios, colaboradores y donantes, médicos, enfermeras, administrativos y autoridades del Instituto Alexander Fleming.

Agradezco por este medio, a todos los que durante el ejercicio 2014, colaboraron con nuestro desarrollo.

Dr. Reinaldo Daniel Chacón
PRESIDENTE
Fundación Cáncer - FUCA

R: SK

ANEXO

RESIDENCIA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

Trabajos científicos presentados por los residentes:

- **Bevacizumab en cáncer de ovario: experiencia institucional. Autores: Pablo Mandó*, Ana Laura Mendaña¹, Gonzalo Giornelli¹, Victoria Constanzo¹, Matias Chacón¹, Reinaldo Chacón¹.**
- **Carcinoma de células renales temprano. ¿es en su evolución a enfermedad metastásica una enfermedad con un curso diferente al de los estadios 2 y 3? Autores: Gomez Luengo, M(*); Cieplinski, B(*); Mendaña, A(**); Pflüger Y(**); Falco A(**); Chacon M(**); Chacón R(**).**
- **Evaluación de riesgo de cáncer de mama familiar y hereditario en la práctica clínica Autores: do Pico, María Florencia*; Bruno, Luisina¹; Fischman, Melisa¹; Mendaña, Ana Laura¹; Chacón, Matías¹; Chacón, Reinaldo¹**
- **Quimioterapia de altas dosis y trasplante de médula ósea en tumores germinales: experiencia institucional Autores: Sergio Rivero*, Tomás Souléz, Mendaña Ana Laura¹, María Cecilia Foncuberta², Fernando Petracci¹, Matías Chacón¹, Reinaldo Chacón¹.**
- **Oncotype DX® en cáncer de mama: experiencia institucional Autores: Constanza Perez de la Puente¹, Federico Losco¹, Ana Laura Mendaña², Jorge Nadal², Mora Amat³, Fernando Petracci², Matías Chacón², Reinaldo Chacón²**
- **Segundos tumores primarios en pacientes con carcinoma renal Autores: Tsou, Florencia*; Mendaña, Ana Laura*; Pflugger, Yanina¹; Chacón, Matías¹; Chacón, Reinaldo¹.**

MASTOLOGÍA

Durante el año 2014 la Fellow de Mastología, la Dra. Mercedes Maino ha realizado las siguientes actividades:

Cursos:

- 2013-2014 III Curso Bienal Teórico- Práctico de Acreditación en Mastología. SAMAS
- 2014: Curso de Buenas Prácticas Clínicas (Investigator Training Program)

Cursos y Jornadas:

- 2014: 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS)
- 2014: VII Foro de Expertos en Mastología
- 2014: XIII Jornadas Nacionales de Mastología
- 2014: XXXII Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología- SOGIBA

Trabajos Científicos:

- 2014: SABCS: Isolated loco-regional recurrence in the breast: Second conservative approach and systemic treatment.
- 2014: XIII Jornadas Nacionales de Mastología: Carcinoma de mama bilateral: características clínico-patológicas y pronóstico. Experiencia en el Instituto Oncológico Alexander Fleming.
- 2014: XXXII Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología- SOGIBA: Angiosarcoma de la mama: presentación de un caso clínico. Instituto Alexander Fleming.

INVESTIGACIÓN

Presentaciones a Congresos 2014:

- IMMUNOMONITORING IN A PHASE II/III TRIAL OF THERAPEUTIC VACCINATION WITH CSF-470 PLUS BCG PLUS GM-CSF VERSUS IFN ALFA IN PATIENTS WITH CUTANEOUS MELANOMA
Pampena MB, Levy EM, Blanco MP, Barrio MM, Mordoh J.
- Immunization of cutaneous melanoma patients with the allogeneic cell vaccine CSF-470 enhances immune infiltration of metastatic lesions and would favor subsequent response to Vemurafenib
Ambos trabajos aceptados para su presentación en "Tumor Immunology and Immunotherapy: A New Chapter", AACR. Diciembre 1-4, 2014, Orlando, FL, USA.
- ESTUDIO DEL STATUS MUTACIONAL DEL ONCOGEN BRAF EN PACIENTES CON MELANOMA CUTÁNEO EN DIFERENTES ESTADIOS Y SU RELACIÓN CON VARIABLES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.
Yepez Crow M. ; Barrio M. ; Aris M.; Mordoh J.
Presentado en la Reunión Anual Conjunta SAIC-SAI, Mar del Plata del 19 al 22 de Noviembre de 2014.
- Congreso Stand Alone Mendoza (Mendoza) Oral Presentation 1: Molecular monitoring in CML: the right way to evaluate response to therapy. Presentation 2: Biology of the leukemic stem cell in CML & approaches to exhaust Oral the leukemic clone. Dr. Michele Bianchini
- Latin America CML Preceptorship Meeting. Medizinische Fakultät Mannheim (University of Heidelberg), Germany. Dr. Michele Bianchini
- A novel resistance mechanism to PLX4032 in the human melanoma cell line MEL-XY3 involves acquisition of stem cell-like characteristics ". Florencia Madorsky Rowdo, Antonela Barón and José Mordoh.
AACR Annual Meeting 2014. Fecha: 5-9 de Abril de 2014. San Diego Convention Center, San Diego, California.

Publicaciones:

- **Cytokine-enhanced maturation and migration to the lymph nodes of a dying melanoma cell loaded dendritic cell vaccine.** Pizzurro, GA; Tapia, IJ; Sganga, L; Podhajcer, OL; Mordoh, J; Barrio, MM. Cancer immunology Immunotherapy 2014. En revisión.
- **Afferent arm of the immune response to Multiantigenic allogeneic therapeutic vaccine in cutaneous melanoma patients: reactivity and immune profiling of the inoculation site.** Mariana Aris, Alicia Inés Bravo, María Marcela Barrio, José Mordoh. Enviado a publicación Frontiers in Immunology, 2014.

- **Combining immunotherapy with oncogene- targeted therapy: a new road for melanoma treatment.** Mariana Aris, María Marcela Barrio. Enviado a publicación *Frontiers in Immunology*, 2014.
- **Dendritic cell-based vaccine efficacy: aiming for hot spots.** Pizzurro GA, Barrio MM. Enviado a publicación *Frontiers in Immunology*, 2014.
- **Overexpression of CD8 β in TNBC patients inhibits Cetuximab-mediated NK-cell ADCC but can be restored with CD8 β functional blockade.** Roberti, MP; Juliá EP, Rocca YS, Amat M; Bravo AI; Loza, J; Coló F; Loza CM; Fabiano V; Maino M; Barrio MM; Mordoh J, Levy EM. Enviado a publicación a *Eur. J. Immunol.*, 2014.
- **Chemokine receptor specific antibodies in cancer immunotherapy: achievements and challenges.** Maria Vela, Mariana Aris, Mercedes Llorente, Jose A. Garcia-Sanz, and Leonor Kremer. Enviado a publicación *Frontiers in Immunology*, 2014.
- **Natural Killer cells are helper cells in Dendritic cell cancer vaccines.** María Betina Pampena and Estrella Mariel Levy. Enviado a publicación *Frontiers in Immunology*, 2014.

Tesis de Doctorado:

La Bioq. Paula Roberti defendió su Tesis de Doctorado en abril de 2014 (FFyB, UBA).

Título de la Tesis: Estudio fenotípico y funcional de células Natural Killer en pacientes con cáncer de mama.

Perspectivas de tratamientos de inmunoterapia para el cáncer de mama triple negativo

Calificación obtenida: Sobresaliente.

El Bioq. Juan Martín Arriaga defendió su tesis Doctoral en Marzo de 2014 (FFyB, UBA).

Título de la Tesis: SOBRE LA FUNCIÓN Y RELEVANCIA FISIOPATOLÓGICA DE LAS METALOTIONEÍNAS EN CÁNCER COLORRECTAL HUMANO.

Calificación obtenida: Sobresaliente.

Tesinas:

La estudiante María Florencia Chervo defendió su tesina de grado en Abril de 2014, en la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones. Obtuvo el título de licenciada en Genética.

Título de la tesina: "Caracterización biológica, genética y antigénica de líneas celulares de melanoma cutáneo humano"

Calificación Obtenida: Sobresaliente.

La Lic. Michelle Yopez Crow (Ecuador) está realizando su tesina de Maestría en Biología Molecular Médica (UBA), analizando mutaciones de BRAF en muestras tumorales de pacientes con melanoma cutáneo y su relación con parámetros histopatológicos y clínicos (desde 4/14). Ha concluido la parte experimental y la tesina será presentada en 2015.

Becas obtenidas y Promoción a Carrera Investigador Científico

Dra. Mariana Aris –Beca Post Doctoral (CONICET), desde abril 2014.

Lic. María Sol Ruiz- Beca Doctoral (CONICET), desde Abril 2014.

Lic. Sofía Baffa Trasci- Beca Doctoral (CONICET), desde Abril 2014.

Lic. Estefanía Juliá – Beca Doctorado (ANPCyT), desde diciembre de 2013.

Lic. Ivana J. Tapia, Beca Doctoral (tipo II) (CONICET), desde Abril 2014.

Dra. Estrella M. Levy promovida a Investigadora Adjunta (CONICET) en Enero de 2014.

Participación en Cursos:

- Workshop de Medicina Personalizada, organizado por la Plataforma Bioinformática Argentina, el Centre for Genomic Regulation (CRG, Barcelona) y el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación productiva de la Presidencia de la Nación. Lic. Maria Sol Ruiz y Dra. Mariana Aris
- Participación en el curso práctico: "Non-coding RNAs: From discovery to function" organizado por EMBO, en la Universidad Nacional de Irlanda, Galway. Con una duración de 70 hs. 7 al 13 de Julio de 2014. Lic. Sofia Baffa-Trasci.
- Participación en el Curso teórico-práctico "Introducción al análisis de datos genéticos con R" FCEyN, UBA, Buenos Aires, Argentina, Duración 40 hs teóricas, 20 hs prácticas con evaluación. Octubre de 2014. Lic Sofia Baffa-Trasci.

Subsidios obtenidos para el período:

2012-2014: PICT 2010-0370: Subsidio otorgado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT). Título del Proyecto: "Desarrollo de una metodología de preservación de células eucariotes por liofilización aplicada a la vacuna antitumoral CSF470". Investigador Responsable: Dra. María Marcela Barrio. Institución Beneficiaria: Fundación Cáncer FUCA.

2013-2014: Fundación Florencio Fiorini – Ganador del Subsidio Florencio Fiorini para Investigación en Ciencias Biomédicas con el proyecto titulado: "Evaluación de la carga de células madre leucémicas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosín quinasa. Correlación con parámetros clínicos."

2013-2015: PICT-1883 Temas Abiertos - Equipo de Trabajo: Subsidio otorgado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Título del Proyecto: Terapia blanco específica en Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN): Optimización de las funciones inmunes de células Natural Killer (NK) para el uso de terapia basada en Anticuerpos Monoclonales (AcMs) anti EGFR. Invest responsable: J Mordoh. Int del grupo responsable Dra EM Levy. Institución Beneficiaria: Fundación Cáncer FUCA.

2014-2015 Se obtuvo el subsidio "Asistencia Financiera a Proyectos de Investigación Clínica de Origen Nacional de Investigación en Cáncer II", Instituto Nacional del Cáncer: Proyecto Nro 4: "Ensayo Clínico Fase II/III de la vacuna anti-melanoma CSF-470. Resultados terapéuticos y estudios derivados" (Ministerio de Salud de la Nación) para financiar parte del Ensayo Clínico de Fase II/III, por 2 años. Director del Proyecto: Dr. José Mordoh. Codirectora: Dra. María Marcela Barrio