

A-CANCER DE CABEZA Y CUELLO. INVESTIGACIÓN BÁSICA

1-TÍTULO. “DESCIFRANDO LA INTERACCIÓN ENTRE UN PÉPTIDO SINTÉTICO DERIVADO DE SPINK7 Y HER2/NEU DURANTE LA PROGRESIÓN DEL CARCINOMA ORAL DE CÉLULAS ESCAMOSAS: HACIA NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS”

Bruna FA*. (PhD) 1,2 ; Ferrando M. (PhD) 1 ; Zyla L. (PhD) 1 ; Muñoz JM. (PhD) 1 ; Germanó MJ. (PhD) 1 ; Sanhueza MA. (PhD) 1 ; Montes H. (MD) 3 ; Parra J. (DMD) 2,4 ; Ponce F. (DMD) 5 ; Asciutto E. (PhD) 6 ; Scodeller P. (PhD) 7 ; Guerrero M (PhD) 1 .

1 Laboratorio de Hormonas y Biología del Cáncer, IMBECU CCT-Mendoza, CONICET UNCuyo. Adrián Ruiz Leal s/n, Mendoza Capital CP5500.

2 Centro de Investigaciones Odontológicas, Facultad de Odontología, UNCuyo. Centro Universitario, Parque San Martín, Mendoza Capital CP5500.

3 Clínica Montes, Ituzaingó 1446, Mendoza Capital CP5500.

4 Hospital Lencinas, Talcahuano 2194, Godoy Cruz, Mendoza CP5501.

5 Centro Odontológico Cayetano Torcivia, Rivadavia 686 Este, San Juan CPJ5400

6 Universidad Nacional de San Martín, Av. Gral. Paz 1499, San Martín, Provincia de Buenos Aires, CP 1650.

7 Spanish National Research Council, Calle Serrano 117, 28006 Madrid, España.

Introducción. El carcinoma de células escamosas oral (COCE) ocupa el 6to lugar a nivel mundial, 80% de los casos son VPH (-) y de mal pronóstico. Los tratamientos incluyen cirugía, quimio y radioterapia, con 50% de recidivas. La tasa de mortalidad ha ido en aumento y la supervivencia no supera el 12%. Dado que el epitelio oral puede desarrollar lesiones potencialmente malignas (LOPM), es interesante evaluar a SPINK7 y HER2/neu. Los receptores EGFR son proteínas transmembrana tirosina quinasa, cuyo ligando es EGF. La sobreexpresión de HER2/neu se asocia a oncogénesis. SPINK7 comparte 50% de homología con EGF, sin embargo, su rol en el COCE no está claro.

Objetivo. Evaluar SPINK7 y HER2/neu en biopsias de LOPM y COCE y el potencial terapéutico de SPINPEP mediante su interacción con HER2/neu, a fin de identificar nuevos biomarcadores moleculares y potenciales dianas terapéuticas.

Población: pacientes con LPMO o COCE y una cohorte del TCGA.

Materiales y métodos: biopsias fijadas para H&E o IFI para SPINK7 y HER2/neu. Analizamos la expresión génica de SPINK7 y HER2/neu por RT-qPCR, con β -Actina y RNA 18S como control y por single cell RNAseq una cohorte del TCGA.

Se diseñó un péptido sintético SPINPEP marcado con FAM, y se evaluó interacción con HER2/neu in vitro vs quimioterápicos.

Las células CAL27 y SSC25 se cultivaron en DMEM + 10% de suero fetal bovino. Se evaluó proliferación 3×10^3 células/pocillo se trataron con: Cisplatino; FAM-SPINPEP; Trastuzumab (Tz); FAM-SPINPEP +Tz, o medio 24h, se agrego MTT y se midió absorbancia a 570 nm; migración: se realizó una herida en células en monocapa, se trataron y fotografiaron a 0, 12 y 24 h con microscopio invertido; iii) expresión proteica: las células tratadas se lisaron con buffer Ripa y las proteínas se cuantificaron por Bradford, se separaron en gel al 13% y se transfirieron a membrana de PVDF para incubación con anticuerpos primarios para SPINK7, HER2/neu y β -actina como control y se cuantificaron con Image J.

Resultados y Conclusiones: Los pacientes con COCE en estadio avanzado tenían baja expresión de SPINK7 y Her2/neu y mal pronóstico. SPINPEP mostro efecto antiproliferativo y antitumoral diferencial entre las líneas celulares tumorales orales sensibles y resistentes al cisplatino (Cis), sugiriendo que SPINPEP actúa mediante mecanismos distintos o complementarios a Cis, lo que representa una posible alternativa terapéutica frente a resistencia parcial o pacientes refractarios a la quimioterapia estándar.

B-CANCER DE MAMA

2-TITULO: IMIDACLOPRID: UN FACTOR AMBIENTAL QUE INDUCE QUIMIORRESISTENCIA Y PROGRESIÓN EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Santos C. *(1, 2), Buján S. (1), Pontillo C. (1), Kolesnik M. (1), Chiappini F. (1), Español A. (3), Randi A. (1), Miret N. V. (1, 4)

(1) CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Buenos Aires, Argentina. Correo electrónico: nmiret@fmed.uba.ar

(2) Hospital de Oncología Maria Curie, Buenos Aires, Argentina.

(3) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO), Buenos Aires, Argentina.

(4) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Fisicomatemática, Cátedra de Física, Buenos Aires, Argentina.

*Autora relatora y responsable de correspondencia: Chiara Santos. Paraguay 2155, 5.o piso, C.P. 1121, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: 4932-8145. Celular: 11 6268-5172. Correo electrónico: santoschiaraa@gmail.com.

La exposición a disruptores endocrinos (DE) constituye un factor de riesgo potencial para el cáncer de mama, pudiendo generar quimioresistencia. El imidacloprid (IMI) es un insecticida neonicotinoide ampliamente utilizado, capaz de modular la señalización estrogénica y la actividad del receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) en células mamarias, y este último es capaz de inducir la expresión de ARN no codificantes que pueden estar involucrados en la progresión tumoral. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la exposición al IMI sobre la progresión tumoral mamaria y procesos relacionados a la quimioresistencia en un modelo celular de cáncer de mama triple negativo (CMTN), y determinar su mecanismo de acción. Las células MDA-MB-231 se trataron con IMI (0,01-10 μ M) o vehículo por tiempos cortos (24 h) o prolongados (10 días), encontrando un aumento en la proliferación a ambos tiempos con las dosis de 0,01 y 0,1 μ M (ensayo clonogénico y tiempo de duplicación). Además, se registró un incremento en la migración (cicatrización de la herida), invasión (ensayo en cámara de inserto con Matrigel) y actividad de metaloproteasas 2 y 9 (zimografía en gel) luego de 24 h con IMI 0,01 μ M. Asimismo, IMI 0,1 μ M aumentó la actividad de transportadores de fármacos (canales ABC) luego de 10 días (eflujo de Hoechst). Se evaluó el efecto del IMI (0,01 y 0,1 μ M, 10 días) sobre la respuesta a la quimioterapia con paclitaxel (Px, 1×10^{-13} M- 1×10^{-4} M, 48 h) evidenciando que aumenta la concentración efectiva 50, lo que indica menorsensibilidad al fármaco (MTT). En el análisis de las vías implicadas, se constató un aumento en la expresión de GPER y la activación de ERK (Western Blot) así como del microARN miR-21 y el ARN no codificante largo HOTAIR (RT-qPCR), ambos implicados en la progresión

tumoral. Finalmente, el incremento en la proliferación, migración y la activación de ERK se previno en presencia del inhibidor de GPER (G15) y de ERK (PD98059), revelando su rol en los efectos del IMI. De manera similar, el aumento en la actividad de los canales ABC fue dependiente de GPER. En conclusión, las dosis ambientalmente relevantes de IMI activan la vía de GPER/ERK, lo que promueve la progresión tumoral y la quimioresistencia en un modelo de CMTN. Estos hallazgos posicionan a GPER como un biomarcador potencial de relevancia clínica para evaluar la respuesta a terapias en pacientes con exposición a DE, abriendo nuevas perspectivas en la oncología de precisión.

3. TITULO: INTERACCIÓN NUCLEAR FAK-STAT3 EN CÁNCER DE MAMA: UN NUEVO MECANISMO DE RESISTENCIA TERAPÉUTICA

Vinante BM, Barraza GA, Mondaca JM, Sánchez AM, Flamini MI*

* Lab Biología Tumoral (IMBECU-CCT-CONICET). Av. Adrian Ruiz Leal s/n, Parque Gral. San Martin. CP5500, CC855. Mendoza, Argentina. Tel: +54-261-5244152. E-mail: flaminimarina@gmail.com
Lugar de trabajo: Laboratorio de Biología Tumoral y Laboratorio de Transducción de Señales y Movimiento Celular, Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

Introducción

La quinasa de adhesión focal (FAK) es crucial en la progresión del cáncer de mama (CM); su sobreexpresión e hiperfosforilación se asocian a crecimiento tumoral, invasión, metástasis y resistencia terapéutica. Además de su función citoplasmática en la señalización de integrinas y factores de crecimiento, señales de estrés o la inhibición farmacológica pueden inducir su translocación nuclear, eludiendo así a los inhibidores. Su función nuclear mejor caracterizada es la interacción con p53, modulando su degradación.

Objetivos

Identificar y modelar la interacción entre FAK y factores de transcripción (FT) nucleares para elucidar su rol en la progresión tumoral y la supervivencia.

Materiales y métodos:

Se realizaron estudios de docking y dinámica molecular (DM) explorando interactores de FAK nuclear (FAKn), evaluando primero el acoplamiento con los inhibidores defactinib y PF-562271, inductores conocidos de translocación nuclear. Seguido se realizó un cribado proteína-proteína con 45 proteínas nucleares implicadas en tumorigénesis y resistencia terapéutica, usando como referencia el complejo FAK-p53 (-34,781 kcal/mol). Se realizaron inmunofluorescencias (IF) en líneas de CM (T-47D y MDA-MB-231) para visualizar la translocación de FAK bajo distintas terapias oncológicas y su colocalización con el FT identificado. Se analizó la expresión génica de FAK y del FT candidato en tejido normal, tumoral y metastásico de pacientes con CM, evaluando su impacto en la supervivencia.

Resultados

Defactinib y PF-562271 mostraron afinidades de -8,20 y -10,78 kcal/mol respectivamente, validadas por DM mediante estabilización por enlaces de hidrógeno. El cribado identificó siete candidatos que interactúan con FAKn (β -catenina, CHIP, ETS1, MYC, NOTCH, KHDR1 y STAT3); STAT3 presentó el perfil más favorable frente a FAK- p53. Seguidamente, la IF demostró la

traslocación nuclear de FAK mediada por: FAKi, doxorubicina (DOX), cisplatino y ácido retinoico, y DOX indujo la colocalización nuclear FAK-STAT3. Por último, el gen PTK2 (FAK) se halló sobreexpresado en la mayoría de tumores, asociándose a peor pronóstico y menor supervivencia global.

Conclusiones

La interacción nuclear FAK-STAT3 sugiere la formación de un complejo funcional implicado en respuestas adaptativas de células tumorales frente a terapias oncológicas, que regularía la transcripción de genes target de STAT3 involucrados en supervivencia, anti-apoptosis y proliferación incontrolada.

4. TITULO: INHIBICIÓN DEL EJE SET/CIP2A EN CÁNCER DE MAMA: REACTIVACIÓN DE PP2A COMO POTENCIAL ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Barraza GA, Mondaca JM, Vinante BM, Flamini MI, Sánchez AM*

Laboratorio de Transducción de Señales y Movimiento Celular. Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU). UNCuyo-CONICET. Adrián Ruiz Leal s/n. Mendoza (5500).
Cel: 0261-5244192.

*amsanchez@mendoza-conicet.gob.ar

Introducción: La proteína supresora de tumores fosfatasa 2A (PP2A) desempeña un papel crucial en la regulación de la señalización oncogénica. Su inactivación, específicamente a través de la fosforilación inhibitoria en Tyr307 por las moléculas reguladoras endógenas SET y CIP2A, contribuye a la progresión del cáncer de mama (CM). La modulación de estas interacciones reguladoras representa una estrategia farmacológica prometedora para restaurar la función de PP2A.

Objetivo: Analizar los mecanismos reguladores de SET/CIP2A sobre PP2A y explorar cómo la reactivación farmacológica de PP2A mediante FTY-720 y erlotinib suprime el desarrollo y la progresión del CM.

Metodología: Se empleó una estrategia de validación biológica computacional y experimental. Se realizaron simulaciones de acoplamiento y dinámica molecular, análisis de interacción proteína-proteína y de expresión génica, complementados con estudios in vitro en células de cáncer de mama triple negativo (TNBC) e in vivo en un modelo murino.

Resultados: Las simulaciones de acoplamiento molecular y dinámica mostraron que FTY-720 forma redes estables de enlaces de hidrógeno con SET, interrumpiendo sustancialmente su unión a PP2A en Tyr307. En paralelo, erlotinib interactúa con CIP2A predominantemente mediante interacciones hidrofóbicas y π más débiles. Los análisis de interacción proteína-proteína indicaron una reducción en la unión de SET/CIP2A a PP2A tras el tratamiento con FTY-720/erlotinib, apoyando un mecanismo estructural de reactivación de PP2A. Los análisis de expresión génica revelaron una regulación positiva de PP2A/SET/CIP2A y marcadores del citoesqueleto en tejidos tumorales y metastásicos. En células TNBC, FTY-720 y erlotinib disminuyeron significativamente la fosforilación inhibitoria de PP2A en Tyr307, reactivando su función. Asimismo, redujeron la expresión de c-Myc y la activación de las quinasas Src, FAK, paxilina, PAK1 y ERK, disminuyendo la señalización proliferativa y migratoria. En el modelo in vivo, ambos tratamientos inhibieron el crecimiento tumoral y mejoraron la supervivencia de los animales.

Conclusión: Nuestros hallazgos identifican al eje regulador SET/CIP2A–PP2A como un blanco farmacológico promisorio y proporcionan un marco mecanístico para el desarrollo racional de activadores de PP2A de nueva generación. La inhibición de este eje emerge como una estrategia terapéutica con potencial para contrarrestar la progresión del CM.

5. TITULO: IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA CON TAMOXIFENO Y ANASTROZOL EN EL MICOBIOMA BUCAL

Brusca MI, Juarez J, Garzon ML, Jewtuchowicz V.

Universidad Abierta Interamericana Facultad de Odontología, Argentina.
virginiamarta.jewtuchowicz@uai.edu.ar Tel: 1151120454

Introducción. Las especies de *Candida* spp. constituyen menos del 1% del Micobioma bucal. El cáncer de mama (CM) es el tumor más común y una de las principales causas de muerte mundial.

Las Intervenciones terapéuticas pueden provocar alteraciones del sistema inmunitario, lo que hace a estas pacientes susceptibles a candidiasis oportunistas. El Tamoxifeno y el anastrozol son drogas con efecto antiestrógeno, y se administra a pacientes con cáncer de mama sensibles a hormonoterapia, además ha demostrado tener efecto antifúngico en estudios in vitro (Muthular

M. et al. 2019). El tamoxifeno se describe como un inhibidor de la calmodulina. De esta forma, las levaduras tratadas con tamoxifeno mostraron lisis celular y una alteración del desarrollo fúngico. Sin embargo, no se ha aportado evidencia científica sobre su correlato in vivo en la cavidad bucal.

Objetivo. Nos propusimos conocer la prevalencia de *Candida* spp en pacientes con CM bajo tratamiento con tamoxifeno o anastrozol. Población. Se realizó un estudio observacional de cohortes, 244 mujeres de 31 a 76 años (Media 54,5 $\pm$ 9,5), 110 tratadas con Tamoxifeno, 25 anastrozol y 109 sin tratamiento.

Materiales y métodos. Luego de firmar un consentimiento informado, se investigó *Candida* por cultivo de hisopado de paladar, mucosa yugal y lengua. Estas muestras fueron tomadas al inicio del tratamiento, a los 6 meses, 12 meses y 24 meses después y se analizó el tiempo a la negativización de *Candida* spp. mediante Kaplan Meier, estableciendo significativos aquellos resultados con $P < 0,05$. Se calcularon %, Intervalos de Confianza con un nivel de confianza del 95% IC95% con Epi Info.

Resultados. Las pacientes con enfermedad activa presentaron mayor prevalencia de *Candida* (96% IC95%:0.796-0.999), que el grupo control (32.1%

IC95%:0.237-0.418), al momento T0 ($p \leq 0.005$). *C. albicans* fue la especie más prevalente (N=56, 50.9%), tanto con presentación única (N=34, 30.9%) o combinada (N=22, 20%). Se hallaron otras especies emergentes y algunas con baja sensibilidad a antifúngicos como *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *Rhodotorula* especialmente al inicio del tratamiento.

Conclusiones. Los antiestrógenos provocaron la disminución de portación de especies de *Candida* a lo largo del tiempo, por lo que podría disminuir el riesgo de padecer infecciones oportunistas por estos hongos.

Palabras clave: *Candida*, cáncer de mama, anastrozol, tamoxifeno.

6. TITULO: LA EXPOSICIÓN AL PESTICIDA IMIDACLOPRID INDUCE PROGRESIÓN TUMORAL EN UN MODELO DE CÁNCER DE MAMA HER2(+) EN RATÓN

Buján S 1 ; Miret N 1 ; Torres D 2 ; Pontillo C 1 ; Chiappini F 1 ; Santos C 1 ; Nicola Candia A 3 ; Leguizamón

A 1 ; Martín Mena S 4 ; Bressan M 4 ; Scicolone G 4 ; Candolfi M 3 ; Randi A 1 (andybiol@yahoo.com.ar)

1-CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Paraguay 2155, 5to piso, CP1121, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2-Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Departamento de Química Medicinal, Junín 956, CP1113, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3-CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Inmunoterapia Antitumoral, Paraguay 2155, 10mo piso, CP1121, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4-CONICET- Universidad de Buenos Aires, Instituto de Biología Celular y Neurociencias "Prof E. De Robertis" (IBCN), Paraguay 2155, CP1121, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Andrea Randi, Paraguay 2155, 5to piso, 1121 (CABA), (+54-11) 5285-3257; movil: 011-31998407; andybiol@yahoo.com.ar

El cáncer de mama es el tipo de neoplasia más común en mujeres a nivel mundial. Evidencia acumulada muestra que las personas que viven en áreas agrícolas con alta exposición a pesticidas tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama. El imidacloprid (IMI) es el insecticida neonicotinoide más usado en Argentina para agricultura, también en hogares y productos veterinarios. El riesgo de exposición a neonicotinoides a través de la dieta y exposición laboral está aumentando rápidamente en humanos, detectándose residuos de neonicotinoides en alimentos y en matrices biológicas. En trabajos previos observamos un aumento en la hiperplasia ductal y en el número de brotes terminales en glándula mamaria de ratones prepuberales expuestos a IMI. Se ha relacionado al receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) con procesos de proliferación y migración en cáncer de mama, y algunos pesticidas pueden activar sus vías de señalización. El receptor de estrógeno acoplado a proteína G (GPER) juega un papel fundamental en la transición epitelio-mesenquimática, relevante para el desarrollo de metástasis. En este trabajo, estudiamos los efectos de IMI (0,01; 0,1; 1 y 10 μ M) en células de cáncer de mama murino LM3, subtipo HER2(+), en un modelo singénico de tumores mamarios en ratones BALB-c hembra tratados con IMI (0,01; 0,1 y 10 mg/kg/día), y en análisis in silico de la acción agonista/antagonista de IMI sobre AhR. Los resultados revelaron que en las células LM3, IMI promovió la viabilidad (ensayo de MTT), proliferación (ensayo clonogénico), migración (ensayo de la herida) y actividad de metaloproteasas MMP-2 y MMP-9 (ensayo zimografía en gel) a través de AhR. En el modelo de ratón, IMI aumentó el crecimiento del tumor y la metástasis pulmonar (análisis histológico). Además, la exposición a IMI elevó significativamente la expresión de la proteína AhR y su translocación al núcleo (Western blot, inmunofluorescencia), así como los

niveles del ARNm de su gen blanco canónico citocromo P450 1A1 (CYP1A1) (RT-qPCR) en ambos modelos.

Además, IMI aumentó la expresión de GPER y la activación de fosfo-ERK. Los resultados *in silico* muestran que IMI actúa como un agonista parcial de AhR. En conclusión, nuestros hallazgos indican que la exposición al insecticida IMI promueve el crecimiento y la progresión tumoral en un modelo de ratón de cáncer de mama HER2(+). Algunos de sus efectos se pueden explicar por la actividad agonista del insecticida sobre AhR.

C-INVESTIGACIÓN CLÍNICA- DATOS DEL MUNDO REAL

7. TITULO: TASA DE FALLAS DE SCREENING EN ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS FASE II-III EN TUMORES SÓLIDOS: EXPERIENCIA DE UN CENTRO ARGENTINO.

Gonzalez Hermida, P. 1 ; Sánchez, R.1 ; Streich, G.1; Puyol, J.1 ; Blanco Villalba, M.1

1 Centro Médico Austral, Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Las fallas de screening (FS) representan un desafío relevante en ensayos clínicos oncológicos, especialmente en enfermedad metastásica y estudios fase II–III. Se definen como pacientes que ingresan al proceso de evaluación pero no logran ser randomizados. Esto impacta en la eficiencia del reclutamiento y en el acceso a terapias innovadoras.

Objetivo: Evaluar la tasa de FS en un centro de investigación oncológica y analizar su distribución según tipo tumoral y línea de tratamiento.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico que incluyó 10 ensayos clínicos fase II–III en tumores sólidos (mama metastásico, pulmón metastásico, pulmón metastásico EGFR mutado y vejiga). Se analizaron proporciones con IC95%.

Resultados: Se evaluaron 57 pacientes: 26 randomizados y 31 FS. La tasa global de FS fue 54,4% (IC95% 41,5–66,7). Las mayores tasas se observaron en pulmón metastásico (64,7%) y vejiga (63,6%), mientras que pulmón EGFR mutado presentó menor frecuencia (33,3%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tumores ($p=0,38$).

Según línea terapéutica, las tasas fueron similares entre 1ra línea y ≥ 2 da línea (54,5% vs 54,2%; $p=0,98$).

Discusión: La tasa observada fue comparable a la reportada internacionalmente en ensayos oncológicos fase II–III. La menor tasa en pulmón EGFR mutado podría relacionarse con selección molecular previa y criterios más homogéneos.

Limitaciones: Tamaño muestral reducido, diseño unicéntrico y ausencia de registro sistemático de las causas de FS.

Conclusión: Las FS presentaron una frecuencia elevada y comparable con reportes internacionales, sin diferencias significativas según tumor o línea de tratamiento. Estudios multicéntricos con mayor número de pacientes podrían aportar resultados más concluyentes.

D- NEUROONCOLOGÍA PEDIÁTRICA. INVESTIGACIÓN BÁSICA

8. TÍTULO: VULNERABILIDADES APOPTÓTICAS EN MODELOS PEDIÁTRICOS DE GLIOMA DE ALTO GRADO

Merlo-Bolzán, M., Chemes, S.J., Vera, M.B., Fernández Espinosa, D., Ripari, L.B., Arias, A., Halbout, J., Rodríguez, F., Sevlever, G.E., Scassa, M.E., Candolfi, M., Videla Richardson, G.A.

Laboratorio de Investigación Aplicada en Neurociencias (LIAN), FLENI-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Merlo-Bolzán, M. Dir. postal: Calle 3 N.º 162, La Plata. CP: 1900. Cel.: 221 605-8892. E-mail: martinamerlob@gmail.com.

Introducción: Los gliomas pediátricos de alto grado (pHGG) son tumores muy agresivos con pocas opciones terapéuticas. La vía apoptótica intrínseca representa una vulnerabilidad potencial que podría explotarse mediante el uso de inhibidores de proteínas antiapoptóticas como BCL-xL y MCL1 (BH3 miméticos). Objetivos: Caracterizar componentes de la familia BCL2 y evaluar la respuesta a BH3 miméticos en modelos de pHGG.

Población: Modelos celulares derivados de pacientes con gliomas de alto grado, incluyendo líneas adultas de glioblastoma como referencia y modelos pediátricos disponibles en FLENI.

Material y métodos: Se analizó la expresión de genes pro- y antiapoptóticos mediante qPCR. La respuesta funcional se evaluó por viabilidad/muerte celular luego del tratamiento con inhibidores de BCL-xL y MCL1, solos o combinados, y con vincristina. Los modelos pediátricos fueron comparados con líneas de glioblastoma derivadas de pacientes ya caracterizadas.

Resultados: Los modelos pediátricos presentaron una firma transcripcional de la familia BCL2 comparable a la de líneas adultas de glioblastoma, compatible con una posible sensibilidad a la inhibición de BCL-xL y/o MCL1. Sin embargo, estas líneas mostraron una respuesta heterogénea y en general una menor sensibilidad a BH3 miméticos que las líneas adultas.

Además, mostraron sensibilidad relativamente elevada a vincristina, a diferencia de líneas adultas.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que los modelos pediátricos presentan una firma transcripcional de factores pro- y anti-apoptóticos compatible con una vulnerabilidad apoptótica, pero una respuesta funcional relativamente resistente y heterogénea frente a inhibidores BH3. Esta discrepancia podría indicar mecanismos de resistencia en otros niveles del programa apoptótico, incluyendo eventos río abajo del control ejercido por la

familia BCL2. Estos resultados justifican futuros estudios de combinaciones racionales orientadas a potenciar la apoptosis tumoral.

9. TITULO: BLOQUEO LOCAL DE FOXP3 COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA POTENCIAR EL TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS PEDIÁTRICOS

Garcia Fallit, M1,2,3; Peña Agudelo, J.A. 3,4 ; Gonzalez, N.1,3; Pérez Küper, M.A. 1,3; Nicola Candia, A.J. 1,3; Zampini, Y.1,3; Suarez Velandia, M.1,3; Szczerba, J.1,3; Caraballo Hurtado, S.1,3; Romero, A.C1; Sobarzo, C.1; Sánchez Rojas, I.1 ; Durán, H.3,5; Perona, M.3,5; De Simone, E.6 , Giampaoli, C.6 ; Caruso, C.1 ; Descourvieres, A.3,7; Zanetti, F. 8 ; Casares, N.9,10; Lozano, T.9,10; Lasarte, J.J.9,10; Videla Richardson, G.A.3,11; Alonso, M. 9,10; Candolfi, M.1,3

1 Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, CONICET-UBA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

2 Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

3 Consorcio de Referencia en Investigación Oncopediátrica (CRIO).

4 Department of Neurosurgery, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI 48109, USA.

5 Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Buenos Aires, Argentina.

6 Cátedra de Fisiología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

7 Alianza Argentina de Pacientes (ALAPA).

8 Instituto César Milstein (CONICET).

9 Programa de inmunología e inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, CCUN), Pamplona, España.

10 Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA). 11 Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Matías García Fallit. mati.garciafallit@gmail.com. Lavalle 1607 (CP: 1048), CABA, Argentina. Tel: +5491165000467

Institución donde se desarrolló el trabajo: Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, CONICET-UBA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.

inbiomed@fmed.uba.ar

Los gliomas pediátricos de alto grado (pHGG) constituyen la principal causa de muerte por cáncer en niños y adolescentes. Dada la gran heterogeneidad de estos tumores, su baja frecuencia y la escasa disponibilidad de modelos preclínicos relevantes, se ha retrasado significativamente el desarrollo de tratamientos específicos para estas neoplasias. Si bien la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de diversos tipos de cáncer, su beneficio clínico en gliomas ha sido limitado, lo que pone de manifiesto la necesidad de desarrollar estrategias capaces de estimular la respuesta antitumoral. Con el objetivo de inhibir la inmunosupresión mediada por los linfocitos T reguladores (Tregs) en estos tumores, apuntamos a bloquear el factor de transcripción Forkhead Box Protein P3 (FOXP3), esencial para la diferenciación y acción inmunosupresora de estas células. En este trabajo, nos propusimos evaluar la expresión de FOXP3 en pHGG y estudiar los efectos de su bloqueo in vitro e in vivo en glioma pediátrico experimental.

Observamos que FOXP3 se encuentra sobreexpresado en pHGG en comparación con los gliomas pediátricos de bajo grado y que su expresión correlaciona con marcadores inmunosupresores y de transición epitelio-mesenquimal. Asimismo, observamos que la expresión de FOXP3 no se limita a las Tregs, sino que también está presente en células de pHGG en biopsias y cultivos celulares. Además, detectamos que las células de pHGG aumentan su expresión en respuesta a la quimio-radioterapia. La inhibición de FOXP3 mediante P60, un péptido penetrante celular, mejoró la activación de linfocitos, redujo la viabilidad de células de pHGG, inhibió la expresión de proteínas asociadas con invasión y mejoró la quimio-radiosensibilidad de estas células in vitro. Para optimizar la biodisponibilidad local de P60, desarrollamos Ad.P60, un vector adenoviral que expresa este péptido.

Observamos que la inyección intratumoral de Ad.P60 redujo significativamente la infiltración de Tregs. Además, la administración local de Ad.P60 potenció la eficacia terapéutica de la quimioterapia en ratones inmunocompetentes portadores de gliomas pediátricos intracraneales (gliomas H3.3G34R y gliomas mIDH), sin inducir neurotoxicidad en el parénquima cerebral normal tras su administración intracraneal en ratones prepúberes sanos.

En conjunto, nuestros resultados indican que el bloqueo local de FOXP3 mediado por Ad.P60 podría mejorar el abordaje terapéutico de pacientes pediátricos con gliomas difusos.

E-NUTRICIÓN ONCOLÓGICA

10. TITULO: DIAGNOSTICO NUTRICIONAL E INTERVENCIÓN DE PREHABILITACION EN PACIENTES ONCOLÓGICAS PROGRAMADAS PARA COLECTOMIA PARCIAL O HEMICOLECTOMIA

Perez-N L1, Armenta N2, Rodríguez C3, Flores K, Manzano JC.

1 Hospital México Americano

2 CMNO IMSS Jalisco

3 Aliviare psicología

Introducción: El estado nutricional es uno de los factores que puede influir en el resultado y recuperación de los pacientes oncológicos sometidos a cirugías terapéuticas mayores, realizar un diagnóstico completo y multidisciplinar que ayude al paciente a estar en las mejores condiciones para el procedimiento podría mejorar sus condiciones generales durante el postquirúrgico inmediato y en el caso de pacientes que recibirán tratamientos adyuvantes posteriores apoyar su preparación para los mismos.

Objetivo: Identificar pacientes con sarcopenia previo al proceso quirúrgico implementando un programa de prehabilitación multidisciplinar (nutrición, fisioterapia, psicología) 4-6 semanas previas a la programación quirúrgica con el objetivo de valorar si existe diferencias entre el grupo sometido al programa y el grupo base sin asesoramiento.

Material y métodos: Se evaluaron 210 pacientes femeninas oncológicas entre 40-68 años con cirugía programada en 8 semanas al momento de la evaluación, de las cuales 43% (90) presentaron sarcopenia confirmada de acuerdo a los criterios de EWGSOP2, y 14% (30) sarcopenia probable cumpliendo solo el criterio de fuerza muscular reducida. Se aleatorizaron 60 pacientes para grupo de intervención y 60 pacientes en grupo control, estas

últimas sin recibir asesoría únicamente diagnóstico, evaluación antropométrica y escala HADS para ansiedad y depresión al inicio y postquirúrgico. En el grupo de intervención se realizó evaluación dietética, adecuación de consumo proteico y calórico, diseño de plan de alimentación, sesiones de fisioterapia oncológica virtuales 2 veces/semana. Ambos grupos fueron evaluados 24-48 hrs previo a procedimiento quirúrgico y postquirúrgico sobre escala de ansiedad/depresión.

Resultados: Se encontró en la evaluación dietética 60-70% pacientes de ambos grupos presentaban síntomas digestivos que impedían el consumo de su requerimiento calórico proteico como saciedad temprana, distensión, náuseas o diarrea/estreñimiento; dentro de los criterios antropométricos 55% (33) presentaron porcentajes de grasa similares con 42% en grupo control y 41% en grupo intervención. Respecto a la evaluación dietética del grupo intervención la adecuación al consumo proteico de la ingesta diaria recomendada en 75% de las pacientes fue $<0.6-0.7$ gr/kg/día, el consumo calórico respecto al ideal se disminuyó (<62 % de GET) en 50% de las pacientes del grupo,

se prescribió plan de alimentación adecuado a necesidades con aporte promedio 25-28 kcal/kg/día con soporte de módulo de aminoácidos líquido enriquecido con arginina. Respecto a la escala HADS 40% (24) mostraron puntajes >8 que indican síntomas de depresión/ansiedad en el grupo de intervención, sin embargo el grupo control también presentó 38% (23) de escala positiva a depresión/ansiedad.

Durante la evaluación previa a cirugía el peso y masa magra se mantuvieron durante las 4-8 semanas de intervención previa a cirugía, en el grupo intervención se encontró disminución de 800 gr- 1 kg peso corporal, 5% pacientes de este grupo disminuyeron 100-300 gr masa magra manteniendo la fuerza de prensión, mejorando también consumo proteico respecto a adecuación inicial (1.1-1.2 gr/kg/día); en el grupo control 40% de las pacientes disminuyeron 500-700 gr masa magra principalmente en extremidades inferiores medida por BIA Inbody380, 3% pacientes disminuyeron fuerza de prensión. La escala HADS en el grupo intervención postquirúrgica disminuyó a 22%, respecto al grupo control se mantuvo en 35%.

Conclusiones: El acompañamiento del paciente durante la etapa de rehabilitación mejora la confianza del paciente reduciendo su ansiedad/depresión, permite alcanzar un estado nutricional óptimo para las condiciones que la cirugía. Alcanzar el aporte proteico/calórico en pacientes sometidos a procesos quirúrgicos completos redundará en un proceso de recuperación más efectivo, aunque es necesario realizar más estudios sobre su influencia en la EI. La sarcopenia es una complicación que implica el trabajo de distintas áreas disciplinares, especialmente en pacientes oncológicos en los que sabemos que la composición corporal respecto a masa magra y fuerza muscular pueden influir en su recuperación y resultado a la resistencia en los tratamientos oncológicos.

Correspondencia:

lpinavarro2023@gmail.com

Hospital México Americano

44670 3320370948

F-PSICOONCOLOGIA

11. TITULO: CENTRALIDAD DEL EVENTO Y ALIENACIÓN SUBJETIVA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA: IMPLICANCIAS SOBRE EL PROPÓSITO DE VIDA

Daniel, E.

Universidad de Flores- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Introducción: El cáncer de mama constituye un acontecimiento potencialmente disruptivo capaz de adquirir centralidad en la narrativa autobiográfica de quien lo atraviesa. La manera en que dicha experiencia se integra subjetivamente podría influir sobre dimensiones existenciales como el propósito de vida.

Objetivo: Analizar la relación entre centralidad del evento, alienación subjetiva y propósito de vida en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio cuantitativo de corte transversal con muestreo no probabilístico, intencional y por bola de nieve. La muestra estuvo compuesta por mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, pertenecientes a una investigación mayor desarrollada en población oncológica general, (N 316), de la que 57.9 % correspondía a dicha localización tumoral. Se administraron un cuestionario sociodemográfico, la Escala abreviada de Centralidad del Evento (CE), el Test de Propósito en la Vida (PIL) y el Inventario de Autotrascendencia para Adultos (ASTI). Se efectuaron análisis correlacionales y modelos de regresión.

Resultados: Los resultados obtenidos en la población con cáncer de mama reprodujeron el comportamiento hallado en la muestra oncológica general. No se encontró respaldo para la hipótesis inicial vinculada a autotrascendencia y propósito de vida. Sin embargo, se observó que una mayor centralidad atribuida al cáncer se asoció con mayores niveles de alienación subjetiva y menor propósito de vida. Asimismo, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico contribuyó a explicar el decrecimiento del propósito vital cuando el evento era vivenciado con alta centralidad.

Conclusiones: Los hallazgos sugieren que cuando el cáncer de mama adquiere un lugar central en la construcción identitaria de la persona, pueden producirse experiencias de alienación subjetiva que impactan negativamente

sobre el propósito de vida. Se destaca la importancia de desarrollar intervenciones psicooncológicas orientadas a favorecer procesos de integración subjetiva y resignificación de la experiencia de enfermedad.

G- RADIOTERAPIA.

12. LA PELVIS DIVIDIDA: ¿POR QUÉ LA IMRT LLEGA A LOS HOMBRES Y SE BUROCRATIZA PARA LAS MUJERES? ANÁLISIS COMPARATIVO DE ACCESO A LAS TÉCNICAS DE RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA VS. CÉRVIX EN EL CENTRO ONCOLÓGICO PERGAMINO.

Autores: Meruvia P³, Osorio A², Acosta D³, Rincon J³, Guerri C³, Giraudo A⁴, Casco M¹.

Correspondencia: Monteagudo 2440, CP 2700, Buenos Aires, Argentina. Tel. Fijo: 0800-2200-267.

Celular: +54 9 1131065772. E-mail: mcasco@oncologiapergamino.org.ar.

Institución: Centro Oncológico Pergamino, Buenos Aires, Argentina. E-mail institucional: mcasco@oncologiapergamino.org.ar. ¹Médica Asesora Docente, ²Físico Médico, ³Médicos Residentes de Radioterapia Oncológica, ⁴Jefe de Servicio.

Introducción: La radioterapia de intensidad modulada (IMRT/VMAT) reduce la toxicidad en órganos a riesgo (OAR) pélvicos frente a la radioterapia 3D convencional (RT3DC). El ensayo PARCER demostró que, en el tratamiento de cérvix, la IMRT reduce la toxicidad gastrointestinal severa (Grado 3) del 27,3% al 4,5%. En Argentina, la IMRT prostática está protocolizada y financiada (Res. 731/2023-SURGE). En contraste, el cáncer de cérvix enfrenta severas barreras de auditoría basadas en el PMO desactualizado (Res. 201/2002). Esto demora los tiempos administrativos, ignorando que prolongar el tiempo total de tratamiento disminuye el control tumoral (~1% de pérdida de supervivencia por cada día de retraso en cérvix).

Objetivos: Valorar y comparar las asimetrías de acceso real a IMRT/VMAT vs. RT3DC entre pacientes con cáncer de próstata y cérvix, analizando el impacto de la edad, cobertura médica y los procesos del centro de adaptación técnica ante la negación de IMRT.

Material y Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y comparativo de 106 pacientes tratados en el Centro Oncológico Pergamino (n = 53 próstata; n = 53 cérvix). Se analizaron variables demográficas, cobertura, técnica solicitada vs. aplicada y estado de autorización.

Resultados: La edad promedio en cérvix fue marcadamente menor (44.8 años [rango 26-77], mediana 41) que en próstata (69.0 años [rango 49-79], mediana 69). El 56.6% de las pacientes con cérvix dependía exclusivamente del sistema

público (Ministerio de Salud), mientras que el 81.1% de próstata posee obra social/prepaga. El 100% de los pacientes con próstata accedió a la IMRT. En cérvix, el 49.1% fue relegado a RT3DC por trabas burocráticas. Los casos que lograron IMRT requirieron insistencia administrativa e institucionales de cambio de práctica. En las pacientes denegadas, el centro debió realizar optimizaciones estrictas de las técnicas para garantizar de forma obligatoria que los constraints de los OAR cumplieran los límites de seguridad radiológica.

Conclusiones: Existe una inequidad sistémica y un sesgo de género/clase que desprotege a mujeres jóvenes y vulnerables. El retraso administrativo no sólo degrada la técnica, sino que arriesga la efectividad por la pérdida de tiempo-dependencia del tratamiento. Corregir el esquema de reembolso e incluir el cérvix en la Res. 731/2023 es un imperativo ético y de justicia distributiva en la política sanitaria nacional.