



# .UBA ROFFO

Instituto de Oncología  
Ángel H. Roffo



## **XXXVI JORNADAS MULTIDISCIPLINARIAS DE ONCOLOGÍA**

**7 Y 8 DE ABRIL DE 2025**

**LIBRO DE RESÚMENES Y TRABAJOS CIENTÍFICOS**

## COMITÉ ORGANIZADOR

## Presidentes

Dra. Alejandra Báez | Clínica Oncológica

Dra. Marcela Ostojich | Cirugía Oncológica

Dr. Gabriel Fiszman | Investigación

## Secretarios

Lic. M. Adela Jasnis

Dra. Roxana Robles

## JURADOS DE PREMIOS

*Premio Eugenia Sacerdote de Lustig (Investigación Básica)*

Dr. Alejandro Curino  
Dra. Edith Kordon  
Dr. Martín Monte

*Premio Nicolás Romeo (Investigación Clínica)*

Dr. Oscar de Cristóforo  
Dra. Marta Zerga  
Dr. Ernesto Korbenfeld

*Premio Roberto N. Pradier (Investigación Quirúrgica)*

Dra. Diana De Dios  
Dr. Rodolfo Recalde  
Dr. Carlos Spector

*Premio Mirta Di Pretoro (Psico-oncología)*

Dra. Adriana Romeo

## COMITÉ EVALUADOR DE TRABAJOS CIENTÍFICOS

## CLÍNICA

- Dra. Marta Zerga
- Dra. Mónica Castro
- Dr. Ernesto Korbenfeld
- Dra. Anabela Llanos
- Dr. Oscar de Cristóforo
- Dra. Gabriela Cinat
- Dra. Carolina Almada
- Dr. Ignacio Robledo
- Dra. Paola Corona
- Dra. Carolina Tinetti

- Dra. Paula Aguerre
- Dra. Angélica Molina

## PSICO-ONCOLOGÍA

- Dra. Adriana Romeo

## QUIRÚRGICA

- Dr Pablo Sanchez
- Dr Sergio Gianni

## INVESTIGACIÓN BÁSICA

- Dra. Marianela Candolfi (Jurado)
- Dra. Mariana Malvicini (Jurado)
- Dr. Mariano Gabri (Jurado)
- Dra. Denise Belgorosky (Jurado)
- Dr. Alejandro Urtreger (Evaluador)

# RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS A PREMIOS

## Eugenia Sacerdote de Lustig (Investigación Básica) | 7/4 de 12:30 a 13:30 - SALA STORNI

**27 - COMBINACIÓN DEL BLOQUEO DE PD-1 CON INMUNOTERAPIA VACUNAL A BASE DE RACOTUMOMAB EN UN MODELO PRECLÍNICO DE CÁNCER PULMONAR DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS. EXPLORACIÓN DEL ROL DE LA DIETA**

**VI Segatori (1)(2); S Rojo (1); CA Gulino (1); CS Capobianco (1); GM Ferreira (1); M Crispo (3); IA Demarco (4); E Spitzer (5); MR Gabri (1,2); DF Alonso (1)(2).**

(1) Centro de Oncología Molecular y Traslacional, UNQ, Bernal, Argentina. (2) CONICET, Buenos Aires, Argentina. (3) Unidad de Biotecnología en Animales de Laboratorio, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay. (4) mAbxience, Garín, Argentina. (5) Laboratorio Elea-Phoenix, Los Polvorines, Argentina.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia, como el anticuerpo monoclonal (mAb) anti-PD-1 pembrolizumab. Combinar la terapia anti-PD-1 con otras inmunoterapias activas de tipo vacunal es una opción interesante para mejorar los resultados en pacientes. Racotumomab, un mAb anti-idiotipo utilizado como terapia de mantenimiento en CPCNP avanzado, potencia las respuestas inmunitarias contra neoantígenos que contienen ácido N-glicolilneuramínico (NeuGc), como el gangliósido NeuGcGM3. En el presente estudio, evaluamos los efectos antitumorales de un mAb anti-PD-1 murino en combinación con inmunoterapia vacunal a base de racotumomab en un modelo en ratones portadores del carcinoma pulmonar Lewis (LLC), utilizando dos formas de combinación, concurrente o secuencial. Se inyectaron en la vena lateral de la cola células LLC a ratones C57BL/6 singénicos y se trataron con 1-2 dosis del mAb anti-PD-1 (200 µg, IP) y/o 3 dosis semanales de racotumomab (200 µg, SC). Complementariamente se utilizó un modelo de ratones knockout deficientes para la enzima hidroxilasa (CMAH -/-) asociada a la síntesis endógena de NeuGc, que obliga a su captación desde los aportes dietarios cárnicos o lácteos tal cual ocurre en los seres humanos. Aunque el esquema de tratamiento concurrente no mejoró el efecto de las monoterapias, la administración secuencial con anti-PD-1 seguido de inmunización con racotumomab produjo una reducción significativamente mayor en la formación de nódulos pulmonares, acompañada de una mayor infiltración tumoral por parte de células T CD8+. Además, demostramos una asociación significativa entre la incorporación dietaria de NeuGc exógeno y la actividad antitumoral del racotumomab utilizando el modelo de ratón humanizado CMAH -/- que carece de la enzima clave necesaria para la síntesis del NeuGc. Nuestros datos preclínicos respaldan firmemente la eficacia de una combinación secuencial de terapia con bloqueo del punto de control PD-1 con la inmunoterapia vacunal a base de racotumomab en el tratamiento del CPCNP. Además, se muestra por primera vez el papel de la dieta contribuyendo a la expresión de NeuGc como blanco de racotumomab.

**102 - EVALUACIÓN PRECLÍNICA DEL BLOQUEO DE FOXP3 EN GBM EXPERIMENTAL: EFECTOS INTRÍNSECOS Y POTENCIAL TERAPÉUTICO**

**Matias Garcia Fallit (1); Jorge Armando Peña Agudelo (2); Alejandro Javier Nicola Candia (2); Nazareno Gonzalez (2); Melanie Perez Kuper (2); Yamila Zampini (2); Ana Clara Romero (2); Cristian Sobarzo (2); Ivana Sanchez Rojas (2); Hebe Duran (3); Marina Perona (3); Guillermo Videla Richardson (4); Flavia Zanetti (5); Noelia Casares (6); Juan José Lasarte (6); Marianela Candolfi (2).**

(1) Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, CONICET-UBA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, CONICET-UBA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (3) Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), CABA, Argentina. (4) Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Buenos Aires, Argentina. (5) Instituto César Milstein (CONICET), Buenos Aires, Argentina. (6) Programa de inmunología e inmunoterapia, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA, CCUN), Pamplona, España. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IDISNA), Pamplona, España.

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario maligno más frecuente y agresivo en adultos. Esta enfermedad presenta un pronóstico desalentador debido a su naturaleza altamente invasiva y resistencia a la terapia estándar, la cual no ha sufrido cambios en los últimos 20 años y consiste en la remoción quirúrgica seguida de radioterapia y temozolomida. Por lo tanto, es urgente encontrar alternativas terapéuticas para estos pacientes. El factor de transcripción Forkhead Box Protein P3 (FOXP3) es conocido por su papel en la actividad inmunosupresora de las células T reguladoras (Tregs). Aunque también ha sido detectado en células tumorales, los efectos intrínsecos de FOXP3 son poco conocidos. Dado que el bloqueo de FOXP3 es una estrategia interesante para inhibir la acción de las Tregs en GBM, es importante evaluar los posibles efectos directos de esta terapia. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos intrínsecos de FOXP3 en células de GBM utilizando un péptido penetrante de células (P60) que se une a FOXP3, e inhibe su translocación nuclear. El meta-análisis de datos transcriptómicos indicó que FOXP3 está sobreexpresado en GBM en comparación con el cerebro normal, se asocia con un peor pronóstico y correlaciona positivamente con la expresión de marcadores de inmunosupresión y de transición epitelio-mesenquimal. Los niveles de FOXP3 en líneas celulares de GBM y cultivos derivados de pacientes se regularon positivamente tras la acción de la quimio y radioterapia, y el bloqueo de esta respuesta mediante P60 redujo la viabilidad y capacidad de migración de estas células, aumentando la sensibilidad a los tratamientos mencionados. Para mejorar la disponibilidad local de P60, desarrollamos un vector adenoviral (Ad.P60) que mostró excelente eficiencia de transducción tanto in vitro como in vivo y tuvo efecto antitumoral directo en células de GBM, reduciendo la proliferación, migración y quimio-radioresistencia en células de glioma. El tratamiento local con Ad.P60 en ratones inmunocompetentes portadores de GBM intracraneal inhibió el crecimiento tumoral y mejoró la quimiosensibilidad al cisplatino, aumentando la supervivencia a largo plazo en los ratones que recibieron el tratamiento combinado. Nuestros resultados sugieren que FOXP3 podría ser un blanco terapéutico interesante para mejorar el tratamiento del GBM.

**152 - EVALUACIÓN DEL SILENCIAMIENTO GÉNICO DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS SOBRE LA PROGRESIÓN TUMORAL EN CÁNCER DE MAMA**

**Dileyvic Giambalvo; Gabriela Lombardi.**

Laboratorio de Oncoinmunología Molecular. CEFyBO-UBA CONICET.)

**Introducción:** El cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de mortalidad en mujeres, y su tratamiento aún se basa mayoritariamente en agentes con efectos adversos significativos. En este contexto, el ARN de interferencia (ARNi) surge como una estrategia terapéutica alternativa, permitiendo un silenciamiento génico específico, sin la toxicidad que los quimioterapéuticos convencionales. Junto con otros autores, hemos investigado el rol de los receptores colinérgicos en el cáncer de mama, demostrando la expresión de los receptores muscarínicos (RM) en células tumorales de mama humana MCF-7, su implicancia en procesos clave como la proliferación, migración y angiogénesis, y su rol como oncoproteínas. **Objetivo:** Evaluamos el efecto del silenciamiento de los subtipos RM<sub>3</sub> y/o RM<sub>4</sub> con ARNi específicos sobre distintos parámetros de la progresión tumoral en cáncer de mama, utilizando como modelo las células MCF-7. **Resultados:** Observamos que el silenciamiento de RM<sub>3</sub> (siM<sub>3</sub>) y/o RM<sub>4</sub> (siM<sub>4</sub>) en células MCF-7 estimuladas con el agonista colinérgico carbacol (Carb) disminuye significativamente la proliferación celular (ensayo MTT y PCR Ki-67), la migración celular (ensayo de herida), la expresión de VEGF-A por western blot y la angiogénesis in vivo. La actividad enzimática de las formas pro y activas de MMP-2 y MMP-9, medida por zimografía, evidenció una reducción tras el silenciamiento y confirmó la participación de RM<sub>3</sub> y RM<sub>4</sub> en su regulación, sugiriendo una síntesis de novo de pro MMP-2. En cultivos tridimensionales, el crecimiento de esferoides se redujo significativamente en células siM<sub>3</sub>M<sub>4</sub>+Carb en comparación con las células SinRNAi+Carb. Evaluamos el efecto del silenciamiento como estrategia terapéutica mediante la administración intratumoral de ARNi en dosis única y repetida en ratones Balb/c NUDE, observando una reducción significativa en la cinética de crecimiento, volumen y peso tumoral, con un mayor efecto en el grupo tratado con dosis repetidas. Adicionalmente, un análisis in silico en bases de datos METABRIC Y TCGA reveló que los genes de los RM presentan alteraciones genéticas en un alto porcentaje de muestras de pacientes con cáncer de mama, siendo RM<sub>3</sub> el que presenta mayor cantidad (29%). **Conclusiones:** Nuestros resultados destacan el papel de los RM en la progresión tumoral, su potencial como blanco terapéutico y sugieren la potencialidad del empleo del silenciamiento génico de los RM con ARNi como una estrategia viable en cáncer de mama.

## Nicolás Romeo (Investigación Clínica) | 8/4 de 14 a 15 hs - SALA STORNI

### 107 - EVALUACIÓN DE EFECTOS TÓXICOS ASOCIADOS A LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA AUTOINMUNES

Raul Eduardo Castilla Arena.  
Roffo.

Evaluar la presencia de efectos tóxicos de la radioterapia (RT) en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunes. La asociación entre la radioterapia y los efectos tóxicos en la era moderna presenta información contradictoria. **Objetivo:** - **Objetivo general:** El objetivo es Identificar los factores que influyen en la toxicidad de la RT en el contexto de pacientes mujeres con cáncer de mama y patología reumatológica que requieren terapia radiante adyuvante. - **Objetivo secundario:** Evidenciar calidad de vida de mujeres con Ca de mama y antecedente de enfermedad autoinmune que recibieron radioterapia adyuvante y el impacto en la calidad de vida. El estudio retrospectivo de Casos y controles presento 46 mujeres todas con diagnóstico histopatológico de Ca de mama manejadas con cirugía conservadora las cuales requieren radioterapia adyuvante; cada caso se relaciono 1/1 con un control sin antecedente de colagenopatía inflamatoria, emparejado según edad, campo de tratamiento y fraccionamiento. **Resultados:** edad media de Casos 59 años y de los Controles 61 años. No se observaron diferencias en toxicidades crónicas entre grupos ya que una paciente (4%) de cada grupo persiste con toxicidades Posterior a los 90 días de terminado la terapia radiante, de igual manera una paciente (4%) de cada grupo debe suspender tratamiento radiante por epitelitis grado IV (P 1). La toxicidad aguda de grado III entre los Casos y los controles (21% frente a 19% respectivamente; P 0,9). Se observó una tasa ligeramente mayor en síntomas asociados a la epitelitis como Mastalgia y Astenia en el grupo de Casos (17% Vs a 13% P 0,8). Dos pacientes (8,6%) de los Casos presentaron síntomas sugestivos de reagudización de enfermedades autoinmunes durante la realización de radioterapia, un pacientes (4%) en fraccionamiento convencional dosis dia de 2 Gy (Nfx) y el otro fraccionamiento alternativo hipofraccionado dosis/ Fx de 2,6Gy (Hfx). **Resultados cosméticos** fueron aceptables en ambos grupos y bajo todos los esquemas de fraccionamiento. La terapia radiante no afecta de forma significativa la calidad de vida de las pacientes con antecedente de colagenopatía autoinmune. **Conclusiones:** Estudio de casos y controles de paciente con enfermedad del tejido conectivo tratados con radioterapia fraccionamiento convencional y alternativo (Hfx), evidenciando adecuada tolerancia al tratamiento, resultados cosméticos aceptables y sin impacto negativo en la calidad de vida. Se observó agudización de sintomatología relacionada a la colagenopatía en bajo porcentaje.

### 160 - IMPACTO DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO EN LA ATENCIÓN DE LAS PACIENTES DEL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA DURANTE EL PERÍODO 2016-2025

Ángeles Nico; Cristian Dortona; Natalia Zeff; Laura Lay; Ariel Sánchez; María Eugenia López Tilli; Selva Cuellar; Marcela Ostojich.  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Argentina.

El asesoramiento genético se ha convertido en una herramienta esencial en la oncología ginecológica, permitiendo la identificación de pacientes con predisposición hereditaria y facilitando estrategias de prevención y tratamiento personalizado. Este estudio retrospectivo analiza el impacto de la implementación de un consultorio de asesoramiento genético en el Instituto Universitario de Oncología Ángel H. Roffo (UBA) entre 2016 y 2025. Se evaluaron 196 pacientes con cáncer de ovario (CO) y cáncer de endometrio (CE), examinando su acceso a estudios genéticos y los resultados obtenidos. Los hallazgos muestran un aumento sostenido en la demanda del servicio y una alta tasa de testeo en pacientes con CO, impulsada por la industria farmacéutica. En contraste, el 79% de las pacientes con CE no accedió a pruebas genéticas a pesar de la indicación clínica. Se identificaron mutaciones germinales en el 33% de los casos analizados, lo que permitió modificar tratamientos y estrategias preventivas para pacientes y familiares. A pesar de su impacto positivo, persisten barreras en el acceso a estudios genéticos, especialmente por parte de los sistemas de cobertura público y privados.

## Roberto N. Pradier (Investigación Quirúrgica) | 8/4 de 14 a 15 hs - SALA STORNI

**9 - NEUROCIRUGIA ONCOLOGICA EN PACIENTES DESPIERTOS: CONCEPTO DE CONECTOMA Y MAPEO CEREBRAL EN CIRUGIAS DE GLIOMAS****Mickaela Echavarría Demichelis; Carlos Butrón Díaz; Matías Baldoncini; Carballo Leandro; Monica Garavaglia.**

Servicio de Neurocirugía HIGA Petrona V. de Cordero, San Fernando, Buenos Aires.

**Objetivo:** presentar nuestra experiencia hospitalaria en la resolución de tumores gliales en pacientes despiertos basada en una descripción detallada de nuestra técnica desde una perspectiva conectómica más integradora. **Materiales y métodos:** se presenta una descripción detallada de la técnica de cirugía despierta con mapeo cognitivo cerebral desarrollada por un equipo interdisciplinario del Hospital HIGA Petrona V. de Cordero San Fernando. **Resultados:** se demostró la resolución quirúrgica de gliomas de bajo grado optimizando el equilibrio oncofuncional con preservación de límites funcionales y maximización de las resecciones. Los pacientes presentados evolucionaron favorablemente, con buenos resultados en las pruebas neurocognitivas e imágenes postoperatorias. **Conclusión:** La craneotomía en pacientes despierto es una técnica que ha adquirido cada vez más popularidad y se han ampliado sus indicaciones gracias a las ventajas de mejores desenlaces neurológicos y perioperatorios en la patología glial. El enfoque conectómico permite comprender que las funciones cerebrales están mediadas por redes complejas e interconectadas. Considerar este enfoque en las cirugías de gliomas permiten mejorar los resultados quirúrgicos mientras se preservan las funciones cognitivas y neurológicas al tiempo que se maximiza la resección tumoral.

**44 - EVOLUCIÓN Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS DE LA APLICACIÓN DE LA TÉCNICA DE GANGLIO CENTINELA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VULVA: 25 AÑOS DE EXPERIENCIA DE UN INSTITUTO DE ONCOLOGÍA UNIVERSITARIO NACIONAL**  
**Ángeles Nico (1); Natalia Zeff (1); Laura Lay (1); Ariel Sánchez (1); Selva Cuellar (1); María Eugenia López Tilli (1); Cristian Dortona (1); Ezequiel Lupo (2); Gabriela San Martín (3); Sergio Gianni (1); Cristina Zarlenga (3); Marcela Ostojich (1).**

(1) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Servicio de Ginecología. (2) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Servicio de Anatomía Patológica. (3) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Servicio de Medicina Nuclear.

**Introducción:** El cáncer de vulva es una enfermedad poco frecuente que representa un desafío tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. La biopsia de ganglio centinela (SNL) ha demostrado ser una alternativa efectiva a la linfadenectomía completa, reduciendo la morbilidad sin comprometer los resultados oncológicos. Este estudio analiza la evolución y los resultados de 25 años de experiencia en la aplicación de esta técnica en un instituto de oncología universitario. **Materiales y Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes tratadas con biopsia de SNL entre 1997 y 2021. Se incluyeron aquellas con diagnóstico de cáncer de vulva sometidas a la técnica. Se recopilaron datos clínicos, quirúrgicos, demográficos y evolutivos. Se calcularon tasas de detección, recurrencia y sobrevida con SPSS versión 24. **Resultados:** Se incluyeron 55 pacientes con una mediana de edad de 68 años. El 32% presentó SNL positivo, lo que se asoció con mayor tamaño tumoral ( $p=0,001$ ). La tasa de detección global del SNL fue del 87%, con variaciones según el método utilizado: 65% con azul patente, 86% con radiocoloides y 85% con verde de indocianina. La combinación de al menos dos trazadores mejoró la tasa de detección hasta el 90%. La tasa global de recurrencia fue del 38%, con un 27% de recurrencia vulvar y un 8% inguinal. No se observaron recurrencias inguinales aisladas en pacientes con SNL negativo. La mediana de sobrevida global fue de 13 años para pacientes con SNL negativo y 7 años para aquellas con ganglios positivos ( $p<0,05$ ). **Discusión:** Los hallazgos confirman la seguridad oncológica de la técnica del ganglio centinela, con tasas de recurrencia comparables a las reportadas en estudios internacionales. La implementación de múltiples trazadores mejoró significativamente la detección del SNL. La incorporación de radioterapia en pacientes con ganglios positivos se ha convertido en una alternativa válida para reducir la morbilidad quirúrgica. **Conclusiones:** La biopsia de ganglio centinela es un método confiable y eficaz en el manejo del cáncer de vulva, con una alta tasa de detección y sin impacto negativo en la supervivencia. La combinación de técnicas de trazado y un enfoque multidisciplinario en centros especializados resulta clave para optimizar los resultados oncológicos y reducir la morbilidad asociada al tratamiento.

**138 - CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL DE TRONCO Y EXTREMIDADES: EVALUACIÓN RETROSPECTIVA DE UNA SERIE DE PACIENTES TRATADOS EN UNA UNIDAD ESPECIALIZADA****M. Kruzliak; M. Salinas; A. Daffinoti; J. Gerino; G. Cervelo; S. Patron Costas; M.L. Santoro; A. Llanos; P. Bence; S. Quildrian.**

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA, Argentina.

**Introducción:** El carcinoma de células de Merkel (CCM) es un tumor neuroendocrino cutáneo maligno, agresivo y poco frecuente. Se desarrolla en pacientes añosos, sobre zonas foto expuestas y en portadores de algún tipo de inmunodeficiencia. Con frecuencia existe diseminación ganglionar y metástasis al diagnóstico. Se asocia con un mal pronóstico y un alto índice de recidiva local y a distancia, y con baja sobrevida. **Objetivos:** Describir las características clínicas-evolutivas de una serie de pacientes con CCM localizado en tronco y extremidades evaluando respuesta al tratamiento y sobrevida. **Material y metodo:** Análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de CCM de tronco y extremidades que fueron tratados en nuestro servicio entre 1998 y 2021. Se analizaron datos demográficos, características del tumor primario, estadios (AJCC 2018) tratamiento y sobrevida (Kaplan-Meyer). **Resultados:** Se diagnosticaron 23 pacientes, 12 mujeres (52,2%) y 11 varones (47,8%). La edad promedio fue de 62,3 años (27-87). El 39% de los pacientes tenían  $\geq 70$  años y el 30,4% padecía alguna condición de inmunodeficiencia. El tamaño promedio del tumor primario fue de 3,24mm (1-7cm). En 14 pacientes se localizó en miembro inferior, 8 en miembro superior y 1 en tronco. Según el AJCC se estadificó 2 pacientes como EI, 4 EII, 14 EIII y 3 EIV. El 60,9% presentó compromiso ganglionar al diagnóstico. La cirugía fue pasible en 20 pacientes, los 3 restantes presentaban metástasis a distancia. La exéresis tumoral con linfadenectomía se completó en 12 pacientes (52,2%). Se realizó BGC en 7 pacientes (30,4%), resultando positivo en 3 casos (42,8%) de los cuales en 2 pacientes se completó con linfadenectomía. Tras la cirugía 6 recibieron RT. 12 pacientes presentaron recaída loco-regional y a distancia. La sobrevida a 5 años fue del 30%. **Conclusion:** Constatamos que el CCM es una neoplasia cutánea infrecuente que afecta mayormente a pacien-

tes añosos, con alguna inmunodeficiencia y con frecuencia son diagnosticados en estadios avanzados. En nuestra serie el 60,9% presentaba afectación linfática regional al diagnóstico. Concluimos que la baja supervivencia a 5 años es el resultado de la alta agresividad de estos tumores, evidenciada en la alta prevalencia de pacientes con enfermedad regional y sistémica al momento del diagnóstico (74%).

### 157 - PROYECCIÓN EN REALIDAD AUMENTADA DE TUMORES CEREBRALES PARA LA PLANIFICACIÓN DE CRANEOTOMÍAS

**Lucciano Mannelli (1); Mauro Ruella (2); Andrés Cervio (2); Tiago Sarthou (1); Hernan Chaves (2).**

(1) Instituto Tecnológico de Buenos Aires (ITBA), Buenos Aires, Argentina. (2) FLENI, Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** Con el fin de optimizar la precisión y seguridad de la resección quirúrgica de tumores cerebrales existen herramientas imagenológicas adyuvantes. Muchas de ellas como la neuronavegación resultan costosas y de acceso limitado en centros latinoamericanos. La realidad aumentada (RA) constituye una tecnología disruptiva emergente que aplicada en este fin permite facilitar la visualización de estructuras intracraneanas en la planificación del acto quirúrgico de una manera más sencilla, accesible y económica.

**Objetivo:** Desarrollar y validar una interfaz de RA mediante smartphone con un sistema híbrido de registro, combinando alineación automática y un ajuste fino manual por el usuario, facilitando la delimitación de lesiones cerebrales y planificación de la craneotomía.

**Materiales y Métodos:** Se desarrolló un sistema de RA basado en un algoritmo híbrido de registro, combinando un algoritmo de alineación por puntos y un ajuste manual por el usuario. Su precisión fue validada en dos fases y la correlación se evaluó mediante las métricas tasa de solapamiento de áreas (OAR) y la distancia máxima entre márgenes (MMD). En la fase preclínica se empleó un modelo impreso en 3D derivado de un caso clínico real, en el que se registró la cabeza del modelo y se superpusieron objetos virtuales. La alineación del tumor sobre el modelo se analizó en los tres planos, comparando la superposición virtual con la referencia anatómica real. En la fase clínica, se aplicó dicho sistema en cinco pacientes con tumores cerebrales. Se generaron modelos 3D a partir de imágenes de resonancia magnética con contraste y se proyectaron sobre el paciente mediante la interfaz de RA. Para evitar sesgos, el registro con RA se realizó previo al del neuronavegador. Se compararon ambas marcas mediante OAR y MMD. **Resultados:** En la validación con el modelo impreso, se logró una media de OAR entre los planos del 93% y un MMD medio de 2,4 mm. En la validación clínica, el sistema mostró un OAR medio del 86% y un MMD de 3,8 mm respecto del neuronavegador, con un tiempo de registro medio de 2:06 min para el sistema. **Conclusiones:** El sistema de RA proporciona una visualización práctica y en tiempo real de la anatomía intracraneal in situ, optimizando la planificación de abordajes quirúrgicos. Los resultados respaldan su potencial como alternativa rentable para centros con acceso limitado a la neuronavegación convencional, facilitando la toma de decisiones preoperatorias y reduciendo las limitaciones de tiempo quirúrgico.

### 161 - ANALISIS RETROSPECTIVO DE CANCER DE VESICULA BILIAR, TRATAMIENTO QUIRURGICO Y SUPERVIVENCIA EN FUNCION AL ESTADIO TUMORAL EN IOHAR

**Gonzales Gonzales, Juan Miguel; Sanchez, Pablo; Garcia, Mariana**

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Hospital Oncológico Angel Roffo. Departamento de Cirugía Digestiva. Facultad de Medicina. Universidad De Buenos Aires

El cáncer de vesícula biliar es la neoplasia más frecuente de la vía biliar y el sexto de los tumores del aparato digestivo, presenta un pronóstico ominoso, con una supervivencia a cinco años alrededor del 5%. el diagnóstico suele ser tardío y la única posibilidad de curación es la resección quirúrgica. Es un tumor muy agresivo con una diseminación temprana que conlleva una mortalidad rápida desde el punto de vista quirúrgico, puede ser sospechado de forma preoperatoria, durante el postoperatorio o inclusive descubierto de forma incidental en el reporte histopatológico. Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica, ésta patología se diagnostica de forma más común de forma incidental y en etapas más tempranas sin embargo, cuando los síntomas de dolor e ictericia se manifiestan, el pronóstico continúa siendo sombrío. En este estudio, se realizará un análisis retrospectivo de Diez años en pacientes diagnosticados con esta afección por el servicio de cirugía digestiva en el Instituto Oncológico Angel Roffo. Se evaluarán los tratamientos quirúrgicos aplicados y la supervivencia de los pacientes, con el objetivo de identificar factores que puedan influir en el pronóstico, se realizó un estudio retrospectivo en el cual fueron analizados 18 pacientes 13 mujeres (72,2%) y 5 hombres (27,8%) diagnosticados por anatomía patológica de cáncer de vesícula 100% con diagnóstico incidental, 16 pacientes con diagnóstico de anatomía patológica, 2 con diagnóstico radiológico que requirieron conducta quirúrgica entre enero de 2015 a diciembre del 2024.

# RESÚMENES DE TRABAJOS PRESENTADOS COMO POSTERS

**AMARILLO: SESIÓN 1** el día 7/4 de 08:30 a 10:30 hs en el **HALL de la sala Picasso**

**NARANJA: SESIÓN 2** el día 7/4 de 12:30 a 14:30 hs en el **HALL de la sala Picasso**

**VERDE: SESIÓN 3** el día 8/4 de 08:30 a 10:30 hs en el **HALL de la sala Picasso**

**AZUL: SESIÓN 4** el día 8/4 de 10:45 a 14:45 hs en el **HALL de la sala Picasso**

## Resúmenes presentados en la categoría Clínica

**6 - UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN SALORREA PARA PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA****Pilar Jove.**

Mevaterapia.

La sialorrea es un síntoma frecuente en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y tiene un impacto negativo en la calidad de vida. Además de generar incomodidad y estigmatización en contextos sociales, la sialorrea predispone a infecciones broncopulmonares siendo esta una de las principales causas de muerte en estos pacientes. El tratamiento estándar es farmacológico con anticolinérgicos. Ante sialorrea refractaria o intolerancia al tratamiento, la principal alternativa es la inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales. Sin embargo, se debe usar con precaución debido a que puede empeorar la disfagia con serias consecuencias. Otra alternativa es la radiación de las glándulas salivales, que demostró buenos resultados con efectos secundarios mínimos. Se presenta el caso de una paciente femenina de 82 años con diagnóstico de ELA con síntomas de 5 años de evolución, dentro de los cuales se incluyó sialorrea grado 6 según la escala de sialorrea de 9 grados, asociada a trastornos deglutorios con episodios de broncoaspiración. Se encontraba en tratamiento con amitriptilina, que, pese al uso correcto, no evidenciaba mejoría en el síntoma. Debido a los antecedentes de broncoaspiración, no fue candidata a tratamiento con toxina botulínica por lo que fue derivada para radioterapia paliativa en glándulas salivales como última opción terapéutica. El esquema de tratamiento utilizado estuvo basado en el estudio prospectivo de Avi Assouline (2013). Se seleccionó un esquema hipofraccionado de 20 Gy de a 5 Gy/d los días 1, 3, 8 y 10 con técnica VMAT utilizando 2 arcos. La cobertura objetivo fue alcanzar un mínimo de V98% mayor al 98%. En cuanto al contouring, se incluyeron la totalidad de las glándulas submandibulares y sólo los dos tercios inferiores de las parótidas, para evitar la xerostomía severa. La paciente completó el tratamiento con excelente respuesta, llegando al grado 1 de sialorrea, luego de la última aplicación. No volvió a presentar sialorrea. En conclusión, la radioterapia ha demostrado ser una opción terapéutica efectiva para el manejo de la sialorrea refractaria en pacientes con ELA, con buenos resultados clínicos y una baja incidencia de efectos secundarios graves. Este tratamiento no solo mejora la calidad de vida de los pacientes, sino que también contribuye a la prevención de complicaciones respiratorias graves que suelen ser causa de muerte, por lo que, además, mejora el pronóstico de la enfermedad.

**8 - RADIOTERAPIA HOLOCRAEANA EN PACIENTE CON LINFOMA PRIMARIO DE SNC CON PROGRESIÓN INTRA QUIMIOTERAPIA****Juan Bautista Delgado.**

Mevaterapia.

Introducción: El linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) es una enfermedad rara y altamente agresiva que afecta el cerebro, la médula espinal, el líquido cefalorraquídeo y los ojos. Este linfoma de células B es predominantemente quimiosensible, y el tratamiento de elección incluye altas dosis de metotrexato seguido de terapia de consolidación. La radioterapia holocraneana, aunque efectiva, es controvertida debido a su alta neurotoxicidad, que puede provocar deterioro cognitivo y disminución de la calidad de vida. Se presenta el caso de una paciente femenina de 48 años con antecedentes de hipotiroidismo y tabaquismo. En 2023, desarrolló síntomas neurológicos como trastornos del lenguaje, inestabilidad en la marcha y bradipsiquia, diagnosticándose un linfoma no Hodgkin difuso de células B tras biopsia estereotáxica. Inició tratamiento quimioterápico con Metotrexato, Rituximab, Citarabina y Tiotepa (MATRIX). Sin embargo, en marzo de 2024, tras progresión intra quimioterapia con protocolo MATRIX, fue derivada para radioterapia. El abordaje radioterápico consistió en una primera etapa de irradiación holocraneana hasta C2, incluyendo 2/3 de las órbitas, con una dosis de 3000 cGy en 15 fracciones de 200 cGy/día. Posteriormente, se realizó una segunda etapa focalizada excluyendo las órbitas, debido a la ausencia de enfermedad ocular, hasta alcanzar 4000 cGy en el SNC. El uso de una máscara termoplástica aseguró la precisión del posicionamiento limitando la tolerancia a 5mm. La radioterapia holocraneana mostró ser eficaz en pacientes con recaída o progresión intraquimioterapia, con una tasa de respuesta del 74-79% y una supervivencia media de 11-16 meses. Sin embargo, la neurotoxicidad crónica sigue siendo una preocupación significativa, afectando al 25-35% de los pacientes tratados. Este caso destaca la importancia de individualizar el tratamiento, considerando los riesgos y beneficios según la evolución clínica del paciente, subrayando que la radioterapia debe ofrecerse como una opción válida en casos de progresión o recaída, especialmente cuando la quimioterapia no es suficiente.

**11 - REPORTE DE UN CASO: TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO DE PULMÓN****Gilda Spadavecchia (1); Dario Niewiadomski (1); Gabriela Guman (2); María Asunción Beña (2).**

(1) Oncología Clínica: Hospital San José – Campana – Buenos Aires – Argentina. (2) Patología Clínica: Servicio Unificado Hospital Houssay Cetrangolo.

Abstracto: El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI) es un tumor mesenquimal poco frecuente que rara vez hace metástasis. El sitio más común para los TMI es el pulmón, aunque pueden desarrollarse en varias otras localizaciones anatómicas. Las neoplasias pulmonares son más frecuentes en niños y adolescentes por lo que se diagnostica con poca frecuencia en adultos. Este reporte de caso describe el caso de una mujer de 69 años sin antecedentes oncológicos relevantes. Este caso enfatiza la rareza de la enfermedad y los desafíos clínicos asociados al manejo del mismo. Introducción: El tumor miofibroblástico inflamatorio (TMI), descrito por primera vez como un pseudotumor inflamatorio en 1903, fue inicialmente observado como una lesión benigna, no infecciosa, que afectaba principalmente a la región periocular [1]. Caracterizada por una proliferación de fibroblastos y miofibroblastos con infiltración inflamatoria crónica linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y mastocitos, se redefinió en 1990 como uno de la categoría más amplia de pseudotumores inflamatorios [2]. Los TMI ahora se reconocen como raras neoplasias, con una prevalencia que oscila entre el 0,04% y el 0,7%, con un grado intermedio de malignidad, y son conocidos por su tendencia a recurrir, con tasas de recurrencia de hasta el 25%, pero rara vez hacen metástasis, con menos del 5% de probabilidad [2,3]. Estos tumores pueden ocurrir en prácticamente

cualquier ubicación anatómica, incluyendo el mesenterio, el tracto gastrointestinal, retroperitoneo, mediastino, corazón, tejidos blandos, laringe, útero, huesos y sistema nervioso central [4,5]. Sin embargo, el pulmón es el sitio más común para las TMI, donde generalmente se localizan periféricamente, principalmente en los lóbulos inferiores [6]. La localización intrabronquial de estos tumores es extremadamente rara, comprendiendo menos de 1% de los casos. La etiología y la patogenia de los TMI siguen sin estar claras, con posibles factores contribuyentes inflamación, traumatismos, enfermedades autoinmunes, cirugías previas, infecciones virales y anomalías de cicatrización con proliferación incontrolada de miofibroblastos [7]. Los TMI deben distinguirse de otras entidades, como el sarcoma miofibroblasto inflamatorio epitelial que sigue un curso clínico más agresivo con una alta tasa de mortalidad [8]. El tratamiento primario para los TMI es la resección quirúrgica completa, que se asocia con una supervivencia a largo plazo y una reducción de la tasa de recurrencia [9]. Por lo general, la quimioterapia no se recomienda como tratamiento adyuvante, pero puede ser necesario en los casos en que la resección completa es inalcanzable [10]. En este reporte presentamos el caso de una mujer de 69 años con antecedentes de Infarto agudo de miocardio y Diabetes tipo II con TMI en el pulmón; También revisamos la literatura relevante para proporcionar una visión completa de esta rara entidad clínica.

**Caso Clínico:** Paciente femenino de 69 años que comienza con pérdida de peso 20 kg y dolor de pecho más dorsalgia desde abril 2024 por lo que consulta y le realizan estudios varios. En noviembre de 2024 se le realiza punción biopsia en la que se evidenció una neoplasia mesenquimática epiteloide compatible con tumor miofibroblástico inflamatorio. TAC tórax 02/10/24: Derrame pleural derecho. Múltiples imágenes pulmonares LIPD y LMPD. El estudio PET/CT (FDG) 02/01/2025 evidencia voluminosa formación en hemitórax derecho con incremento difuso y heterogéneo de la captación del radiotrazador SUVmax de 4,9 en concordancia con el antecedente patológico remitido. Antecedentes relevantes: No TBQ. No drogas. Consumo de Alcohol social. Infarto agudo de miocardio en 2020. Diabetes tipo II en tratamiento con Metformina, Rosuvastatina, Bisoprolol, Dapaglifozina, Losartan y Clonazepam. Antecedentes quirúrgicos: Colectomía y apendicectomía. Antecedentes familiares: Madre: Cáncer de cabeza y cuello. Hermano Cáncer de amígdala. Padre: Cáncer de pulmón. Hermano Cáncer de pulmón. Tía materna: Cáncer de cérvix. Conclusiones: Este reporte de caso destaca la rara ocurrencia de un tumor miofibroblástico inflamatorio en un adulto. Hasta un 71% de estos tumores son positivos para ALK-1 (anaplastic Lymphoma Kinase) [11,12] lo que le otorga al TMI mayor susceptibilidad al tratamiento farmacológico que los que no la expresan [13], pero con un índice más elevado de recurrencia [11]. Los estudios genéticos han determinado que el 50% de los TMI alojará una alteración de la estructura del gen ALK (cromosoma 2p23) generando varios patrones de fusión. Está catalogado como un tumor comportamiento intermedio. El manejo dependerá de su localización, expresión de ALK, comportamiento y la factibilidad de resección quirúrgica. El seguimiento a largo plazo sigue siendo crucial debido a la posibilidad de recurrencia. Avances en las modalidades diagnósticas y terapéuticas, incluyendo la NGS y las terapias dirigidas son prometedoras para mejorar el tratamiento de las TMI. Si bien sus resultados parecen ser alentadores, se requieren más estudios para establecer como esquema de terapia en el manejo de los TMI ALK negativos no susceptibles a resección quirúrgica como pareciera describirse en este caso.

## 15 - RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA EN PARAGANGLIOMA YUGULAR

**Maria Belen Fernández.**

Mevaterapia Servicio de Oncología Radiante, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes de cabeza y cuello, originados en los paraganglios autónomos. Son mayormente benignos y representan el 0,6 % de los tumores de esta región. Algunos secretan catecolaminas, causando hipertensión, cefalea y taquicardia. La cirugía es el tratamiento estándar, pero con alta morbilidad (54-60 %). En estos casos, la radioterapia, especialmente la SBRT, es una alternativa eficaz con alto control local y menor impacto neurológico. **Caso clínico:** Paciente de 52 años con hipertensión controlada, disfonía y acúfenos pulsátiles. Presentaba lateralización lingual e hipomovilidad del hemivelo izquierdo sin desviación de la úvula. La resonancia evidenció una lesión de 31x24x28 mm en el foramen yugular izquierdo, con extensión al espacio carotídeo y cóndilo occipital, en contacto con la carótida interna. Evaluada en comité multidisciplinario, se indicó SBRT. Se utilizó máscara termoplástica para inmovilización y tomografía con contraste fusionada con RMN. Se delineó el GTV y se expandió 2 mm para el PTV, además de contornear órganos de riesgo. El tratamiento se planificó con VMAT (6 MV) y dos arcos completos. Se prescribió 25 Gy en 5 fracciones al PTV, con índice de conformación de 1.01, respetando restricciones para cóclea (máx. 22 Gy) y tronco encefálico (máx. 23 Gy en 0.035 cm<sup>3</sup>). Se utilizó EXACTRAC para verificar la posición inter e intra-fracciones. El tratamiento finalizó sin complicaciones ni toxicidad aguda. A los tres meses, no hubo toxicidad crónica. **Discusión:** El tratamiento estándar incluye embolización y cirugía, pero la resección puede comprometer nervios craneales. En casos inoperables, la radioterapia es una opción efectiva. Antes se usaba radioterapia normofraccionada (45-50,4 Gy en fracciones de 1,8-2 Gy), pero la SBRT ha demostrado alta eficacia con menor toxicidad, logrando control a largo plazo del 80-90 %. Entre los esquemas más usados, se incluyen 12-15 Gy en dosis única para tumores <3 cm o 25 Gy en 5 fracciones para lesiones mayores. Las principales toxicidades incluyen mucositis, pérdida auditiva y xerostomía, aunque las técnicas modernas han reducido complicaciones graves. **Conclusión:** La SBRT es una opción eficaz y segura para paragangliomas yugulares con alto control local y baja morbilidad. Las mejoras en imagen y planificación han optimizado la precisión del tratamiento, consolidándola como alternativa en pacientes no candidatos a cirugía.

## 17 - EXPERIENCIA EN LA IMPLEMENTACIÓN DE RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN PACIENTES CON CARCINOMA DE MAMA SEGÚN EL PROTOCOLO FAST-FORWARD

**Maria Belen Fernández; Emiliano Ezequiel Lissandrello; Sanchez Guadalupe.**

Mevaterapia, Sede Viamonte, Servicio de Oncología Radiante, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** El ensayo FAST-Forward mostró que un esquema hipofraccionado de 26 Gy en 5 fracciones es una alternativa segura y eficaz frente a la radioterapia estándar actual en cáncer de mama temprano, reduciendo el tratamiento de tres semanas a una, sin aumentar significativamente la toxicidad. Implementar este protocolo en la práctica clínica implica desafíos en planificación, posicionamiento, control diario de imágenes y cumplimiento de los constraints. **Objetivo:** Presentar nuestra experiencia implementando el esquema FAST-Forward en pacientes con cáncer de mama, evaluando el cumplimiento de los constraints y la tolerancia al tratamiento. **Métodos:**

Entre enero de 2024 y enero de 2025, se trató a 40 pacientes con cáncer de mama utilizando el esquema FAST-Forward (26 Gy en 5 fracciones de 5.2 Gy en días consecutivos). Se usaron técnicas 3D/IMRT y verificación diaria del posicionamiento. Los constraints fueron: Cobertura del PTV: >95% del PTV recibe el 95% de la dosis prescrita; <5% del PTV recibe más del 105%; <2% recibe más del 107%. Dosis máxima global para el PTV: <110%. Órganos a riesgo: Pulmón ipsilateral: volumen recibiendo 8 Gy < 15%. Corazón: volumen recibiendo 1.5 Gy < 30% y 7 Gy < 5%. Resultados: Las 40 pacientes fueron candidatas a valoración, teniendo una mediana de edad de 69.5 años, estadios T1-2N0. El 95% de las pacientes lograron que más del 95% del PTV reciba el 95% de la dosis. 92.5% cumplieron con el constraint de dosis en el PTV (menos del 5% recibiendo >105%). Todas mantuvieron la dosis máxima del PTV <110%. 92.5% cumplieron con el volumen pulmonar ipsilateral (8 Gy < 15%). 97.5% cumplieron los constraints del corazón. El 95% de las pacientes completaron el tratamiento en 5 días hábiles. El 32.5% de las pacientes presentaron epitelitis G1 como única toxicidad aguda. Conclusión: La implementación del esquema FAST-Forward fue factible de aplicar en nuestro centro, con un alto cumplimiento de los constraints, buena tolerancia y adherencia por parte de las pacientes. La reducción en la duración del tratamiento ofrece ventajas tanto para las pacientes como para la optimización de los recursos de radioterapia.

## 21 - ¿PUEDE LA RADIOTERAPIA SER UNA ALTERNATIVA AL TRATAMIENTO DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES?

Ania Torrenti.

Mevaterapia-Hospital Italiano.

La oftalmopatía de Graves (OG) es un trastorno inflamatorio autoinmune que afecta a la órbita y tejidos periorbitarios, principalmente caracterizado por retracción del párpado superior, edema palpebral, eritema, conjuntivitis y exoftalmos. Su gravedad y actividad están asociadas con anticuerpos anti-receptores de TSH, los cuales activan citocinas que estimulan la producción de glicosaminoglicanos y proteínas inmunomoduladoras. Esto provoca edema, aumento de grasa y expansión del volumen orbital, lo que origina diversas manifestaciones clínicas. En casos graves (3-5%), pueden ocurrir complicaciones serias, como neuropatía óptica o queratitis por exposición, lo que puede llevar a la pérdida de visión. En la forma leve, el tratamiento se limita a lágrimas artificiales, mientras que en los casos graves, se utilizan glucocorticoides, inmunosupresores, radioterapia orbitaria o cirugía. Se presenta el caso de un paciente masculino de 64 años con diagnóstico de OG. En el contexto de hipertiroidismo consultó en 2020 por exoftalmos, diplopía y ojo rojo, síntomas que deterioran su calidad de vida. Inicialmente, recibió tratamiento con corticosteroides tópicos con buena respuesta. Sin embargo, experimentó recaídas, por lo que se administró metotrexato y, posteriormente, Solumedrol, pero sin una mejoría significativa. El tratamiento pasó a incluir rituximab, sin éxito. Como última opción terapéutica, se optó por radioterapia (RT) local con una técnica de intensidad modulada (IMRT), que no se completó debido a irritación ocular. Posteriormente, se cambió a una técnica de radioterapia 3D, que permitió al paciente completar el tratamiento con mejor tolerancia. La RT se considera eficaz en el tratamiento de la OG al inducir la supresión de linfocitos y fibroblastos activados en los tejidos retrobulbares, lo que genera un efecto antiinflamatorio. En cuanto a los resultados, la RT es más efectiva para mejorar los síntomas relacionados con las partes blandas, como la proptosis y la diplopía, aunque tiene menos efecto en la agudeza visual. En una serie de estudios, alrededor del 50-60% de los pacientes experimentaron mejoras tras la RT, evitando intervenciones quirúrgicas. En comparación con los glucocorticoides, la RT ha mostrado una mejor tolerancia. Además, la combinación de ambos tratamientos ha sido más eficaz que cada uno por separado, facilitando la reducción gradual de glucocorticoides y sus efectos secundarios. En el caso del paciente, se observó que, aunque la técnica IMRT ofrece una excelente cobertura y protección de órganos a riesgo, la técnica 3D resultó ser mejor tolerada, pues permitió reducir la dosis en áreas sensibles como la conjuntiva y el cerebro. Esto muestra que la RT 3D es una alternativa eficaz que se adapta a las características clínicas de los pacientes, manteniendo la eficacia terapéutica. La RT en OG se utiliza comúnmente en casos severos, y se ha demostrado eficaz para mejorar la motilidad ocular y los cambios en los tejidos blandos. La dosis estándar empleada es de 20 Gy en 10 fracciones, con mejoras clínicas y radiológicas. La combinación de RT con glucocorticoides ofrece un enfoque sinérgico que reduce los efectos secundarios del tratamiento prolongado con corticosteroides. En conclusión, la RT juega un papel importante en el tratamiento de la OG, especialmente en casos graves, y es efectiva para mejorar los síntomas y reducir la necesidad de intervención quirúrgica. La técnica de RT 3D, aunque menos utilizada que la IMRT, ha mostrado buenos resultados en términos de tolerancia y eficacia, lo que la convierte en una opción válida para el tratamiento de la enfermedad.

## 22 - SBRT EN HEMANGIOMAS VERTEBRALES

Santino Ezequiel Peralta.

Hospital Italiano de Buenos Aires y Mevaterapia.

Introducción: Los hemangiomas vertebrales son lesiones vasculares benignas que se localizan principalmente en la columna toracolumbar. Aunque suelen ser asintomáticos, algunos presentan un comportamiento agresivo con crecimiento rápido y afectación de estructuras nerviosas requiriendo tratamiento. Las opciones incluyen cirugía descompresiva, vertebroplastia, embolización, ablación por radiofrecuencia, inyección de etanol intralesional y radioterapia. La cirugía se recomienda en casos de sintomatología neurológica aguda mientras que la radioterapia se usa en casos progresivos o cuando la cirugía es incompleta o contraindicada. La radioterapia se puede administrar con esquemas normofraccionados o Radioterapia de Estereotáxica Corporal (SBRT).

Caso clínico: Paciente femenina de 74 años con hemangioma vertebral en L3. Presentó dolor lumbar y una RMN reveló cambios de señal en cuerpo vertebral y pedículo de L3 con abombamiento derecho, interpretado como hemangioma agresivo. La biopsia mostró hueso trabecular maduro sin células atípicas. Se decidió SBRT como tratamiento definitivo con el enfoque de obtener mejores resultados antálgicos y una respuesta más duradera. En un control al año, se observó reducción imagenológica de la lesión y remisión completa de los síntomas. Tratamiento: La SBRT se realizó en 5 fracciones de 500 cGy, con una dosis total de 2500 cGy, administrada en días alternos. Se realizó una tomografía de simulación larga y tres cortas para evaluar el movimiento de los órganos en riesgo. El tratamiento se planificó con técnica VMAT, utilizando dos arcos completos. La dosis se prescribió al Volumen Planificado de Tratamiento (PTV), alcanzando una cobertura del 100% en el 97% del volumen objetivo. La verificación del posicionamiento fue mediante sistema ExacTrac y Tomografía de haz cónico (CBCT). Discusión: La mayoría de los hemangiomas vertebrales son asintomáticos pero algunos

pueden manifestarse con dolor lumbar o alteraciones neurológicas. La radioterapia es una opción eficaz. El tratamiento estándar es de 40 Gy en 20 fracciones y se reporta alivio sintomático en la mayoría de los pacientes sin embargo existen trabajos que respaldan la superioridad de la SBRT con respecto a los resultados antálgicos.

#### 24 - IRRADIACIÓN DE CAMPOS PULMONARES EN ÚNICA FRACCIÓN PARA MANEJO SINTOMÁTICO DE HEMATOPOYESIS PULMONAR SECUNDARIO A MIELOFIBROSIS. A PROPÓSITO DE UN CASO

**Andres Felipe Anaya Galvis.**

Hospital Italiano De Buenos Aires - Mevaterapia.

**Falta Resumen.**

#### 25 - CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LABIO EN PACIENTE TRASPLANTADA RENAL EN TRATAMIENTO CON BELATACEPT: UN CASO DE RÁPIDA Y TÓRPIDA EVOLUCIÓN

**Ariel Bechan (1); Silvina González (2); Graciela Manzur (3).**

(1) Concurrante de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina. (2) Médica de planta, Consultorio de Estomatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina. (3) Jefa de Cátedra y División de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina.

**Fundamento:** En Argentina, durante 2024, se llevaron a cabo más de 4,200 trasplantes de órganos, transformando y prolongando significativamente la calidad de vida de los pacientes. Los medicamentos inmunosupresores más utilizados se dividen en 5 categorías: inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos (por ejemplo: micofenolato de mofetilo y azatioprina), inhibidores de la molécula diana de rapamicina en mamíferos (mTOR), corticosteroides y proteínas de fusión (como el belatacept). Esta inmunosupresión prolongada incrementa notablemente el riesgo de cáncer de piel. En términos generales, los pacientes trasplantados presentan un riesgo de 6 a 10 veces mayor de desarrollar carcinoma de células basales y un riesgo de 45 a 65 veces mayor de desarrollar carcinoma epidermoide. Además, el riesgo de metástasis asociado a estos cánceres cutáneos se incrementa de 2 a 3 veces.

**Relevancia Clínica:** Presentar el caso de un carcinoma epidermoide de labio moderadamente diferenciado, en una paciente trasplantada renal en tratamiento inmunosupresor con belatacept, que tras la exéresis quirúrgica con márgenes libres y ganglio centinela negativo, evoluciona con rápida recidiva, metástasis y posterior óbito. Investigar en la literatura asociaciones entre el esquema de inmunosupresión recibido por la paciente y su evolución. **Presentación:** Paciente de 52 años de edad, hipertensa, con antecedente de trasplante renal en 2021, por insuficiencia renal crónica secundaria a enfermedad poliquística renal. En tratamiento inmunosupresor con ácido micofenólico 360 mg cada 12 horas, meprednisona 4 mg/día y belatacept 6 mg/kg mensual. Consulta por una lesión úlcero-vegetante en la semimucosa del labio inferior, a nivel del tercio lateral izquierdo, con 4 meses de evolución, coincidente con el inicio de la medicación con belatacept, sin presencia de adenopatías al examen físico. Bajo la sospecha de carcinoma espinocelular, se realiza biopsia, que informa carcinoma bien diferenciado. Es derivada a cirugía de cabeza y cuello para exéresis de la lesión. Por nefrología, se realiza un cambio en la terapia inmunosupresora, reemplazando el ácido micofenólico por sirolimus, con suspensión de belatacept. En noviembre de 2023 se realiza exéresis quirúrgica con márgenes correspondientes, previa realización de ganglio centinela. La biopsia revela carcinoma escamoso moderadamente diferenciado (G2), focalmente queratinizante, con infiltración del corion y un DOI (profundidad de invasión tumoral) de 0.8 cm. Sin infiltración perineural ni embolias vasculolinfáticas. Márgenes de resección libres de lesión neoplásica. El análisis de 3 ganglios linfáticos muestra hiperplasia folicular linfoide, sin metástasis. Estadificación patológica (AJCC 8ª edición): T2N0. La paciente evoluciona inicialmente de forma favorable, sin molestias ni hallazgos patológicos al examen físico durante los controles postoperatorios en enero de 2024. Sin embargo, a los 3 meses, presenta aumento de volumen y dolor en la región submandibular izquierda. Se realiza ecografía de partes blandas, donde se observa imagen de aspecto ganglionar reactivo de 20x13mm. En la tomografía de macizo craneofacial y cuello con contraste se informa estructura ganglionar abscedada e imagen nodular en el lóbulo superior izquierdo. Tras reevaluación por el equipo quirúrgico, se realiza resección de masa submandibular, confirmando metástasis de carcinoma. Se indica régimen de quimioterapia con docetaxel y carboplatino más inmunoterapia con cetuximab, pero dada la evolución tórpida con fistulización de la tumoración, la paciente fallece al mes de tratamiento. **Conclusiones:** En lo que respecta al uso de belatacept, en incidencia y evolución de carcinomas epidermoides en pacientes trasplantados renales, la literatura actual no ha reportado un riesgo adicional en comparación con otros inmunosupresores, y es considerado “de riesgo aumentado leve”. Pese a esto, remarcamos la importancia de realizar un control dermatológico estrecho a pacientes trasplantados por la mayor incidencia global y gran agresividad de algunos tumores cutáneos, como en el caso de nuestra paciente.

#### 26 - RADIOTERAPIA EN PLASMOCITOMA DE PANCREAS

**Samir Aldana.**

Hospital Italiano de Buenos Aires – Mevaterapia.

El plasmocitoma solitario es una neoplasia poco frecuente, caracterizada por tumores malignos de células plasmáticas monoclonales ubicados en hueso o tejidos blandos, sin evidencia de enfermedad sistémica. En la mayoría de los casos, los plasmocitomas solitarios se localizan en las vías respiratorias superiores. Sin embargo, este informe se centra en un caso raro de localización pancreática, una manifestación inusual que destaca la necesidad de enfoques diagnósticos y terapéuticos específicos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 67 años con antecedentes de linfoma plasmocítico en la maxilar, tratado inicialmente en 1977 con CHOP + radioterapia. Tras una recaída en 2021, se administró talidomida. En 2022, debido a dolor abdominal severo (END 8/10) y leves náuseas, se realizaron estudios que revelaron una masa sólida en cuerpo y cola del páncreas. Una biopsia confirmó la presencia de plasmocitoma. El paciente recibió seis ciclos de quimioterapia CyborD, con una respuesta parcial observada en un PET-CT de 2023. Sin embargo, estudios de 2024 evidenciaron progresión de la enfermedad, con aumento del metabolismo de la masa pancreática y de las adenopatías, llevando a la consideración de radioterapia tras múltiples líneas de quimioterapia sin éxito (Isatuximab + Pomalidomida), sin respuesta. Por lo que se considera un refractario a 3 líneas de quimioterapia. La simulación del paciente se realizó mediante una tomografía computarizada (TAC)

en decúbito dorsal para asegurar un adecuado posicionamiento. Se realizó una TAC del tórax con cortes de 2 mm, que se fusionó con el último estudio PET del paciente. Se delimitó el CTV (volumen objetivo clínico), incluyendo la lesión hipercaptante y áreas ganglionares en pelvis y retroperitoneo, y se expandió 2 mm para definir el PTV (volumen de tratamiento planificado). La planificación se llevó a cabo con una técnica 3D, administrando una dosis total de 50Gy en fracciones diarias de 2Gy. Se tomaron imágenes radiográficas antes del tratamiento para verificar el posicionamiento, repitiéndose cada 10 días. Estos tumores raros representan el 2,3% de los plasmocitomas extramedulares del páncreas localizándose en un 80% en la cabeza del páncreas. Los síntomas incluyen dolor abdominal e ictericia obstructiva. Para el diagnóstico, se utilizan estudios de imagen como TC, PET o RM. A medida que se agotan las opciones de quimioterapia, la radioterapia surge como una alternativa, no solo para el control de la enfermedad, sino también como un método paliativo para aliviar los síntomas. Dentro de las especificaciones del tratamiento radiante, se ha comprobado que existe una relación directa entre la dosis de tratamiento y el control local (79-91%) con dosis de 40 a 50 Gy, seguida de vigilancia. La dosis de radiación ha sido establecida con base en estudios retrospectivos. Es un tumor raro que necesita un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado. La radioterapia localizada ha demostrado ser efectiva en el control de la enfermedad y en mejorar la calidad de vida de pacientes que no responden a la quimioterapia. Este caso destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario en su manejo, lo que puede resultar en una mejor supervivencia y calidad de vida para los pacientes.

### 29 - EVALUACIÓN DE BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN, INESTABILIDAD GENÓMICA Y ESTRÉS PSICOSOCIAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL GRADO DE SEVERIDAD EN PACIENTES RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADAS CON CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Casciaro Stefania (1)(2); Fortuna Federico (2)(3)(4); Jamardo Juan (3); Jacobsen Darío (2)(3); González Diego (2)(3); Estévez María Emilia (3); López Nigro Marcela Mabel (1)(3); Fabre Bibiana (2)(3); Carballo Marta Ana (1)(3).

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Bioquímica Clínica II, Citogenética Humana y Genética Toxicológica. (2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica. (3) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica, Bioquímica Clínica I, Endocrinología. (4) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Pese a ser considerado prevenible, el cáncer de cuello de útero se ubica tercero en incidencia y quinto en mortalidad en mujeres argentinas. El estrés psicosocial es considerado un factor de riesgo emergente para su patogénesis. Se realizó un estudio clínico transversal-observacional con 70 pacientes del servicio de Ginecología Oncológica del Hospital de Clínicas al momento de su diagnóstico. El objetivo fue establecer la asociación entre la inflamación, la inestabilidad genómica y el cortisol liberado en situaciones de estrés con la severidad. Para ello, se administraron encuestas validadas como herramientas psicométricas (estrés percibido -EP-, hostilidad -H-, apoyo social -AS- y eventos de vida según Holmes-Rahe -HR-) y se midió el cortisol en cabello (CC) como biomarcador de estrés crónico. En el estudio se incluyó la evaluación de dos de las características habilitadoras del cáncer: el estado inflamatorio y la inestabilidad genómica. Para ello se midió la interleuquina-6 -IL-6- sérica (biomarcador de inflamación sistémica) y se realizó el ensayo CITOMA en linfocitos de sangre periférica (biomarcadores de genotoxicidad, citotoxicidad y citostaticidad). En el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 25 (alfa 0,05; potencia 0,8) con distintos tests a posteriori (t de Student, ANOVA, U-Mann Whitney, Kruskal-Wallis, regresión logística binaria). Se encontraron asociaciones significativas de EP con H ( $r=0,362$ ,  $p=0,001$ ) y con AS ( $r=-0,275$ ,  $p=0,028$ ). Además, se observó una asociación inversa del AS con la H ( $r=-0,254$ ,  $p=0,023$ ) y una asociación directa de HR con la H ( $r=0,417$ ,  $p=0,011$ ). También fue estadísticamente significativa la asociación entre el CC y la IL-6 ( $r=0,419$ ,  $p=0,005$ ). El CC y la frecuencia de micronúcleos (MN) en el ensayo CITOMA evidenciaron una relación causal con el estadio al momento del diagnóstico (OR 1,032 (1,003-1,061) y 1,237 (1,034-1,480),  $p<0,05$ ). Los resultados obtenidos mostraron la validación de las herramientas psicométricas en la población en estudio, una vinculación entre los biomarcadores de estrés crónico y de inflamación, así como una asociación entre el avance del cáncer y modificaciones estadísticamente significativas en los biomarcadores de citotoxicidad, citostaticidad, genotoxicidad y estrés crónico ( $p<0,05$ ). Esto permite proponer a los biomarcadores de riesgo emergente (CC) y de inestabilidad genómica (MN), como predictores de severidad e, indirectamente, pronóstico.

### 30 - SCHWANNOMA RETROPERITONEAL

**Maria clara Walter.**

Hospital italiano de Buenos Aires - Mevaterapia - CABA - Argentina.

**Introducción:** El tumor de células granulares o tumor de Abrikossoff es una neoplasia benigna poco frecuente, originada en las células de Schwann, que se caracteriza por un crecimiento lento y bajo poder de malignidad. Su localización más común es en el cerebro, seguida de la columna lumbar. Los schwannomas retroperitoneales son raros, representando solo el 1-3% de los casos. No se estableció una relación directa entre el tamaño tumoral y el grado de agresividad. Pueden presentarse a cualquier edad, siendo más frecuentes entre los 30 y 60 años, con una mayor prevalencia en el sexo femenino. El tratamiento estándar para estos tumores es la cirugía, pero la radioterapia también puede ser una alternativa en casos de recurrencia, lesiones residuales o cuando la cirugía no es viable. **Descripción del caso:** Se presenta el caso de una paciente de 53 años, operada en 2022 por un tumor dorsolumbar, cuya anatomía patológica evidenció un tumor de Abrikossoff, vinculable a tumor de células granulares schwannoma. Posterior a este procedimiento, la paciente comienza con parestesias en el miembro inferior derecho que evoluciona a dolor de tipo radicular, sin respuesta a los analgésicos evidenciando en los estudios de control una recidiva a nivel del psoas derecho. Se indica tratamiento quirúrgico, evidenciando la imposibilidad de poder realizar una resección completa por extensión a los forámenes ovoides de L1 a L4 realizando una resección parcial de la misma con diagnóstico histopatológico que confirma recidiva de schwannoma retroperitoneal. Dado que la paciente presentó persistencia de los síntomas, se decidió iniciar un tratamiento con radioterapia. La dosis administrada fue de 54 Gy con un fraccionamiento de 2 Gy/día, empleando como técnica radioterapia de intensidad modulada (IMRT) asociada a radioterapia guiada por imágenes (IGRT). **Discusión:** Aunque los Schwannomas mayormente son tumores benignos, pueden causar síntomas como dolor neuropático, parestesias y distensión abdominal. La opción quirúrgica es la base del tratamiento, ofreciendo un

buen pronóstico en caso de extirpación completa. Sin embargo en los casos de resecciones incompletas o recidivas inoperables la radioterapia es un tratamiento alternativo, el cual tiene por objetivo ofrecer control local y alivio sintomático. La utilización de IMRT nos permite obtener curvas de distribución de dosis más conformadas a los volúmenes que queremos irradiar y con mejor gradiente de dosis entre las estructuras que queremos irradiar y proteger. Esto es favorable en nuestra paciente debido a la cercanía de órganos de riesgo radiosensibles con un volumen irregular para tratar. Su asociación a IGRT nos permite disminuir incertezas relacionadas con el set up diario. Conclusión: La recurrencia de schwannomas es relativamente baja (4-6%), pero factores como una resección parcial o el tamaño del tumor pueden incrementar el riesgo. La radioterapia se ofrece como una alternativa eficaz para el control local y manejo del dolor en pacientes no aptos para cirugía.

### 31 - APLICACIÓN DEL PET/DOTA-TATE EN EL DIAGNÓSTICO Y DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES EN RADIOCIRUGÍA EN MENINGIOMAS DEL SENO LONGITUDINAL SUPERIOR

Raul Doval.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Introducción. Los meningiomas son los tumores intracraneales primarios más frecuentes en adultos, con una incidencia creciente debido al envejecimiento de la población y la mayor disponibilidad de estudios de diagnóstico por imágenes. Estos se clasifican en tres grados según los criterios histológicos y moleculares de la OMS de 2021. Presentan un crecimiento lento mostrando un pronóstico favorable cuando se resecan completamente. El tratamiento inicial para los meningiomas es la cirugía, la cual no solo brinda alivio sintomático por el efecto de masa que producen, sino que además, nos permiten obtener una muestra de tejido adecuada para realizar un diagnóstico tisular histopatológico y molecular, por lo que se debe buscar la resección máxima minimizando al máximo la morbilidad neurológica. Los estudios de diagnóstico por imágenes como resonancia magnética y tomografía computada, a menudo brinda un diagnóstico tentativo. Sin embargo, estos hallazgos presentan una baja sensibilidad y especificidad. Los nuevos trazadores PET, incluidos los ligandos específicos del receptor de somatostatina (galio Ga-68 DOTATATE) se presentan como una alternativa valiosa y son utilizados para el diagnóstico y la planificación del tratamiento radiante (debido a la alta expresión de SSTR2 por parte de los meningiomas), no siendo altamente conocidos en el uso clínico. La relevancia de este caso radica en poder ilustrar la utilidad del PET-DOTATATE como estudio diagnóstico complementario a los estudios de neuroimagen más utilizados sumado a su utilidad como herramienta complementaria para la delimitación de volúmenes (GTV) en radiocirugía en meningiomas recidivados. Descripción del Caso: Paciente masculino de 62 años sin antecedentes de importancia a quien en 2016 en contexto de convulsión diagnostican lesión ocupante de espacio, realizando exéresis de la misma cuya anatomía patológica reporta meningioma meningotelomatoso grado 1. Presenta una primera recidiva en 2022 en la cual se le realiza una nueva resección quirúrgica quedando en control. En 2024, en estudios de RMN se evidencia en región parietal superior derecha engrosamiento paquimeningeo regional 8 x 4 mm, por lo que es derivado para tratamiento con radiocirugía. Se evalúa al paciente en conjunto con los especialistas en diagnóstico por imágenes quienes recomiendan realizar PET-DOTATATE por dudosa infiltración del seno longitudinal superior no reportada en resonancia. Como resultado se obtuvo confirmación de remanente de meningioma a nivel del seno longitudinal superior, sugiriendo la afectación por invasión de aproximadamente 40 mm, modificando sustancialmente los volúmenes de tratamiento radiante. Discusión: La radiocirugía es una técnica de radioterapia que entrega una dosis de radiación ablativa con precisión submilimétrica al generar un gradiente de dosis muy pronunciado entre el volumen de tratamiento y las estructuras adyacentes a proteger. Es universalmente conocido el uso de las imágenes de RMN para la delimitación de los volúmenes de tratamiento. Sin embargo, puede presentar falencias en la evaluación de enfermedad remanente en casos post-quirúrgicos. Se ha demostrado que el PET-TC con análogos de la somatostatina es muy sensible para detectar su recidiva en función de su expresión de receptores para somatostina tipo 2 (SSTR2), siendo el estudio de segunda línea en casos con imágenes de resonancia dudosas. El uso del PET con galio Ga-68 DOTATATE para evaluar los tumores en los meningiomas operados del seno longitudinal superior radica en la mejora de la delimitación del volumen de tratamiento. En este caso los volúmenes de tratamiento delimitados mediante RMN y PET-TC con Ga-DOTA-SSTR difieren considerablemente, GTV\_RM N 0.3 CC y GTV\_PET 8.3 CC siendo 20 veces mayor con el PET-TC. Conclusión: Este caso pone de manifiesto la importancia del PET/CT en la evaluación de meningiomas, especialmente en aquellos con recurrencias o difícil delimitación postquirúrgica. En conclusión, el PET/CT con Ga-DOTA-SSTR podría integrarse como una herramienta de diagnóstico y de planificación ya que demostró tener un gran potencial para optimizar la delimitación de volúmenes (GTV) de los meningiomas presentes en el seno longitudinal superior, así como en aquellos vinculados a la base del cráneo que han sido operados.

### 38 - COMPARACIÓN ENTRE DOS MÉTODOS DE SEGMENTACIÓN DE LESIONES ÓSEAS EN SPECT -CT

Pablo Javier Sanabria (1); Nicolás Virzi (2); Montecinos Marcos (3); Yapura Patricia (4).

(1) Instituto Roffo, CNEA, Medicina Nuclear. (2) UNSAM. (3) Instituto Roffo, UBA, Medicina Nuclear. (4) Instituto Roffo, UBA.

Objetivo: Comparar el efecto de dos métodos de segmentación de lesiones en SPECT-CT óseos; manual versus automático. Sobre la detección y cuantificación de lesiones óseas. Materiales y métodos: Se analizaron retrospectivamente 45 lesiones óseas de 40 pacientes mediante el trazado de regiones de interés (rois) utilizando un software diseñado por personal del servicio de medicina nuclear del Instituto Roffo y de la Universidad de General San Martín (UNSAM) en lenguaje Matlab. El mismo calcula la concentración de actividad y el valor de captación estándar (suv) máximo y medio en imágenes de SPECT óseas mediante segmentación manual. Estos resultados se compararon con la segmentación realizada mediante el software libre Total Segmentator (1). Este último se basa en un algoritmo de Deep learning que permite la segmentación de estructuras en imágenes de tomografía computada y resonancia magnética. A partir de las áreas segmentadas se extrajeron las máscaras de las mismas para superponerlas a las imágenes SPECT óseas y de ese modo obtener los valores de captación estándar (suv máximo y suv medio) a partir de los datos biométricos y de adquisición de cada paciente. Los estudios fueron realizados utilizando 99mTc-HMDP y 99mTc-MDP en un equipo SPECT CT doble cabezal General Electric Infinia Hawkeye. Resultados: De 26 lesiones óseas malignas el software Total Segmentator falló en 7 casos. Mientras que el suv máximo en las regiones con lesiones malignas que no falló la segmentación automática registró una variación de menos del 1% con respecto al

software en base a Matlab. Mientras que en las regiones que el algoritmo segmentó de manera incompleta la variación del suv máximo fue entre el 10 y el 40%. Con respecto a las 19 lesiones benignas analizadas (degenerativas en su gran mayoría). El algoritmo registró 1 solo caso de falla significativa donde la variación fue cerca del 20% en el suv máximo para los otros casos. Conclusiones: Se obtuvo un rendimiento aceptable con la segmentación basada en inteligencia artificial con el Total Segmentator (82%) de precisión. Los fallos del mismo estimamos se deben a que las tomografías de nuestro SPECT-CT son de baja resolución y muy ruidosas ya que provienen de un equipo CT low dose no diagnóstico. No obstante, este algoritmo puede ser muy útil si lo integramos a nuestro software de cuantificación como una herramienta más de segmentación.

#### 46 - GLIOMAS EN AYA (ADOLESCENTS & YOUNG ADULTS): EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

Matías Agustín Atencio (1); Elías Jesús Ortega Chahla (2).

(1) Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. (2) Unidad de Neuro-Oncología, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

I. Introducción y antecedentes: Los gliomas son el tipo más común de tumores cerebrales primarios, asociados a alta morbilidad y mortalidad en la población general. Dentro de este grupo, los pacientes AYA (adolescentes y adultos jóvenes) representan una cohorte única que enfrenta desafíos específicos debido a características biológicas, clínicas y psicosociales de la enfermedad en esta etapa de la vida. Además, presentan un comportamiento biológico y clínico intermedio entre gliomas pediátricos y de adultos mayores, con diferencias en pronóstico, respuesta al tratamiento, perfiles genéticos y moleculares.<sup>1,2</sup> El rango de gliomas en AYA abarca desde tumores de bajo grado, (ej. astrocitoma pilocítico), hasta glioblastomas altamente agresivos. La incidencia y supervivencia varían según subtipo y grado tumoral. También por factores moleculares como mutaciones en IDH1/2, alteraciones en ATRX y fusiones del gen BRAF.<sup>3</sup> Las características moleculares guían el tratamiento personalizado, esencial debido al impacto de los tratamientos tradicionales (radioterapia y quimioterapia) en la fertilidad, desarrollo cognitivo y calidad de vida en esta etapa crítica de la vida.<sup>4</sup> A pesar de los avances en el diagnóstico y manejo de los gliomas, la población AYA permanece infrarepresentada en estudios clínicos, lo que dificulta la optimización de estrategias terapéuticas específicas. Además, el impacto psicosocial y las necesidades de apoyo para estos pacientes a menudo son subestimados, lo que resalta la importancia de integrar enfoques multidisciplinarios en su atención.<sup>5</sup> II. Objetivo: Analizar características clínicas, moleculares y terapéuticas de los gliomas en AYA en nuestra institución, resaltando diferencias con otras cohortes etarias para mejorar manejo clínico y calidad de vida. III. Materiales y métodos: Diseño del Estudio: Estudio observacional descriptivo retrospectivo con el objetivo de caracterizar las características clínicas, moleculares y terapéuticas de los gliomas en pacientes AYA, tratados en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo desde el 1 de Enero de 2018 hasta el 15 de Febrero de 2025. Población del Estudio: Pacientes AYA diagnosticados con gliomas entre el 1 de Enero de 2018 hasta 15 de Febrero de 2025 en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Criterios de inclusión: 1. Diagnóstico histopatológico confirmado de glioma según la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS 20213, 2. Edad entre 15 y 39 años al momento del diagnóstico. 3. Disponibilidad de información clínica, molecular y de tratamiento en la historia clínica. Criterios de exclusión: pacientes sin información sobre tratamiento/cursó clínico. Tumores no gliales. Recolección de datos: Datos recolectados retrospectivamente (historias clínicas). Las variables recolectadas incluyeron: a. Datos demográficos: edad, género y antecedentes personales relevantes, b. Características clínicas: síntomas al diagnóstico, performance status, localización del tumor y grado según la OMS, c. Características moleculares: análisis de mutaciones (IDH1/2, ATRX, TP53), co-delección 1p/19q, estado de MGMT, delección homocigota de CDKN2A y otras alteraciones (H3K27M, BRAFV600E, etc.), d. Tratamientos recibidos: tipo de cirugía (biopsia o resección subtotal/total), quimioterapia, radioterapia y tratamientos dirigidos, e. Resultados clínicos: supervivencia global (SG). Análisis de datos: Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir características de la población estudiada, presentando variables categóricas (frecuencias y porcentajes) y continuas (medias  $\pm$  desviación estándar o medianas con rango intercuartílico). Se evaluaron asociaciones entre variables clínicas y moleculares con pruebas de Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, y pruebas no paramétricas para variables continuas cuando no se cumplían supuestos de normalidad (prueba de Shapiro-Wilk). Las variables incluyeron sexo, grado tumoral, índice de proliferación Ki67, estado mutacional de IDH, ATRX, EGFR, codelección 1p19q y delección homocigota de CDKN2A. Se calcularon coeficientes de contingencia para evaluar magnitud de las asociaciones. El análisis se realizó mediante el software InfoStat (v2008)<sup>6</sup> e IBM SPSS Statistics 237, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. La sobrevida general se analizó con curvas de Kaplan-Meier (funciones de supervivencia/riesgo) global y por subgrupos según IDH, grado histológico y la combinación de ambos. Se realizó análisis multivariado mediante regresión de Cox para explorar tendencias. No se incluyó prueba de proporcionalidad de riesgos por bajo número de eventos. El estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética del Instituto Ángel H. Roffo, cumpliendo con principios éticos de la Declaración de Helsinki. Dado que los datos fueron recolectados retrospectivamente de historias clínicas, se obtuvo una dispensa del consentimiento informado. La confidencialidad de los pacientes fue garantizada mediante la anonimización de los datos mediante una base de datos con acceso restringido a los investigadores principales. IV. Resultados: Características demográficas: Se incluyeron 26 pacientes con gliomas. La mediana de edad al diagnóstico fue de 31 años (RIQ: 25-34). Predominó el sexo masculino y la localización más frecuente fue frontal (46%), seguida de temporal, línea media y parietal. No hubo asociación entre sexo y localización tumoral ( $\chi^2 = 17.00$ ,  $p = 0.3854$ ). Clasificación histológica y grado tumoral: Predominaron los tumores grado 2 y 4. Se encontró asociación entre el grado y el índice Ki67 ( $\chi^2 = 18.08$ ,  $p = 0.0343$ ;  $G^2 = 21.65$ ,  $p = 0.0101$ ). Los tumores grado 4 presentaron Ki67 más elevado. Tumores grado 2 mostraron mayor variabilidad. El subtipo histológico más frecuente fue el astrocitoma (48%), seguido de gliomas de bajo grado NOS. Tres pacientes presentaron oligodendroglioma, tres gliomas de alto grado NOS y dos glioblastoma. Se halló fuerte asociación entre co-delección 1p19q y subtipo histológico ( $\chi^2 = 44.50$ ,  $p = 0.0001$ ;  $G^2 = 36.72$ ,  $p = 0.0014$ ). Análisis molecular: La mayoría de los pacientes presentaron mutación en IDH1 R132H, siendo 30% IDH-wildtype. No hubo asociación entre el estado mutacional de IDH y el sexo ( $\chi^2 = 5.17$ ,  $p = 0.0755$ ;  $G^2 = 7.39$ ,  $p = 0.0248$ ), ni con el grado tumoral ( $\chi^2 = 7.11$ ,  $p = 0.3109$ ). La co-delección 1p19q se identificó en el 11% de los casos. Se encontró asociación con el tipo de quimioterapia recibida ( $\chi^2 = 32.83$ ,  $gl = 18$ ,  $p = 0.0175$ ), donde los pacientes con la co-delección recibieron predominantemente esquemas PCV o PBV, mientras que aquellos sin ella fueron tratados con temozolomida. La mutación ATRX estuvo presente en la mayoría de los pacientes y ausente en el 47%. No hubo asociación significativa entre ATRX y Ki67 ( $\chi^2 = 11.69$ ,  $p = 0.0693$ ). En cuanto al Ki67, la mayoría

de los pacientes presentó valores <6%. No hubo asociación significativa entre delección homocigota de CDKN2A y proliferación celular ( $\chi^2 = 11.68$ ,  $p = 0.2317$ ). La amplificación de EGFR fue desconocida en la mayoría de los casos, y ausente en el 30%. No se encontró asociación entre EGFR y el grado tumoral ( $\chi^2 = 9.14$ ,  $p = 0.4247$ ). El mapa de calor evidenció heterogeneidad molecular de los gliomas, predominio de IDH y baja frecuencia de ATRX y EGFR. Análisis de sobrevida y regresión de la Cox. La media estimada de supervivencia global fue de 94.15 meses (IC 95%: 80.86 - 107.43 meses), error estándar (EE) de 6.78 meses. No se pudo estimar la mediana de supervivencia ni en este grupo ni en los demás ya que más del 50% de los pacientes seguían vivos al final del período de seguimiento. Del total, el 92.3% fueron censurados, solo 2 eventos fueron registrados (fallecimientos). La tasa de supervivencia acumulada a los 10 meses fue del 95% (EE: 4.9%) y a los 24 meses, del 88.2% (EE: 8.0%). La función de riesgo acumulado mostró un incremento en los primeros 20 meses, seguido de una meseta, con un valor máximo de 0.13 (~13%). En el análisis por estado mutacional de IDH, la prueba Log-Rank (Mantel-Cox) no mostró diferencias significativas entre IDH-mutado e IDH-wildtype ( $\chi^2 = 0.758$ ,  $p = 0.685$ ) con 93.8% censurados en IDH-mutado y 87.5% en IDH-wildtype. En el análisis por grado tumoral, el Log-Rank tampoco mostró asociación ( $\chi^2 = 0.721$ ,  $p = 0.868$ ). Se observó mayor reducción en la supervivencia en gliomas de grado IV en los primeros 20 meses (censurados: 92.3%). En la sobrevida de la variable IDH y grado tumoral combinadas, se incluyeron 10 pacientes con gliomas IDH-mutado grado 2, 5 con IDH-mutado grado 4, 1 con IDH-wildtype grado 1, 2 con IDH-wildtype grado 2 y 3 con IDH-wildtype grado 4. El Log-Rank no encontró asociación ( $\chi^2 = 4.990$ ,  $p = 0.417$ ). Los pacientes con IDH-mutado grado II no presentaron eventos durante el seguimiento. El grupo IDH-wildtype grado IV presentó la mayor reducción en la supervivencia en los primeros 20 meses. El modelo de regresión de Cox no mostró asociaciones significativas ( $p = 0.639$ ), con estimaciones inestables. Se observó una tendencia a menor riesgo en gliomas IDH-mutado (HR = 0.142,  $p = 0.262$ ) y mayor riesgo en gliomas de grado IV (HR = 1.335,  $p = 0.866$ ), aunque sin significación estadística.

V. Conclusiones: Este estudio incluye un análisis detallado de las características de gliomas en pacientes AYA atendidos en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo durante los últimos siete años. Como resultado, se encontró una mediana de edad de 31 años y un predominio del sexo masculino, lo que concuerda con lo reportado en estudios previos<sup>8,9</sup>. El lóbulo frontal fue el sitio más frecuente, seguido del temporal y línea media, en coincidencia con la literatura<sup>10</sup>. La afectación en línea media es clínicamente importante, porque en estos casos la mutación H3K27M tiene impacto pronóstico y terapéutico<sup>11</sup>. El subtipo más frecuente fue el astrocitoma, seguido de gliomas de bajo grado NOS, oligodendrogliomas y gliomas de alto grado NOS. El glioblastoma fue menos frecuente que en adultos mayores<sup>10</sup>. La alta proporción de tumores clasificados como NOS resalta la necesidad de mayor caracterización molecular para lograr una clasificación más precisa según los criterios de la OMS 2021. Se identificó mutación en IDH R132H en la gran mayoría de los casos, lo que refleja mayor proporción de astrocitomas y oligodendrogliomas en la muestra. La co-delección 1p19q fue poco frecuente, sugiriendo menor proporción de oligodendrogliomas. Sin embargo, gran parte de la información no estaba disponible, lo que resalta la importancia de completar estudios moleculares para optimizar manejo terapéutico. La mutación ATRX fue positiva en la mayoría de los casos. Este biomarcador es clave para diferenciar entre astrocitomas IDH-mutados (pérdida de ATRX) y oligodendrogliomas IDH-mutados (retención de ATRX). En cuanto al Ki67, la mayoría de los tumores tenían un índice <6%, lo que sugiere baja proliferación, mientras que el 26% refleja mayor agresividad biológica. La amplificación de EGFR y la delección homocigota de CDKN2A fueron desconocidas en la gran mayoría de los casos, lo que genera ciertas limitaciones en su valor predictivo en esta población. Ambas alteraciones son factores pronósticos negativos en gliomas de alto grado y su identificación podría ser clave en estudios futuros<sup>11</sup>. La relación entre la amplificación de EGFR y el grado tumoral no alcanzó la significación estadística ya que la alteración no es exclusiva de un grado tumoral específico. Se observó que los pacientes con la co-delección 1p19q recibieron predominantemente esquemas con PCV/PBV, los demás recibieron TMZ. Hubo asociación significativa entre variables, lo que sugiere que la elección de quimioterapia estuvo influenciada por el perfil molecular tumoral. Los hallazgos refuerzan la necesidad de medicina de precisión en AYA. La presencia de mutación en IDH y co-delección 1p19q puede influir en la elección de quimioterapia, mientras que alteraciones en ATRX y MGMT pueden predecir la respuesta a radioterapia y temozolomida. Sin embargo, la baja representación de esta población en ensayos clínicos limita la aplicabilidad de esquemas terapéuticos específicos para AYA. Si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sobrevida según el estado mutacional de IDH y el grado tumoral, los resultados muestran una tendencia donde los gliomas IDH-wildtype y de mayor grado presentan peor pronóstico. La alta tasa de censura y el bajo número de eventos pueden haber limitado la capacidad del estudio para detectar asociaciones significativas. Sin embargo, el análisis de Kaplan-Meier sugiere que la mutación IDH y el grado tumoral podrían influir en la sobrevida. Las diferencias en la sobrevida entre los subgrupos pueden estar influenciadas por la distribución desigual de pacientes en cada categoría, especialmente en aquellos con IDH-wildtype y grados altos, donde el n reducido podría limitar la capacidad de detectar diferencias significativas. El modelo de regresión de Cox no mostró asociaciones significativas ( $p = 0.639$ ), con estimaciones inestables debido al bajo número de eventos. Aunque se observó una tendencia a menor riesgo en gliomas IDH-mutado y mayor riesgo en gliomas de grado IV, la alta censura impide una conclusión robusta. Aun así, permitió evaluar tendencias en la sobrevida y generar hipótesis para estudios futuros con muestras más grandes. El tamaño muestral limita la generalización de hallazgos. Además, el acceso limitado a pruebas moleculares en algunos casos impidió un análisis completo de biomarcadores. Futuras investigaciones deberán incluir cohortes más amplias y seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto de estos factores en la evolución clínica y respuesta al tratamiento. Los resultados refuerzan la importancia de caracterizar los gliomas en AYA desde un enfoque molecular y clínico, promoviendo la implementación de la medicina de precisión en este grupo. La integración de biomarcadores en la toma de decisiones terapéuticas podría mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con estos tumores. Se requiere un abordaje multidisciplinario que contemple no solo aspectos biológicos y estadísticos, sino también necesidades psicosociales y de apoyo que enfrentan en toda su trayectoria oncológica.

#### 49 - MEDULOBLASTOMA CON DISEMINACIÓN ÓSEA

Andrés Primavera; Diego Monguí; Carolina Moughy Cueto; Elías Ortega Chahla; Alejandro Mazzon.

IOAHR.

Introducción y antecedentes: Presentamos el caso de dos pacientes jóvenes, sin antecedentes patológicos de relevancia, hasta el diagnóstico de lesiones en fosa posterior, estas fueron resecadas quirúrgicamente, con diagnóstico anatomopatológico de meduloblastoma, posteriormente realizaron tratamiento con quimio y radioterapia cráneo-espinal. Objetivo: Demostrar la importancia

del seguimiento de este tipo de enfermedades oncológicas, conocer los diferentes tipos de presentación y diseminación de las mismas, así como los sitios de mayor y menor frecuencia, sus patrones de presentación, y que estudios de imágenes son útiles para su diagnóstico y tratamiento. Materiales y métodos: Ambos casos presentaron síntomas de hipertensión endocraneana, por lo que se solicitaron estudios por imágenes donde se visualizaron lesiones ocupantes de espacio a nivel de la fosa posterior, con sospecha diagnóstica de meduloblastoma. Posteriormente se realizó resección completa de la lesión y se confirmó el diagnóstico. Se inicia tratamiento estándar con radioterapia (IMRT craneoespinal) y quimioterapia basada en platino secuencial. En controles por imágenes ambos casos presentaron lesiones óseas múltiples a lo largo del esqueleto, se realizó estudio metabólico con posterior toma de biopsia. Resultados: Los pacientes corresponden a un varón y una mujer de edad media. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial hasta la detección de metástasis ósea fue de 22 a 36 meses. Hallazgos de imagen por Resonancia magnética y PET-TC con 18F-FDG evidenciaron múltiples lesiones hipermetabólicas a lo largo de todo el esqueleto, con posterior confirmación anatómico-patológica. Ambos pacientes iniciaron tratamiento de rescate con quimioterapia, actualmente se encuentran bajo control. Estos resultados evidencian la agresividad del meduloblastoma con metástasis ósea y en algunos casos la escasa respuesta a los tratamientos convencionales. Conclusiones: Los casos presentados de meduloblastoma con metástasis óseas múltiples destacan la importancia crucial del seguimiento y tratamiento interdisciplinario, así como la colaboración estrecha de un equipo especializado que incluya neurólogos, oncólogos, radioterapeutas, radiólogos, neurocirujanos y otros especialistas. Es fundamental conocer las características clásicas de esta enfermedad, así como las presentaciones atípicas.

### 58 - TEMBLOR DE HOLMES EN CPCNP CON MUTACIÓN EGFR EN PACIENTE JOVEN: OSIMERTINIB COMO CLAVE TERAPÉUTICA

**Francisco Nicolás Stéfano (1); María Florencia Guerra (2); Alejandra González Roffo (3); Alejandra Báez (4).**

(1) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Estudiante de medicina de sexto año. (2) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Unidad de Transferencia y Tórax. (3) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Médica de staff, Servicio de Neurología. (4) Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Jefa del Departamento de Neurología.

Introducción y antecedentes: El cáncer de pulmón es la causa de muerte por cáncer más frecuente a nivel mundial. En el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), las mutaciones de EGFR son biomarcadores predictivos de alta respuesta a inhibidores de tirosina quinasa (TKI). Osimertinib es el TKI de elección por su eficacia en metástasis del sistema nervioso central, debido a su alta penetración a través de la barrera hematoencefálica. El temblor de Holmes es un temblor irregular de baja frecuencia, que puede expresarse como temblores de reposo, posturales o de acción. Las lesiones que lo causan no se localizan en una región específica, sino en circuitos cerebrales relacionados funcionalmente. Su aparición por metástasis cerebrales es rara, y su respuesta al Osimertinib no ha sido previamente documentada. Presentación del caso: Mujer de 35 años, no fumadora, con cefalea hemicraneana persistente y síntomas neurológicos focales progresivos. La tomografía computada evidenció múltiples metástasis cerebrales, y la biopsia confirmó CPCNP estadio IVB con mutación en el exón 19 de EGFR. Durante su evolución clínica, la paciente desarrolló un temblor progresivo de extremidades superiores y cefálico asociado a síntomas cerebelosos. El examen neurológico reveló un temblor de reposo, postural e intencional, compatible con temblor de Holmes. Recibió levetiracetam con pobre respuesta. Se administró dexametasona y radioterapia holocraneana. Se inició Osimertinib, logrando mejoría significativa en 4 semanas, con remisión parcial de las lesiones a los 90 días. Discusión: El temblor de Holmes es una entidad clínica heterogénea, infrecuente en CPCNP metastásico. Su tratamiento está basado usualmente en fármacos utilizados en Parkinson o en temblor esencial, con respuesta variable. En este caso, Osimertinib permitió el control tumoral y mejoría del temblor, sugiriendo un posible rol terapéutico en este contexto. Este es el primer reporte de temblor de Holmes en CPCNP con mutación EGFR que responde a Osimertinib. Conclusión: El temblor de Holmes debe considerarse una posible manifestación neurológica en pacientes con CPCNP avanzado y metástasis cerebrales. Este caso resalta la importancia del diagnóstico temprano, el abordaje multidisciplinario y el uso de terapias dirigidas como Osimertinib, que no solo mejoran el control tumoral sino que también pueden impactar favorablemente en síntomas neurológicos asociados a la diseminación cerebral.

### 62.- HEMOFILIA ADQUIRIDA EN CONTEXTO DE UN PACIENTE CON CÁNCER RENAL AVANZADO REALIZANDO INMUNOTERAPIA: REPORTE DE CASO

**Matías Báez; Javier Leveroni; Araceli Oropeza Cisneros; Chiara Santos; Uriel Langerman; Sebastián Leglise; Tomás Valdemarín; Cecilia Jozami; Ximena Ortiz; Gustavo Jankilevich.**

Hospital Municipal de Oncología María Curie.

Introducción: La hemofilia adquirida (HA) es un trastorno hemorrágico raro, potencialmente fatal, producido por un anticuerpo inhibidor del FVIII (iVIII) de la coagulación. El riesgo de muerte por hemorragia existe hasta que el iVIII es erradicado. Es conocida su asociación con neoplasias sólidas y existe escasa evidencia sobre HA e inmunoterapia. Los pilares del tratamiento exitoso son: diagnóstico rápido, tratamiento hemostático, tratamiento de la causa y erradicación del iVIII. Presentación de caso: Varón de 49 años con diagnóstico de carcinoma renal izquierdo de células claras con metástasis hepáticas en agosto 2023. Completó 6 ciclos de pembrolizumab/axitinib como primera línea de enfermedad avanzada. En mayo del 2024 se internó por anemia con elevado requerimiento transfusional, presentando una masa dorsal voluminosa. Por tomografía: formaciones heterogéneas con componente hemático de 20x5cm dorsal y en celda renal izquierda de 17x10cm; con progresión pulmonar de enfermedad. Valorado junto a servicio de hematología, se constató prolongación del aPTT sin corrección con plasma normal, y dosaje de factor VIII <5%. Se interpretó como HA e inició corticoterapia/ciclofosfamida/factor VII y segunda línea con cabozantinib con posterior estabilización del sangrado. Se obtendría luego la confirmación de la presencia del iVIII. Discusión: La HA es poco frecuente con una incidencia entre 1 a 6 casos por millón de habitantes. Es idiopática en el 50% de los casos, pudiendo asociarse a neoplasias, enfermedades autoinmunes y drogas. En nuestro paciente concurren: neoplasia activa e inmunoterapia. No considerar el diagnóstico puede acarrear complicaciones graves o incluso la muerte. Conclusiones: Creemos que este caso se destaca por los pocos reportes de HA, inmunoterapia y un inhibidor de tirosina quinasa. Teniendo en cuenta que el trastorno hematológico y la progresión de su enfermedad fueron diagnosticados en el mismo momento, enfatizamos la importancia y necesidad de un manejo multidisciplinario y una visión global de la sintomatología de los pacientes.

**63 - METÁSTASIS INFRECLENTE DE CORIOCARCINOMA EXTRAGONADAL: REPORTE DE CASO**

**Matías Luciano Báez; Javier Leveroni; Araceli Oropeza Cisneros; Chiara Santos; Uriel Langerman; Sebastián Leglise; Tomás Valdemarín; Ximena Ortiz; Gustavo Jankilevich.**

Hospital Municipal de Oncología María Curie.

**Introducción:** Los tumores germinales son la neoplasia maligna más común en hombres jóvenes. Aunque la tasa de supervivencia global es del 95%, el coriocarcinoma, una variante no seminomatosa, tiene un pronóstico significativamente peor, con una supervivencia inferior al 80%. Una de las localizaciones menos comunes suele ser el mediastino, y en el momento del diagnóstico, las metástasis pulmonares y hepáticas son frecuentes, no así en cavidad oral. **Presentación de caso:** Varón de 32 años con diagnóstico de tumor germinal extragonadal en mediastino con compromiso pulmonar con inmunohistoquímica compatible con coriocarcinoma diagnosticado en 2022 realizando esquema basado en paclitaxel+ifosfamida+MESNA+cisplatino (TIP) a la espera de trasplante de médula ósea. Se presenta a consultorio para control en donde afirma presentar sangrados y molestias en boca. Al examen físico se observó una lesión vegetante roja-violácea de 2 cm en encía vestibular y palatina del maxilar superior por lo cual se interconsulta con servicio de estomatología los cuales programan biopsia con posterior resultado de perfil inmunohistoquímico compatible con metástasis de tumor germinal extragonadal tipo coriocarcinoma. **Discusión:** Si bien los coriocarcinomas extragonadales son tumores agresivos y suelen presentar metástasis en el momento del diagnóstico, el compromiso en tejidos blandos y estructuras óseas de la cavidad oral son poco comunes, los cuales pueden ser confundidos con otras patologías por su patrón de crecimiento hiperplásico o reactivo. No tener en cuenta que estas lesiones pueden corresponder a metástasis puede acarrear complicaciones graves o incluso la muerte si no se manejan adecuadamente. **Conclusiones:** Las metástasis en cavidad oral son muy poco comunes, representando aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas. Enfatizamos la importancia y necesidad de un manejo multidisciplinario y una visión global de la sintomatología de los pacientes priorizando conocer sus antecedentes, realizar una correcta anamnesis y minucioso examen físico para arribar a un correcto diagnóstico y tratamiento.

**64 - HEMOFILIA ADQUIRIDA EN CONTEXTO DE UN PACIENTE CON CÁNCER RENAL AVANZADO REALIZANDO INMUNOTERAPIA: REPORTE DE CASO**

**Matías Báez; Javier Leveroni; Araceli Oropeza Cisneros; Chiara Santos; Uriel Langerman; Sebastián Leglise; Tomás Valdemarín; Cecilia Jozami; Ximena Ortiz; Gustavo Jankilevich.**

Hospital Municipal de Oncología María Curie.

**Introducción:** La hemofilia adquirida (HA) es una trastorno hemorrágico raro, potencialmente fatal, producido por un anticuerpo inhibidor del FVIII (iVIII) de la coagulación. El riesgo de muerte por hemorragia existe hasta que el iVIII es erradicado. Es conocida su asociación con neoplasias sólidas y existe escasa evidencia sobre HA e inmunoterapia. Los pilares del tratamiento exitoso son: diagnóstico rápido, tratamiento hemostático, tratamiento de la causa y erradicación del iVIII. **Presentación de caso:** Varón de 49 años con diagnóstico de carcinoma renal izquierdo de células claras con metástasis hepáticas en agosto 2023. Completó 6 ciclos de pembrolizumab/axitinib como primera línea de enfermedad avanzada. En mayo del 2024 se internó por anemia con elevado requerimiento transfusional, presentando una masa dorsal voluminosa. Por tomografía: formaciones heterogéneas con componente hemático de 20x5cm dorsal y en celda renal izquierda de 17x10cm; con progresión pulmonar de enfermedad. Valorado junto a servicio de hematología, se constató prolongación del aPTT sin corrección con plasma normal, y dosaje de factor VIII <5%. Se interpretó como HA e inició corticoterapia/ciclofosfamida/factor VII y segunda línea con cabozantinib con posterior estabilización del sangrado. Se obtendría luego la confirmación de la presencia del iVIII. **Discusión:** La HA es poco frecuente con una incidencia entre 1 a 6 casos por millón de habitantes. Es idiopática en el 50% de los casos, pudiendo asociarse a neoplasias, enfermedades autoinmunes y drogas. En nuestro paciente concurren: neoplasia activa e inmunoterapia. No considerar el diagnóstico puede acarrear complicaciones graves o incluso la muerte. **Conclusiones:** Creemos que este caso se destaca por los pocos reportes de HA, inmunoterapia y un inhibidor de tirosina kinasa. Teniendo en cuenta que el trastorno hematológico y la progresión de su enfermedad fueron diagnosticados en el mismo momento, enfatizamos la importancia y necesidad de un manejo multidisciplinario y una visión global de la sintomatología de los pacientes.

**65 - CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL IOAR PRE-PANDEMIA POR COVID 19 (AÑO 2019) Y DURANTE EL INICIO DE LA PANDEMIA (AÑO 2020)**

**de Arriba A., Dalcolmo M., Vilensky M.,**

Departamento de Epidemiología y Carcinogénesis Ambiental. Área Investigación. Instituto de Oncología "A. H. Roffo". CABA.

**Introducción y antecedentes:** El Registro de Tumores Hospitalario (RTH) brinda información sobre pacientes oncológicos de una institución, útil tanto en la parte asistencial como la clínica. Proporciona datos sociodemográficos, de tumor, y de seguimiento de pacientes. La pandemia COVID-19 ha comprometido los sistemas de salud en el mundo (Argentina no es la excepción) causando grandes dificultades en su capacidad de brindar cuidados a pacientes con patologías y enfermedades no transmisibles, como el cáncer. En este trabajo observamos cómo estas consecuencias han incidido en pacientes del IOAR. **Objetivos:** Comparar la información del 2019 respecto al 2020 a fin de verificar si hay coincidencias entre los años y ver como impactó la pandemia en la recepción y atención de pacientes en el IOAR. **Material y métodos:** Se procesaron bases exportadas del sistema RTH/RITA del 2019 (Prepandemia) y 2020 (Pandemia). Se extrajeron datos para su comparabilidad. La fuente principal de información fue la Historia Clínica (HC) sumado al Registro Nacional de las Personas (RENAPER). Para la codificación topográfica y morfológica se utilizó la CIE.O. 3ª. Ed. **Resultados:** El total HCs abiertas en 2019 fue de 2104 y en 2020 1338, observándose un descenso importante del ingreso de pacientes nuevos en 2020. En 2019 el 37,4 % fueron varones y el 62,6 % mujeres, para el 2020 los datos fueron similares. La edad de los pacientes en ambos años no muestra diferencias significativas. Con respecto al lugar de residencia se vio un aumento en el porcentaje de pacientes

de Buenos Aires (71,3 al 73,3 %). El resto del país mostró una marcada baja (10,7% a 6,9%). La cobertura médica descendió en un 9,7%. Los principales sitios primarios en 2019 para varones fueron: próstata, piel melanoma, recto, riñón y partes blandas y en 2020 fueron: próstata, piel melanoma, testículo, pulmón y colon; para mujeres: mama, cérvix, endometrio, piel melanoma y tiroides en 2020: mama, cérvix, endometrio, colon y tiroides. La cantidad de tratamientos disminuyó en el 2020 un 7%. En el 2019 el 57,8% mientras que el 2020 58,2% de los pacientes llegaron al IOAR con Estadios III y IV. Conclusiones: El impacto de la Pandemia se vio principalmente en el descenso de la afluencia de pacientes de primer contacto en el Instituto. La cantidad de tratamientos realizados en el IOAR se redujeron significativamente en 2020. La mayoría de los pacientes, de los que se dispone el dato, llegaron al IOAR con Estadios avanzados.

#### 66 - DOSIMETRÍA INTERNA PARA ÓRGANOS DE RIESGO PARA TRATAMIENTOS CON <sup>177</sup>LU- DOTATATE EXPERIENCIA INICIAL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ÁNGEL ROFFO

P. Sanabria(1), G. Alderete\*(1), P. Yapura(2), S. Cusimano(2), A. Armesto (2)

(1) CNEA -ROFFO. (2) UBA – ROFFO

Objetivo: estimar la dosis absorbida renal, hepática y esplénica para una cohorte de pacientes con tumores neuroendócrinos diferenciados que recibieron tratamiento con <sup>177</sup>Lu - DOTATATE. Materiales y métodos: se analizaron 5 pacientes (2 masculinos y 3 femeninos) con antecedente de tumores neuroendócrino que fueron derivados al servicio de medicina nuclear del Instituto A. Roffo para la administración de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. Estos recibieron dosis de 29.35, 29.33, 28.61, 28.9 y 13.39 GBq respectivamente. Luego de la administración del radiofármaco se adquirieron imágenes a las 4, 24, 48 y 168 hs de la región abdominal para cada ciclo de tratamiento mediante técnica de SPECT-CT. Las imágenes fueron obtenidas mediante colimador de mediana energía y fotopico centrado en 208 KeV. Luego se procesaron con algoritmo iterativo (OSEM) de 10 iteraciones y 2 subsets. La cuantificación fue realizada con software SLICER 3D versión 5.2, con segmentación manual de los riñones, hígado y Bazo. Se calculó la actividad acumulada, la masa y los tiempos de residencia en horas. El ajuste de la dosis acumulada se realizó mediante MATLAB 2014a. Para el cálculo de la dosis absorbida se utilizó el software MIRDALC 3.1. Resultados: la dosis acumulada para los 5 pacientes en riñones fue de 0,4 +/- 0,038 Gy/GBq para riñones izquierdo promedio y 0,45 +/- 0,062 Gy/GBq para riñones derecho promedio. La máxima dosis acumulada renal recibida fue de 14 Gy en los 4 tratamientos para 1 de los pacientes. Mientras que el promedio de dosis absorbida hepática fue 0,62 +/- 0,63 Gy/GBq y esplénica fue 0,54 +/- 0,14 Gy/GBq. El paciente 5 solo recibió dos dosis de tratamiento. Conclusiones: se implementó una metodología de estimación de dosis absorbida para órganos de riesgo en pacientes bajo tratamiento de <sup>177</sup>Lu DOTATATE para cada ciclo. De los pacientes analizados ninguno superó la dosis absorbida límite renal de 27 Gy para toxicidad de ese órgano. Se registró que el hígado como la región de mayor variabilidad de dosis absorbida.

#### 68 - METÁSTASIS DE COLON SIGMOIDES POR ADENOCARCINOMA DE CÉRVIX. REPORTE DE UN CASO INFRECUENTE

Albornoz C.; Elli A., Birrittella N.; Jimenez S.; Nina M., Favere M.

Hospital Ramos Mejía CABA.

Introducción: El carcinoma de cuello uterino es una neoplasia muy frecuente que ocupa el 4to lugar de incidencia y representa la principal causa de muerte por cáncer ginecológico con aproximadamente 382.800 muertes por año, principalmente en países subdesarrollados. La metástasis a distancia después del tratamiento definitivo en carcinoma de cérvix uterino es un evento que ocurre del 9 a 27 % de las pacientes y cuyos sitios más comunes de metástasis son a nivel pulmonar, hepático, óseo y ganglionar. Las metástasis colónicas de tumores de cérvix son extremadamente infrecuentes, representando cerca del 0.2%. Se han reportado contados casos, de los cuales la gran mayoría corresponden a carcinomas escamosos. Objetivo: El objetivo de este trabajo es describir una presentación clínica atípica de metástasis de adenocarcinoma de cérvix donde la inmunohistoquímica definió la diferencia entre un tumor primario colónico y la metástasis del tumor conocido. Resumen: Paciente de 42 años con diagnóstico de adenocarcinoma de cérvix estadio Ib1 sometida a histerectomía radical en 2019, con recaída en cúpula vaginal (2021) realizando tratamiento definitivo con CDDP semanal y RDT3D/Braquiterapia de altas dosis. A 3 años libre de enfermedad (PLE), en control con exámenes ginecológicos y RMN periódicas, desarrolló cuadro agudo de suboclusión intestinal con tomografía que evidenciaba masa en colon sigmoide. Se realizó cirugía de Hartmann de urgencia con diagnóstico presuntivo de proceso neoforativo primario de colon, con dosaje de marcadores CEA y CA 19-9 negativos. En la revisión sobre la pieza quirúrgica con técnicas de IHQ, se obtuvo positividad para CK7, CK20, CDX2 y P16, histología e inmunofenotipo vinculables a infiltración colónica por adenocarcinoma de origen cervical. Conclusión: La obstrucción intestinal es una complicación poco frecuente post radioterapia pélvica y si sucede lo más probable es que se deba a adherencias, pero existen otros diagnósticos diferenciales para los que debemos estar alertas. En este reporte de caso destacamos la importancia de la sospecha de sitios infrecuentes de recaída a distancia utilizando la IHQ para diferenciar este escenario de un segundo tumor primario.

#### 70 - PREVALENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ) EN EL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ÁNGEL H. ROFFO DURANTE EL AÑO 2024

Juan Paulo Villamizar Villamizar; Hector Intriago Ochoa; Alex Alejandro Cornejo Veliz; Griselda B Lagos; Alejandra González Roffo; Alejandra Báez.

Departamento de Neurología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Buenos Aires. Argentina.

Introducción: La NPIQ es una complicación neurológica frecuente del tratamiento oncológico. Los fármacos con más riesgo de neurotoxicidad incluye taxanos, platinos, alcaloides de la vinca, y bortezomib. Según las series reportadas la NPIQ afecta entre 60-90% de pacientes que reciben estas terapias. Objetivo: Describir la presencia de NPIQ en una cohorte de pacientes oncológicos y sus características epidemiológicas. Material y Métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de análisis de historias clínicas de pacientes con diagnóstico oncológico y NPIQ, evaluados entre enero a diciembre de 2024 en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Resultados: Se incluyeron 108 pacientes diagnosticados con NPIQ, 78 % eran mujeres, con mediana de edad 65 años. Los diagnósticos oncológicos fueron: cáncer de mama 42,5%, tumores oncohematológicos 14.8%, cáncer colorrectal 12,2%, cáncer ginecológico 7.4%, cáncer de próstata y riñón 5.6%, otros tipos de cáncer 12.9%; un 4.6% presentaron dos tipos de cáncer. El 28% de los pacientes presentó comorbilidades de diabetes y/o hipotiroidismo, asociadas con mayor riesgo neuropatía. Todos los pacientes presentaron NPIQ sensitiva, y el 55% de tipo no dolorosa. No se registraron casos con síntomas motores o disautonómicos. Los quimioterápicos utilizados fueron: taxanos monodroga 8,3%, taxanos en combinación 32.4 %, 3.7% recibieron compuestos del platino monodroga y 15.7% asociado a otras drogas. La asociación de taxanos y platinos fue utilizada en el 15.7%.

El 4.6% recibió alcaloides de la vinca en asociación a otras drogas. El 5.6% recibió inmunoterapia sola o en combinación. Y el 3.7 % utilizó inmunomoduladores solos o asociado a otras drogas. Los inhibidores del proteasoma solo o en combinación fueron reportados en 3,7%; y 6.4% de pacientes usaron otros agentes quimioterapéuticos. Conclusiones: Los hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura, no encontramos reportes de estas características con evaluación de diferentes fármacos y tumores en Argentina. El mayor porcentaje de NIPQ se presentó en pacientes con cáncer de mama, relacionado a los fármacos y prevalencia de la enfermedad. Los taxanos y platinos fueron los más reportados en la NPIQ. Importante considerar a las comorbilidades asociadas, pueden aumentar la probabilidad de NIPQ. Los pacientes evaluados en nuestro Departamento generalmente son aquellos con NIPQ de grado 2 o superior, pacientes con síntomas leves quedaron excluidos del análisis.

## 72 - CARACTERIZACIÓN GENÉTICA DE NIÑOS CON POLIPOSIS MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN (NGS) Y SU IMPACTO EN EL ASESORAMIENTO GENÉTICO FAMILIAR

**Arbelo, M (1); Ducatelli, ME (2); Rubio, P (2); Lavia, M (1).**

(1) Servicio de Genética, Hospital Garrahan, CABA, Argentina. (2) Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Hemato-Oncología, CABA, Argentina.

Introducción y antecedentes: La presencia de pólipos en el colon y el recto es una afección común en la infancia. En la mayoría de los casos estos son benignos y únicos. Aproximadamente el 80% corresponde a pólipos juveniles esporádicos. Cuando los pólipos son múltiples, se debe sospechar de la existencia de un síndrome de poliposis intestinal, en su mayoría con un componente hereditario y con mayor riesgo de cáncer de colon. Entre ellos se encuentra la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), el síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), y la Poliposis Juvenil (PJ). Dada la superposición clínica entre los diferentes síndromes, es fundamental la implementación de un panel de genes mediante NGS para lograr un diagnóstico preciso. Esto permite proporcionar información pronóstica, orientar al tratamiento y seguimiento adecuado y completar el asesoramiento del paciente y su familia. Objetivo: Describir los hallazgos moleculares encontrados en una serie de pacientes pediátricos con diagnóstico de poliposis intestinal en una institución pública. Materiales y métodos: Se estudiaron 28 pacientes con diagnóstico clínico de poliposis: 10 PAF, 13 PJ, 2 SPJ, 2 Hepatoblastoma, 1 adenocarcinoma duodenal, valorados por el servicio de Genética del Hospital de Pediatría Garrahan entre abril-2021 y agosto-2024. El ADN de los pacientes fue obtenido a partir de sangre periférica. Se empleó un panel de genes asociados a cáncer hereditario que incluyó los genes relacionados a pólipos intestinales (APC, BMPR1A, SMAD4, STK11, PTEN). Para confirmar los hallazgos de alteraciones en el número de copias y estudiar los casos sin variantes puntuales por NGS, se realizó MLPA P158JPS. Resultados: Dentro de los pacientes con PAF/FD en 5 pacientes se detectaron variantes puntuales (SNP) patogénicas/probablemente patogénicas (P/PP) y 1 variante de significado incierto en el gen APC y en 1 paciente una delección completa del gen. Respecto a los pacientes con PJ en 7 se detectaron variantes P/PP, 5 casos fueron SNP en el gen BMPR1A y 2 en SMAD4, un caso correspondió a 1 SNP y otro a una delección completa del gen. De los 2 pacientes estudiados con SPJ, en uno se evidenció una delección completa del gen STK11. Por otro lado, se estudiaron 2 casos de hepatoblastoma, identificando en un paciente 1 SNP en APC. En un paciente con adenocarcinoma duodenal se detectó una SNP en APC. Conclusión: En el presente trabajo fue posible describir diversas variantes moleculares en diferentes genes asociados a poliposis intestinal, lo cual permitió confirmar el diagnóstico y asesorar adecuadamente a las familias afectadas. Así mismo, posibilitó otorgar las herramientas necesarias para identificar tempranamente a familiares en riesgo que deban realizar la vigilancia correspondiente.

## 81 - EVALUACION IMAGENOLOGICA DE LAS MICROCALCIFICACIONES EN PACIENTES QUE REALIZARON NEOADYUVANCIA

**Alexander Nicolás Martínez Rojas; Yina Paola Bahamon; María Florencia Arabolaza; Romina Moreau; Bárbara Miller; María Inés Pérez Renfiges; María Laura Gil.**

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Introducción y antecedentes: Analizamos el comportamiento de las microcalcificaciones mamarias en estudios imagenológicos de pacientes con cáncer de mama antes y después del tratamiento neoadyuvante. Presentando como ejemplo a tres pacientes del instituto Ángel Roffo. Objetivos: Describir los patrones de evolución de las microcalcificaciones asociadas a Ca de mama mediante mamografía en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Material y métodos: Se realizó un seguimiento longitudinal de tres pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, seleccionadas del Instituto Ángel Roffo, que fueron sometidas a mamografía antes y después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Resultados: Las microcalcificaciones (MCA) están presentes en aproximadamente 30 a 50% de todas las lesiones malignas de mama. Los depósitos de calcio se pueden encontrar asociados con el carcinoma, el estroma circundante o estructuras benignas adyacentes. Las MCA pueden permanecer estables, aumentar, disminuir o, en raras ocasiones, desaparecer. Estos cambios son variables e independientes de la respuesta tumoral. En el caso de disminución o desaparición de las MCA los histiocitos multinucleados fagocitan los depósitos de calcio del lecho tumoral, mientras que la necrosis de células tumorales suele asociarse a aumento de las MCA. Además, la fibrosis, el hematoma o la necrosis grasa también pueden generar MCA, dificultando la diferenciación entre malignas y benignas. Nuestras pacientes aquí expuestas ejemplifican estos posibles escenarios demostrando el comportamiento impredecible de las MCA, pudiendo incluso desaparecer por completo. Conclusión: Tras la QTNA, las MCA pueden permanecer sin cambios, aumentar, disminuir o incluso desaparecer. La mamografía juega un papel importante en la evaluación de la respuesta a la QTNA y planificar el alcance de la escisión quirúrgica. Dado que no todas las MCA residuales representan tumor viable, las pautas de tratamiento actuales requieren

la exéresis quirúrgica completa de las mismas.

### 88 - PATOLOGIA VASCULAR EN PACIENTES ONCOLOGICOS

**Diego Monguí Aldana; María Florencia Arabolaza; Berenice Fiamingo; María Marta Güidi; Roxana Robles; Axel Holmquist.**  
Hospital Roffo.

**Introducción y antecedentes:** La patología oncológica requiere controles imagenológicos que se realizan predominante con Tomografía computada (TCMD). Podemos encontrar diferentes tipos de patología vascular, pudiéndola dividir según su etiología. **Objetivo:** Revisión de diferentes entidades de la patología vascular en pacientes oncológicos, con el fin de desarrollar habilidades para su detección y seguimiento, permitiendo un diagnóstico con un abordaje integral y multidisciplinario. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Roffo (2022-2024) de pacientes con tumores vasculares malignos primarios, metastásicos y complicaciones vasculares asociadas a tratamientos oncológicos. La población incluyó pacientes con antecedentes oncológicos que requirieron estudios por urgencias, citados por patologías vasculares preexistentes o complicaciones derivadas. Se usaron ecografías Doppler, (TCMD) y resonancia magnética (RM) para diagnóstico y seguimiento. **Resultados:** Patología vascular: 1. Tumores primarios vasculares malignos: hemangioendotelioma epitelioides, angiosarcoma, entre otros. 2. Compromiso vascular por extensión: Local intravascular: trombosis tumoral por enfermedad neoplásica, invasión directa o metástasis en el árbol vascular (más frecuentes: hepatocarcinoma, carcinoma de células renales). A distancia: Embolia tumoral y microangiopatía trombótica tumoral. 3. Por tratamiento oncológico: a. Radioterapia: dependiente de dosis y tiempo. Generalmente a los 10 años, limitados al campo de radiación. Incluye oclusiones, estenosis o calcificaciones en vasos grandes y pequeños, indistinguibles de aterosclerosis. b. Quimioterapia: Complicaciones de catéteres venosos centrales: hematoma inmediato, infección, trombosis, embolia tardía. Embolia pulmonar: riesgo elevado de muerte trombótica aguda, especialmente en pacientes hospitalizados, con enfermedad avanzada y en tratamiento quimioterápico. Trombo mural móvil de la aorta: más común en extremidades inferiores (60%), embolia mesentérica (18%), arterias renales (6%), extremidades superiores (6%), arterias cerebrales (2%) y arterias coronarias (1%). Disección aórtica: asociada con hipertensión arterial y fármacos como bevacizumab, que aumentan la TA y pueden causar disección. **Conclusiones:** Son múltiples las entidades que conforman la patología vascular en pacientes oncológicos, en su mayoría requieren una conducta terapéutica urgente, por lo que debe instaurarse un diagnóstico y tratamiento temprano, orientándose según los antecedentes.

### 89 - IMPORTANCIA DE LA PATOLOGÍA Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN EL MANEJO DE TUMORES NEUROENDOCRINOS CON SEGUNDAS NEOPLASIAS SINCRÓNICAS METASTÁSICAS: REPORTE DE UN CASO

**Sebastián Leglise; Javier Leveroni; Tomás Valdemarín; Uriel Langerman; Matías Báez; Araceli Oropeza; Chiara Santos; Ximena Ortiz.**  
Hospital de Oncología María Curie.

**Introducción:** Los pacientes que presentan tumores neuroendócrinos esporádicos y segundas neoplasias primarias sincrónicas son un fenómeno bien documentado. Sin embargo, el diagnóstico simultáneo de ambas entidades en estadio metastásico de inicio representa un desafío clínico debido a su rareza y complejidad terapéutica. Se presenta un caso escasamente reportado en la literatura médica. **Presentación del caso:** Mujer 67 años es diagnosticada con cáncer de mama derecho avanzado con metástasis mediastinales (biopsia ganglionar Luminal B, RE 95% RP 55% HER 2 low). En TC de estadificación se observan lesiones pancreáticas y hepáticas, correspondientes a un tumor neuroendocrino bien diferenciado (ki67 13% en páncreas y ki 67 21% en hígado). Se realizó una esplenopancreatectomía. Como estadificación, PET Galio DOTATATE reveló alta captación en las lesiones hepáticas, pancreáticas y en lesión osteoesclerosa en D11, no así en las lesiones mediastinales ni mamarias. **Discusión:** Como terapéutica se instauró tratamiento con Palbociclib + Letrozol + Octreótride, constatándose en la primera reevaluación progresión hepática. Luego se discutió en ateneo multidisciplinario y se decidió realizar tratamiento con capecitabina + temozolamida desde 10/2023 con respuesta parcial. A 11/2024 completó los 13 ciclos dispuestos en el estudio E2211, y se presentó el caso en ATENET (ateneo interhospitalario de tumores neuroendócrinos), donde se decidió suspender la temozolamida y continuar sólo con capecitabina, manteniéndose la respuesta parcial de las lesiones hepáticas y la estabilidad de las lesiones mediastinales. Se ratifica el rol del diagnóstico histopatológico que permitió establecer el origen de las lesiones observadas así como el pronóstico y tratamiento. A su vez se observa la importancia de los métodos complementarios dirigidos, como el PET Galio DOTATATE que diferenció la biología de las distintas metástasis. **Conclusión:** Se desprende la importancia del manejo multidisciplinario y la realización de estudios adecuados para el paciente oncológico, que no solo favorece al diagnóstico certero sino que impacta en el tratamiento y la sobrevida global. El tratamiento de pacientes con dos neoplasias distintas no está incluido en los estándares terapéuticos habituales generando desafíos en la elección de un esquema adecuado.

### 92 - TUMOR DESMOPLÁSICO DE CÉLULAS REDONDAS: CARACTERIZACIÓN Y DESAFÍOS ONCOLÓGICOS

**Camila Peralta; Diego Monguí Aldana; María Florencia Arabolaza; Paola Hilda Corona; Berenice Fiamingo; Fernando Jaimez; Juan Mazzaferri.**  
Hospital Roffo.

**Propósito y Objetivos:** El propósito de esta presentación es ilustrar el enfoque diagnóstico y manejo terapéutico del tumor desmoplásico de células redondas (TDCR) y describir las principales características imagenológicas de este tipo de tumor infrecuente. **Material y Métodos:** Paciente de sexo masculino de 20 años que consulta por dolor abdominal asociado a pérdida de peso de tres meses de evolución, seguido de cuadro suboclusivo. Se realizó TCMD con doble contraste, observándose múltiples formaciones nodulares con realce heterogéneo post contraste endovenoso a nivel abdomino-pelviano y peritoneal, a predominio de flanco izquierdo y región retrovesical. Además, se observaron lesiones nodulares hepáticas, esplénicas y pulmonares bilaterales de aspecto secundario, así como compromiso ganglionar supra e infradiafragmático. Se realizó laparotomía exploradora con toma de biopsia intraoperatoria, con el fin de determinar la etiología y posterior conducta terapéutica. El diagnóstico anatomopatológico reveló la presencia de un tumor maligno poco diferenciado cuya inmunohistoquímica (CK +, Desmina +, Cromogranina -, Sinaptofisina -) fue compatible con

TDCR. Posteriormente, se inició un esquema de quimioterapia con Vincristina, Doxorubicina y Ciclofosfamida. En la TC de control post tratamiento, se comprobó estabilidad de la enfermedad. Resultados: El TDCR es un tumor indiferenciado de la familia de "tumores de células pequeñas redondas y azules". Predomina en hombres jóvenes. Suele presentarse como múltiples masas adheridas a la superficie peritoneal, siendo más frecuentes en espacio retrovesical o rectouterino. La clínica es inespecífica, con síntomas gastrointestinales o genitourinarios secundarios a compresión extrínseca. En imágenes suelen visualizarse múltiples masas con realce heterogéneo post contraste endovenoso, que pueden presentar calcificaciones, áreas de necrosis y hemorragia. Pueden asociarse a ascitis, compromiso ganglionar, metástasis hepáticas y menos frecuentemente pulmonares, suprarrenales, esplénicas y óseas. Las opciones de tratamiento son cirugía, quimioterapia/HIPEC y radioterapia. Conclusiones: El TDCR es una entidad rara, generalmente irrecusable y metastásica al momento de su diagnóstico. Los hallazgos que orientan al diagnóstico incluyen su presentación en adolescentes y la afección peritoneal extensa sin órgano de origen. Las imágenes aportan información acerca de la morfología, ubicación y extensión de las lesiones, fundamental para que el equipo médico multidisciplinario pueda definir el tratamiento más apropiado.

#### 94 - RELACIÓN REUMATOLOGÍA-ONCOLOGÍA. ANÁLISIS DE 5 AÑOS DE TRABAJO INTERDISCIPLINARIO

**Collado MV (1); Gandur MN (2); Llanos A (3); Cugliari S (4); Castro M (5); Cáceres V (6); Califano I (7); Baez A (8); Cozzani R (9); Serrano M (10); Zerga ME (11); Ranuncolo SM (12).**

(1) Servicio Reumatología. (2) Unidad Funcional Clínica Urológica. (3) Unidad Funcional Sarcoma y Melanoma. (4) Departamento Hematología. (5) Unidad Funcional Tórax. (6) Unidad Funcional Tumores Digestivos. (7) Servicio Endocrinología. (8) Departamento de Neurología. (9) Departamento de Dermatología. (10) Departamento Enfermería. (11) Departamento Clínica Oncológica. (12) Área Investigación. Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Facultad de Medicina UBA.

**Introducción:** La necesidad de interconsulta oncología-reumatología ha experimentado un aumento significativo. La preexistencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con cáncer y, los pacientes oncológicos que a consecuencia de las terapias implementadas desarrollan manifestaciones reumatológicas, representan desafíos importantes para el oncólogo clínico que pueden comprometer el tratamiento. La inflamación crónica, uno de los hallmarks del cáncer, es el mecanismo subyacente a la fisiopatología de las enfermedades reumatológicas. El tratamiento prolongado con inmunosupresores, incrementa el riesgo de neoplasias. **Objetivo:** Analizar la población de pacientes oncológicos que consultan por patología reumatológica. **Materiales y métodos:** El consultorio de Reumatología del Instituto recibió 437 pacientes durante el período dic 2019-dic 2024. Se trataron, mencionando los grupos más numerosos, consultas de 42 pacientes con patología oncohematológica [34 linfomas, 3 leucemias, 3 mieloma múltiple que incluyeron 32 mujeres con una mediana (Md) y (rango) de edad de 47.2 (14-68) años y 11 hombres 52.7 (29-79), el 97% desarrolló enfermedad reumatológica: 18% Síndrome de Sjogren, 18% artritis, 12% osteoartritis, 12% artralgiás entre otras manifestaciones], 150 pacientes con carcinoma de mama [55.4 (28-93), 36% desarrolló osteoartritis, 15% artritis, 13% SAAIA], 37 pacientes con tumores del aparato genital femenino [19 cérvix, 8 ovario, 7 endometrio 47.6 (20-70)], 53 pacientes con carcinoma renal [29 mujeres 58.3 (35-74), 26 hombres 60.7 (50-72) desarrollaron artritis, osteoartritis], 18 pacientes con carcinoma de vejiga [6 mujeres 44.7 (40-70), 12 hombres 60 (44-78)], 43 pacientes con melanoma [28 mujeres 56.3 (22-84), 15 hombres 53.7 (39-73) desarrollaron osteoartritis, artritis, polimialgiás], 16 mujeres con carcinoma de tiroides 41 (16-53), 13 con carcinoma colorectal 58.3 (39-70), 9 con tumores de partes blandas 56 (29-75), 9 carcinomas de piel 53.85 (50-74), 7 pacientes con gliomas 46.14 (22-61), 7 con carcinoma de pulmón 64.7 (53-84)), entre otros. **Conclusiones:** Lo expuesto, no solo por el número de pacientes, evidencia la necesidad del trabajo interdisciplinario. El manejo apropiado de los síntomas y patologías reumatológicas busca favorecer la continuidad del tratamiento oncológico y mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente oncológico.

#### 95 - EVALUACIÓN REUMATOLÓGICA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO EN TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIOS

**Collado MV (1); Gandur MN (2); Llanos A (3); Cugliari S (4); Castro M (5); Cáceres V (6); Califano I (7); Baez A (8); Cozzani R (9); Serrano M (10); Zerga ME (11); Ranuncolo SM (12).**

(1) Servicio Reumatología. (2) Unidad Funcional Clínica Urológica. (3) Unidad Funcional Sarcoma y Melanoma. (4) Departamento Hematología. (5) Unidad Funcional Tórax. (6) Unidad Funcional Tumores Digestivos. (7) Servicio Endocrinología. (8) Departamento de Neurología. (9) Departamento de Dermatología. (10) Departamento Enfermería. (11) Departamento Clínica Oncológica. (12) Área Investigación. Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Facultad de Medicina UBA.

**Análisis de 5 años de seguimiento.** **Introducción:** El tratamiento de los pacientes oncológicos con inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICP) ha mejorado el pronóstico de los mismos. Sin embargo, este tipo de tratamiento está asociado a eventos secundarios denominados eventos adversos inmunomediados (EAIM), entre ellos reumatológicos. **Objetivo:** Describir las características de los pacientes oncológicos en tratamiento con ICP que acudieron al consultorio de reumatología. **Material y métodos:** Pacientes en tratamiento con ICP, evaluados en el Consultorio de Reumatología del Instituto Roffo durante dic 2019-dic 2024. Estudio descriptivo, retrospectivo. **Resultados:** Del total de pacientes evaluados 100/437 (23%) recibieron tratamiento con ICP [51 hombres, mediana de edad (Md) (rango) 55,4 (15-72) y 49 mujeres Md (rango) 58,4 (14-81)]. El ICP más frecuente fue Nivolumab [n=52 (n=15 con ipilimumab)], seguido de pembrolizumab (n=48), avelumab (n=11) y durvalumab (n=2). En cuanto al tipo de cáncer 44 presentaban renal, 28 melanoma, 10 vejiga, 7 mama, 6 pulmón, 2 colon, 1 linfoma y 2 otros. 80/100 pacientes presentaron EAIM 54/80 (68%) EAIM reumatológicos (36 asociados a EAIM no reumatológico) y 25/80 (32%) EAIM no reumatológicos exclusivamente. El EAIM más frecuente fue diarrea (n=22). De los EAIM reumatológicos fueron artralgiás (n=20), artritis (n=13) y Polimialgia Reumática (n=9). El grado de los EAIM: grado 1 (n= 23), 2 (n= 24), 3 (n= 25), 4 (n= 6) y 5 (n= 2). La respuesta al tratamiento del EAIM fue completa en 57 pacientes, parcial en 15 y sin respuesta en 8 (2 fallecieron). De los 80 pacientes que presentaron EAIM 38 (47%) pudieron continuar con el tratamiento con ICP, 22 (27%) debieron suspenderlo transitoriamente y 20 (25%) en forma permanente. A modo de ejemplo, 32/44 (72%) pacientes con cáncer renal y 25/28 (89%) pacientes con melanoma presentaron EAIM, resultando reumatológicos en el 50% y en el 100% de los casos respectivamente. De estos grupos de pacientes 10/44 y 4/28 presentaban antecedentes de enfermedad autoinmune preexistente.

**Conclusión:** Lo expuesto evidencia la necesidad del trabajo interdisciplinario. En la actualidad la inmunoterapia, incluyendo ICP, es el tratamiento estándar para distintos tumores. Los mismos son responsables de eventos adversos inmunomediados reumatológicos. Es imprescindible el manejo apropiado de los mismos con el propósito de preservar el tratamiento con ICP que mejora el pronóstico del paciente oncológico.

#### 96 - SERIE DE CASOS DE DIABETES MELLITUS INDUCIDA POR INMUNOTERAPIA

**Álvaro Gabriel Ylarri; Iván Schwartz; Juan José Reyes; Jové Felipe; Flores Toranzo Celeste; Iannone Macarena; Ink Maximiliano; García Halaris Agustina; Cortijo Paula; Sicher Malena.**

Residencia Clínica Oncológica Roffo.

**Introducción:** Los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) han revolucionado el tratamiento del cáncer tanto en el escenario localizado como avanzado. Sin embargo, su uso se asocia con efectos adversos inmunomediados (irAEs), incluyendo la diabetes mellitus inmunomediada (ICI-DM). Esta entidad, poco frecuente pero grave, puede presentarse como un hallazgo de laboratorio, así como con una cetoacidosis diabética. Se caracteriza por la activación de células T autorreactivas contra los islotes pancreáticos, generando insulino-dependencia crónica. Ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados con inhibidores de PD-1/PD-L1, con una mediana de aparición entre 7 y 17 semanas tras el inicio del tratamiento. Se presenta una serie de cuatro casos de pacientes con melanoma tratados con inmunoterapia que desarrollaron ICI-DM, con el objetivo de exponer la prevalencia y el manejo interdisciplinario de la diabetes mellitus inmunomediada en el ámbito de un hospital oncológico y destacar la relevancia que dicha entidad presenta ante el incremento del uso de terapias inmunes. **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de cuatro pacientes del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo con diagnóstico de melanoma tratados con distintos esquemas de inmunoterapia entre 2018 y 2024. Se revisaron historias clínicas, documentando variables clínicas, tipo de tratamiento recibido, tiempo de aparición de la ICI-DM, manifestaciones clínicas y estrategias de manejo. **Resultados:** Los cuatro pacientes recibieron esquemas basados en inmunoterapia; una paciente en tratamiento con pembrolizumab adyuvante, dos pacientes con nivolumab asociado a ipilimumab en primera línea, y una paciente en tratamiento con nivolumab y relatlimab adyuvante. El tiempo de aparición de la ICI-DM varió entre el primer y tercer ciclo de tratamiento. Dos pacientes debutaron con cetoacidosis diabética y dos presentaron hiperglucemia severa sin acidosis. Todos requirieron insulino-terapia intensiva y permanecen insulino-dependientes. Dos pacientes continuaron inmunoterapia bajo vigilancia endocrinológica estricta, mientras que los otros dos suspendieron el tratamiento. **Conclusión:** La ICI-DM es un efecto adverso poco frecuente pero potencialmente grave en pacientes tratados con inmunoterapia. Se destaca la importancia del manejo interdisciplinario para asegurar un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado para evitar complicaciones metabólicas severas.

#### 97 - DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA SECUNDARIA A IFOSFAMIDA: A PROPÓSITO DE UN CASO

**Malena Sicher; Iván Schwartz; Juan José Martínez; Celeste Sánchez Toranzo; Felipe Jové; Macarena Iannone; Maximiliano Ink; Paula Cortijo; Agustina García Halaris; Álvaro Ylarri.**

Instituto Roffo.

**Introducción:** La ifosfamida es una mostaza nitrogenada que forma parte de los fármacos alquilantes. Está indicada para distintas enfermedades oncológicas como tumores germinales y sarcomas. Sus efectos adversos más frecuentes son mielosupresión, cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad y, menos frecuentemente, diabetes insípida nefrogénica, una rara pero potencialmente grave complicación caracterizada por poliuria y resistencia a la acción de la hormona antidiurética (ADH). **Caso clínico:** Se presenta el caso de una paciente femenina de 49 años con diagnóstico de osteosarcoma de mama estadio IV (T3N0M1) por partes blandas, pulmón y óseo. Realizó tratamiento con 1L Doxorubicina + Ifosfamida + MESNA. Presentó decaimiento y poliuria persistente con evidencia en laboratorio de hipokalemia e insuficiencia renal aguda. Se decidió su internación para fluidoterapia y carga endovenosa de potasio, evolucionando con normalización de la función renal y de los valores de potasio, pero con persistencia de la poliuria, agregando posteriormente hipernatremia con osmolaridad urinaria disminuida. Se interpretó diabetes insípida nefrogénica secundaria a toxicidad por ifosfamida. Se indicó hidratación endovenosa con SF, dextrosa y agua libre por vía oral, evolucionando favorablemente. La paciente debió suspender su tratamiento con ifosfamida. Presentó progresión de su enfermedad a sistema nervioso central, llevando a su muerte. **Discusión:** La diabetes insípida por ifosfamida es una entidad muy poco frecuente, con sólo 4 casos descritos en la literatura. Existen factores de riesgo tales como edad menor a 16 años, altas dosis de ifosfamida, monorrenos y coadministración con cisplatino, y pacientes con algún otro signo de toxicidad tubular (glucosuria, aminoaciduria, hipofosfatemia). Está recomendado su tratamiento con AINES y diuréticos, manteniendo un adecuado balance de fluidos. La desmopresina puede ser considerada para prevenir depleción severa de volumen en los pacientes que persisten con poliuria sintomática. **Conclusiones:** La diabetes insípida inducida por ifosfamida es poco frecuente y ocurre principalmente en pacientes con dosis acumulativas altas y que presentan algún otro signo de toxicidad tubular. Es necesario tener presente dicha toxicidad para un monitoreo y manejo multidisciplinario adecuado.

#### 106 - REPORTE DE CASO LIPOSARCOMA DE CORDON ESPERMATICO + CONDUCTO INGUINAL DERECHO

**Raul Eduardo Castilla Arena.**

Roffo.

Los liposarcomas representan solamente el 3 % de los tumores de cordón espermático. Siendo así este caso de suma importancia ya que no es frecuente. En la mayoría de casos se confunde con hernia inguinal, importante conocer el Liposarcoma como diagnóstico diferencial de masa en conducto inguinal. El liposarcoma subtipo histológico más habitual en adultos. Se clasifican en: bien diferenciado "lipoma like", mixoide más células redondas, pleomórfico y dediferenciado. Sus metástasis son poco frecuentes, pero la recidiva local es bastante común. Su tratamiento es la orquiectomía más ligadura alta del cordón. La radioterapia solamente se recomienda en presencia de metástasis o de extirpación local inadecuada. Se presenta caso de paciente de 65 años manejado en el hospital MARTURANO MIGUEL NICOLAS con orquiectomía diagnosticado con liposarcoma con áreas de dediferenciación de alto

grado y derivado al instituto Oncológico Ángel Roffo para radioterapia adyuvante. Palabras claves: Liposarcoma, Cordón Espermático, Orquiectomía, radioterapia en Instituto Oncológico Angel Roffo. Caso clínico: Paciente masculino de 65 años. Motivo de consulta fue masa testicular derecha de 3 meses de evolución. En ultrasonido se evidencia aumento de cordón espermático derecho con imágenes heterogéneas en su interior; manejo con Exploración región inguino escrotal derecha, orquiectomía, plástica oclusiva con malla: se disecciona voluminosa formación que involucra cordón espermático. AP liposarcoma con áreas de desdiferenciación de alto grado (10% aprox). Estudios de estadificación sin enfermedad a distancia. A 2 meses consulta nuevamente por aumento de tamaño hemiescrotal derecho. RMN Pelvis: colección hemiescrotal derecho. Manejo con drenaje de colección escrotal, biopsia de escroto: AP. Citológico Negativo para células neoplásicas. Ingreso a RT: IMRT a nivel de escroto + canal inguinal derecho DT 50 Gy DD 2Gy + refuerzo en lecho inguinal hasta DT 60 Gy DD 2 Gy. A 2 años libres de enfermedad. Discusión: El liposarcoma de cordón espermático y conducto inguinal es una neoplasia poco frecuente con baja incidencia a nivel mundial con alta tasa de recurrencia; por lo que ante recaída se realiza radioterapia de intensidad modulada en lecho quirúrgico con 24 meses libres de enfermedad.

#### 110 - CAMPAÑA "DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER BUCAL": SENSIBILIZACIÓN DESDE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

Masquijo Bisio PA (1)(2); Venditti ME (1); Ábalos MB (1); Vilensky M (2); Rzepka Valsangiacomo M (1).

(1) Servicio Odontología. Unidad Funcional de Tumores de Cabeza y Cuello. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. (2) Departamento de Epidemiología y Carcinogénesis Ambiental. Área Investigación. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Introducción y antecedentes: El cáncer de cavidad bucal presenta altas tasas de morbi-mortalidad y bajas tasas de supervivencia. Entre los factores que contribuyen se han identificado a la escasa concientización pública del cáncer bucal, la demora en la consulta de los pacientes sintomáticos y la dificultad para el diagnóstico en los estadios tempranos en el sistema de salud. Para promover el diagnóstico temprano y brindar asesoramiento sobre los factores de riesgo se han propuesto campañas de concientización. Objetivo: Evaluar la presencia de lesiones en la mucosa bucal y el conocimiento del cáncer bucal de la población a través de una campaña de diagnóstico precoz. Materiales y métodos: En los años 2017-2018-2019 y 2023-2024 se realizó en el IOAHR una campaña de diagnóstico precoz de cáncer bucal gratuita y abierta a la comunidad. Las personas completaron una encuesta estandarizada y se les realizó el examen estomatológico. A las que presentaban lesiones, se las orientó en su tratamiento e ingresaron al IOAHR aquellas que presentaron neoplasias malignas. Resultados: Durante las 5 campañas, 724 personas fueron evaluadas, la edad promedio fue 57 años y relación femenino:masculino 1.2:1. El 33% consume tabaco y 43% bebidas alcohólicas. La mayoría (70%) conocía la existencia del cáncer bucal pero sólo el 36% mencionó uno o más factores de riesgo y el 26% uno o más manifestaciones o síntomas. Los factores de riesgo más reconocidos fueron tabaco (83%), alcohol (40%) y VPH (16%) y con respecto a las manifestaciones y síntomas los más frecuentes fueron la úlcera (44%) y dolor (27%). Doscientos veinticinco personas (31%) presentaban lesiones, de las cuales 66 (29%) eran desórdenes orales potencialmente malignos y 6 (3%) neoplasias malignas. Conclusiones: La falta de reconocimiento de los síntomas, comunes a otras patologías, y la demora en la consulta son factores relacionados al diagnóstico tardío. Los esfuerzos para mejorar la detección temprana del cáncer bucal deben centrarse tanto en los pacientes como en los profesionales a los que realizan la primera consulta y basarse en la comprensión de los determinantes estructurales y sociales de la enfermedad. Asimismo, los programas relacionados con el cáncer bucal deberían focalizarse en el control del consumo de tabaco y bebidas alcohólicas como parte de un enfoque que tenga en cuenta los principales factores de riesgo.

#### 114 - SINDROME CARCINOIDE EN TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON LUTECIO 177. REPORTE DE UN CASO

Sandra Viviana Cusimano; Marcos Montecinos; Pablo Sanabria; Patricia Yapura; Amparo Armesto; Gonzalo Alderete.

Instituto Ángel Roffo.

Paciente de 41 años con antecedente de TNE GEP G2 EIV, excéresis de tumor primario (intestino delgado), con metástasis hepáticas y ganglionares mesentéricas, valvulopatía pulmonar y tricúspide en tratamiento con octreotide cada 28 días desde el 2019, progresado a 2° línea con everolimus en el 2022, por progresión de enfermedad de base pasa a 3° línea con Lutecio 177. Al momento del 1° ciclo de lutecio 177 (160 mCi) mostraba valor de creatinina de 1.03mg/dl (clearance calculado= 104mlm/minuto). No presentó complicaciones post lutecio. Previo al 2° ciclo el paciente se presentó con disnea, diarrea, astenia, hipotensión arterial, deterioro abrupto de la función renal, acidosis metabólica e hiperkalemia, derivado a UTI donde mejoró todos sus parámetros post balance positivo. Ante la mejora del cuadro clínico y la disponibilidad del lutecio 177, se procedió a la administración del 2° ciclo, sin deterioro de los valores de creatinina post fármaco (TABLA 1). A las 24 hs siguientes el paciente comenzó con dolor abdominal intenso, diarrea, astenia y acidosis metabólica, interpretándose el cuadro actual como SINDROME CARCINOIDE. El paciente mejoró la sintomatología con la administración de octreotide y mantenimiento de balance positivo. Posterior a cada ciclo de Lutecio 177 en nuestro servicio realizamos DOSIMETRIA INTERNA para órgano de riesgo, lo cual nos permitió monitorear que no se superaran los límites posibles de nefrotoxicidad. Factores precipitantes para el desarrollo de síndrome carcinoide: -Suspensión de medicación de base (OCTREOTIDE) que se prolongó en el tiempo por la espera del lutecio. -Alta carga tumoral que post lutecio produce una alta concentración de hormonas en sangre. En un paciente con TNE y enfermedad valvular cardíaca es difícil el manejo de los líquidos que por ser tórpido pudo ser responsable de la INSUFICIENCIA RENAL AGUDA de nuestro paciente Es importante considerar que la suspensión del octreotide predispone a la aparición de un cuadro CARCINOIDE. Post lutecio, por efectividad de su acción, también podemos observar un torbellino hormonal, el cual debemos considerar que solo va a mejorar con la administración de octreotide.

#### 116 - TOXICIDADES EN EL TRATAMIENTO RADIANTE ADYUVANTE DE SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO ONCOLOGICO ANGEL H ROFFO

E Saroka; F Cristaldi; T Mejia.

IOAHR. CABA, Argentina.

Objetivos: Analizar los resultados del tratamiento y los efectos adversos agudos y crónicos de la radioterapia adyuvante en pacientes

con sarcomas de partes blandas. Materiales y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 27 pacientes tratados con cirugía up front, con radioterapia adyuvante (IMRT o RT3DC), desde mayo de 2015 hasta abril de 2023. La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (rango de 16 a 91 años). La localización tumoral más frecuente fueron las extremidades (20 pacientes, 74%). El 100% de los pacientes recibieron RT adyuvante; el 70% con técnica RT3DC y el 30% con IMRT. La dosis utilizada fue de 5000 cGy (5 pacientes) +/- Boost 1000 cGy (22 pacientes). Resultados: La mediana del período de seguimiento fue de 4.16 años (RIC 0,16 - 12,4). Las tasas de supervivencia global a los 10 años fueron del 81 %. En relación a los efectos adversos, el 85% de los pacientes presentaron toxicidades agudas, la principal fue epitelitis con una incidencia del 81%. Solamente el 22% fue G3, el 83% de los mismos asociado a la adición de boost. También se evidenció astenia en el 25% de la totalidad de los pacientes, todos G1. En cuanto a las toxicidades crónicas, se observaron en el 33% (14% hiperpigmentación cutánea, 11% teleangiectasias en campo de tratamiento, 11% de fibrosis, 0,07% de parestesias, 11% de linfedema en miembro afectado). Ninguna complicación requirió amputación. No se han reportado muertes relacionadas al tratamiento. Conclusiones: El análisis de la población analizada hasta la fecha sugiere que la incidencia de efectos adversos agudos fue alta y similar a la observada en otros estudios. La tasa de toxicidad grave (G3) fue baja, aceptable, no requiriendo discontinuación de tratamiento en ningún caso. En el campo de los efectos adversos crónicos, su incidencia fue aún más baja que la descripta en otros estudios, siendo la principal observada la hiperpigmentación cutánea.

### 117 - DETERMINANTES SOCIALES DE SALUD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (ESTUDIO INTERCHANGE-HEADSPACE)

**Dalcolmo M., de Arriba A., Vilensky M.**

Departamento de Epidemiología y Carcinogénesis Ambiental. Área Investigación. Instituto de Oncología "A. H. Roffo". CABA.

Introducción y antecedentes: En el mundo se producen 700.000 nuevos casos /años de cáncer de cabeza y cuello (CCC), dando 375.000 muertes al año. En Argentina el 2023 arrojó 914 defunciones. Los determinantes sociales de la salud son especialmente importantes en los países latinoamericanos y en particular para Argentina donde sus políticas públicas integran acciones sanitarias, sociales y económicas, y se orientan en desarrollar sistemas de salud que incorporen intervenciones multisectoriales al introducir la cobertura sanitaria. Tener buena salud guarda relación con condiciones en que las personas nacen crecen trabajan y envejecen, incluido factores que influyen sobre las condiciones de la vida cotidiana. Objetivo: Analizar determinantes sociales, en pacientes (PAC) con diagnóstico (DG) de carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello (CCEC)(Laringe, Hipofaringe, Cavidad Oral y Orofaringe). Método: Análisis retrospectivo de 241PAC con DG de CCEC. Se trabajó con Registro de Tumores Hospitalario del Instituto Roffo (RTH), Registro Nacional de las Personas (RENAPER) y Estudio Multicéntrico IARC-INTERCHANGE/ HEADSPACE 2011/15-2020/24. Relevamos factores sociodemográficos, clínicos y hábitos. Se caracterizó por edad, sexo, sitio topográfico, estadio al DG. Los determinantes sociales de salud analizados fueron cobertura en salud, educación, alcohol, tabaco, Índice de masa corporal (IMC). Resultados: De 241 pacientes PAC relación hombre-mujer de 3:1 el 76% reside en BsAs. Edad media de 63 años. El 97% de los PAC. están escolarizados, con nivel primario 56%. Con cobertura médica 77%, sin embargo, el 27% nunca visitó al odontólogo o visita mayor a 5 años presentando estadios tardíos. Siendo 35%Laringe ,30% Orofaringe,30%Labio y Cavidad Oral ,4% Hipofaringe. El 72% es o ha sido fumador mientras que el 73% ha consumido alcohol. El IMC se presenta insuficiente en 4%Pac, 44% normales sobre peso y obesidad 49%. Conclusión: El gran flujo de PAC con CCEC proviene de Prov BsAs, mayoritariamente con estudios primarios. Los principales factores de riesgo para el CECC tabaco, alcohol y ausencia de control odontológico, están representados en nuestra casuística. El sitio principal es Laringe seguido de Orofaringe, Labio y Cavidad Oral sin diferencias significativas y con franco predominio de estadios tardíos Para abordar estos determinantes sociales se necesitan intervenciones efectivas en los contextos sociales donde viven y son tratados los pacientes con cáncer en Argentina.

### 128 - RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN TUMOR FIBROSO SOLITARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

**Romulo Quizhpe; Andres Rodriguez Mignola.**

Instituto Oncológico Ángel H. Roffo.

Instrucción: El tumor fibroso solitario (TFS) de sistema nervioso central (SNC) son neoplasias poco frecuentes de origen mesenquimal no meningotelial, con tendencia a la recurrencia local y presentar metástasis, su diagnóstico se confirma principalmente con inmunohistoquímica, el pilar fundamental de tratamiento es la resección total del tumor, la radioterapia adyuvante le brinda mayor probabilidad de sobrevida de recurrencia y sobrevida general. Caso clínico: Se presenta el caso de un paciente masculino de 52 años, que presento desorientación, afasia y alteración visual. En RMN cerebral se evidenció masa en región frontal izquierda, El paciente fue sometido a craniectomía y resección tumoral. En la anatomía patología y panel de inmunohistoquímica (IHQ): positivo: (Vimentina, CD34, STAT6; EMA), Ki67: 10%, compatible con tumor fibroso solitario Grado II, Realizo radioterapia adyuvante en lecho de resección de lesión frontal izquierda. Se analiza el caso centrándose en el manejo complementario con radioterapia.

### 129 - GRANDES SIMULADORES DE LINFOMA EN <sup>18</sup>FDG-PET/CT

**Paola Hilda Corona; María Florencia Arabolaza; Berenice Fiamingo; Christian González; Gabriel Bruno; Sonia Traverso; Mariela Montoya; Eugenia Cetin.**

Centro Diagnóstico Nuclear.

Introducción y antecedentes: Muchos pacientes son sometidos a exámenes de PET-CT con <sup>18</sup>FDG ante la sospecha diagnóstica de síndrome linfoproliferativo, ya sea por presentar poliadenopatías, síntomas B, esplenomegalia, síndrome febril prolongado, anemia o tumoraciones en diferentes localizaciones, entre otras manifestaciones. Los hallazgos morfo-metabólicos suelen acompañar la sospecha diagnóstica; sin embargo, no todo lo que parece, finalmente es linfoma, ya que hay un amplio espectro de patologías frecuentes y otras menos comunes, que lo simulan y que deben tenerse en cuenta como diagnóstico diferencial. Objetivo: Mostrar un espectro de diversas patologías que por sus hallazgos morfo-metabólicos en estudios de <sup>18</sup>FDG-PET/CT se consideraron altamente

sospechosas de Linfoma. Materiales y métodos: Presentamos una serie de casos (n: 11) de Enfermedad por IgG4, mediastinitis fibrosante, inmunodeficiencia común variable, tuberculosis, Enfermedad de Rosai-Dorfman, Hiperplasia angioliendoide: Enfermedad de Kimura, sarcoidosis, histoplasmosis, Sífilis, pseudolinfoma cutáneo y Enfermedad de Castleman. Se ilustran los hallazgos morfo-metabólicos relevantes. Resultados: En los exámenes  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT en estos pacientes podemos observar entre los principales hallazgos: adenopatías hipercaptantes (aisladas, múltiples o conformando conglomerados), esplenomegalia con incremento focal o difuso de la captación del radiotrazador, grandes masas o tejidos sólidos hipercaptantes, etc. Estos hallazgos morfo-metabólicos suelen acompañar la sospecha diagnóstica de Linfoma. El PET-CT es de utilidad para determinar tanto las características morfológicas, como metabólicas; su distribución y eventual selección de lesiones para sitio de biopsia. Se ilustrará una serie de casos con sus diagnósticos definitivos confirmados por biopsia, en los cuales se describirá en cada caso los hallazgos morfológicos y metabólicos que hicieron sospechar enfermedad linfoproliferativa. Conclusiones: Un amplio espectro de patologías puede simular un Linfoma al presentar hallazgos morfo-metabólicos similares en estudios de  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT. En nuestra serie de casos ilustramos diferentes diagnósticos diferenciales, algunos frecuentes y otros menos comunes, a considerar.

### 131 - UTILIDAD DEL $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT EN LA EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO DEL PARAGANGLIOMA ADRENAL Y EXTRA-ADRENAL

**Paola Hilda Corona; Berenice Fiamingo; Nicolás Bustos; Christian González; Gabriel Bruno; Emilia Posadas; Sonia Traverso.**  
Centro Diagnóstico Nuclear.

Introducción y antecedentes: El paraganglioma (PG) de la médula adrenal o también llamado Feocromocitoma está compuesto por células cromafines que producen catecolaminas y constituyen aproximadamente el 80-85% de los PG. El paraganglioma extraadrenal surge de las células cromafines del sistema autónomo, constituyendo el 15 al 20% restante. Los paragangliomas pueden ser únicos o multifocales, siendo la mayoría benignos y de lento crecimiento; no obstante, algunos (aproximadamente 10%) pueden sufrir transformación maligna y dar metástasis (lesiones en tejidos extracromafines). Objetivo: Destacar la utilidad del  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT en la evaluación pre-tratamiento del paraganglioma adrenal y extra-adrenal, permitiendo la detección de multifocalidad y la exclusión de diseminación secundaria. Materiales y métodos: Presentamos una serie de casos de pacientes evaluados con  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT para demostrar el rol del mismo en la detección de multifocalidad y diseminación metastásica. Se ilustran los hallazgos morfo-metabólicos relevantes. Resultados: Los PG sobreexpresan receptores de somatostatina (SSR), más frecuentemente el tipo 2.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT se utiliza para estudiar los tumores neuroendocrinos (TNE) y se basa en el uso de un radiotrazador ( $^{68}\text{Ga}$ ) marcado con un análogo de la somatostatina (DOTATATE) que se une a los SSR expresados en mayor medida en TNE. Es importante tener en cuenta que ningún biomarcador o característica histológica por sí sola predice la malignidad en los PG, aunque, la escala de puntuación del PG adrenal (PASS) proporciona un pronóstico basado en las características histológicas que se pueden utilizar para evaluar el potencial maligno. Por lo que el  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT posee un rol muy importante en la detección de diseminación metastásica confirmando de esta manera su comportamiento maligno (metastásico) y también permite la determinación de multifocalidad, con una tasa de detección que presenta un rango del 92 % al 100%. Conclusiones:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT ha demostrado gran eficacia para la detección de las lesiones en tejidos cromafines (multifocalidad) o extracromafines (secundarismo) en los PG, impactando directamente en la toma de conducta y en el manejo terapéutico de los pacientes.

### 134 - DESCRIBIR LA TOXICIDAD AGUDA Y TARDÍA DE LA SBRT EN LA RECAÍDA LOCAL DE CÁNCER DE PRÓSTATA, SEGÚN CTCAE, EN SEIS CASOS CLÍNICOS

**Francisco Daniel Oliveri; Katherine Johanna Barzallo Gracia; Mayra Fuertes Flores.**  
CEMIC.

Objetivo: Describir la toxicidad aguda y tardía de la SBRT en la recaída local de cáncer de próstata, según CTCAE, en seis casos clínicos. Introducción: El cáncer de próstata es una de las neoplasias malignas más prevalentes en hombres. En Argentina se diagnostican 44 nuevos casos de cáncer de próstata por cada 100.000 habitantes. Se estima que el 18.4 % de los pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con radioterapia de haz externo (EBRT) presentan recaída local. La recaída del cáncer de próstata es un desafío importante, que requiere terapias de rescate efectivas, en este contexto la SBRT se ha perfilado como una alternativa viable debido al efecto ablativo por la dosis elevada por fracción lo que genera efectos biológicos superiores como: daño endotelial tumoral y mayor inmunogenicidad (produciendo antígenos tumorales), lo que contribuye a un control tumoral más eficaz. (Marcin Miszczyk, doi: [10.3390/cancers15041180](https://doi.org/10.3390/cancers15041180)). Sin embargo, el tratamiento de la recaída local del cáncer de próstata luego de un tratamiento radiante previo sigue siendo objeto de debate. A pesar de sus ventajas potenciales, la SBRT no está exenta de efectos adversos. Estos efectos clasificados por su temporalidad; incluyen: la toxicidad aguda y tardía, las cuales pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente. La toxicidad aguda generalmente ocurre durante y hasta los 6 meses post tratamiento radiante; mientras que la toxicidad tardía puede desarrollarse meses o incluso años después de la irradiación. El sistema de clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) es ampliamente utilizado para evaluar y estandarizar los efectos secundarios de los tratamientos oncológicos. Este sistema permite clasificar la gravedad de la toxicidad en función de su intensidad y de su impacto en la salud del paciente. Este análisis tiene como objetivo describir la toxicidad aguda y tardía asociada con la SBRT en seis casos clínicos de pacientes con recaída local de cáncer de próstata, utilizando los criterios del CTCAE para identificar y clasificar los efectos adversos. A través de este análisis, se busca contribuir a la comprensión de los riesgos y beneficios de la SBRT en este contexto específico, proporcionando información valiosa que podría ser útil para la toma de decisiones clínicas y la mejora de la atención al paciente. Métodos y materiales: Diseño del estudio: Éste análisis retrospectivo, se llevó a cabo para evaluar la toxicidad aguda y tardía asociada con el tratamiento de Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) en pacientes con recaída local de cáncer de próstata. Se revisaron los registros médicos de seis pacientes que recibieron SBRT entre julio del 2022 y febrero 2025. Las edades de los pacientes rondaban entre un rango de 71 - 83 años. Los pacientes fueron tratados en el Centro de investigaciones Norberto Quirno CEMIC y fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión definidos a continuación: Criterios de inclusión y exclusión: Los pacientes incluidos en el estudio

cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: - Diagnóstico confirmado de cáncer de próstata con recurrencia local documentada (con valor de PSA e imágenes diagnósticas), después de tratamiento inicial radioterapia convencional 3D o IMRT. - Tratamiento de recaída local con SBRT en dosis de 3000 a 3500 cGy en 5 fracciones interdiarias. - Seguimiento clínico adecuado de al menos 42 meses. Los criterios de exclusión incluyeron: - Pacientes con metástasis a distancia. - Pacientes con enfermedades concomitantes graves que pudieran interferir con el tratamiento. - Pacientes con historial de otros cánceres malignos, salvo el cáncer de próstata. - Pacientes que no realicen tratamiento y seguimiento en la Institución CEMIC. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento con SBRT administrado de acuerdo con los protocolos establecidos en el centro de tratamiento. La SBRT fue administrada en 5 fracciones con una dosis total entre 3000 a 3500 cGy, técnica de irradiación fue con acelerador lineal marca Varian Medical Systems modelo Trilogy, con planificador Eclipse para la planificación basada en imágenes TAC y RNM de pelvis para la localización precisa del tumor. La preparación para ambos estudios incluyeron la administración de Simeticona de 200 mg cada 12 hs, 48 horas previo al estudio. 3 horas antes de la aplicación debía utilizarse enema evacuante (Enemol®), cenar y desayunar liviano el día del estudio y para preparación de la vejiga se solicita al llegar al servicio orinar y tomar 500 ml de agua sin gas y esperar media hora, para realizar el estudio. Y en cuanto a la preparación para todos los días del tratamiento incluye: a) tomar 1 comprimido por día de Dexametasona 4 mg luego del desayuno, durante el tiempo de su tratamiento, b) tomar 1 comprimido de Simeticona 200 mg (Factor AG®) cada 12 horas durante el tiempo que dure su tratamiento, c) tomar 1 comprimido a la noche de Tamsulosina 0,4 mg (Reduprost®) desde el día previo a la aplicación y durante 30 días, d) 3 horas antes de la aplicación debe realizarse un enema evacuante (Enemol®), Cenar la noche previa y desayunar liviano el día del estudio (no almorzar) y para la preparación de vejiga orinar y tomar 4 vasos de agua (500 ml) 1/2 hora previa al estudio (en el Servicio de Radioterapia se le indicará cuándo lo debe hacer). Evaluación de la Toxicidad La toxicidad fue evaluada según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE). Los efectos adversos fueron clasificados en dos grupos principales: - Toxicidad aguda: Efectos secundarios observados durante el tratamiento o hasta los 6 meses posteriores a la culminación del mismo.- - Toxicidad tardía: Efectos adversos que ocurrieron más allá de 6 meses desde la administración de la SBRT. La toxicidad se clasificó en grados según el sistema CTCAE, que varía de 1 (leve) a 5 (mortal). Los eventos adversos fueron monitoreados y documentados durante las consultas de seguimiento periódicas, que tuvieron lugar a la semana durante el tratamiento y posterior controles cada 3 meses con PSA en conjunto con equipo multidisciplinario (Urólogo + Oncólogo). Se utilizaron escalas según CTCAE para evaluar la gravedad de los efectos secundarios reportados por los pacientes. Análisis de Datos: Los datos obtenidos se tabularon en el software excel 2023. Realizó un análisis descriptivo de los datos clínicos y de toxicidad obtenidos representados en tablas y gráficos. Se calcularon las frecuencias de los efectos adversos tanto agudos como tardíos, y los mismos se clasificaron según la severidad utilizando la escala del CTCAE. Conclusión: En este estudio de 6 pacientes con recaída local de cáncer de próstata tratados con radioterapia estereotáctica corporal (SBRT), se ha observado un perfil de toxicidad aceptable. La mayoría de los pacientes experimentaron toxicidades agudas genitourinarias de grado 1 o 2, consideradas leves y manejables. En un periodo de seguimiento máximo de 42 meses, las toxicidades agudas genitourinarias más repetidas fueron la disuria, poliaquiuria, la nicturia y la urgencia miccional. En cuanto a las toxicidades gastrointestinales, los resultados fueron aún más alentadores, con tres pacientes que presentaron toxicidad aguda gastrointestinal grado 1, entre las que se mencionan la diarrea, la mucorrea y el dolor rectal como las más frecuentes; y un solo paciente reportó toxicidad gastrointestinal grado 2, siendo esta el aumento de las deposiciones. Un paciente desarrolló nicturia y urgencia miccional en el marco de la toxicidad crónica genitourinaria de grado 1. Con todos estos datos analizados se puede sugerir que la SBRT podría estar asociada a un bajo riesgo de efectos secundarios a largo plazo. En resumen, la radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) se presenta como una opción de tratamiento segura y bien tolerada para pacientes con recaída local de cáncer de próstata, mostrando un perfil de toxicidad aceptable y manejable en comparación con otras modalidades. Sin embargo, es crucial reconocer que este estudio se basó en un número limitado de pacientes. Actualmente, continuamos recopilando nuevos casos clínicos donde podemos aplicar esta técnica. La ampliación del número de pacientes y de nuestro marco de estudio nos permitirá confirmar estos hallazgos y evaluar de manera exhaustiva la seguridad y eficacia de la SBRT en el tratamiento de la recaída local de cáncer de próstata.

#### 141 - METÁSTASIS INFRECÜENTES Y DE PRESENTACIÓN ATÍPICA EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS. REPORTE DE CASO

**Yina Paola Bahamón Campos; Alexander Martínez; Diego Monguí; Camila Peralta; Paola Corona; Nicolás Bustos; Fernando Jaimez; Juan Mazzafarri.**

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

**Introducción y antecedentes:** El cáncer renal de células renales tiene un gran potencial metastásico, siendo más frecuente en los subtipos células claras (CCRC). Las recaídas pueden ocurrir tardíamente en sitios inusuales y suelen ser hipervascularizadas, al igual que el tumor primario. **Objetivo:** Describir un caso atípico de metástasis por CCRC y resaltar el rol del diagnóstico por imágenes, con énfasis en el sistema intraventricular. **Materiales y métodos:** Presentamos el caso de un paciente con una lesión en la base de lengua que consulta por dificultad respiratoria aguda. Se realiza una traqueostomía de urgencia y una tomografía computada (TC), que revela una formación voluminosa en la base de la lengua con obstrucción laríngea, además de una lesión nodular en el atrio ventricular derecho del encéfalo como hallazgo incidental. Se completó la exploración con TC de abdomen con contraste EV, evidenciándose una imagen nodular heterogénea en el riñón izquierdo y con RM encefálica con contraste EV. Ante estos hallazgos, se inicia un estudio detallado para determinar la relación entre las lesiones. **Resultados:** La RM cerebral mostró una lesión nodular intraventricular derecha con realce tras la administración de contraste EV. La TC de abdomen evidenció en el riñón izquierdo una lesión exofítica y heterogénea con realce tras la administración de contraste EV, lo que indicó su alta vascularización, hallazgo compatible con proceso orgánico primitivo, posible subtipo histológico de células claras. Las metástasis intraventriculares son infrecuentes, siendo el atrio el sitio más comúnmente afectado debido a su alta vascularización. Entre los cánceres primarios, los carcinomas renales de células claras son los que metastatizan con mayor frecuencia en esta localización. Ante estos hallazgos, se planteó la necesidad de determinar si la lesión intraventricular tenía relación con la formación en la base de la lengua o con la masa renal. Por ello, se decidió tomar biopsia de la lesión accesible en la base de lengua, que motivó la consulta. La anatomía patológica confirmó que se trataba de una metástasis de CCRC, un sitio metastásico extremadamente infrecuente. **Conclusión:** El CCRC tiene un gran potencial metastásico y puede presentarse en sitios poco comunes, como el sistema ventricular encefálico y la base de la lengua, tal como se evidenció en este caso. La identificación de estas metástasis

atípicas resalta la importancia del diagnóstico por imágenes en la detección de lesiones hipervascularizadas metastásicas.

#### 149 - IMPACTO DE LAS TOXICIDADES EN LOS INTERVALOS TERAPÉUTICOS DURANTE LA IMPLEMENTACIÓN DEL PROTOCOLO INTERLACE EN CA. DE CUELLO UTERINO EN EL IOAHR

**Andrea Ferruffino Hinojosa; Guadalupe Sanchez; Rebeca Menotti; Sabrina Amoros; Silvina Lemoine; Paula Aguerre; Pablo Menendez.**  
IOAHR.

**Introducción:** El protocolo INTERLACE es un esquema de tratamiento intensificado para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado. Se basa en la combinación de quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concurrente que consiste en: Carboplatino + Paclitaxel administrados por seis semanas antes de iniciar Quimiorradioterapia concurrente estándar. Se evalúa la implementación y adherencia del protocolo INTERLACE en el IOAHR con enfoque en los tiempos y toxicidades. **Objetivo Principal:** Evaluar el impacto de las toxicidades en los intervalos terapéuticos (por ejemplo, retrasos en el inicio o prolongación de las fases de tratamiento) en pacientes con cáncer de cuello uterino tratados con el protocolo INTERLACE. **Objetivos Secundarios:** Describir la incidencia y la gravedad de las toxicidades (utilizando escalas reconocidas como CTCAE y RTOG) durante las distintas fases del tratamiento (quimioterapia de inducción, Quimiorradioterapia y braquiterapia). Analizar los intervalos de tiempo entre las diferentes etapas del tratamiento (por ejemplo, desde la finalización de la quimioterapia de inducción hasta el inicio de la radioterapia, y el tiempo total de tratamiento) en comparación con los estándares o recomendaciones existentes. Identificar los factores clínicos y/o institucionales que puedan estar asociados con los retrasos en el tratamiento. **Método:** Diseño del Estudio: Estudio observacional descriptivo, con un enfoque retrospectivo/prospectivo (según la disponibilidad y momento de la recolección de datos) en pacientes tratados bajo el protocolo INTERLACE.

**Población y Muestra:** Once pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino que han sido tratados con el protocolo INTERLACE en el IOAHR e Instituciones privadas del sistema de salud desde el 02/01/24 hasta el 03/01/25. **Resultados:** Se observó que el inicio de la quimiorradioterapia posterior a la quimioterapia de inducción debería realizarse idealmente en un plazo de 7 días, sin embargo, en nuestro cohorte, este intervalo varió entre 10 y 56 días. Así mismo, el tiempo transcurrido entre la externa y el inicio de la braquiterapia osciló entre 5 y 26 días. El tiempo total de tratamiento mostró una amplia variabilidad entre los pacientes incluidos en el protocolo INTERLACE. De los 11 pacientes analizados, solo 2 (18%) completaron el tratamiento en tiempo y forma, con una duración de 83 a 90 días, dentro del rango esperado. Por otro lado, 6 pacientes (55%) experimentaron retrasos significativos, con una duración total del tratamiento que osciló entre 114 y 150 días. Estos retrasos estuvieron mayormente asociados a factores burocráticos, como demoras en la autorización de procedimientos y disponibilidad de recursos, más que a toxicidades derivadas del tratamiento. Además, 2 pacientes (18%) no lograron completar la braquiterapia, ya que regresaron a su ciudad de origen antes de finalizar el tratamiento, lo que representa una limitación en la adherencia al protocolo. Finalmente, 1 paciente (9%) aún se encuentra en tratamiento, por lo que su tiempo total aún no puede ser determinado. La toxicidad derivada del tratamiento varió según la fase del protocolo INTERLACE. Durante la quimioterapia de inducción y la quimiorradioterapia concurrente, las toxicidades hematológicas más frecuentes fueron anemia grado 1 en el 72% de los pacientes y grado 2 en el 27%. La neutropenia se presentó en grado 1 en el 36%, grado 2 en el 27% y grado 3 en el 36%, requiriendo el uso de filgrastim como soporte en estos últimos casos. La plaquetopenia fue menos frecuente, con un 16% de los pacientes presentando grado 1. En cuanto a la toxicidad gastrointestinal, el 100% de los pacientes presentó náuseas y vómitos, requiriendo manejo con antieméticos. Las toxicidades fueron más pronunciadas hacia la fase final de la quimiorradioterapia, sin embargo, no se registraron interrupciones del tratamiento (splits) debido a toxicidad. El manejo de soporte, incluido el uso de filgrastim para neutropenia grado 3, permitió mantener la continuidad del tratamiento sin retrasos significativos atribuibles a toxicidades. La coordinación en el inicio de los tratamientos oncológicos es un problema complejo. La fragmentación de la atención, cuando los pacientes deben realizar diferentes fases del tratamiento en distintas instituciones, puede generar múltiples barreras que afectan la continuidad y calidad de la atención. Garantizar que los pacientes oncológicos realicen su tratamiento en la misma institución contribuye a mejorar la coordinación, reducir los tiempos de espera, optimizar la comunicación entre especialistas y, sobre todo, aumentar la adherencia al tratamiento con mejores resultados clínicos.

#### 151 - SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO LINFOHISTIOCITARIO, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO CON SHOCK SÉPTICO. REPORTE DE CASO

**A. Fulco; M. Gabriela Guerrero; S. Mackfarlane Noriega; C. Hernandez; N. Pérez Murú; M. Steinhaus.**

Servicio de terapia intensiva Instituto de Oncología Ángel H. Roffo

**Introducción:** El síndrome hemofagocítico (SH) es una entidad potencialmente mortal con 40-50% de morbi-mortalidad de pacientes. Es una condición caracterizada por una respuesta inmune exagerada y desregulada, que lleva a la activación y proliferación de células, incluyendo macrófagos y linfocitos T. Esta respuesta provoca la fagocitosis de células sanguíneas y una respuesta inflamatoria sistémica, llevando a síntomas y signos clínicos, como fiebre, esplenomegalia, insuficiencia renal, síntomas neurológicos, anemia, trombocitopenia, coagulopatía e incluso disfunción orgánica múltiple.(1, 2). El SH puede ser primario, o secundario desencadenado por infecciones, enfermedades autoinmunes o neoplasias (3). El diagnóstico puede ser desafiante por lo cual se debe sospechar cuando los factores de riesgo asociados y la clínica previamente descritos son persistentes a pesar de distintos tratamientos efectivos. **Presentación del caso** Paciente femenina de 71 años de edad con antecedentes de hipercolesterolemia, hipertensión arterial, psoriasis y tabaquismo. Con diagnóstico de carcinoma escamoso de orofaringe bien diferenciado E IV, con disfagia, odinofagia y requerimiento de gastrostomía de alimentación. Ingresó a UTI por presentar shock séptico por neumonía broncoaspirativa con requerimiento de ARM. Durante su estadía la paciente requiere traqueostomía por ARM prolongada, hemodiálisis y múltiples transfusiones por plaquetopenia persistente con sangrado activo, a pesar de resolución de cuadro séptico. Se consulta con servicio de hematología, se solicita perfil lipídico, dímero D, fibrinógeno, ferritina y LDH. En la PAMO se confirma fagocitosis de células hemáticas por células blancas. Se inicia tratamiento con dosis altas de dexametasona con buena respuesta y aumento del recuento plaquetario. **Discusión** En este caso la plaquetopenia se interpretó inicialmente como parte de la disfunción orgánica múltiple secundaria a sepsis. El punto de inflexión para llegar al diagnóstico de SH fue la persistencia de la plaquetopenia una vez resuelto el cuadro infeccioso y sin otra causa que la justifique.

Seguendo el algoritmo diagnóstico, se solicitaron estudios de mayor complejidad, siendo la PAMO el gold estándar. Es difícil identificar el inicio del SH en un paciente que cursa una enfermedad crítica. Esto puede demorar su diagnóstico y eventualmente aumentar la mortalidad. Conclusión Ciertas patologías pueden enmascarar la presentación de SH y dificultar su diagnóstico. En un paciente oncológico, séptico y con plaquetopenia persistente, incluir el SH entre los diagnósticos diferenciales puede tener un impacto en su sobrevida.

#### 158 - IMPACTO DE LAS MUTACIONES DE EGFR Y EL TABAQUISMO EN EL PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO METASTÁSICO: PERSPECTIVAS DE UN ANÁLISIS RETROSPECTIVO

Chiara Nahir Gagliolo (1); Florencia Guerra (1); Mara Bonet (1); Aymaré Matteo (1); Martin Krasnapolski (2); Mónica Castro (1).

(1) Unidad de transferencia y tórax. (2) Unidad de patología molecular.

**Introducción:** Se ha identificado que las mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son marcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de EGFR en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Sin embargo, la heterogeneidad de estas mutaciones y su asociación con diferentes características clínicas y pronósticas siguen siendo un área activa de investigación. **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo en pacientes con mutaciones de EGFR en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. El análisis evaluó sus características clínicas, mutaciones específicas de EGFR y resultados de tratamiento. Se utilizó un análisis multivariado para identificar factores asociados con el pronóstico de los pacientes. **Resultados:** Entre 2015 y 2023, se analizaron 484 pacientes con CPNM metastásico. Se detectaron mutaciones de EGFR en 91 (18%) pacientes. La edad media fue de 64 años (rango: 34-85 años), con predominio femenino (63,3%). En cuanto a las mutaciones de EGFR, 46 pacientes (51%) presentaron deleciones en el exón 19, 27 (30%) tenían la mutación L858R en el exón 21, y 17 pacientes (19%) tenían mutaciones poco comunes, incluyendo G719X, L861Q e inserciones en el exón 20. La supervivencia libre de progresión (PFS) media fue de 10 meses y la supervivencia global (OS) fue de 23 meses para toda la cohorte. En el análisis multivariado, el sexo masculino (HR = 2.35, IC 95%: 1.21-4.57, p = 0.01) y las mutaciones poco comunes de EGFR (HR = 2.14, IC 95%: 0.97-4.73, p = 0.05) se asociaron con un mal pronóstico. La PFS media para las mutaciones comunes y poco comunes fue de 11 meses y 6.2 meses, respectivamente, mientras que la OS fue de 28.4 meses y 11.3 meses, respectivamente. Los pacientes con mutaciones poco comunes de EGFR presentaron una prevalencia significativamente mayor de fumadores (88% vs. 24%, p = 0.001) y más metástasis sincrónicas en el sistema nervioso central (SNC) en comparación con los de mutaciones comunes (33% vs. 4.5%, p = 0.039). **Conclusión y Discusión:** Nuestros hallazgos sugieren una correlación positiva entre los fumadores y las mutaciones poco comunes de EGFR en pacientes con CPNM. Además, la peor supervivencia observada en pacientes con mutaciones poco comunes subraya la necesidad de estrategias de tratamiento personalizadas y estudios prospectivos que investiguen la eficacia de los inhibidores de EGFR en este subgrupo de pacientes.

#### 159 - NUTRICIÓN Y ACTIVIDAD FÍSICA EN ONCOLOGÍA: ESTRATEGIAS OLVIDADAS EN EL MANEJO INTEGRAL DEL PACIENTE

Alejandra Báez (1); Alex Alejandro Cornejo Veliz (1); Juan Paulo Villamizar Villamizar (1); Griselda Belén Lagos (1); M. Alejandra González Roffo (1); M. Celeste Flores Toranzos (2); Florencia Guerra (3); Mariana Savignano (4).

(1) Instituto Roffo - Departamento de Neurología. (2) Instituto Roffo - Residencia Clínica Oncológica. (3) Instituto Roffo - Unidad Funcional de Tumores Torácicos. (4) Instituto Roffo - Unidad Funcional de Tumores Femeninos.

**Introducción:** El cáncer impacta la calidad de vida, y la nutrición y actividad física son clave en su abordaje. La malnutrición, el síndrome metabólico y las alteraciones del microbioma pueden influir en la respuesta terapéutica. Aunque la combinación de intervención nutricional y ejercicio mejora la calidad de vida y posiblemente la eficacia del tratamiento, su implementación es limitada. Para evaluar la percepción de los pacientes, realizamos una encuesta en el Instituto Roffo. **Material y Métodos:** Estudio observacional con encuesta autoadministrada a pacientes en tratamiento oncológico. Se analizaron percepciones sobre alimentación, actividad física y el impacto del tratamiento. Se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado y test exacto de Fisher. **Resultados:** Se encuestaron 101 pacientes. El 13% siguió dietas no indicadas por su oncólogo, el 40% consumió suplementos dietarios. Solo el 8% recurrió a tratamientos alternativos y el 52% manifestó que el tratamiento modificó sus hábitos alimentarios. En actividad física, el 26% experimentó restricciones durante su tratamiento y el 70% consideró que el ejercicio hubiera sido beneficioso. El 80% expresó interés en recibir más información. El análisis estadístico mostró una asociación significativa entre haber realizado una dieta especial y haber tenido restricciones en la actividad física (p = 0.0038). Los pacientes que siguieron dietas no supervisadas tuvieron seis veces más probabilidades de experimentar restricciones en la actividad física (OR: 6.08, IC 95%: 1.54-26.69). **Conclusión:** Nutrición y actividad física siguen siendo aspectos poco abordados en oncología, a pesar de su impacto positivo. Nuestra encuesta mostró que la mayoría experimentó cambios en la alimentación, aunque pocos con orientación profesional. Además, muchos pacientes reconocen la importancia del ejercicio y demandan más información. Nuestros hallazgos resaltan la necesidad de incorporar educación nutricional y actividad física en la atención oncológica para optimizar la calidad de vida del paciente.

## Resúmenes presentados en la categoría Investigación Básica

#### 4 - PAPEL DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS BETA (ERβ) EN LA PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN INDUCIDAS POR CADMIO (Cd) Y ARSÉNICO (As) EN CÉLULAS DE CARCINOMA CERVICAL HUMANO

Luciana Cardinale (1); Jimena Cabilla (1)(2); María Teresa Pino (1)(2).

(1) Centro de Altos estudios en Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad Abierta Interamericana (CABA, Argentina). (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Argentina).

Los disruptores endocrinos (EDCs) son compuestos químicos que interfieren con el sistema endocrino al imitar o bloquear hormonas naturales, lo que puede generar riesgos significativos para la salud. Entre ellos, el cadmio (Cd) y el arsénico (As) se consideran

metaloestrógenos debido a su capacidad de imitar la actividad estrogénica. El Cd es un carcinógeno de tipo I, y el As es altamente prevalente en los suelos y aguas subterráneas de Argentina. Aunque los efectos estrogénicos del Cd y el As a través del receptor de estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) han sido bien caracterizados, el papel del receptor de estrógenos beta (ER $\beta$ ) en la señalización mediada por EDCs sigue siendo poco estudiado, a pesar de su presencia en varios tumores sensibles a hormonas. Este estudio busca determinar si el Cd, el As o su combinación pueden activar la señalización estrogénica a través de ER $\beta$ . Para ello, se utilizaron células de carcinoma cervical HeLa, que expresan ER $\beta$  y GPER1 pero carecen del ER $\alpha$  canónico. Las células fueron expuestas durante 72 horas a 10 nM de Cd, 10 nM de As, una combinación de ambos o 10 nM de 17 $\beta$ -estradiol (E2), en ausencia y en presencia de 100 nM del antagonista de ER $\beta$  PHTPP. Los resultados mostraron que el Cd y el As aumentaron la proporción de células en la fase G2/M del ciclo celular (citometría de flujo, p<0,05), el índice mitótico (morfología nuclear, p<0,05) y la motilidad celular (ensayo de cicatrización por raspado, p<0,05). Además, ambos metales alteraron la expresión de E-cadherina y N-cadherina (western blot, p<0,05). La presencia de PHTPP atenuó parcialmente estos efectos, lo que sugiere que el Cd y el As pueden ejercer acciones xenoestrogénicas a través de ER $\beta$ .

## 5 - LA SUBUNIDAD ALFA1 DE LA GUANILIL CICLASA SOLUBLE PROMUEVE EL CRECIMIENTO TUMORAL EN CARCINOMA ENDOMETRIAL Y CERVICAL

**M. Victoria Rocca (1); Lucas H. Acosta (1)(3); María Teresa L. Pino (1)(3); Jorge A. Simonin (2)(3); Mariano N. Belaich (2)(3); Jimena P. Cabilla (1)(3).**

(1) Centro de Altos Estudios en Ciencias Humanas y de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. (2) Laboratorio de Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular, Universidad Nacional de Quilmes. (3) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Los cánceres de cuello uterino y endometrio ocupan el cuarto y sexto lugar, respectivamente, entre los tipos de cáncer más comunes en mujeres a nivel mundial. Diversas proteínas desreguladas contribuyen a su desarrollo, entre ellas la enzima receptora de óxido nítrico, la guanilil ciclasa soluble (sGC), compuesta principalmente por las subunidades sGC $\alpha$ 1 y sGC $\beta$ 1. Anteriormente, demostramos que la disminución de la expresión de sGC $\alpha$ 1 reduce la proliferación, supervivencia y migración en líneas celulares de carcinoma endometrial y cervical (ECC-1 y HeLa, respectivamente). Para investigar más a fondo estos hallazgos, este estudio tuvo como objetivo examinar el efecto de la sobreexpresión de sGC $\alpha$ 1 en el desarrollo tumoral, tanto in vitro como in vivo. Los resultados in vitro mostraron que la sobreexpresión de sGC $\alpha$ 1 promovió la progresión del ciclo celular y redujo la muerte celular en ambas líneas celulares, incrementando la fase S en células ECC-1 (p<0,05) y la fase G2/M en células HeLa (citometría de flujo, p<0,001). Los análisis bioquímicos revelaron que la sobreexpresión de sGC $\alpha$ 1 aumentó los niveles de p-AKT (T308) (p<0,05 o menor), PCNA (p<0,05) y VEGF (p<0,05) en ambas líneas celulares (HeLa y ECC-1) en comparación con sus respectivos controles (western blot). Además, las células que sobreexpresaban sGC $\alpha$ 1 fueron más resistentes a estímulos citotóxicos tales como la deprivación de suero o el tratamiento con vinorelbina 10 nM o docetaxel 10 nM (ensayo de viabilidad celular por MTT, p<0,05 vs. respectivos controles). Finalmente, se evaluó el crecimiento tumoral in vivo en modelos xenogéneos en ratones, donde las células HeLa y ECC-1 que sobreexpresaban sGC $\alpha$ 1 mostraron un aumento en el crecimiento tumoral, evidenciado por un mayor volumen (p<0,001) y peso tumoral (p<0,001 vs. células control sin vector o transducidas con vector vacío). Estos hallazgos resaltan el papel significativo de la subunidad sGC $\alpha$ 1 en la biología tumoral de los carcinomas endometrial y cervical, lo cual sugiere que sGC $\alpha$ 1 podría considerarse un posible objetivo terapéutico para estos tipos de cáncer.

## 7 - METÁSTASIS ORBITARIA: UN DESAFÍO CLÍNICO EN TUMORES A DISTANCIA

**Faretta Martina; Cardozo Laura; Martínez Peterlin Alejo; Rocco Camila; Schweitzer Cecilia; Valeiras Andrea; Villalba Julieta.**

Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Rodolfo Rossi, La Plata, Argentina.

**INTRODUCCIÓN:** Aunque la mayor parte de los tumores que afectan la órbita son primarios o alcanzan la órbita por contigüidad, un cierto número de ellos son el resultado de una metástasis (MTS) de un tumor primario localizado a distancia y pueden ser la primera manifestación de un proceso neoplásico. A pesar de que el pronóstico es generalmente malo, un diagnóstico precoz puede facilitar una terapia con efectos paliativos beneficiosos, inducir remisión del tumor primario o incluso, en algunos pacientes, llegar a curarse. Las metástasis orbitarias son menos frecuentes que las oculares y no parecen tener predilección por ninguna de las dos órbitas. Su aparición raramente es bilateral, aunque en algunos casos de tumor primario de mama pueden aparecer simultáneamente en ambas órbitas. Su localización en la órbita es variable, aunque suele manifestarse más frecuentemente en la región lateral (39%) y superior (32%) que en la medial (20%) e inferior (12%). El origen más frecuente de metástasis orbitaria es la mama, seguido por el pulmón y la próstata, pero entre un 11% y un 19% de casos no se puede encontrar su origen. La forma de presentación clínica depende de la naturaleza del tumor primitivo, la velocidad de progresión y la situación inmunológica del paciente. Es importante tener en cuenta que las MTS pueden simular otras lesiones de carácter no maligno, como son hemangiomas, miositis, orbitopatía tiroidea u otros procesos inflamatorios. El hecho de que el 50% de los casos de metástasis orbitarias acude al oftalmólogo sin conocer todavía la existencia de un tumor primario, subraya el papel del especialista en el diagnóstico de esta patología. En los adultos varones y en los niños es frecuente no conocer la existencia del tumor primario cuando aparece una metástasis orbitaria. Por el contrario, las mujeres suelen estar ya diagnosticadas de carcinoma de mama. En lo que respecta a los exámenes complementarios, tanto la tomografía axial computada (TAC) como la resonancia magnética nuclear (RMN) son fundamentales y más útiles que los ultrasonidos para evaluar órbitas con sospecha de lesiones metastásicas. La TAC es el estudio de elección puesto que permite detectar afectaciones óseas mejor que la RMN. La biopsia por punción y aspiración con aguja fina (PAAF) es una excelente opción en el caso de sospecha de metástasis que —si tiene éxito— permite obtener el diagnóstico anatomo-patológico de forma rápida, orienta en la localización del tumor primario y evita al paciente mayor número de exploraciones. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue revisar la frecuencia de aparición en corto plazo y las características de casos que tuvieron metástasis orbitaria de tumores primarios localizados a distancia. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos que incluyó pacientes que tuvieron metástasis orbitarias de tumores primarios localizados a distancia, atendidos entre enero y febrero del 2023 en el servicio de oftalmología del HIGA Rossi. Se evaluaron las características como sexo, edad, localización del tumor primario, forma de presentación, métodos diagnósticos, tratamiento, evolución y supervivencia

desde el diagnóstico. RESULTADOS: En el período de estudio se atendieron en el servicio de oftalmología 462 pacientes y se encontraron tres casos (0,6%) que cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media al diagnóstico fue de 45,6 años (rango 29-6). En los 3 casos la metástasis fue unilateral. Las localizaciones del tumor primario fueron la mama, el pulmón y el testículo. Sólo 1 paciente tenía enfermedad neoplásica diagnosticada al momento de la consulta oftalmológica. Los signos y síntomas más frecuentes fueron dolor, hiperemia bulbar, proptosis, ptosis, diplopía y disminución de agudeza visual. La supervivencia media fue de 3,8 meses desde el momento del diagnóstico. Los pacientes con cáncer de testículo y mama fallecieron en un corto plazo de tiempo desde el momento de la consulta. CONCLUSIÓN: En dos meses se encontraron 3 casos de metástasis orbitarias de tumores de testículo, pulmón y mama, representando el 0,6% de los casos atendidos en nuestro servicio. En dos casos (66%), las manifestaciones orbitarias precedieron a la detección del tumor primario. Las mismas se expresaron por dolor, exoftalmos, ptosis, diplopía, pérdida de visión, edema periorbitario, masa palpable y oftalmoplejía. La TC o la RMN de la órbita fueron relevantes para sospechar el diagnóstico al observarse una masa orbitaria con compromiso de partes blandas, que en uno de los casos (seminoma) afectó el hueso adyacente. Por último, es imprescindible el manejo multidisciplinario de dichos pacientes y es importante destacar que el oftalmólogo juega un rol fundamental en el diagnóstico debido a que muchos de los hallazgos oculares representan las primeras manifestaciones de una neoplasia no conocida. El tratamiento por parte del oftalmólogo debe de ir enfocado al intentar la preservación de la visión y promover el alivio del dolor ya que, incluso en pacientes con una supervivencia limitada, la preservación de estos aspectos tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente.

### 10 - EVALUACIÓN DE EFECTOS TÓXICOS ASOCIADOS A LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA AUTOINMUNES

Raul Eduardo Castilla Arena.

Instituto Angel Roffo.

Falta Resumen.

### 12 - ANÁLISIS DE MARCADORES INMUNES EN CÉLULAS CIRCULANTES Y EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL EN CÁNCER DE MAMA

Romina Canzoneri (1); Muglia Cecilia (2); Guai Valentina (1); Calderone Martina (1); Colonna Facundo (1); Cretón Aldo (3); Isla Larrain Marina Teresita (1).

(1) Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas, Fac. Cs. Médicas, UNLP. (2) Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP). (3) Instituto Médico Platense.

Introducción: El cáncer de mama es una patología frecuente en nuestro país y la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. El estudio de los mecanismos inmunes involucrados es relevante en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta neoplasia maligna. Objetivos: Evaluar la expresión de biomarcadores inmunes en células circulantes de sangre periférica y en el microambiente tumoral de muestras de pacientes con cáncer de mama y mujeres libres de enfermedad. Materiales y métodos: Se estudiaron muestras de sangre periférica (SP) de 41 pacientes con cáncer de mama (CaMa) y 10 de mujeres libres de enfermedad (controles), a partir de las cuales se aislaron leucocitos mediante hemólisis con solución hipotónica. Se evaluó la expresión de los genes de linfocitos Treg: FOXP3, CTLA-4, TNFR-2 y LAG-3, mediante PCR y qPCR. Mediante IHQ, se determinó la expresión de Foxp3, CD4, CD8, CD45RO, IDO en 54 biopsias de cáncer de mama, evaluando su expresión en las células tumorales (CT) y el infiltrado linfocitario tumoral (TILs). Mediante citometría de flujo, se caracterizó a los Treg en SP. Resultados: Mediante PCR, se detectó en SP la expresión de FOXP3 en el 76% de las muestras de CaMa y el 100% de los controles. Además, se evaluó la expresión de CTLA-4, TNFR-2 y LAG-3 observándose un perfil de expresión génica diferencial: las muestras de CaMa expresaron los cuatro genes evaluados, mientras que los controles solo FOXP3 y LAG-3. Mediante qPCR, se determinó que los niveles de expresión de FOXP3 y LAG-3 fueron significativamente mayores en CaMa ( $p < 0,01$ , ambos genes). Mediante IHQ se detectó la expresión de Foxp3 en CT en el 55% de las muestras estudiadas. En TILs se detectó Foxp3 en el 47% de las muestras estudiadas, CD4 en el 92%, CD8 en el 91% y CD45RO en el 88%. Por citometría de flujo, los Treg mostraron un comportamiento bimodal en CaMa en cuanto a los niveles de expresión de los marcadores evaluados (CD4, CD25, Foxp3). Conclusiones: Estos resultados muestran la relevancia del estudio de marcadores inmunológicos en tumores de mama pareados con células circulantes de sangre periférica para evaluar el estado inmunológico de las pacientes con cáncer de mama y sus potenciales implicaciones terapéuticas.

### 13 - PEQUEÑOS MENSAJEROS: VESÍCULAS EXTRACELULARES DERIVADAS DE GLIOBLASTOMA ACTIVAN A LAS CÉLULAS T $\gamma\delta$

Micaela Rosato (1); Paula María Saibene Velez (1); Alejandra del Pilar Infante Cruz (2); David Antonio Rosso (2); Irene Angélica Keitelman (2); Florencia Sabbione (2); Analía Silvina Trevani (3); Gabriela Verónica Salamone (3); Carolina Cristina Jancic (3).

(1) Instituto de Medicina Experimental, CONICET-ANM / Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Departamento de Química Biológica. Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Medicina Experimental, CONICET-ANM. (3) Instituto de Medicina Experimental, CONICET-ANM / Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Buenos Aires, Argentina.

Las células tumorales pueden modular su microambiente, incluidas las células inmunes infiltrantes, a través de la liberación de vesículas extracelulares (VE). El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor primario cerebral más agresivo y recurrente, con una supervivencia media de menos de un año post diagnóstico. Los linfocitos T  $\gamma\delta$  (LT $\gamma\delta$ ) migran a tumores e inducen la apoptosis de células transformadas. Dado a su capacidad anti-tumoral, se han propuesto inmunoterapias basadas en LT $\gamma\delta$  para tratar al GBM. Nuestros trabajos previos in silico mostraron que una mayor presencia de LT $\gamma\delta$  correlaciona con una mejor supervivencia del paciente. Además, observamos que el sobrenadante de células de GBM promueve la activación de LT $\gamma\delta$ , favoreciendo a su perfil anti-tumoral (Rosso, et al. 2021). En el presente trabajo investigamos si las VE derivadas de GBM modulan a los LT $\gamma\delta$ . Para ello, LT $\gamma\delta$  de sangre periférica fueron purificados de dadores sanos y de pacientes con GBM con un kit de purificación de microperlas magnéticas. Las VE fueron obtenidas por centrifugación diferencial a partir de sobrenadantes de las líneas celulares U251 y LN229, y caracterizadas por microscopía electrónica,

nano-tracking, citometría de flujo (CF) y Western blot. Los LT $\gamma$  $\delta$ , estimulados o no con HMBPP (agonista de LT $\gamma$  $\delta$ , 0,5  $\mu$ M), fueron incubados con VE toda la noche, y su activación fue analizada por inmunomarcación de CD69 y CF. A su vez, las VE fueron marcadas con PKH26 e incubadas con LT $\gamma$  $\delta$ , y se analizó su interacción por microscopía confocal. Es de destacar que se encontraron células CD3+/TCR $\gamma$  $\delta$ + en biopsia disgregada de GBM, lo que apoya nuestros estudios in silico. Se confirmó que las muestras obtenidas de GBM eran VE (diámetro medio=191,2 nm) y expresaban marcadores del tumor: EGFR, PD-L1, MIC e ICAM-1. Interesantemente, las VE modularon positivamente la expresión de CD69 en LT $\gamma$  $\delta$  de dadores sanos, tanto en su condición basal como estimulada ( $p < 0,05$ ). Lo mismo fue observado en LT $\gamma$  $\delta$  de pacientes con GBM. El bloqueo de MIC en VE disminuyó la activación de los LT $\gamma$  $\delta$  ( $p < 0,05$ ). Las VE se encontraron dentro de los LT $\gamma$  $\delta$ , y las interacciones célula-VE aumentaron cuando hubo estimulación por HMBPP ( $p < 0,0001$ ). Nuestros hallazgos sugieren que las VE interactúan con los LT $\gamma$  $\delta$  e inducen su activación, la cual podría estar mediada por MIC. Estos resultados aportan información relevante para el desarrollo de inmunoterapias dirigidas en pacientes con GBM.

#### 14 - MODULACIÓN DE LAS VÍAS WNT/ $\beta$ -CATENINA Y NF- $\kappa$ B POR UN DERIVADO DE PENICILINA CON ACTIVIDAD ANTITUMORAL EN CÉLULAS DE MELANOMA: UN ENFOQUE TERAPÉUTICO PROMETEDOR

Sofía Bajicoff (1); Mercedes Debernardi (2); Florencia Cayrol (2); Camila Chocan (1); Marcela Villaverde (3); Nadia L. Martiren (4); Carina M.L. Delpiccolo (4); Ernesto G. Mata (4); Viviana C. Blank (1); Leonor P. Roguin (1).

(1) Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. (2) Laboratorio de Neuroinmunomodulación y Oncología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina. (3) Unidad de Transferencia Genética, Área Investigación, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. (4) Instituto de Química Rosario, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario.

El melanoma es un cáncer de piel altamente agresivo, caracterizado por su capacidad metastásica y su resistencia a las terapias convencionales. Asimismo, en células resistentes a inhibidores de BRAF, la activación de vías de señalización alternativas contribuye a la progresión tumoral. Es por ello que la inhibición de estas vías podría ser explorada como una estrategia para mejorar la respuesta al tratamiento. En este trabajo, evaluamos el mecanismo de acción del TAP7f, un derivado de penicilina con actividad antitumoral, sobre las vías Wnt/ $\beta$ -catenina y NF- $\kappa$ B, en células de melanoma sensibles (A375S) y resistentes al inhibidor de BRAF dabrafenib (A375R).

El estudio de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina reveló, por ensayos de Western blot, que el TAP7f redujo los niveles de expresión de  $\beta$ -catenina en células A375S ( $44,5 \pm 8,2$  %,  $p < 0,001$ ) y A375R ( $35,7 \pm 7,4$  %,  $p < 0,01$ ). Este efecto no se debió a cambios en la expresión génica, como se demostró mediante ensayos de qPCR que no mostraron alteraciones en los niveles de ARNm de  $\beta$ -catenina. La disminución de  $\beta$ -catenina se atribuyó a un aumento en la degradación proteasomal, evidenciado por la reversión significativa del efecto del TAP7f al inhibir el proteasoma con MG132. En relación con la vía NF- $\kappa$ B, el tratamiento con el TAP7f indujo un aumento en los niveles de I $\kappa$ B $\alpha$  y una disminución en la fosforilación de la subunidad p65 de NF- $\kappa$ B y de pI $\kappa$ B ( $p < 0,001$ ), sugiriendo la inhibición de esta vía. Asimismo, por ensayos de qPCR, se observó una reducción significativa en los niveles de ARNm de genes "downstream" NF- $\kappa$ B, como Bcl-2, Bcl-xl, IL6, IL1 $\beta$  y TNF $\alpha$ . Nuestros resultados sugieren que el TAP7f inhibe de manera efectiva las vías Wnt/ $\beta$ -catenina y NF- $\kappa$ B en ambas líneas de melanoma. Este efecto, evaluado tanto a nivel de señalización como en ensayos de migración e invasión celular, es comparable al inducido por los inhibidores específicos IWR-1 (Wnt/ $\beta$ -catenina) y Bay 11-7082 (NF- $\kappa$ B). La inhibición de estas vías podría representar un mecanismo complementario al bloqueo de BRAF, lo que posiciona al TAP7f como un candidato terapéutico prometedor para el tratamiento del melanoma y ofrece nuevas perspectivas terapéuticas al posibilitar la exploración de sinergias con otras terapias dirigidas.

#### 18 - AVANCE DE AHCYL1 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR JUNTO A LA EXPLORACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS DIGITALES EN LA DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN EN ARGENTINA

Martina Garmendia (1); Lucas Costilla (2); Araceli Castro (3); Nicolás Budnik (1); Ken Kobayashi (1); Hernán Grecco (2); Carlos Vigliano (3); Carolina Pérez Castro (1).

(1) Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBiBA) - CONICET, Partner Institute of the Max Planck Society, Buenos Aires, Argentina. (2) Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Física, y CONICET - UBA, Instituto de Física de Buenos Aires (IFIBA), Buenos Aires 1426, Argentina. (3) Instituto de Medicina Traslacional, Trasplante y Bioingeniería (IMeTTyB), Universidad Favaloro-CONICET, y Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de pulmón (CP) es una enfermedad maligna con alta capacidad invasiva y recurrencia. La presencia de células madre tumorales (CSC) contribuye a su progresión, manteniendo heterogeneidad y adaptación al microambiente. La identificación de biomarcadores y nuevas estrategias de detección sigue siendo una necesidad. Reportamos que la proteína AHCYL1 suprime las propiedades de las CSC y el potencial tumorigénico in vitro e in vivo en adenocarcinoma pulmonar (ADC). Además, su inmunomarcación positiva podría utilizarse como biomarcador de buen pronóstico en ADC. Proponemos consolidar la marcación de AHCYL1 como biomarcador en tumores no microcíticos (NSCLC) y desarrollar herramientas digitales que contribuyan en la detección y diagnóstico de estos tumores. Se realizó un estudio retrospectivo con muestras histológicas de tumores no microcíticos (NSCLC) y tejido pulmonar normal, obtenidas del banco de tejidos del Hospital Universitario Fundación Favaloro y examinadas por el Servicio de Anatomía Patológica. Se analizó la expresión de AHCYL1 (anticuerpos de Sigma-Aldrich y Santa Cruz) y Ki67 (Ventana Medical Systems) mediante inmunohistoquímica (IHC) (Protocolo de ética: DDI 1473 0719 CBE 758/19 ACTA CBE N° 251). Se tomaron imágenes y se aplicaron técnicas de segmentación y caracterización de señal. Para la clasificación y segmentación de áreas tumorales, se usaron redes neuronales convolucionales como ResNet y U-Net, junto con la arquitectura Segment Anything. Se observó, como primera aproximación mediante tinción con hematoxilina y eosina (H&E), una relación inversa entre la expresión de AHCYL1 y la infiltración linfovascular en ADC, con la siguiente progresión: AHCYL1 Score 1: infiltración 100%, Score 2: 67%, Score 3: 33%. En tumores no ADC: Score 1: 75%, Score 2: 54%, Score 3: 33%. Se confirmó además una correlación inversa entre AHCYL1 y Ki67 en los distintos grados tumorales evaluados (20 casos), y se

verificó que los diferentes anticuerpos utilizados revelan marcaciones equivalentes. El uso que la herramienta digital en desarrollo permitió la cuantificación de diferentes señales de intensidad (IHC) en los distintos tejidos analizados y contrastada con patólogos. Concluimos que AHCYL1 se asocia a fenotipos de menor agresividad y potencial metastásico, consolidándose como un biomarcador clínico en NSCLC. La integración del análisis de imágenes con inteligencia artificial busca optimizar el diagnóstico de estos tumores.

### 19 - ESTUDIO DE LA RELEVANCIA DE CD44 EN EL FENOTIPO DE LAS CÉLULAS TUMORALES Y EN LA PROGRESIÓN DE TUMORES DE LA CAVIDAD ORAL ASOCIADOS AL CONSUMO DE TABACO

Noelia Gómez (1); Lucía Victoria (1); Mariel Fusco (1); Flavia Piccioni (1); Ana María Rodríguez (2); Paula Roselló (1); Miguel Manglio Rizzo (1)(3); Mariana Malvicini (1); Constanza Arriola Benitez (1).

(1) Laboratorio de Inmunobiología del Cáncer, Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT-Universidad Austral- CONICET). (2) Laboratorio de Inmunopatogenia Bacteriana, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM-UBA-CONICET). (3) Servicio de Oncología, Hospital Universitario Austral.

**Introducción:** Los tumores de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) derivan del epitelio de la mucosa en la cavidad oral, faringe y laringe. Los principales factores de riesgo en cavidad oral y laringe se asocian al consumo excesivo de tabaco y alcohol. Son tumores agresivos, con gran complejidad genética y se caracterizan por una alta morbilidad y baja tasa de supervivencia con limitadas opciones terapéuticas. La resistencia a las terapias es en parte mediada por las CSCs, caracterizadas por marcadores como CD44. Además, se describió un aumento de niveles de expresión de CD44 en HNSCC. **Objetivo:** estudiar la implicancia de CD44 en la aparición y fenotipo de los tumores HNSCC y estudiar su relevancia en la progresión de los tumores. **Metodología:** se indujo la formación de tumores en cavidad oral mediante la administración de 1-óxido 4-nitroquinolina (4NQO) en ratones WT y deficientes de CD44 (CD44KO). A partir de las lesiones desarrolladas, establecimos líneas celulares de cáncer de cavidad oral WT (C57OC) y CD44KO (H1 y 2M). **Resultados:** realizamos ensayos de formación de colonias dependiente del anclaje y observamos que, tanto la línea WT como las líneas CD44KO fueron capaces de formar colonias. Sin embargo, en el ensayo en soft-agar y en el de formación de esferoides, a diferencia de las células WT, las líneas H1 y 2M no fueron capaces de formar colonias independientes al anclaje y tampoco formaron esferoides. Realizamos un ensayo de migración y observamos que las células H1 migran a un ritmo menor que las células WT. Al evaluar el tiempo de duplicación de las líneas, demostramos que las células deficientes en CD44 se replican a una tasa significativamente menor ( $p < 0.05$ ) respecto de las células WT. Finalmente, estudiamos la relevancia de CD44 en el microambiente tumoral en la formación de tumores HNSCC. Desafiámos ratones WT y CD44KO con la línea celular C57OC de forma subcutánea. Observamos que los tumores formados por las células WT en animales CD44 KO aparecen al mismo tiempo y poseen un crecimiento similar al de los tumores desarrollados en animales WT. **Discusión:** hasta el momento, nuestros resultados indican que CD44 estaría implicado en el fenotipo de las células tumorales de cáncer de cavidad oral murino. Además, al desafiar ratones con y sin expresión de CD44 pusimos en evidencia que CD44 no tumoral no estaría involucrado en la aparición de estos tumores.

### 20 - ESTUDIO DEL INTERCAMBIADOR $\text{Na}^+/\text{H}^+$ (NHE1): CARACTERIZACIÓN MOLECULAR Y POTENCIAL ELECTROSTÁTICO EN CÉLULAS RENALES NORMALES Y TUMORALES

Celi Ana (1)(2); Gioia Daiana (1)(2); Natalia Betralmone (1)(2); Casal Juan J (1)(2); Capurro Claudia (1)(2); Di Giusto Gisela (1)(2); Ford Paula (1)(2); Rivarola Valeria (1)(2).

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Médicas, Departamento de Ciencias Fisiológicas. Laboratorio de Biomembranas. Buenos Aires, Argentina. (2) CONICET - Universidad de Buenos Aires. Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay). Buenos Aires, Argentina.

La homeostasis del pH es crucial para la supervivencia celular, pero la acidosis extracelular es una característica distintiva de las células cancerosas. El intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE1) facilita la adaptación tumoral a este ambiente ácido. Sin embargo, estudios previos mostraron que su expresión total no difiere entre células sanas del epitelio proximal y células claras del carcinoma renal (ccCR). Dado el rol clave de NHE1 en la regulación del pH tumoral, nuestro estudio evaluó si su función depende de cambios en su localización (ensayos in vitro) o de modificaciones alostéricas en sus cargas (ensayos in silico de potencial electrostático, PE). Para ello, utilizamos dos modelos celulares renales: HK2 (epiteliales proximales humanas normales) como control y 786-O (derivadas de ccCR). La localización de NHE1 se analizó mediante inmunofluorescencia, empleando aglutinina (WGA) como marcador de membrana plasmática. El coeficiente de Mander, utilizado como índice de localización plasmática de NHE1, mostró una diferencia significativa entre ambas líneas celulares (HK2:  $0,6586 \pm 0,0655$  vs. 786-O:  $0,9304 \pm 0,0137$ ,  $p < 0,001$ ,  $n=18$ ), indicando una mayor proporción de NHE1 en la membrana plasmática de las células 786-O. En los ensayos in silico, utilizando el método adaptativo Poisson-Boltzmann y estructuras de la base de datos PDB id:7DSW, titulamos el PE a pH 6.8-7.4. El análisis electrostático de la superficie reveló que la mayor parte de la superficie de la proteína sufre una ligera variación en su carga cuando el pH cambia de 6, a 7,4. La mayor parte de la variación del PE se concentra en un sector específico de la cara extracelular del NHE1. Este sitio coincide con el anillo de imidazol de Histidina 349, que forma parte del sitio de transporte del NHE1. Esta variación se debe a la desprotonación del átomo de nitrógeno en el anillo, lo que da como resultado un cambio en la carga superficial de positiva a negativa. Nuestros resultados sugieren que la adaptación de NHE1 al microambiente ácido del cáncer podría estar influenciada por su localización en la membrana plasmática. Por otro lado, en los ensayos in silico observamos que la Histidina 349 podría influenciar en la modulación del transportador. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar estas hipótesis y comprender mejor su impacto en la regulación del pH celular.

### 23 - EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA DIRIGIDA CONTRA LOS RECEPTORES MUSCARINICOS EN CÉLULAS TUMORALES MAMARIAS HER2+ RESISTENTES AL TRASTUZUMAB

Yamila Sanchez; Sofia Volpi; Alejandro Español.  
Laboratorio de Inmunofarmacología Tumoral.

El cáncer de mama es el de mayor incidencia y mortalidad entre las mujeres a nivel mundial siendo el subtipo HER2+ uno de los de peor pronóstico. Normalmente se los trata con trastuzumab (TZB), un anticuerpo monoclonal contra HER2, combinado con quimioterapia. Sin embargo, la resistencia al TZB es un problema frecuente, llevando al uso de altas dosis de quimioterápicos como el paclitaxel (Px) el cual carece de selectividad. Esto provoca efectos adversos por lo que la búsqueda de nuevas terapias antitumorales o blancos terapéuticos selectivos es clave para mejorar la eficacia del tratamiento. En este sentido, se ha descrito que la quimioterapia metronómica (QM) basada en la administración continua de quimioterápicos en dosis bajas reduce los efectos adversos del tratamiento. Asimismo, determinamos la expresión de receptores muscarínicos (RM) en tumores mamarios y su ausencia en la mama normal, convirtiéndolos en una potencial diana terapéutica. Sumando ambos enfoques previamente demostramos la eficacia de la QM con Px combinado con el agonista muscarínico carbacol (Carb) en células mamarias luminal A y triple negativo. En este proyecto se tuvo como objetivo evaluar la eficacia de esta QM en células tumorales de mama HER2+ resistentes al TZB, para lo cual primeramente identificamos un clon de células HER2+ SKBR3 cuya viabilidad celular determinada por ensayos colorimétricos con MTT no se afecta por el tratamiento con TZB ( $p > 0,05$ ). Estas células expresan RM funcionales ya que el agregado de Carb redujo la viabilidad celular de una manera concentración-dependiente. Además, solo la QM combinando Px (10-8M) y Carb (10-6M) redujo significativamente la viabilidad celular (control:  $100,0 \pm 12,9\%$ ; QM:  $22,8 \pm 5,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ) de manera similar a la quimioterapia convencional (QC) utilizada en pacientes con tumores resistentes a TZB (Px 10-6M:  $16,3 \pm 2,1\%$ ,  $p > 0,05$  vs. QM). También determinamos que la QM de combinación redujo la migración celular, un parámetro asociado a la malignidad celular, mediante ensayos de migración en herida (área cubierta control:  $83,1 \pm 16,7\%$ ; QM:  $8,8 \pm 4,5\%$ ,  $p < 0,001$ ) de manera similar a la QC ( $12,3 \pm 2,1\%$ ,  $p > 0,05$  vs. QM). En conclusión, la QM de combinación de Px+Carb reduce eficazmente la viabilidad y la migración celular en células HER2+ SKBR3 resistentes a TZB sugiriendo los posibles beneficios del reemplazo de la QC por esta QM en el cáncer de mama HER2+ resistente a TZB a fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes

### 28 - EXPRESIÓN DE TIMOSINA B4 EN CÁNCER DE MAMA Y SU ASOCIACIÓN EPIDEMIOLÓGICA CON PATRONES ALIMENTARIOS Y HÁBITOS DE SALUD

**María Mónica Torres (1); Silvia Corbalán (1); Abril Rebagliati Cid (2); Gabriela Laureira (1); Silvia Foglia (1); Alejandro López Presas (1); Eduardo Diez (1); María Gabriela Lombardi (2).**

(1) Hospital Zonal Especializado en Oncología (HZEOL), Zona Sanitaria VI, Provincia de Buenos Aires, Argentina. (2) Laboratorio de Oncoinmunología Molecular, Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFyBO)- UBA-CONICET, Segunda Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

**Introducción:** Se ha planteado la hipótesis de que la timosina  $\beta 4$  es un promotor tumoral, ya que su expresión aumenta durante la progresión de la enfermedad y se asocia con un mal pronóstico en varios tipos de tumores; sin embargo, esto no se ha demostrado para los tumores de mama. **Objetivo:** Nos propusimos analizar la expresión de proteína y ARNm de timosina  $\beta 4$  (T $\beta 4$  y TMSB4X, respectivamente) en biopsias de mama humanas de pacientes oncológicas del HZEOL y su asociación con parámetros clínico-patológicos y hábitos de salud relevantes. **Materiales y métodos:** Se realizaron encuestas epidemiológicas en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y clasificadas de acuerdo a la expresión de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki67. Se extrajo ARNm de las muestras de tejido tumoral, determinando la expresión de TMSB4X por RT-PCR y la expresión de T $\beta 4$  a nivel proteico por inmunohistoquímica. Se estudió la asociación entre la expresión de T $\beta 4$  con parámetros clínico-patológicos relevantes (tipo y estadio histológico, estado de los ganglios linfáticos, clasificación histopatológica, etc.) y diferentes hábitos de salud. **Resultados:** Las muestras de biopsias tumorales presentan bajos niveles de expresión de T $\beta 4$ . El aumento de T $\beta 4$  se ha correlacionado con el desarrollo de metástasis y un mal pronóstico de la enfermedad. Regularía la expresión de genes críticos para la angiogénesis y la migración celular; aunque su papel funcional en la progresión tumoral sigue siendo poco conocido. Sin embargo, en este estudio no hemos encontrado una correlación positiva entre la expresión de T $\beta 4$  y la invasividad tumoral, medida en función del estadio tumoral. De los hábitos de salud incluidos en el estudio, el análisis estadístico mostró una correlación significativa entre la expresión de T $\beta 4$  con el tabaquismo, tanto a nivel de ARNm como de proteínas. **Conclusiones:** Se pone de manifiesto la necesidad de realizar campañas sanitarias de prevención primaria centradas en el impacto de los hábitos de salud como factores de riesgo de diferentes enfermedades, incluyendo, como en nuestro caso, el cáncer de mama. Si bien se han incluido muestras tumorales de mama de distintos tipos y estadios, la mayoría de las muestras incluidas en este estudio corresponden a tumores hormono respondedores, HER2 negativos; lo que explicaría la baja expresión de T $\beta 4$  y que no presenten correlación con la invasividad tumoral. En este sentido, nos encontramos reclutando muestras de otros tipos tumorales.

### 32 - EFECTO ANTITUMORAL DEL ÁCIDO VALPROICO EN CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA

**Pastore, Candela D.; Rodríguez, Camila; Garde, Federico J.; Carcagno, Abel L.**

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales IQUBICEN-CONICET-UBA, Departamento de Química Biológica- Facultad de Ciencias Exactas y Naturales- Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina.

El neuroblastoma (NB) es uno de los tumores sólidos infantiles más frecuentes representando el 8% de los tumores malignos pediátricos. Las células de NB se originan a partir de progenitores de la cresta neural y mantienen un bajo grado de diferenciación. Se ha establecido que cuanto menor es el grado de diferenciación celular en los tumores de NB, peor es el pronóstico clínico. Es por esto que resulta fundamental comprender los mecanismos que regulan la diferenciación del linaje simpatoadrenal del cual derivan las células del NB para establecer nuevas estrategias terapéuticas. El ácido valproico (VPA) es un inhibidor de histona deacetilasas que se utiliza en la clínica para el tratamiento de la epilepsia y desórdenes bipolares. Se ha demostrado que el VPA reduce la capacidad proliferativa y promueve la diferenciación celular en diversos tipos tumorales a concentraciones terapéuticas estándar utilizadas para epilepsia y desórdenes bipolares. Adicionalmente se ha reportado que el VPA suprime el fenotipo agresivo de algunas líneas celulares de NB. El objetivo de este trabajo fue evaluar las consecuencias del tratamiento con VPA sobre la diferenciación celular y su relación con la agresividad tumoral en células de NB. El tratamiento de células de NB de la línea SK-N-SH con VPA a una concentración de 2 mM

durante 72 horas indujo la diferenciación celular, evidenciada por un alargamiento celular adquiriendo una morfología similar a la de las neuronas. El tratamiento también redujo significativamente las capacidades proliferativas y migratorias en ensayos 2D (ensayos de confluencia, clonogénicos y transwells), sin afectar la viabilidad celular (ensayos de MTT y Trypan blue). Los efectos inhibitorios sobre la proliferación también se observaron en ensayos en 3D, siendo los esferoides tratados con VPA significativamente más pequeños que los esferoides control. Además, se optimizó un modelo de implantes de esferoides de NB en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo para evaluar los efectos de VPA in vivo. Estos resultados sugieren que el VPA, un fármaco aprobado por la FDA, tiene potencial para ser reposicionado como tratamiento para el NB.

### 34 - LA QUIMIOTERAPIA METRONÓMICA (QTM) CON CICLOFOSFAMIDA (CY) + LOSARTÁN (LOS) LOGRA UN MEJOR EFECTO TERAPÉUTICO Y MENOS TOXICIDAD QUE LA DOSIS MÁXIMA TOLERADA (DMT) CON CY EN RATONES PORTADORES DE ADENOCARCINOMA MAMARIO TRIPLE NEGATIVO M-234p

Soto, Eva (1); López, María P. (1); Masson, Agnes (1); Rozados, Viviana R. (1)(2); Scharovsky, O. Graciela (1)(2); Rico, María José (1)(2); Mainetti, Leandro E. (1)(2).

(1) Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. (2) CONICET.

El cáncer de mama triple negativo (CMTN), caracterizado por la ausencia de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), y baja expresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), presenta una alta agresividad, riesgo de metástasis y mortalidad. Las terapias convencionales contra el cáncer han alcanzado una meseta de eficacia terapéutica, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias. La QTM, propone que las dosis bajas de fármacos quimioterapéuticos, administrados de forma crónica, reducen el crecimiento tumoral, la resistencia y la toxicidad inducida por los fármacos. La DMT, aunque es eficaz en la reducción de tumores, a menudo resulta en un aumento de la resistencia del tumor y una toxicidad significativa del fármaco. Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad de la QTM con CY+LOS en comparación con la quimioterapia convencional de DMT con CY, en el crecimiento tumoral, las metástasis, el recuento de glóbulos blancos (WBC) y la supervivencia. Con este propósito, los ratones BALB/c fueron inoculados s.c. con M-234p (n=40). Cuando el tumor fue palpable, los animales se dividieron en los grupos experimentales: CONTROL (sin tratamiento), CY (25 mg/kg/día), LOS (200 mg/kg/día), CY+LOS (combinados) y DMT (150 mg/kg/día en el día 0 y 100 mg/kg/día en los días 2 y 4, seguidos de un período de reposo de 14 días, hasta el nuevo ciclo). En el día 27, el tamaño tumoral del grupo CY+LOS fue significativamente menor que el grupo CONTROL (P<0.05) y DMT (P<0.05). La mediana de supervivencia de CY+LOS fue 25 días, CONTROL 16 días y DMT 12 días. El recuento normal de leucocitos oscila entre 2.000 y 10.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>. En el momento de la eutanasia, el grupo CY+LOS mantuvo los leucocitos por debajo de parámetros normales (mediana; rango=5.163; 1.150-12.333), mientras que el de DMT presentó una disminución de los leucocitos (mediana; rango=700; 600-13.700). No se observaron metástasis en los grupos de QTM, mientras que en el 37,5% de los animales de DMT se encontraron metástasis pulmonares. En conclusión, en comparación con la DMT, la terapia metronómica con CY+LOS: 1) mantiene los leucocitos dentro de los límites normales, reduciendo la toxicidad hematológica asociada a la quimioterapia convencional; 2) disminuye el desarrollo de metástasis; 3) prolonga el tiempo de supervivencia. A futuro, se contempla combinar los esquemas de DMT y QTM, como una estrategia con potencial para mejorar el efecto antitumoral, minimizar la toxicidad y aumentar la supervivencia.

### 35 - PROLIFERACIÓN Y PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO INDUCIDAS POR EXPOSICIÓN AL INSECTICIDA NEONICOTINOIDE IMIDACLOPRID

Sol Buján (1); Noelia Miret (1); Alejandro Nicola Candia (2); Carolina Pontillo (1); María Agustina Leguizamón (1); Florencia Chiappini (1); Marianela Candolfi (2); Andrea Randi (1).

(1) CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Paraguay 2155, 5to piso, CP1121, Buenos Aires, Argentina. (2) CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Inmunoterapia Antitumoral, Paraguay 2155, 10mo piso, CP1121, Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de mama es el tipo tumoral más frecuente en mujeres a nivel mundial. Considerado sólo 10% por causas genéticas, existe interés en investigar posibles factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, como el consumo de agua y alimentos con pesticidas. Los neonicotinoides como el Imidacloprid (IMI) son insecticidas utilizados mundialmente en frutas y verduras, así como en control general de plagas. El IMI se encuentra entre los agroquímicos más detectados en Argentina y Brasil, acumulándose por su aplicación repetida, afectando la salud humana. IMI aumenta los niveles de aromatasa y la secreción de estradiol en células de cáncer mamario, pudiendo contribuir al desarrollo tumoral al estimular las vías del receptor de estrógeno (RE), como el RE asociado a la proteína G (GPER). Varios contaminantes disruptores endocrinos activan al receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR), modulando la inflamación, proliferación y migración. La indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) transforma el triptófano produciendo quinurenina, implicada en respuestas tolerogénicas. Nuestro objetivo fue examinar si la exposición de células de cáncer de mama HER2(+) LM3 al IMI (0,01, 0,1, 1 y 10 µM) altera la viabilidad, proliferación y migración celular, así como las actividades de las metaloproteasas (MMP)2 y 9, y si estos efectos están mediados por las vías AhR, IDO y GPER utilizando inhibidores específicos. Además, estudiamos su acción sobre la expresión de AhR, GPER, y ERK1/2. Nuestros resultados muestran que IMI (10 µM) aumenta la viabilidad (p<0,05) (MTT) y la proliferación celular (p<0,05) (ensayo clonogénico) a través de las vías AhR y GPER. La migración celular (cicatrización de herida) y la actividad de MMP-2 (zimografía en gel) fueron incrementadas a bajas dosis de IMI (0,01 y 0,1 µM)(p<0,01), de manera dependiente de AhR e IDO. En cambio, la actividad de MMP-9 aumentó a dosis altas (1 y 10 µM) involucrando las vías de AhR, GPER e IDO. Los niveles de expresión proteica de GPER y ERK1/2 (Western blot) se elevaron con IMI (0,1 µM) (p<0,05). El análisis del contenido de AhR total y nuclear (inmunofluorescencia) revelaron incrementos significativos en presencia de IMI (0,1 y 10 µM) a 4h de tratamiento (p<0,05). Los presentes hallazgos demuestran que la exposición a concentraciones ambientalmente relevantes del insecticida IMI induce proliferación y progresión del cáncer mamario HER2(+), involucrando las vías de señalización de diferentes moléculas clave como IDO, AhR y GPER.

**36 - DETECCIÓN DE MUTACIONES RECURRENTE Y NO RECURRENTE DE NOTCH1 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA****Galvano C (1); Stanganelli C (2); García Montenegro M (3); Cardoso F (3); Barreda MA (3); Alderete N (3); Slavutsky I (1).**

(1) Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET- Academia Nacional de Medicina (ANM). (2) División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, ANM. (3) Laboratorio Argenetics.

Introducción y antecedentes: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos de Occidente. El análisis de mutaciones de genes "drivers" resulta de importancia en el establecimiento de grupos de riesgo. El gen NOTCH1 (neurogenic locus notch homolog protein 1) (9q34.3) tiene un rol crítico en proliferación y diferenciación celular; su activación constitutiva contribuye a la supervivencia de las células LLC y su resistencia a la apoptosis. Objetivo: Detectar la presencia de mutaciones del NOTCH1 en pacientes con LLC, tendiente a profundizar su caracterización biológica. Materiales y métodos: Se realizó el análisis retrospectivo de 115 pacientes con LLC (64 hombres; edad media: 65,36 años; estadios Rai: 0: 21,3%, I-II: 50,7%, III-IV: 28%). Se efectuó estudio citogenético y FISH (fluorescence in situ hybridization) utilizando el panel de sondas de LLC. Se efectuó análisis de IGHV (immunoglobulin heavy variable) mediante RT-PCR y secuenciación bidireccional. Para evaluación de mutaciones se empleó ASO-PCR y el panel de NGS (next generation sequencing) SOPHiA DDM™ Platform Community CLL Clonality Solution. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. Todos los individuos dieron su consentimiento informado. Resultados: Siete pacientes (7/115; 6,1%) presentaron mutaciones de NOTCH1, todas ellas deleciones en el exón 34; 5 correspondieron a la c.7541\_7542del, recurrente en LLC, que genera corrimiento del marco de lectura (CML) y la aparición de un codón "stop" prematuro, produciendo una proteína constitutivamente activa más estable. Las no recurrentes fueron: c.7444del (mutación nonsense) y c.7289del (CML); ambas generan un codón "stop". Esta última fue reportada previamente en un solo paciente con LLC. Cuatro de estos casos presentaron alteraciones cariotípicas: un paciente con cariotipo simple y 3 complejos (3 o más alteraciones), los 5 casos restantes mostraron alteraciones por FISH, de los cuales 3 se asociaron a pronóstico adverso. El 83% (6/7) de los pacientes presentaron IGHV no mutada. Cuatro casos presentaron mutaciones de otros genes: 2 BIRC3 y 2 TP53. Conclusiones: Nuestra frecuencia de mutaciones de NOTCH1 en LLC resulta menor a la descrita en la literatura (11-12%). Estos resultados resaltan la importancia de continuar su estudio a fin de refinar la categorización de los grupos de riesgo, de importancia en el seguimiento clínico de los pacientes y la toma de decisiones terapéuticas.

**37 - ESTUDIO DEL EFECTO DE LAS VARIANTES DE HEMOXIGENASA-1 SOBRE LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE MAMA****Schweitzer K., Alonso E.G., Fernández Chávez L., Coló G.P., Alonso E.N., Ferronato M.J., Fermento M.E., Facchinetti M.M y Curino A.C.**

Laboratorio de Biología del Cáncer, Instituto de investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB-UNS-CONICET), Argentina.

Introducción: Hemoxigenasa-1 (HO-1) es una enzima microsomal que cataliza la degradación del grupo hemo. Su forma truncada en el extremo carboxilo terminal puede translocarse al núcleo, donde cumple funciones de regulación transcripcional. Nuestro laboratorio ha demostrado que HO-1 tiene efectos antitumorales en el cáncer de mama (CM) y que la forma nuclear de HO-1 no tiene actividad enzimática. Objetivo: Estudiar el efecto de la sobreexpresión genética de variantes de HO-1 (full-length (FL), sin actividad enzimática (H25A) y truncada nuclear (T-HO-1)) en los comportamientos celulares característicos del cáncer de mama y los mecanismos moleculares a través de los cuales HO-1 modularía estos procesos investigados. Materiales y métodos: Se emplearon 3 líneas celulares, la línea celular T47D de CM hormono-dependiente y las líneas de CM triple negativo (CMTN) 4T1 y MDA-MB-231. Todas fueron transfectadas de manera estable con plásmidos que expresan las variantes de HO-1. Para cumplir con los objetivos detallados, se realizaron ensayos de viabilidad, migración, ciclo celular, Western blot e inmunofluorescencia. Resultados: En las tres líneas celulares estudiadas, la variante FL mostró menor viabilidad y una capacidad migratoria reducida en comparación con las células salvajes (WT). Este comportamiento también se observó en las variantes H25A y T de la línea T47D. Sin embargo, en las líneas celulares de CMTN (4T1 y MDA-MB-231), la variante T mostró mayor viabilidad y capacidad migratoria en comparación con las células salvajes y la variante H25A presentó un comportamiento intermedio entre el de las células T y WT. Por último, evaluamos la expresión de p-ERK en las tres líneas celulares expresando las distintas variantes de HO-1, y observamos una relación congruente con los resultados obtenidos en la viabilidad celular.  $p < 0,05$ ; ANOVA dos vías. Conclusión: Los resultados indican que la sobreexpresión de FL tiene un papel anti-tumoral en CM. El comportamiento celular de las variantes H25A y T sugiere que el rol sobre la progresión tumoral depende tanto de la actividad enzimática de HO-1 como de su localización nuclear. La dependencia hormonal de las líneas celulares también contribuye a los efectos diferenciales. En conjunto, estos hallazgos proporcionan evidencia de los roles canónicos y no canónicos de HO-1 en el cáncer de mama.

**39 - LA EXPRESIÓN DE GENES CONTROLADOS POR RELB PERMITE IDENTIFICAR A LAS CÉLULAS DE HODGKIN Y REED-STERNBERG (HRS) EN EL TRANSCRIPTOMA UNICELULAR DE UN PACIENTE CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO (CLH) Y REVELA A LOS MACRÓFAGOS COMO EL SOCIO PRINCIPAL EN LA COMUNICACIÓN HRS-CÉLULAS INMUNES DEL MICROAMBIENTE****Guillermo Blanco (1); Laura Kornblihett (2); Stella Maris Ranuncolo (3).**

(1) Laboratorio de Inmunotoxicología (LIT) IDEHU-CONICET. Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. (2) División Hematología. Hospital de Clínicas "José de San Martín". Facultad de Medicina. UBA. (3) Área Investigación. Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Facultad de Medicina. UBA. 2Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Prof. Ricardo A. Margni. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.

Introducción. Las células de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) constituyen el hallmark del Linfoma de Hodgkin clásico (cLH). Previamente demostramos el rol crítico del brazo alternativo de NFκB (mediado por RelB/p52), en la supervivencia de las células de HRS que representan el 1-5% del linfoma, correspondiendo el resto a distintas subpoblaciones celulares del sistema inmune (linfocitos T, macrófagos entre otros) y fibroblastos. Objetivo. Nos propusimos indagar la posibilidad de identificar el cluster de células HRS en el set de datos de scARN-Seq (secuenciación de ARN de célula individual) de un paciente de 19 años de edad con cLH. Nuestra hipótesis

que RelB regula genes que definen la identidad de las células HRS. Materiales y métodos. Utilizamos nuestros arrays de expresión en la línea celular humana de cLH UH01 (shRelB inducido vs shRelB no inducido) con el objetivo de evaluar los genes diferencialmente expresados (GDEs) en respuesta al knockeo de RelB, genómica funcional y network enrichment utilizando herramientas convencionales de transcriptómica (paquete lima R), GO, Kegg, base de datos de reactoma y cytoscape. Resultados. Seleccionamos 37 GDEs con el propósito de identificar el cluster de células HRS en la data transcriptómica del paciente. Desarrollamos un análisis de GDEs en las células de HRS vs los GDEs de los otros tipos celulares utilizando el Seurat 5.0 [células de HRS (2.7%), macrófagos (8.9%), células T CD4+ naive, (7%), células T CD4+ de memoria (5.5%), células T CD4+ efectoras (25.5%), células T natural killer CD8+ (20.5%), células dendríticas plasmacitoides (0.9%) y células B (19%)] según la base de datos scType de perfiles de expresión de células inmunes. Exploramos las posibles interacciones ligando-receptor entre los ocho grupos celulares utilizando la base de datos CellPhoneDB 3.1. Se advirtió la preponderancia de interacciones HRS-macrófagos a través de integrinas y los receptores TAM GAS6, asociados a un perfil inmunosupresor en macrófagos. Conclusiones: Importantes funciones de las células de HRS resultaron comprometidas como consecuencia de la depleción de RelB por shARN. Los genes mediadores de estas funciones identificaron a las células de HRS en el transcriptoma del paciente. Estos resultados demuestran que RelB regula la expresión de genes que definen la identidad de las células de HRS en el cLH, en un microambiente conformado por distintas poblaciones de células inflamatorias, significativamente influenciado por macrófagos.

#### 41 - LOS MACRÓFAGOS M2 Y LA EXPRESIÓN DE GENES VINCULADOS A EFEROCTOSIS, DETERMINADOS MEDIANTE ARRAYS DE EXPRESIÓN, SE ENCUENTRAN ENRIQUECIDOS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO (CLH) RECAÍDOS Y REFRACTARIOS A LA TERAPIA

Quarroz Braghini J (1); Cabral Lorenzo MC (1); Kornblihtt L (1); Ranuncolo SM (2); Blanco G (1).

(1) Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina UBA, Argentina. (2) Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Facultad de Medicina UBA.

Introducción: La célula de Hodgkin y Reed-Sternberg (HRS) representa el 1-5% del Linfoma de Hodgkin clásico (cLH). El cLH recaído y refractario es el gran desafío en el manejo clínico de la enfermedad. En un set de datos de scARN-Seq de un paciente de 19 años, exploramos las interacciones entre subtipos celulares aplicando CellPhoneDB, destacándose las interacciones mediadas por MerTK, GAS9, AXL, LGALS3 y PROS1 (eferocitosis) en la relación HRS-macrófagos con elevada expresión de CD163, CD206 (macrófagos tipo M2) y citoquinas inmunosupresoras (IL10, TGFβ). Objetivos: Detectar la expresión de genes vinculados a eferocitosis, polarización M2 y genes asociados a un ambiente supresor en 130 microarrays (GSE17920) de biopsias diagnósticas de cLH. Materiales y métodos: Aplicamos agrupamiento jerárquico (HC) de los pacientes utilizando 19 genes (12 relacionados a eferocitosis y macrófagos M2 y 7 vinculados al metabolismo de las HRS). Se evaluó asociación de 4 grupos de HC con la respuesta al tratamiento (RT) mediante tablas de contingencia, análisis de valor residual (Rv), Test de Kruskal-Wallis y Shirley Williams para comparaciones por pares (KW-SWpc). Aplicamos cibersort para obtener la proporción de tipos celulares usando los arrays (firma LM22 para células inmunes y firma HRS derivada de nuestro estudio en scRNA-Seq). Evaluamos los 19 genes y la abundancia de tipos celulares como factores predictivos de RT utilizando la Curva ROC y el área bajo la curva (AUC). Resultados: La HC mostró 4 grupos de pacientes con diferente RT ( $p < 0,01$ ). La proporción de macrófagos M2 se asoció con menor RT ( $p < 0,01$ ). El cluster C3 presentó baja RT, alta expresión de genes de eferocitosis/M2 y mayor recaída tardía ( $Rv=0,55$ ), temprana ( $Rv=3,89$ ) y casos refractarios ( $Rv=0,79$ ). Por el contrario, el cluster C4 mostró alta RT y baja expresión de genes de eferocitosis/M2 ( $Rv=0,70$ ), menos casos refractarios ( $Rv=-0,38$ ), menos casos de recaídas tempranas ( $Rv=-1,15$ ) y tardías ( $Rv=-0,47$ ). La predicción de RT con tipos celulares tuvo AUC de 0,83 (HRS, M2, dendríticas y Tregs principales variables). El modelo de 19 genes tuvo un AUC de 0,62 y de 0,85 incluyendo variables clínicas. Las principales variables predictoras fueron hemoglobina, sexo, LCR2RB, CD36, MERTK, AXL, CD14 y CD209. Conclusiones: La eferocitosis podría ser un checkpoint inmunológico ejecutado por macrófagos bajo el control de las células HRS para promover un microambiente promotor del crecimiento y la inmunosupresión en el cLH.

#### 42 - EL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE HER REDUCE LA VIABILIDAD EN LINEAS CELULARES DE CANCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVAS, INCLUYENDO LA INHIBICION DEL CRECIMIENTO DE LAS CELULAS MADRE TUMORALES

Diego Javier Britez Neira; Andrés Bechis; Lizeth Aixa Ariza Bareño; Aldana Magaly Schey; Luciana Cañonero; Alejandro Jorge Urtreger; Laura Beatriz Todaro.

Area de Investigación del instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Buenos Aires, Argentina

Los receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) son una familia de tirosina quinasas que tienen un papel crucial en el desarrollo del cáncer de mama. El Lapatinib es un inhibidor tirosina quinasa (TKI) que actúa tanto sobre HER1 como HER2, al unirse al sitio intracelular de unión al ATP. Este fármaco se utiliza en la actualidad en combinación con capecitabina para tratar el cáncer de mama HER2 positivo en su estadio avanzado, luego de que los tratamientos convencionales (antraciclinas, taxanos y trastuzumab) no han tenido éxito. En estudios previos, hemos observado que HER2 se encuentra expresado en la subpoblación de células madre cancerosas (CSC) de diferentes líneas celulares de cáncer de mama triple negativo y HER2 negativo. En este trabajo, nos propusimos analizar el efecto de la inhibición de HER en distintos modelos celulares de tumores humanos y murinos, así como su impacto sobre la subpoblación de células madres tumorales (CSC). El tratamiento con Lapatinib, redujo la viabilidad celular en modelos de cáncer de mama humano (HS578T) y murinos (4T1, LM38-LP) triple negativos. Se observaron efectos similares en líneas celulares de carcinoma hepatocelular humano (HUH7) y cáncer de próstata (PC3). Este tratamiento también inhibió el crecimiento de las oncosferas (cultivo enriquecido en CSC) formadas a partir de las líneas HS578T y LM38LP, donde se evidenciaron signos de citotoxicidad. Finalmente, comparamos el efecto del tratamiento de Lapatinib con los de Trastuzumab (anticuerpo monoclonal contra HER2) y Cetuximab (anticuerpo monoclonal contra EGFR) en las líneas celulares de cáncer de mama mencionadas anteriormente. Mientras que Lapatinib y Cetuximab redujeron significativamente la viabilidad celular, Trastuzumab no mostró ningún efecto. Estos resultados fueron evidenciados también sobre las oncosferas de la línea HS578T. Nuestros hallazgos, junto con resultados anteriores,

resaltan el potencial del reposicionamiento de Lapatinib como opción terapéutica, más allá del cáncer de mama HER2 positivo.

#### 43 - EXPRESIÓN DE RECEPTORES ADRENÉRGICOS Y SU RELACIÓN CON LA SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN SUBTIPOS DUCTALES Y LOBULILLARES DE CÁNCER DE MAMA: ANÁLISIS DE BASES DE DATOS TCGA Y METABRIC

**Celine Almeida Gouvea; Andrés Elia; María Sol Rodríguez; Cecilia Pérez Piñero; Isabel Alicia Lüthy; Karen Romina Sestúa.**

Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET.

El cáncer de mama es la neoplasia maligna femenina más diagnosticada a nivel mundial (GLOBOCAN 2022). Anteriormente, investigamos datos de GEO (Gene Expression Omnibus) sobre la expresión de receptores adrenérgicos y su relación con la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en cáncer de mama, aunque sin discriminar entre los diferentes subtipos tumorales. Posteriormente investigamos las bases de datos METABRIC y TCGA para analizar los mismos parámetros en los subtipos intrínsecos moleculares (presentado en BABCS). La presente investigación tuvo como objetivo analizar las bases de datos TCGA y METABRIC para evaluar la relación de los receptores adrenérgicos según la clasificación histológica de los tumores ductales y lobulillares (los dos más comunes) con la DFS. Determinamos los niveles de expresión de los receptores adrenérgicos (ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C y ADRB2) utilizando las bases de datos TCGA Pan Cancer y METABRIC. Los puntos de corte se encontraron mediante Evaluate cutpoint. Con ellos se construyeron curvas de Kaplan Meier y se analizó por log-rank (Mantel–Cox) en GraphPad Prism 8.0.2. Las vías de señalización asociadas se determinaron en Webgestalt. Encontramos que en TCGA y en METABRIC, una alta expresión del ADRA2A (alfa2A) y ADRB2 (beta2) está relacionada con una mejor DFS, tanto en tumores ductales, como en lobulillares (en el ADRA2A en este último subtipo, a pesar de no ser estadísticamente significativo, muestra una tendencia). En METABRIC, una baja expresión de ADRA2B (alfa2B) o de ADRA2C (alfa2C) se asocia a una mejor DFS en tumores ductales. La expresión elevada de ADRA2A estaba asociada mayoritariamente a un aumento de la adhesión y una inhibición de la proliferación celular y la de ADRB2 a un aumento del sistema inmune e inhibición de la proliferación. Concluimos que los receptores ADRA2A Y ADRB2 se asocian a una mejor DFS en algunos subtipos tumorales mientras que ADRA2B Y ADRA2C presentan el efecto contrario. Estos resultados podrían brindar posibles biomarcadores de pronóstico en ciertos subtipos de tumores de mama. Además, las bases de datos mostraron algunas variaciones en la expresión de los receptores y su efecto sobre la DFS, probablemente debido a que METABRIC tiene una mayor proporción de pacientes metastásicas.

#### 45 - NUEVOS DERIVADOS DE LEVOGLUCOSENONA CON POTENCIAL ANTITUMORAL: EVALUACIÓN PRECLÍNICA EN CÁNCER DE MAMA

**Aldana Magali Schey (1); Lizeth Ariza Bareño (1); Luciana Cañonero (1); Andrés Bechis (1); Diego Britez Neira (1); Marcela Villaverde (1); Laura Todaro (1); Alejandro Urtreger (1); Florencia Cámpora (2); Beatriz Pava Gómez (2); Ariel Sarotti (2); Alejandra Suarez (2); Rolando Spanevello (2).**

(1) Instituto de Oncología “A. H. Roffo”. (2) Instituto de Química de Rosario.

El cáncer de mama sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres a nivel mundial, lo que subraya la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. La levoglucosenona es un compuesto bioactivo obtenido mediante la pirolisis de biomasa, como la cáscara de soja, y ha demostrado una potente actividad antiproliferativa en células tumorales de mama. A partir de este compuesto, hemos sintetizado una serie de derivados con el objetivo de mejorar sus propiedades antitumorales. En este trabajo, evaluamos tres derivados: FC-IV-58A, FC-IV-59A y BPG-III-37D en modelos in vitro e in vivo. Estos compuestos mostraron valores de IC50 notablemente más bajos en comparación con la levoglucosenona original en células LM3 ( $4,76 \pm 2,1 \mu\text{M}$ ,  $3,99 \pm 1,3 \mu\text{M}$  y  $6,55 \pm 2,3 \mu\text{M}$  frente a  $12,23 \pm 0,5 \mu\text{M}$ , respectivamente). Además, los tratamientos con FC-IV-58A y FC-IV-59A redujeron significativamente la capacidad migratoria y adhesiva de las células LM3 ( $p < 0,05$  vs. control, ANOVA), destacando su potencial para inhibir procesos clave en la progresión del cáncer. Con el objetivo de optimizar su aplicación terapéutica, evaluamos in vitro el efecto combinado los derivados con cisplatino. El cisplatino presentó una IC50 de  $2,67 \pm 0,36 \mu\text{M}$  en células LM3 y  $21,25 \pm 5,2 \mu\text{M}$  en células Hs578T. La combinación de cisplatino con levoglucosenona o FC-IV-59A resultó en una interacción sinérgica ( $CI < 1$ , según el método Chou-Talalay), reduciendo significativamente la viabilidad de ambas líneas celulares ( $p < 0,05$ ). Finalmente, desarrollamos estudios in vivo empleando ratones BALB/c que permitieron confirmar la eficacia de estos compuestos. La administración sistémica de una dosis de 4 mg/kg durante 17 días redujo significativamente el volumen tumoral, siendo FC-IV-59A el derivado más efectivo, consistente con los valores de IC50 observados in vitro. Nuestros hallazgos sugieren que los derivados de levoglucosenona tienen un importante potencial terapéutico en modelos preclínicos de cáncer de mama. Proponemos avanzar hacia ensayos de combinación de fármacos, que podrían ofrecer una mayor eficacia terapéutica en comparación con los tratamientos actuales basados en agentes únicos. Este trabajo abre nuevas perspectivas para el desarrollo de terapias innovadoras basadas en compuestos bioactivos derivados de biomasa.

#### 47 - ROL PROTUMORAL DE P300 EN EL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO: EFECTOS DE SU INHIBICIÓN EN PROCESOS DE PROGRESIÓN TUMORAL

**Clemente V. (1)(2); Ibarra A. (1)(2); Schweitzer K. (1)(2); Alonso E.G. (1)(2); Carballido J.A. (3); Gallardo G.A. (1)(2); Coló G.P. (1)(2); Alonso E.N. (1)(2); Ferronato M.J. (1)(2); Facchinetti M.M. (1)(2); Fermento M.E. (1)(2); Curino A.C. (1)(2).**

(1) Laboratorio de Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB), Universidad Nacional del Sur (UNS) – CONICET, Bahía Blanca, Argentina. (2) Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina. (3) Instituto de Ciencias e Ingeniería de la Computación (ICIC), Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, Argentina.

Introducción: p300 es una proteína clave en diversos procesos biológicos, actuando como cofactor transcripcional, histona acetiltransferasa y poliubiquitina ligasa. Regula la transcripción y otras funciones celulares. Hemos asociado p300 con un rol protumoral en cáncer de mama y tiroides. Dado que el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECyC) es altamente agresivo, resulta relevante investigar su papel en la oncogénesis y progresión de este tumor. Objetivo: Evaluar el efecto de la inhibición de la función acetilasa de

p300 en procesos de apoptosis y metástasis en una línea celular humana de CECyC de lengua (HN12), y analizar su expresión en un microarreglo de tejidos con muestras tumorales y no tumorales. Materiales y Métodos: in silico: se analizó la presencia y expresión de p300 en CECyC mediante Human Protein Atlas, TNMplot (expresión en tumor vs. normal) y GEPIA (perfil de expresión génica en tejidos tumorales y normales). In vitro: a células HN12 tratadas con el inhibidor de p300 (VV59) o DMSO, se les evaluó la viabilidad celular (cristal violeta, conteo manual), el ciclo celular (citometría de flujo), cambios morfológicos (contraste de fases, ImageJ) y migración celular (ensayo de la herida). Microarreglos de tejido: se realizó inmunohistoquímica para p300 en muestras tumorales y no tumorales (N=112, Mann-Whitney y Chi-cuadrado). Resultados: Se observó una mayor expresión génica de p300 (EP300) en tejidos tumorales frente a normales, así como una localización de la proteína tanto en núcleo como en citoplasma. La inhibición de p300 redujo la viabilidad celular (\*\*\*\*p<0,0001), mostró un arresto en fase G0/G1 a expensas de una disminución de fase S (\*\*p<0,05) y provocó cambios morfológicos, haciendo las células más largas (\*p<0,001) que anchas (\*\*\*\*p<0,0001) (75 μM-48h). Además, disminuyó la migración celular (100 μM-12h) (\*\*p<0,05). En los microarreglos de tejido, la expresión de p300 fue significativamente mayor en tejido tumoral que en el tejido no maligno (\*\*\*\*p<0,0001). Conclusión: Nuestros resultados sugieren un rol protumoral de p300 en la línea celular humana, apoyado por el hallazgo de una mayor expresión de esta proteína en tejidos tumorales en comparación con tejidos normales. Estos datos refuerzan la hipótesis de que p300 podría estar involucrada en la progresión tumoral y ser un potencial blanco terapéutico en ciertos tipos de cáncer.

#### 48 - ROL DEL RECEPTOR DE VITAMINA D EN LA RESPUESTA A PACLITAXEL EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Ibarra A. (1)(2); Clemente V. (1)(2); Schweitzer K. (1)(2); Alonso E. G. (1)(2); Berge I. (1)(2); Coló G. P. (1)(2); Gomez Bouzo U. (3); Fall Y. (3); Alonso E. N. (1)(2); Fermento M. E. (1)(2); Curino A. C. (1)(2); Ferronato M. J. (1)(2); Facchinetti M. M. (1)(2).

(1) Laboratorio de Biología del Cáncer, Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Bahía Blanca (INIBIBB), Universidad Nacional del Sur (UNS) – CONICET, Bahía Blanca, Argentina. (2) Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina. (3) Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Campus Universitario as Lagoas, Marcosende, 36310, Vigo (España).

Introducción: El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es un subtipo de CM de rápida progresión, alta capacidad metastásica y mal pronóstico, con opciones terapéuticas limitadas por falta de blancos moleculares. El calcitriol, a través del receptor de vitamina D (VDR), posee efectos antitumorales. La expresión de VDR, presente en la mayoría de los CM incluyendo el TN, se ha relacionado con una mayor tasa de supervivencia y una menor incidencia de metástasis. El paclitaxel (PTX), taxano clave en el tratamiento de CMTN, enfrenta el desafío de resistencia tumoral. Evidencias indican que su combinación con análogos de calcitriol podría potenciar su efecto y disminuir su toxicidad. Objetivo: Evaluar el rol del VDR en células de CMTN y su potencial uso como marcador predictivo o blanco terapéutico de PTX y el análogo de calcitriol UVB1. Materiales y Métodos: Se transfectó la línea celular de CMTN murina 4T1 con los plásmidos pcDNA3.VDR y pcDNA3.CTRL para obtener células que sobreexpresan VDR y sus controles. Se generó una línea resistente a PTX (4T1-PTX-R) por tratamiento periódico con PTX. Se estudió la expresión de VDR por WB, IFI y RT-qPCR. Se evaluó la viabilidad celular por tinción con cristal violeta (CV) tras tratamiento con PTX ( $10^{-6}$ - $10^{-11}$ M, 48h) o PTX+UVB1 (UVB1 fijo  $10^{-6}$ M, 120h). Se estudió la adhesión celular (tinción con CV), migración celular (ensayo de la herida) y el citoesqueleto (tinción con faloidina). Se analizó el ciclo celular por citometría de flujo luego del tratamiento con PTX ( $10^{-8}$ M, 48h). Se analizó la progresión tumoral y el número de metástasis de ratones BALB/c inyectados con las células 4T1-pcDNA3.CTRL o 4T1-pcDNA3.VDR y tratados con PTX (CICUAE N°CDBByF 584/24). Resultados: La sobreexpresión de VDR redujo la migración (p<0,001), el número de filopodios (p<0,05) y la adhesión (p<0,001) de células 4T1; incrementó su sensibilidad al tratamiento con PTX (p<0,05) y redujo la aparición de metástasis pulmonares en el modelo animal (p<0,05). Las células 4T1-PTX-R presentaron menor tasa de duplicación (p<0,001), capacidad migratoria (p<0,001), número de filopodios (p<0,01) y adhesión (p<0,001) que células 4T1 wild type; a su vez presentaron mayor expresión de VDR y mayor sensibilidad al tratamiento con UVB1 y UVB1+PTX (p<0,001). Conclusiones: Estos resultados sugieren un rol antitumoral de VDR en células de CMTN y su potencial empleo como blanco de drogas como el PTX y/o UVB1; ofreciendo una estrategia terapéutica prometedora para este subtipo agresivo de CM.

#### 50 - 4-METILUMBELIFERONA GENERA UNA MODULACIÓN POSITIVA EN LAS CÉLULAS INMUNES INVOLUCRADAS EN LA RESPUESTA ANTI-GLIOBLASTOMA

Cristal Schmunck (1); Nicolas Seveso (1); Daniela M. Redolfi (1); Daniela Poodts (1); Sofía Noli Truant (1); Micaela Rosato (2); Camila Giunta (1); Lucy Bonilla (1); Silvia E. Hajos (1); Carolina C. Jancic (2)(3); Marisa M. Fernández (1); Daniela Papademetrio (1); Silvina L. Lompardía (1); Matías A. Pibuel (1).

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Catedra de Inmunología-IDEHU (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Medicina Experimental-CONICET- Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina. (3) Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

El glioblastoma es el tumor cerebral primario más agresivo. La respuesta inmune frente al glioblastoma inicia con las células microgliales. Posteriormente, la disrupción de la barrera hematoencefálica permite la infiltración tumoral de neutrófilos, células T  $\gamma\delta$  y células NK. La temozolomida (TMZ), tratamiento estándar, tiene una eficacia limitada y efectos adversos significativos, lo que resalta la necesidad de nuevas terapias. Anteriormente, demostramos el efecto antitumoral de la 4-metilumbeliferona (4MU) en células de glioblastoma. Para evaluar los efectos de 4MU en comparación con TMZ sobre las poblaciones de células inmunes involucradas en la respuesta anti-GBM, utilizamos células microgliales BV2, además de neutrófilos, células T  $\gamma\delta$ , NK y células supresoras de origen mieloide (MDSCs) de donantes sanos. Evaluamos la actividad metabólica, proliferación y muerte celular mediante el ensayo XTT, la incorporación de BrdU y PI, respectivamente. La secreción de citocinas se midió mediante ELISA. La actividad citotóxica de las células NK se evaluó en PBMC cocultivadas con células de GBM como células blanco, midiendo la muerte celular por citometría de flujo (FC) e inmunofluorescencia (IF). La expresión de CD69 en células T  $\gamma\delta$  se analizó por FC como indicador de activación. El estallido respiratorio de neutrófilos se evaluó mediante FC con dihidrorodamina 123, mientras que la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se midió por IF. El

efecto de los fármacos sobre la población de MDSCs se analizó por FC. Nuestros resultados mostraron que TMZ indujo la muerte del 40% de las células BV2, mientras que 4MU solo del 17% a dosis más altas ( $p < 0,0001$ ). Además, 4MU incrementó la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-12 por estas células, mientras que TMZ solo aumentó IL-12. En neutrófilos, TMZ incrementó la muerte celular, mientras que 4MU no, pero sí indujo un aumento del estrés oxidativo y de la liberación de NETs ( $p < 0,05$ ). Notablemente, las células T  $\gamma\delta$  no fueron afectadas por TMZ, mientras que 4MU las activó ( $p < 0,05$ ). De manera similar, 4MU potenció la actividad de células NK, mientras que TMZ la redujo ( $p < 0,05$ ). Además, 4MU disminuyó la población de MDSCs ( $p < 0,05$ ). En conclusión, 4MU muestra potencial como modulador inmune beneficioso, lo que respalda su valor en la terapia contra el GBM.

### 51 - EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE UN EXTRACTO RICO EN CANNABIDIOL SOBRE EL COCIENTE RADIOTERAPÉUTICO EN EL MANEJO DE CÁNCER DE PULMÓN

**Maria Emilia Boix (1); Alba Mabel Güerci (2); Daniela Yazmine Sedan (3); Sergio Rodriguez (4).**

(1) Universidad Nacional de La Plata. (2) IGEVET - Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando Noel Dulout", CCT La Plata, CONICET. (3) CIM - Centro de Investigaciones del Medio Ambiente, CCT La Plata, CONICET. (4) Instituto de Ciencias Químicas, Facultad de Agronomía y Agroindustrias, Universidad Nacional de Santiago del Estero (UNSE).

Objetivos del trabajo: El auge del uso de Cannabis sativa en el ámbito médico, ha promovido su rol como agente anticancerígeno. Sin embargo, necesitan clarificarse las estimaciones de dosis estandarizadas y la evaluación de las actividades biológicas de sus compuestos y derivados. Dado que también urge encontrar sustancias que modulen los efectos tóxicos de los tratamientos oncológicos, se creyó oportuno evaluar la acción conjunta de un extracto caracterizado de esta planta, con dosis de radiación utilizadas habitualmente en protocolos de radioterapia. Materiales y Métodos: Se analizaron los efectos citotóxicos (Azul tripan) y genotóxicos (Ensayo Cometa) del extracto, en un amplio rango de concentraciones (3, 4, 6, 9, 12 y 25  $\mu\text{gr/ml}$ ), en línea celular A549 y en sangre periférica humana. Luego de establecer la DL50 (9,81  $\mu\text{gr/ml}$ ), se seleccionaron las concentraciones de 3 y 6  $\mu\text{gr/ml}$  para analizar su efecto conjunto con dosis de 2 y 12 Gy de radiación, en ambos sistemas y evaluar el potencial modulador del extracto sobre el cociente radioterapéutico. Los Resultados determinaron efectos letales a partir de la DL50, mediados posiblemente por la alteración de lípidos de membranas. No se observó daño genotóxico severo, que ajuste a eventos de muerte celular (incluida apoptosis). En dosis subletales (6  $\mu\text{gr/ml}$ ) se verificó la formación de vesículas y alteraciones morfológicas, observadas en el mismo sistema celular. En relación a la radiomodulación tumoral, se comprobó el efecto positivo de la concentración de 3  $\mu\text{g/ml}$  del extracto sobre ambos tratamientos radiantes. Mientras que su acción conjunta con la dosis más baja de radiación potencia significativamente el daño leve-moderado ( $p < 0,001$ ), con la dosis de 12 Gy aumenta de manera significativa el daño severo ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, se pudo comprobar la inocuidad del tratamiento con Cannabis en sangre. No ejerce daño significativo de ninguna clase para en la dosis de 3  $\mu\text{g/ml}$  ( $\chi^2 = 2,08$ ). No obstante, el tratamiento con 6  $\mu\text{g/ml}$  del extracto disminuye el daño severo inducido por 12 Gy ( $p < 0,01$ ). Conclusión: Se pudo verificar que el extracto de Cannabis sativa analizado, en una concentración de 3  $\mu\text{g/ml}$ , puede potenciar el efecto de la radiación en la línea A549 sometida a dosis utilizadas en protocolos hipofraccionados, sin ejercer toxicidad sobre el tejido normal evaluado. Por esta razón, podría proponerse como potencial fito-compuesto para la optimización del cociente terapéutico en cáncer de pulmón.

### 52 - LA INFLUENCIA DE RAC3 EN LA COMPOSICIÓN DE LA MICROBIOTA Y SU IMPACTO EN EL CÁNCER COLORRECTAL

**Juliana Lourdes Bernacchia (1); Alejandra Graciela Palma (1); Francisco Damián Rosa (1); María Florencia Quintanilla (1); Juan Nicolas Arán Bedia (1); Ana Ludueña (2); Adriana Noemí De Paulis (3); Eugenia Bertona (3); Natalia Mangieri (3); Melisa Fernández (3); Adrián Sambresqui (4); Oscar Laudanno (4); Mónica Vázquez-Levin (5); María Fernanda Rubio (1); Mónica Alejandra Costas (1).**

(1) Laboratorio de Biología Molecular y Apoptosis, IDIM-UBA-CONICET. (2) Unidad de breve estadía, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,. (3) Unidad de Microbiología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Facultad de Medicina, UBA. (4) Unidad de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Facultad de Medicina, UBA. (5) Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), CONICET.

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las principales causas de mortalidad oncológica, y la microbiota intestinal juega un rol clave en su progresión. Hemos observado previamente que la infección de células HCT116 con microbiota fecal de pacientes con CCR induce señales que favorecen la transición epitelio-mesénquimal (TEM) y propiedades de células madre tumorales (CSC), tales como aumento de 131,2% de la formación de esferoides y la expresión del marcador CD133 (26,4%), y una mayor translocación nuclear de NF- $\kappa\text{B}$  y RAC3, previamente descrito por nuestro grupo como necesario para la preservación de CSC. Quisimos investigar si diferentes niveles de expresión de RAC3 en CRC humano podrían tener asociada una diversidad bacteriana diferente. Para ello, generamos bases de datos a partir de la integración de repositorios públicos de secuenciación de microbioma de Universidad de Duke y de Cancer Bioportal para muestras de cancer colorrectal humano: 436 muestras CRC, 90 no tumorales (NT). Se ordenaron los datos de en tres niveles de expresión de RAC3 (ALTO, MEDIO o BAJO) utilizando log FC 1.5 respecto de muestras sanas como umbral. Utilizando Microbiome Analyst 2.0, se encontró una diferencia significativa en la biodiversidad alfa (Chao1) a nivel de Phylum entre alto vs bajo RAC3 ( $p = 0,02$ , Welch T test/ANOVA), con un aumento significativo del orden Verrucomicrobiales para alto RAC3 en la abundancia relativa. El análisis de coordenadas principales (PCoA) con distancia de Bray-Curtis reveló diferencias significativas entre RAC3 alto y bajo a nivel de Clase (pseudo-F = 2.25,  $p = 0,05$ , Permanova), definiéndose como dos grupos diferenciados. La alta expresión de RAC3, además estuvo asociada a un aumento significativo en la expresión de receptores Toll, al menos  $p < 0,01$  Welch's t-test. Mediante técnicas microbiológicas, identificamos que en lisados celulares de HCT116 infectadas con muestras fecales de pacientes con CCR, el 99% de las colonias correspondieron a Enterococcus faecium, mientras que en células infectadas con muestras de donantes sanos predominó Escherichia coli. La presencia de Verrucomicrobia, un posible probiótico, abre nuevas preguntas sobre su rol en la progresión tumoral. Nuestros resultados demuestran una interacción bidireccional, donde ciertos microorganismos podrían inducir señales necesarias para la inducción o preservación de CSC en colon, las cuales, a su vez condicionan el desarrollo de una biodiversidad microbiana específica.

**53 - LA NORCANTARIDINA COMO POTENCIAL TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO: EFECTOS ANTITUMORALES IN VITRO E IN VIVO E INTERACCIÓN CON TERAPIAS CONVENCIONALES**

**Lizeth Ariza Bareño, Aldana M. Schey, Andrés Bechis, Diego Brítez Neira, Luciana Cañonero, Laura B. Todaro, Alejandro J. Urtreger.**  
Área Investigación, Instituto de Oncología «Ángel H Roffo», Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Los tumores de mama triple negativo (TNBC) se caracterizan por su agresividad clínica y la ausencia de terapias específicas, dado que no expresan receptores de estrógeno, progesterona ni sobreexpresan HER2. Esta limitación resalta la necesidad de explorar nuevas estrategias terapéuticas. Entre los compuestos naturales con potencial antitumoral, la norcantaridina (NCTD), un derivado de la cantaridina (componente activo del escarabajo *Mylabris phalerata* Pallas), que ha demostrado actividad contra tumores de pulmón e hígado. Sin embargo, su efecto en TNBC no ha sido previamente estudiado. En este trabajo, evaluamos el impacto de la NCTD en líneas celulares humanas (MDA-MB231, HS578T) y murinas (4T1) de TNBC mediante ensayos preclínicos tanto in vitro como in vivo. La actividad antiproliferativa se analizó mediante ensayos MTS y APH, mientras que en modelos murinos (ratones hembra BALB/c) se examinó la progresión tumoral y la diseminación metastásica. La NCTD mostró un potente efecto antiproliferativo, con valores de IC50 de 15, 50 y 30  $\mu\text{M}$  para MDA-MB231, HS578T y 4T1, respectivamente. En estudios in vivo, el tratamiento sistémico con NCTD (2,5 mg/kg) redujo significativamente el tamaño tumoral luego de 17 días ( $p < 0,01$ ). Asimismo, dosis de 2,5 mg/kg y 3,75 mg/kg disminuyeron tanto la recurrencia tumoral local como el desarrollo de metástasis experimentales ( $p < 0,001$  y  $p < 0,01$ , respectivamente). Estos efectos podrían atribuirse a un efecto directo sobre las células madre tumorales (CSC), ya que la NCTD inhibió además la formación de oncoesferas in vitro y moduló la capacidad metastásica de las CSC in vivo. Con el objetivo de mejorar la efectividad del tratamiento, evaluamos su combinación con doxorrubicina y paclitaxel. Aunque ambos agentes demostraron actividad significativa, la NCTD no potenció su efecto más allá de la suma de los efectos individuales, sugiriendo una interacción aditiva en lugar de sinérgica. En conjunto, estos hallazgos posicionan a la NCTD como una estrategia terapéutica prometedora para el TNBC, destacando su capacidad para reducir la carga tumoral, prevenir recaídas y afectar la biología de las CSC.

**54 - BIRC5-2B REGULA LA RESPUESTA AUTOFÁGICA A TRAVÉS DE BECN1 EN CÉLULAS TUMORALES PANCREÁTICA**

**Maximiliano A. Diaz (1); Valentín Yzetta (1); Laura Sobrado (1); Ashley N. Sigafos (2); Martin E. Fernandez-Zapico (2); Maria Noé Garcia (1); Daniel Grasso (1).**

(1) Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (2) Schulze Center for Novel Therapeutics, Mayo Clinic, Minnesota, United States of America.

Con su alta agresividad y su pobre expectativa de vida el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es actualmente uno de los mayores desafíos de la investigación biomédica. La degradación de componentes celulares mediado por vesículas, la autofagia, es crucial para la supervivencia de la célula tumoral pancreática en un microambiente tumoral casi siempre altamente desmoplásico, hipóxico y limitante de nutrientes. Survivin/BIRC5 es una proteína de la familia IAP de inhibidores de la apoptosis la cuál es sobreexpresada en la mayoría de las neoplasias humanas y que datos nuestros y de bibliografía han la han asociado a la autofagia y a su isoforma 2b (BIRC5-2b) con la resistencia al tratamiento. El objetivo de este trabajo fue evaluar la potencial relación de BIRC5-2b con la autofagia en el PDAC. Usando la línea celular de PDAC Panc1 observamos que la expresión estable de BIRC5-2b produce, en respuesta al tratamiento con gemcitabina, una disminución de la actividad metabólica pero un aumento de la resistencia a la muerte de las células. Al evaluar el flujo autofágico con el plásmido LC3-mCherry-GFP, es muy interesante observar que la expresión de BIRC-2b inhibe el flujo autofágico, pero únicamente en una situación de estímulo como el ayuno. Asimismo, esta inhibición de la autofagia en ayuno es independiente de las otras dos isoformas de BIRC5, la wild type (WT) y la  $\Delta\text{Ex3}$ . Por inmunofluorescencia (IFI) BIRC5 colocaliza parcialmente en condición de ayuno con ATG16L1 y BECN1. Asimismo, tanto BIRC5-WT como BIRC5-2b co-inmunoprecipitan con BECN1 aunque no con FIP200. Por IFI y western blot (WB) se observa que la degradación de BECN1 por el tratamiento con spautin-1 también disminuye la señal de BIRC5. Muy interesantemente por WB la sobreexpresión de BIRC5-2b disminuye la cantidad de BECN1. Todos junto, los resultados sugieren que BIRC5-2b inhibe la autofagia a través de la regulación de BECN1 aunque la relación entre ambos aparenta ser compleja y amerita una profundización en su estudio.

**55 - DISEÑO DE UN SISTEMA SEGURO DE INYECCIÓN DE ME 90Y PARA RADIOEMBOLIZACIÓN Y PUESTA A PUNTO DEL MODELO TUMORAL EN RATAS PARA SU EVALUACIÓN BIOLÓGICA.**

**Sanchez Terrero C(1), Mazzaferri J(2), Fornaciari MC(3), Lopez Bularte C(4), Siri S(3), Ali Santoro MC(3), Nevares N(4), Ariza Bareño LA(5), Cañonero L(5), Urtreger A(5), Parodi L(6), Vidal A(6), Prado MO(7), Ruty Sola G(1), Zarlenga AC(1), Cardoso Cúneo J(8,9)**

(1) Centro Oncológico de Medicina Nuclear del Instituto Roffo (COMNIR, UBA-CNEA), Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (2) Área diagnóstico por imágenes, Instituto Ángel H. Roffo, Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (3) División Radioquímica Básica y Datos Nucleares, Centro Atómico Ezeiza (CNEA). Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina. (4) División Radiofarmacia Básica y Aplicada, Centro Atómico Ezeiza (CNEA). Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina. (5) Área investigación, Instituto Ángel H Roffo, Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (6) División Bioterio, Centro Atómico Ezeiza. Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina. (7) Departamento Materiales Nucleares, Centro Atómico Bariloche (CNEA, CONICET), Av. Bustillo 9500, R8402AGP, S.C. de Bariloche, Argentina (8) Servicio de Cirugía Gastroenterológica. Instituto Oncológico Ángel H. Roffo. (UBA) Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina (9) Fundación José A. Balseiro, Centro Atómico Ezeiza, Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Argentina.

La Radioembolización transarterial consiste en la inyección selectiva de microesferas (ME) dirigidas por cateterismo a la arteria femoral hacia la arteria nutricia de tumores hepáticos, produciendo localmente isquemia e irradiación del tejido tumoral. La CNEA, desarrolla un tipo de ME de aluminosilicato de itrio 90 (YAS) que están en etapa de investigación preclínica con intención traslacional. La selección de los modelos animales para la evaluación de este tipo de ME radiactivas implican considerar el tipo de emisión ( $\beta^-$ ), la energía máxima

del 90Y y el período de semidesintegración. Por lo antedicho, se necesita diseñar una metodología segura y reproducible utilizando ME YAS no radiactivas (frías), antes de realizar ensayos con ME YAS activadas. El objetivo de este trabajo es seleccionar un modelo tumoral en ratas y diseñar un sistema de inyección seguro de ME 90Y respetando los principios de protección radiológica. Materiales y Métodos. Se utilizaron ME YAS no radiactivas de 25-45µm de diámetro (CNEA), ratas BDIX y Wistar de 250-300g, una línea celular de adenocarcinoma de colon de rata BD IX, DHDK12/TRb. Se realizó: (I) selección del modelo tumoral: a) Selección de lóbulo hepático e inyección de ME en bolo para su detección en mamógrafo digital directo (n= 2), b) modelo tumoral: inyección subcapsular de 1x10<sup>6</sup> células DHDK12/TRb (n=4) en lóbulo medial derecho. Mediante ecografía percutánea: identificación y medición tumoral. II) diseño de sistema y estrategia de inyección de ME basándonos en guías de dosimetría y protección radiológica, usando instrumentos de laparoscopia y blindajes adecuados para el itrio 90. I) a) Identificamos el lóbulo medial derecho como el más adecuado para inducción tumoral. Las ME fueron detectadas por mamografía. b) Pudimos identificar y medir masas tumorales mediante ecografía percutánea. II) Se estableció una estrategia de suturas diferidas: después de la laparotomía mediana se deja preparado un doble surjet con el lóbulo expuesto para la inyección de ME, implementado blindajes. Luego detrás de la pantalla de acrílico, se realiza el cierre abdominal utilizando pinzas de laparoscopia. En conclusión, el modelo experimental intrahepático y la estrategia de utilizar una sutura con cierre diferido con pinzas de laparoscopia para lograr distancia detrás de una pantalla de acrílico, permitiría una inyección de ME intratumoral aislada y segura en términos de protección radiológica.

### 56 - DAÑO EN EL ADN: MECANISMOS CITOTÓXICOS DE LA TERAPIA GÉNICA EN COMBINACIÓN CON METFORMINA EN CÉLULAS DE GLIOBLASTOMA

**Daniela A. Pérez Visñuk (1); Katherine S. Muñoz Garzón (2); Ana L. Di Virgilio (2); Marina Perona (3); Fiorella Orsini Zanetti (1); Gerardo C. Glikin (1); Liliana M. E. Finocchiaro (1); Marcela S. Villaverde (1).**

(1) Unidad de Transferencia Genética, Área Investigación, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina. (2) CEQUINOR (CONICET-UNLP) Bv 120 N1465 e 60 y 64; 3 Departamento de Radiobiología (CAC), Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA). Av. General Paz1499, B1650KNA Buenos Aires, Argentina.

Las células tienen mecanismos complejos que monitorean la integridad del ADN y activan vías de reparación cuando hay deficiencias o errores durante la replicación. Un resultado potencial del daño es una alteración permanente en la estructura del ADN que, en última instancia, puede promover la muerte celular. El objetivo de nuestro trabajo fue demostrar el daño al ADN como parte de los mecanismos citotóxicos que muestran el sistema del gen suicida citosina desaminasa::uracilo fosforribosil transferasa/5-fluorocitosina (CDU/5-FC) y el gen hIFNβ en U251, una línea celular humana de glioblastoma (GBM), solo o en combinación con metformina (MET, 3 mM) y la presencia de proteínas asociadas con mecanismos de reparación. Encontramos que ambas terapias génicas en combinación con metformina aumentaron el daño del ADN después de 48 h de lipofección (ensayo Cometa; p<0,05). Mediante ensayos de inmunofluorescencia (IF), evaluamos la presencia de la histona γH2AX y observamos un aumento significativo con ambas terapias génicas en combinación con metformina (p<0,05). Dado que las células de mamíferos pueden reparar rupturas de la doble hebra (DSB) de ADN principalmente mediante recombinación homóloga HR, mediante la proteína pATM y unión de extremos no homólogos NHEJ, mediante la proteína Ku80 y Ku70, investigamos este mecanismo después de 72 h de lipofección y observamos un aumento en la expresión de las proteínas Ku80 y Ku70 (probablemente generando el heterodímero) en células lipofectadas con el gen suicida CDU/5FC que fue potenciado con MET. Paralelamente el quimioterápico 5FU (producto activo de CDU/5FC) en combinación con MET reprodujo estos resultados. Finalmente, evaluamos la presencia de pATM y observamos un aumento significativo en las células lipofectadas con el gen suicida (CDU/5FC) y tratadas con MET (p<0,05). Se obtuvieron resultados similares respecto a pATM en aquellas células lipofectadas con el gen hIFNβ. Estos resultados indican que ambas terapias génicas promueven el daño del ADN, y la combinación con MET potencia este efecto, aumentando la eficacia terapéutica en células de GBM.

### 57 - LOS INTERFERONES DE TIPO I MODULAN LA RESPUESTA DE LAS CÉLULAS TUMORALES PANCREÁTICAS A LA GEMCITABINA MEDIANTE LA REGULACIÓN DE LA AUTOFAGIA

**Lucy E. Bonilla (1); Nadia Mirakián (2); Viviana Pulido (1); Martín Ledesma (3)(4); Nicolás Seveso (1); Camila Giunta (1); Elida Álvarez (1); Silvina L. Lompardía (1); Matías A. Pibuel (1); Daniela L. Papademetrio (1)(3)(4).**

(1) Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (UBA-CONICET), Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. (2) Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) (UBA-CONICET). (3) Centro de Investigaciones en Biomedicina Traslacional CIBiMeT – Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría - CONICET. (4) Unidad de Conocimiento Traslacional, Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario, Esteban Echeverría.

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es un cáncer agresivo con alta resistencia a gemcitabina y baja supervivencia. Los interferones tipo I (IFN-Is) poseen efectos antitumorales e inmunomoduladores y podrían mejorar la respuesta terapéutica. Dado el rol clave de la autofagia en la supervivencia del PDAC, investigamos cómo IFNα2b e IFNβ1a la modulan y afectan la respuesta tumoral. La proliferación celular se evaluó por incorporación de [<sup>3</sup>H]TdR, la apoptosis por TUNEL, y el flujo autofágico mediante western blot de LC3-II y microscopía de fluorescencia con el plásmido pBABE-puro-mCherry-EGFP-LC3B. La migración celular se estudió con ensayos de cicatrización de heridas, y la organización de actina con Faloidina-Alexa 546. La actividad de MMPs se evaluó por zimografía en gelatina. Los IFNs inhibieron la proliferación celular de forma dependiente de la dosis y el tiempo (p<0.001). IFNα2b aumentó el flujo autofágico, mientras que IFNβ1a lo inhibió, evidenciado por cambios en LC3-II y color de las vesículas autofágicas en células transfectadas. IFNα2b + gemcitabina redujo el porcentaje de células TUNEL+ respecto a gemcitabina sola, mientras que IFNβ1a + gemcitabina lo aumentó (p<0.01). IFNβ1a, solo o con gemcitabina, disminuyó la migración celular. La zimografía indicó reducción en la actividad de MMPs con IFNs y gemcitabina. En MIAPaCa-2, IFNβ1a redujo la actividad de MMPs en un 5%, pero la combinación con gemcitabina revirtió este efecto (p<0.05). En PANC-1, la combinación no revirtió la disminución de las MMPs. Nuestros resultados sugieren que IFNβ1a potencia los efectos de gemcitabina en PDAC al modular la autofagia y reducir la migración celular. IFNβ1a inhibió el flujo autofágico y aumentó la apoptosis inducida por gemcitabina, mientras que IFNα2b favoreció mecanismos de resistencia. Además, IFNβ1a redujo la actividad

de MMPs y la capacidad migratoria de las células tumorales. Dado el papel clave de la autofagia en la supervivencia del PDAC, la capacidad de IFN $\beta$ 1a para regular este proceso podría mejorar la respuesta terapéutica. En este contexto, la combinación de IFN $\beta$ 1a y gemcitabina surge como una estrategia prometedora para superar la resistencia tumoral y optimizar el tratamiento del PDAC.

### 60 - IDENTIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DEL GLIOBLASTOMA: UN MODELO PREDICTIVO Y EXPERIMENTAL

**Gonzalez, N (1); Pérez Küper, M (1); Garcia Fallit, M (1)(2); Peña Agudelo, J.A. (1); Nicola Candia, A.J. (1); Maicol Suarez Velandia (1); Videla-Richardson, G.A. (3)(4); Candolfi, M (1).**

(1) Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1121ABG, Argentina. (2) Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428EGA, Argentina. (3) Fundación Para la Lucha Contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia (FLENI), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428AQQ, Argentina. (4) Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1428 ADN, Argentina.

**Introducción y antecedentes:** El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral más agresivo y resistente al tratamiento estándar, que incluye cirugía, radioterapia y temozolomida (TMZ). Desde su aprobación en 2005, este tratamiento ha tenido un impacto limitado en la supervivencia de los pacientes, lo que hace urgente la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Este estudio combina herramientas computacionales y validación experimental para predecir y evaluar fármacos con potencial terapéutico en GBM. **Objetivo:** Desarrollar y validar un modelo integrado para predecir la sensibilidad del GBM a diferentes fármacos e identificar compuestos con mayor potencial terapéutico que TMZ. Se emplearon herramientas computacionales para seleccionar fármacos con alta eficacia in silico y capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, seguidas de validación experimental en modelos celulares de GBM. **Materiales y Métodos:** Se analizaron datos de sensibilidad de 272 compuestos (CancerRxTissue) mediante un modelo predictivo validado. Se seleccionaron fármacos con baja IC50 (indicativo de mayor efecto citotóxico) y alta probabilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, criterio clave para garantizar su llegada al cerebro. Posteriormente, se priorizaron aquellos cuyos blancos moleculares están sobreexpresados en GBM y asociados con mal pronóstico, validando su eficacia in vitro. **Resultados:** El modelo predijo que GBM es más sensible a Etopósido y Cisplatino que a TMZ. Aunque el uso de Etopósido en GBM ha sido previamente considerado, nuestro enfoque valida esta sensibilidad y sugiere el reposicionamiento de Cisplatino. Además, se identificaron cinco nuevos compuestos con alta sensibilidad predicha, destacando Daporinad, un inhibidor de NAMPT con permeabilidad cerebral, evaluado en ensayos clínicos para otros tipos de tumores. Su efecto fue validado in vitro en modelos celulares de GBM. **Conclusiones:** Estos resultados resaltan la importancia de los modelos predictivos para el reposicionamiento de fármacos, facilitando la identificación de nuevas estrategias terapéuticas. El enfoque propuesto no solo es aplicable al GBM, sino que podría extenderse a otros tipos de cáncer, optimizando la búsqueda de tratamientos más efectivos.

### 61 - RECEPTORES TAM Y SUS LIGANDOS COMO MEDIADORES CLAVES EN LA REPROGRAMACIÓN DE MACRÓFAGOS ASOCIADOS A TUMORES EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

**Adrián Gastón Salinas (1); Eugenio Antonio Carrera Silva (2); Andrea Emilse Errasti (1); Denise Mariel Risnik (1).**

(1) Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

**Introducción.** El cáncer es una grave problemática a nivel mundial siendo el cáncer de mama el más frecuente y mortal en mujeres en todo el mundo. El subtipo cáncer de mama triple negativo (CMTN) es el más agresivo con opciones de tratamiento limitadas. La familia de receptores TAM (TYRO3, AXL y MERTK) y sus ligandos (GAS6 y PROS1) se expresan en células cancerosas y se asocian con un mal pronóstico, por lo que surgen como posibles dianas terapéuticas. Los macrófagos, que desempeñan un papel fundamental en la progresión tumoral y la evasión inmunitaria, también expresan estos receptores. Nuestra hipótesis es que inhibir los receptores TAM en el contexto del CMTN afectará a la diferenciación de los macrófagos y mejorará la inmunidad antitumoral. **Objetivos.** Determinar la implicancia de la familia TAM en la programación de macrófagos dentro del microambiente del CMTN y los efectos del bloqueo de estas vías. **Materiales y métodos.** Utilizamos citometría de flujo para analizar los marcadores de perfil de macrófagos CD206, CD163, CD64 y HLA-DR en macrófagos cultivados a partir de células CD14+ purificadas de sangre de donantes sanos durante 7 días. En el día 5, expusimos los macrófagos a un medio acondicionado (MC) o vehículo (DMEM) de la línea celular MDA-MB 231 (50%). También probamos Anexina V (1 ug/ml) y anticuerpos bloqueantes contra GAS6 y PROS1 para evaluar la participación de los receptores TAM. **Resultados.** El MC de CMTN aumentó significativamente la expresión de CD206 (MC vs. vehículo, n=10, p=<0,0001) y disminuyó los niveles de HLA-DR (MC vs. vehículo, n=10, p=0,0285) sin cambios significativos en CD163 y CD64. En particular, el bloqueo de TAM con Anexina V revirtió el efecto en la expresión de CD206 (n=8, p=0,0033). Los resultados preliminares utilizando anticuerpos anti-GAS6 y anti-PROS1 juntos mostraron tendencias similares (n=2). **Conclusión.** La línea celular MDA MB231 secreta factores que impulsan a los macrófagos hacia un perfil caracterizado por una alta expresión de CD206 asociada con respuestas antiinflamatorias y de reparación tisular. Este proceso está mediado por interacciones entre los receptores TAM y sus ligandos. Estos resultados sugieren que la focalización en estas vías no sólo tiene el potencial de impactar directamente en las células tumorales, sino que también podrían mejorar la respuesta inmune antitumoral.

### 67 - VARIACIONES EN LA RESPUESTA AL DAÑO DEL ADN EN CÉLULAS DE CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES (ATC) EXPUESTAS A DISTINTAS ESTRATEGIAS RADIOTERAPÉUTICAS

**A. Pastini (1,2); L. Rossich (1); A. Schey (3); M. Krasnapolski (3); S. Nieves (1); P. Curotto (1); S. Thorp (1); M. Casal (1,3); P. Menéndez (3); C. Zarlenga (1); A. Urtreger (2,3); M.A. Dagrosa (1,2).**

(1) Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Centros Atómicos Constituyentes y Ezeiza, Centro de Medicina Nuclear del Instituto de Oncología "Ángel Roffo", Buenos Aires, Argentina. (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. (3) Instituto de Oncología "Ángel Roffo", Universidad de Buenos Aires, Área de Investigación, Área Diagnóstica (Laboratorio de Patología Molecular) y Dirección de Terapia Radiante, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** El carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) es una neoplasia agresiva y resistente a los tratamientos convencionales, como la ablación con yodo-131. Además, el ATC presenta resistencia a diversas modalidades de radioterapia con distinta transferencia lineal de energía (LET), como los rayos X (baja LET) y la terapia por captura de neutrones en boro (BNCT, alta LET). En nuestro laboratorio, hemos identificado la activación de varias vías de señalización en respuesta al daño del ADN inducido por radiación (RDD), como la vía TGF- $\beta$ /Smad, las sirtuinas nucleares dependientes de NAD<sup>+</sup> y la enzima proinflamatoria COX-2, que son esenciales para mantener la estabilidad genómica. **Objetivo:** Comparar la activación de los mecanismos de RDD tras la exposición a diferentes modalidades de radioterapia en células de ATC. **Materiales y métodos:** Se utilizaron células humanas de ATC (8505-C) distribuidas en cuatro grupos experimentales: 1) Control sin tratamiento; 2) Irradiación con rayos X; 3) Irradiación con neutrones térmicos (NCT); e 4) Irradiación con neutrones térmicos y borofenilalanina (BNCT). Las irradiaciones se realizaron en el reactor nuclear RA-3 (Flujo de neutrones =  $5.10^9$  n/cm<sup>2</sup>/seg) o con un acelerador de rayos X, aplicando dosis físicas entre 1 y 5 Gy. A continuación, se realizaron estudios de sobrevivencia (ensayo clonogénico), análisis de micronúcleos en células binucleadas y estudios de expresión génica y proteica (RT-qPCR e inmunocitoquímica, respectivamente). **Resultados:** BNCT redujo significativamente la viabilidad celular a dosis de 1 y 3 Gy ( $p < 0.001$ ) y promovió un aumento en la formación de micronúcleos a 3 Gy. A las 2 horas post-irradiación, las células tratadas con BNCT mostraron mayor expresión de Atr ( $p < 0.05$ ), Tgf- $\beta$  ( $p < 0.001$ ), rTgf- $\beta 1$  ( $p < 0.001$ ) y Sirt1 ( $p < 0.01$ ) en comparación con las tratadas con Rayos-X. En contraste, las irradiadas con Rayos-X presentaron niveles más altos de Atm ( $p < 0.01$ ) y Smad2 ( $p < 0.05$ ) que BNCT y NCT. Además, BNCT aumentó la expresión de Cox-2 ( $p < 0.001$ ), lo que se correlacionó con un mayor nivel proteico a las 48 horas. **Conclusión:** Los mecanismos de RDD varían según el tipo de radioterapia aplicada. Estos resultados abren la posibilidad de combinar la radiación ionizante con inhibidores específicos de las vías de radioresistencia para mejorar la eficacia terapéutica en ATC.

### 71 - ADQUISICIÓN DE PROPIEDADES DE CÉLULAS MADRE TUMORALES (STEMNESS) INDUCIDA POR GALECTINA-1 EN EL HEPATOCARCINOMA

**García LR, Sarrias L, Montagna DR, Elola MT, Espelt MV, Miquet JG, Troncoso MF.**

Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina.

Las células madre tumorales (CSCs, cancer stem cells) son una subpoblación clave en la progresión del hepatocarcinoma (HCC), asociadas con recurrencia tumoral, metástasis y resistencia a radio- y quimioterapia. Demostramos que el aumento en la expresión de galectina-1 (GAL1) promueve algunos de estos procesos en el HCC e identificamos a CD13, un marcador de CSCs hepáticas, como un novedoso receptor de GAL1 en células de HCC. Este trabajo tuvo por objetivo demostrar si GAL1 contribuye a la stemness en el HCC. Por RNA-Seq, evaluamos in silico la correlación entre la expresión de GAL1 y la de marcadores de CSCs hepáticos en muestras de pacientes con cáncer de hígado (The Cancer Genome Atlas  $n=366$ , Chinese Liver Cancer Atlas  $n=239$ ). Aislamos subpoblaciones de CSCs a partir de células de HCC humanas HepG2 por su capacidad de formar esferas no adherentes (NAS, non-adherent spheres). Se cultivaron células wild type (WT), control de transfección (M) y que sobreexpresan GAL1 ( $\uparrow$ GAL1 y  $\uparrow\uparrow$ GAL1, con incrementos de 3 y 13 veces en la expresión de GAL1, respectivamente). A los 7 y 11 días, analizamos el número y tamaño de NAS, y evaluamos los niveles de GAL1 en las NAS y en las células parentales (PC, parental cells) mediante Western Blotting. Las diferencias significativas ( $P \leq 0,05$ ) se evaluaron mediante Student's t-test, ANOVA y test de Tukey. La expresión de mRNA de GAL1 correlacionó fuertemente con la del marcador de CSC CD90 (Spearman ( $S$ )=0,52), moderadamente con CD44 ( $S$ =0,28), CD47 ( $S$ =0,24), CD24 ( $S$ =0,22) y CD133 ( $S$ =0,23), y débilmente con EpCAM ( $S$ =0,19). No hubo correlación con CD13 ( $S$ =-0,04). Las NAS derivadas de células WT,  $\uparrow$ GAL1 y  $\uparrow\uparrow$ GAL1 mostraron niveles más elevados de GAL1 respecto a sus correspondientes PC ( $186 \pm 25\%$   $n=7$ ,  $469 \pm 18\%$   $n=3$  y  $239 \pm 44\%$   $n=6$ , respectivamente). A los 7 días, las células  $\uparrow$ GAL1 y  $\uparrow\uparrow$ GAL1 formaron más NAS que WT y M ( $25 \pm 2$   $n=8$  y  $41$   $n=2$  frente a  $9 \pm 1$   $n=4$  y  $11 \pm 3$   $n=7$ , respectivamente). A los 11 días, las NAS de  $\uparrow\uparrow$ GAL1 fueron más numerosas que las de  $\uparrow$ GAL1 ( $73 \pm 2$   $n=2$  vs.  $33 \pm 3$   $n=8$ ) y superaron a las de WT ( $21 \pm 6$   $n=4$ ) y M ( $28 \pm 4$   $n=7$ ). El área de las NAS también se incrementó en células  $\uparrow$ GAL1 y  $\uparrow\uparrow$ GAL1 respecto a WT tras 7 días de cultivo ( $159 \pm 5\%$   $n=8$  y  $169 \pm 10\%$   $n=2$  vs.  $100 \pm 5\%$   $n=4$ ). A los 11 días, el área de NAS en  $\uparrow$ GAL1 y  $\uparrow\uparrow$ GAL1 fue mayor que en M ( $104 \pm 3\%$   $n=8$  y  $112 \pm 5\%$   $n=2$  vs.  $72 \pm 2\%$   $n=7$ ). Estos hallazgos sugieren que la sobreexpresión de GAL1 favorece la stemness en el HCC, proporcionando nuevas evidencias sobre su papel en la biología de las CSCs hepáticas.

### 73 - INFLUENCIA DEL SISTEMA COLINÉRGICO EN LA PATOGENIA DEL GLIOBLASTOMA: IMPACTO DE GRANULOCITOS NEUTRÓFILOS

**Alejandra del Pilar Infante Cruz (1); Paula Saibene (1); Micaela Rosato (1); Federico Remes (2); Juan Iturrizaga (3); Martin Abelleyro (1); Marianela Candolfi (4); Eleonora Regueira (5); Gladys Hermida (5); Monica Vermeulen (1); Silvia Berner (6); Carolina Jancic (1); Marcela Villaverde (7); Gabriela Salamone (1).**

(1) Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires – CONICET, Argentina. (3) División Neurocirugía, Instituto de Investigaciones Médicas A Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (4) Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED UBA-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (5) Laboratorio de Biología de Anfibios - Histología Animal. Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Buenos Aires, Argentina. (6) Servicio de Neurocirugía de la Clínica y Maternidad Santa Isabel, Buenos Aires, Argentina. (7) Unidad de Transferencia Genética, Área Investigación, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral más agresivo, conocido por su alta mortalidad y resistencia al tratamiento. La acetilcolina

(ACh) es un neurotransmisor que modula la supervivencia de células inmunológicas y tumorales. Este estudio tiene como objetivo evaluar el papel del sistema colinérgico (SC) en el GBM. En primer lugar, analizamos la expresión y función de los receptores de ACh en la base de datos The Cancer Genome Atlas a través del servidor WEB TIMER 2.0, y encontramos una correlación entre la expresión de receptores colinérgicos muscarínicos CHRMs, el infiltrado de neutrófilos y la supervivencia de los pacientes, observando que una alta expresión de CHRM3 y un mayor infiltrado de neutrófilos se correlacionan con una baja supervivencia en pacientes con GBM. Por otra parte, en biopsias de tumor de pacientes con GBM (GBM-b), demostramos tanto la expresión de CHRM3 como del CHRM1. Por otro lado, se observó un aumento en la producción de VEGF con el tratamiento con Carb en modelos 3D y 2D (\*\*p < 0.005), así como una inhibición de la producción de VEGF al tratar las líneas con Tiotropio (inhibidor de CHRM3) y posteriormente con ACh y Carb. Con el fin de entender mejor cómo el sistema colinérgico afecta a los neutrófilos en el microambiente del GBM, se evaluó la expresión de PD-L1, en cultivos de neutrófilos de donantes sanos (PMN-h) y pacientes con GBM (PMN-p), se observó un aumento significativo en la expresión de PD-L1 en PMN-p cultivados con ACh. Además, se estudió la función de los neutrófilos mediante la evaluación de la expresión de CD11b y la producción de IL-8. PMN-h y PMN-p tratados con ACh mostraron un aumento en la expresión de CD11b y la secreción de IL-8, lo que indica que la estimulación colinérgica induce una activación funcional de los neutrófilos. Este estudio destaca la importancia del sistema colinérgico como un modulador en el GBM y sugiere que la inhibición selectiva de los receptores de ACh, como CHRM3, podría representar una vía terapéutica prometedora para el tratamiento de esta agresiva forma de tumor de cerebro.

#### 74 - USO DE ELECTRONES EN TRATAMIENTOS RADIANTES PARA LESIONES SUPERFICIALES. PRESENTACIÓN DE CASOS TESTIGOS

**Eliana María Rabinovich.**

División técnica en servicio de radioterapia externa, Depto. De Dosimetría y Física Médica, Gamma Life Centro medico, Av. Córdoba 3951, CABA, Argentina.

El presente trabajo, pretende tomar como base los tratamientos radiantes con electrones para lesiones superficiales, en dos casos clínicos particulares, como ejemplo para explicar cómo frente al avance de nuevas tecnologías y técnicas para tratamientos en el área de salud, poder evaluar que las técnicas que pueden ser simples, aun son eficientes, eficaces y a bajo costo tanto de tiempo como de dinero. La radioterapia, es el uso de las radiaciones ionizantes en el área de la salud a fin de tratar diversas patologías, las más numerosas son las oncológicas. La radioterapia se conforma de dos grandes disciplinas: la braquiterapia y la teleterapia radiante.

En este trabajo, nos ocuparemos de desarrollar un análisis de los tratamientos radiantes con teleterapia realizada por electrones, los cuales son altamente eficientes en lesiones superficiales como Linfomas en piel, granulomas, queloides, entre otros. Breve introducción sobre el espectro electromagnético, las radiaciones ionizantes, su uso en la medicina y la presencia de los electrones en los tratamientos oncológicos; para poder dar un marco de cuán beneficioso y de bajo costo es el uso de los electrones para tratamientos de lesiones superficiales (pequeñas o de una extensión considerable), lo que permite que cualquier centro de salud que se dedica a este tipo de asistencia, pueda ser eficiente, reduciendo tiempos para el servicio médico, para el bunker, mano de obra capacitada y sobre todo para el paciente, sin detrimento de óptimos resultados. Para darle un marco al análisis, se tomó dos casos testigo del servicio donde se desarrolla el trabajo: "Gamma Life Centro Medico", ubicado en Av. Córdoba 3951, CABA, Argentina; tratamientos realizados en el transcurso de los meses de septiembre y octubre del corriente año, en una paciente de 92 años y un paciente joven de 25 años. La primera, con una lesión en región frontal de la calota (frente de la paciente) "con forma de grano", dolor, sangrado e infección cutánea local. Con resultados favorables, leves efectos adversos locales como inflamación cutánea periférica, merma en la sensación del dolor y alto "bienestar" manifestada por parte de la paciente; en un tratamiento realizado solo DOS veces por semana, en un periodo de 5 semanas (un hiperfraccionamiento a comodidad de la paciente), que permitió la continuidad y evolución favorable del tratamiento. El segundo caso, joven cadete de la Policía Federal Argentina, se presenta en el servicio para tratar ambos lóbulos de las orejas por queloides, removidos por cirugía; en este caso la radioterapia con electrones se aplicó en tres días, para ayudar a la cicatrización y evitar infecciones en una región tan sensible de la cabeza. Este caso, junto con otros desarrollado a lo largo de los años en los que se trabaja en el centro médico antes mencionado, nos da la posibilidad de concluir que un tratamiento simple como es un 2D de electrones para lesión cutánea, puede ser altamente sensible, eficaz y eficiente tanto para el servicio médico, como para el sujeto más importante de este trabajo: El Paciente. Permite llegar a la conclusión que el electrón en una planificación sencilla da altos resultados positivos, reduce tiempos que invierte el paciente en su tratamiento y mejora así su calidad de vida, tanto directa como indirectamente.

#### 75 - 4-METILUMBELIFERONA INDUCE SENESENCIA Y SENSIBILIZA A CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA SENSIBLES Y RESISTENTES A IMATINIB

**Nicolás Seveso (1); Camila Giunta (1); Cristal Schmunk (1); Lucy Bonilla (1); Silvia Hajos (1); Daniela Papademetrio (1)(2); Martín Ledesma (2)(3); Matías Pibuel (1); Silvina Lompardía (1).**

(1) Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU, UBA-CONICET), Cátedra de Inmunología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. (2) Unidad de Conocimiento Traslacional, Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario de Esteban Echeverría, CIBiMet-CONICET. (3) Instituto de Medicina Experimental, CONICET- Academia Nacional de Medicina.

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa cuya terapia de primera línea son los inhibidores de tirosin-kinasa, como el Imatinib (IM). Aunque esta droga es efectiva, su uso prolongado ejerce una presión capaz de favorecer la selección de células leucémicas resistentes. En trabajos previos, demostramos que 4-metilumbeliferona (4MU) tiene un efecto sinérgico con IM inhibiendo la proliferación de las células K562 y Kv562 e induciendo senescencia. Posteriormente, se obtuvieron las células Ki562 cultivando células K562 con dosis crecientes de IM. Las células control derivadas de K562, Ko562, fueron mantenidas en cultivo, mostrando el mismo envejecimiento que Ki562, pero sin la presión selectiva de IM. Demostramos que las células K562 y Ko562 son sensibles a los efectos de IM, mientras que las células Ki562 resisten este fármaco por sobreexpresión de BCR-ABL y las células Kv562 por activación de Pgp y PI3K. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de 4MU sobre las células Ko562 y Ki562, así como caracterizar el perfil peptidómico de las cuatro líneas celulares de LMC descriptas, estudiando el impacto de 4MU sobre dicho perfil.

La actividad metabólica se evaluó por XTT, la inducción de senescencia por SA- $\beta$ -gal (X-gal) y SAHF (DAPI), la muerte celular por IP y el perfil peptidómico por MALDI-TOF-MS. El tratamiento con 4MU disminuyó la actividad metabólica en las líneas celulares Ko562 y Ki562 ( $p < 0.01$ ), incrementando el porcentaje de células SA- $\beta$ -gal+ y con SAHF ( $p < 0.05$ ), sin modificar el porcentaje de células IP+ respecto al control no tratado. Además, el co-tratamiento con 4MU+IM inhibió la actividad metabólica en mayor medida que cada fármaco por separado en ambas líneas celulares ( $p < 0.01$ ), incrementando el porcentaje de células SA- $\beta$ -gal+ y con SAHF en las células Ko562 y el de células PI+ en las células Ki562 ( $p < 0.05$ ). El análisis de los patrones hallados por MALDI-TOF-MS permitió diferenciar las cuatro líneas celulares de acuerdo a su fenotipo de respuesta a IM, mientras que 4MU moduló dichos patrones. Concluimos que 4MU ejerce un efecto citoestático mediado por la inducción de senescencia y potencia el efecto de IM, respaldando el potencial reposicionamiento de 4MU para el tratamiento de la LMC, incluso en células leucémicas resistentes a IM.

## 76 - EFECTO DE LA ACTIVACION DE LOS RECEPTORES NOTCH EN EL CANCER DE PROSTATA Y SU IMPACTO EN LA LOCALIZACIÓN Y ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

**Chimento A (1)(2); Herrera SB (1)(2); Prodan (1)(3); Maticich E (1); Parenti, F (4); Cristina C (1)(2).**

(1) Laboratorio de Neuroendocrinología/Fisiopatología de la Hipófisis; Centro de Investigaciones Básicas y Aplicadas (CIBA) – UNNOBA, Junín, Buenos Aires, Argentina. (2) Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, CIC, La Plata, Buenos Aires, Argentina. (3) Centro de Investigaciones y Transferencia CIT NOBA, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (UNNOBA-UNSA-CONICET). (4) Centro Médico Famy, Junín, Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de próstata (CaP) es el cáncer con mayor incidencia en los hombres en Argentina. La testosterona actúa a través del receptor de andrógenos (AR), que en su estado basal está en el citoplasma, y la unión a andrógenos lo activa, promoviendo su paso al núcleo y así la expresión de los genes diana PSA y TMPRSS2. La eficacia del antiandrógeno Enzalutamida (Enz) resulta insuficiente en el tratamiento. Hay evidencias de que la señalización Notch estaría involucrada en el desarrollo de la glándula prostática, pero su rol en esta patología está poco esclarecido. Previamente, hallamos expresión del AR y Notch in vitro en las células de CaP humanas PC3, y que la combinación de Enz y el inhibidor de la activación de Notch DAPT disminuyó la viabilidad celular ( $n = 3$ ;  $p = 0,0043$ ). El presente objetivo fue evaluar la activación recíproca de las vías AR y Notch en las células sensibles a los andrógenos LNCaP. La estimulación del AR con testosterona ( $10^{-8}$  M, 48 h) evidenció, por citometría de flujo (CF), menor expresión citoplasmática del AR y con ello, mayor expresión de PSA y TMPRSS2, del gen target de la vía Notch, HES1 y una tendencia a una menor expresión del supresor tumoral BTG2, mediante RT-qPCR. El tratamiento con Enz (50  $\mu$ M, 48 h) no moduló la expresión del AR en el citoplasma, pero produjo una disminución de la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1; además mostró un aumento la expresión de BGT2. De manera interesante, el tratamiento con DAPT (30  $\mu$ M, 48 h) aumentó la expresión citoplasmática del AR, disminuyó la expresión de PSA, TMPRSS2 y HES1, y aumentó la expresión de BGT. Al inhibir ambas señales observamos que el DAPT bajo una inhibición previa del AR mostró una disminución de la expresión de PSA ( $p = 0,01$ ) y HES1, no se observó esto para TMPRSS2. Por el contrario, manteniendo inhibida la vía Notch, al tratar con Enz se observó no sólo una menor expresión de PSA ( $p = 0,01$ ) y de HES1, sino también de TMPRSS2; la expresión de BGT2 se observó aumentada en ambos tratamientos. Más aún, encontramos una fuerte correlación positiva entre la expresión de HES1 y TMPRSS2 ( $R^2 = 0,47$ ;  $p = 0,064$ ), y correlación negativa y significativa entre la expresión de PSA y BTG2 ( $R^2 = 0,65$ ;  $p = 0,004$ ). Nuestros resultados muestran que la activación del AR, a través de sus mensajeros diana, correlaciona con la activación de Notch y sugieren una interconexión entre las señales en el CaP, que podría involucrar el contacto del dominio intracelular de Notch con el AR.

## 77 - ESTUDIO DE LOS MECANISMOS MOLECULARES ASOCIADOS A LA FUNCIÓN PATOLÓGICA DE AKR1B1: ALTERACIÓN DEL METABOLISMO EN CÁNCER DE MAMA

**Sabrina Velasquez (1); Nabila Cocordano (1); Carola Di Benedetto (2); Carla Borini Etichetti (3); Alejo Cantoia (4); Evelyn Arel Zalazar (1); Germán Rosano (4); Javier Girardini (1).**

(1) Laboratorio de Inmuno Oncología Molecular, IDICER-CONICET-UNR, Rosario, Argentina. (2) Department of Radiation Oncology, University of California, San Francisco, United States. (3) Instituto de Fisiología Experimental de Rosario, IFISE-CONICET-UNR, Rosario, Argentina. (4) Unidad de Espectrometría de Masa, IBR-CONICET-UNR, Rosario, Argentina.

AKR1B1 cataliza la conversión de aldehídos en alcoholes. Se ha propuesto que esta enzima colabora con la progresión tumoral, sin embargo, su función en el cáncer no ha sido estudiada en profundidad. Nuestro grupo ha demostrado que AKR1B1 contribuye al desarrollo tumoral y la metástasis in vivo. AKR1B1 cataliza el paso limitante de la vía de los polioles, aunque también es capaz de reducir gliceraldehído, xilosa, metilglioxal, prostaglandina H y peróxidos lipídicos. Esta diversidad dificulta la comprensión del papel patológico de AKR1B1. Con el objetivo de caracterizar los mecanismos moleculares subyacentes a la función pro-oncogénica de AKR1B1 realizamos un análisis proteómico, para identificar vías o procesos alterados, en forma independiente de criterios arbitrarios sobre la relevancia de alguno de los productos de dicha enzima en particular. Mediante estudios de cromatografía líquida y espectrometría de masas, analizamos el efecto de la sobreexpresión de AKR1B1 en células de cáncer de mama triple negativo murino 4T1. Encontramos un marcado efecto en el perfil proteómico y detectamos algunas proteínas diferencialmente expresadas (cambio de expresión mayor a 2,  $\geq 2$  péptidos únicos y false Discovery rate  $\geq 0.05$ ). El análisis de enriquecimiento funcional mediante la herramienta KEGG pathway mostró que la categoría vías metabólicas fue la más significativamente enriquecida, señalando efectos sobre la cadena de transporte de electrones mitocondrial y el metabolismo lipídico. Para evaluar el impacto clínico de AKR1B1, analizamos bases de datos de cáncer de mama. Los pacientes con altos niveles de ARNm de AKR1B1 presentaron una disminución significativa en la supervivencia y esta correlación se asoció particularmente a la presencia de ganglios linfáticos invadidos ( $p = 7,7 \times 10^{-6}$ , logrank test). Por otra parte, se estudiaron factores que regulen la expresión de AKR1B1. Mediante experimentos de western blot sobre líneas celulares observamos que la restricción de glucosa redujo los niveles de AKR1B1. A través de experimentos de luciferasa, demostramos que la restricción de glucosa redujo la actividad del promotor de AKR1B1. En resumen, nuestro trabajo indica que la sobreexpresión de AKR1B1 genera un profundo impacto sobre la expresión de proteínas asociadas a la función mitocondrial y el metabolismo lipídico. Además, aporta evidencias que sugieren un impacto significativo de la sobreexpresión de AKR1B1 en la supervivencia de pacientes de cáncer de mama.

**78 - GALECTINA-1 MODIFICA LA REGULACIÓN DE VOLUMEN CELULAR Y LA QUIMIORRESISTENCIA A TRAVÉS DE LA VÍA DE INTEGRINAS EN CARCINOMA HEPATOCELULAR HUMANO.****YS De Moya Hernandez, P Carabias, L Sarrias, MF Troncoso, MV Espelt.**

Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas (IQUIFIB), Universidad de Buenos Aires (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA; Buenos Aires, Argentina.

Galectina-1 (Gal1) es una proteína que une  $\beta$ -galactósidos, sobreexpresada en el hepatocarcinoma. Nosotros observamos que la sobreexpresión de Gal1 en células de HCC induce quimiorresistencia. Otros investigadores demostraron que la misma es inducida por la unión de Gal1 con integrina  $\beta_1$  (INTb1). Previo a la apoptosis causada por doxorubicina (DOX) las células sufren una disminución de volumen necesaria para la muerte celular. Esta disminución se da también cuando las células regulan su volumen luego de un shock hipotónico (Hipo). Es por ello que el estudio de la disminución de volumen celular se vuelve relevante. Para que la disminución de volumen ocurra, las células deben perder  $K^+$  y también sería necesaria la activación de INTb1. Nuestros objetivos fueron estudiar: i) el efecto de la sobreexpresión de Gal1 sobre la disminución de volumen celular en células de hepatocarcinoma HeG2 y el contenido de  $K^+$ , II) si la vía de señalización de integrinas modula la disminución del volumen celular y la quimiorresistencia, III) la activación y localización de INTb1. Estudiamos la disminución del volumen celular por videomicroscopía y determinamos su disminución como RVD40 (disminución de volumen a partir del máximo observado en medio Hipo). Las células sobreexpresando Gal1 (CGal) se mantuvieron hinchadas con respecto a las control (CC) (RVD40=35.46 $\pm$ 1.06% vs 93.03 $\pm$ 3.05% respectivamente,  $p < 0.05$ ). La inhibición de la vía de integrinas con PP2 revirtió el efecto observado. El contenido de  $K^+$  intracelular determinado por fotometría de llama en medio isotónico y medio Hipo mostró que en Hipo las CGal contenían más  $K^+$  intracelular que las CC (94.83 $\pm$ 8.88% y 53 $\pm$ 8.15% respectivamente, con respecto al valor en medio control,  $p < 0.05$ ). Por otro lado, las CGal mostraron mayor viabilidad que las CC al ser incubadas con DOX (75.5 $\pm$ 7.63% vs 48.6 $\pm$ 5.19%,  $p < 0.05$ , ensayo MTT). Células CGal y CC incubadas con PP2+DOX presentaron una viabilidad similar entre ellas. Finalmente, por inmunofluorescencia confocal demostramos que las CC expresan INTb1 intracelularmente en medio isosmótico y en la membrana en Hipo mientras que las CGal expresan INTb1 activa en la membrana celular en ambos medios. Nuestros resultados sugieren que la quimiorresistencia podría asociarse a la menor disminución de volumen en CGal asociada con la mayor concentración intracelular de  $K^+$ . La disminución de volumen y la quimiorresistencia estarían mediadas por la vía de señalización de integrinas, en particular de INTb1.

**79 - EL O-GLICANO TRUNCADO T COMO POTENCIAL MARCADOR DE CÉLULAS MADRE DE GLIOBLASTOMA****Castillo J (1); Ferreira G (1); Rojo S (1); Segatori V (1)(2); Gabri M (1)(2).**

(1) Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Bernal, Argentina (2) CONICET, CABA, Argentina

El glioblastoma (GBM) es el tumor más agresivo del sistema nervioso central en adultos y se caracteriza por su gran plasticidad fenotípica y la presencia de células con fenotipo tipo stem conocidas como células madre de GBM (GSC), asociadas a la resistencia terapéutica y recaída de la enfermedad. La limitada eficacia de los tratamientos actuales genera la necesidad de estudiar en profundidad la biología del GBM. La glicosilación aberrante emerge como un eje relevante, dado el potencial de los glicanos y las glicosiltransferasas (GT) como biomarcadores y blancos terapéuticos. Estudios recientes destacan la participación de la O-glicosilación en la biología de las GSC, impulsando el interés en el estudio de esta vía. Particularmente, se ha evaluado la participación de la GT C1GALT1 en GBM, pero su rol en las GSC permanece inexplorado. En este contexto, se estableció como objetivo estudiar la expresión de C1GALT1 y su producto, el antígeno T, en GSC. Se realizaron análisis in silico de sobrevida y co-expresión sobre las bases de datos del TCGA y CGGA. Para el análisis de supervivencia, se analizaron pacientes con alta y baja expresión de C1GALT1 y para los análisis de co-expresión se evaluaron los niveles de mRNA de C1GALT1 y de CD133, marcador presente en la población de GSC. Posteriormente, se procedió con los análisis in vitro en los cuales se utilizó la línea celular U87-MG, cultivada tanto en monocapa como en neuroesferas, modelo en el que se enriquece la población en GSC. Utilizando la lectina PNA y anticuerpos específicos, se evaluó mediante citometría de flujo la expresión del antígeno T y de CD133, respectivamente. Los análisis de sobrevida del TCGA Pan-cáncer Atlas revelaron que pacientes con alta expresión de C1GALT1 presentan menor supervivencia que aquellos con baja expresión (HR=1.89,  $p=0.0204$ ). Además, se observó una correlación positiva en la expresión de la GT y CD133 en TCGA GDC ( $p=0.06$ ,  $r=0.14$ ) y CGGA ( $p < 0.05$ ,  $r=0.29$ ). Las células crecidas en neuroesferas mostraron un 7 $\pm$ 3% de positividad para la unión a PNA, de las cuales un llamativo 81 $\pm$ 12% además fue positivo para CD133. Este nivel de co-expresión no fue encontrado con otros O-glicanos. Estos resultados resaltan la expresión del antígeno T en células CD133+, sugiriendo una asociación en la expresión de este O-glicano truncado en células de tipo stem, dando lugar a la caracterización de un perfil de glicosilación particular para esta población terapéuticamente relevante de GBM.

**80 - DISEÑO DE UNA PLATAFORMA PARA LA CLASIFICACIÓN DE DROGAS QUIMIOTERAPÉUTICAS CON UN ENFOQUE MULTIDIMENSIONAL****Florencia Hernández; Maria Candelaria Mares Ahlers; Moyano Ginette; Vanesa Gottifredi; Nicolás Luís Calzetta.**

Laboratorio de Ciclo Celular y Estabilidad Genómica - Fundación Instituto Leloir-IIBBA-CONICET.

El cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial. Como resultado, se han aprobado más de 100 fármacos de quimioterapia en un intento por curar o controlar esta enfermedad, mientras que aún hay miles más en ensayos clínicos. Actualmente, la jerarquización de estos fármacos se realiza utilizando como único parámetro su potencial de destrucción de células cancerosas (citotoxicidad). Considerando la complejidad del cáncer y teniendo en cuenta sus reconocidos "hallmarks" propuestos por Hanahan en sus publicaciones de los años 2000, 2011 y 2022 hemos decidido evaluar múltiples parámetros (no solamente la citotoxicidad) para poder comparar los efectos que provocan drogas quimioterapéuticas en células tumorales y jerarquizarlas de un modo más estricto e integral. En consecuencia, diseñamos una plataforma que evalúa los efectos de cada droga mediante el uso de un microscopio de fluorescencia automatizado para, posteriormente, analizar las imágenes obtenidas mediante un software de libre acceso. Estas herramientas nos

permitieron automatizar la obtención y análisis de resultados. Para su puesta a punto, utilizamos como modelo la línea celular de osteosarcoma U2OS (línea muy usada en el campo de estudio del daño al ADN) y, como control positivo, al inhibidor de la quinasa Checkpoint Kinase 1 (CHK1i) el cual es un entorno experimental muy utilizado en nuestro laboratorio. Una vez puesta a punto, y con el fin de evaluar la capacidad de clasificación y jerarquización de la plataforma, la pusimos a prueba enfrentándola a 4 conocidas drogas quimioterapéuticas, las cuales poseen distintos mecanismos de acción, generando diferentes efectos sobre las células tumorales. De esta forma logramos probar que es posible jerarquizar una lista de drogas considerando más de un parámetro de manera simultánea, y que esta varía en comparación con el análisis unidimensional donde solo se toma en cuenta la citotoxicidad.

## 82 - HERRAMIENTA CAD PARA LA SEGMENTACIÓN TRIDIMENSIONAL AUTOMÁTICA DEL GLIOBLASTOMA MULTIFORME

**Pablo Salmon (1); Alexander Mulet de los Reyes (2)(3); Karina Breitburd (4); Julio Jacobo Berlles (5); Cecilia Suárez (2)(3).**

(1) Instituto Tecnológico Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (2) CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Física Interdisciplinaria y Aplicada (INFINA), Buenos Aires, Argentina. (3) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Física. Buenos Aires, Argentina. (4) Hospital Alemán, Servicio de Neurocirugía, Buenos Aires, Argentina. (5) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Computación. Buenos Aires, Argentina.

La segmentación tridimensional automática del glioblastoma multiforme (GBM) resulta especialmente compleja debido a su alta heterogeneidad y a que la región de interés no incluye solo al tumor activo y su necrosis interna, sino a un amplio edema periférico, parcialmente infiltrado por células tumorales y de límites difusos. Este trabajo presenta una herramienta de diagnóstico asistido por computadora (codificada en Python) consistente en una interfaz gráfica de código abierto y multiplataforma, que integra los flujos de preprocesamiento de imágenes con una red neuronal convolucional (CNN) para segmentar el tumor activo, la necrosis y el edema de un GBM. El preprocesamiento emplea algoritmos de biomédica avanzada para corregir las modalidades de resonancia magnética T1, T1c, T2 y FLAIR, ajustar las imágenes a un espacio de referencia estandarizado y extraer el cráneo. Posteriormente, una red del tipo SegResNet entrenada desde cero, realiza las segmentaciones de interés y calcula su correspondiente volumen. La aplicación, desarrollada en un trabajo iterativo con neurocirujanos, permite finalmente modificar la visualización de las imágenes en sus diferentes etapas. Comparados con los de referencia de la competencia BraTS, los resultados del preprocesamiento obtuvieron un coeficiente de similitud Dice promedio del 91.28 %. Por otro lado, la segmentación de las subregiones del GBM presentó un coeficiente Dice promedio del 87.96% en el conjunto de validación (base de datos Upenn-GBM) y del 77.56% en el conjunto de testeo (base de datos del BraTS 2020), evidenciando una adecuada generalización frente a casos clínicos provenientes de un origen diferente al del entrenamiento. Además, las distancias de Hausdorff obtenidas fueron inferiores a los 5 mm en todos los casos, lo que muestra una alta precisión en la delimitación de bordes de segmentación. La herramienta CAD aquí presentada ha sido diseñada para apoyar al profesional clínico, en forma práctica y amigable, en el diagnóstico, abordaje terapéutico y seguimiento del GBM.

## 83 - NANOSISTEMAS HÍBRIDOS INTELIGENTES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE DOCETAXEL COMO ALTERNATIVA A LA QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL

**Lourdes Franco (1)(2); Catalina Lodillinsky (2); Cintia Belen Contreras (1).**

(1) Universidad Nacional de San Martín, Escuela de Bio y Nanotecnologías, Instituto de Nanosistemas, Argentina. (2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Área de Investigación, Argentina.

Los Nanosistemas Híbridos Inteligentes (NHI) han despertado gran interés por su versatilidad y propiedades ajustables (pH, temperatura o luz). Se propone la síntesis de NHI con respuesta a cambios de pH y temperatura para su uso en el transporte y la administración controlada de fármacos quimioterapéuticos en células tumorales. En este trabajo proponemos comparar la eficacia de los NHI en la carga y liberación de Cisplatino, Docetaxel y Paclitaxel. Además, se evaluará la inocuidad del sistema sin carga en cultivos celulares y se analizará la citotoxicidad del fármaco más prometedor en su forma libre y vehiculizada. Materiales y Métodos: Los NHI se diseñaron a partir de nanopartículas tipo núcleo-cáscara Au@SiO<sub>2</sub>, con un núcleo de oro recubierto por una capa densa de sílice, sobre la cual se injertó un microgel de copolímero con respuesta dual. Tras la síntesis, se realizó una caracterización multitécnica de los NHI incluyendo espectroscopía FTIR, microscopía electrónica de transmisión (TEM) y dispersión de luz dinámica (DLS). Para determinar cuál de los principios activos presenta una liberación más efectiva, se cuantificó la liberación de fármacos mediante espectroscopía UV-Visible. Para evaluar la citotoxicidad, la línea celular murina de cáncer de mama LM38-LP fue cultivada en monocapa a pH 7,5 o a 5,5 y fueron tratadas con el fármaco en su forma libre y vehiculizada. Se emplearon ensayos MTS y de Cristal Violeta para determinar la viabilidad celular. Resultados: La caracterización permitió determinar el tamaño y la composición de los NHI, verificando su respuesta dual a pH y temperatura. La evaluación de carga y liberación identificó al Docetaxel (DOCE) como el más eficiente. Se confirmó la biocompatibilidad de la plataforma, lo que permitió avanzar en la evaluación de la citotoxicidad del DOCE libre (DOCE, 0.4 ug/ml) y vehiculizado en NHI (NHI-DOCE). De manera preliminar, observamos que, a pH 7,5 el tratamiento de NHI-DOCE disminuye un 47% la viabilidad con respecto al NHI solo (p<0.0001, Tukey, ANOVA) a las 24hs de tratamiento. Conclusiones: Se logró la síntesis exitosa de la plataforma NHI con arquitectura núcleo-cáscara y microgel injertado de manera eficiente. Los NHI demostraron capacidad de liberación controlada de fármacos, siendo DOCE la más efectiva. Además, se confirmó la inocuidad y se observó que DOCE vehiculizado tiene efecto citotóxico en un modelo de cáncer de mama.

## 84 - 4-METILUMBELIFERONA GENERA UNA MODULACIÓN POSITIVA EN LAS CÉLULAS INMUNES INVOLUCRADAS EN LA RESPUESTA ANTI-GLIOBLASTOMA

**Cristal Schmunck (1); Nicolás Seveso (1); Daniela M. Redolfi (1); Daniela Poodts (1); Sofía Noli Truant (1); Micaela Rosato (2); Camila Giunta (1); Lucy Bonilla (1); Silvia E. Hajos (1); Carolina C. Jancic (2)(3); Marisa M. Fernández (1); Daniela Papademetrio (1); Silvina L. Lompardía (1); Matías A. Pibuel**

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Catedra de Inmunología-IDEHU (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Medicina Experimental-CONICET- Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina. (3) Departamento de

Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

El glioblastoma es el tumor cerebral primario más agresivo. La respuesta inmune frente al glioblastoma inicia con las células microgliales. Posteriormente, la disrupción de la barrera hematoencefálica permite la infiltración tumoral de neutrófilos, células T  $\gamma\delta$  y células NK. La temozolomida (TMZ), tratamiento estándar, tiene una eficacia limitada y efectos adversos significativos, lo que resalta la necesidad de nuevas terapias. Anteriormente, demostramos el efecto antitumoral de la 4-metilumbeliferona (4MU) en células de glioblastoma. Para evaluar los efectos de 4MU en comparación con TMZ sobre las poblaciones de células inmunes involucradas en la respuesta anti-GBM, utilizamos células microgliales BV2, además de neutrófilos, células T  $\gamma\delta$ , NK y células supresoras de origen mieloide (MDSCs) de donantes sanos. Evaluamos la actividad metabólica, proliferación y muerte celular mediante el ensayo XTT, la incorporación de BrdU y PI, respectivamente. La secreción de citocinas se midió mediante ELISA. La actividad citotóxica de las células NK se evaluó en PBMC co-cultivadas con células de GBM como células blanco, midiendo la muerte celular por citometría de flujo (FC) e inmunofluorescencia (IF). La expresión de CD69 en células T  $\gamma\delta$  se analizó por FC como indicador de activación. El estallido respiratorio de neutrófilos se evaluó mediante FC con dihidrorodamina 123, mientras que la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se midió por IF. El efecto de los fármacos sobre la población de MDSCs se analizó por FC. Nuestros resultados mostraron que TMZ indujo la muerte del 40% de las células BV2, mientras que 4MU solo del 17% a dosis más altas ( $p < 0,0001$ ). Además, 4MU incrementó la secreción de IFN- $\gamma$  e IL-12 por estas células, mientras que TMZ solo aumentó IL-12. En neutrófilos, TMZ incrementó la muerte celular, mientras que 4MU no, pero sí indujo un aumento del estrés oxidativo y de la liberación de NETs ( $p < 0,05$ ). Notablemente, las células T  $\gamma\delta$  no fueron afectadas por TMZ, mientras que 4MU las activó ( $p < 0,05$ ). De manera similar, 4MU potenció la actividad de células NK, mientras que TMZ la redujo ( $p < 0,05$ ). Además, 4MU disminuyó la población de MDSCs ( $p < 0,05$ ). En conclusión, 4MU muestra potencial como modulador inmune beneficioso, lo que respalda su valor en la terapia contra el GBM.

### 85 - EVALUACIÓN DE LA MIMÉTICA INMUNOLÓGICA DE PEPTIDOMIMÉTICOS DEL GANGLIÓSIDO GD2 COMO HERRAMIENTA PARA EL DESARROLLO DE UNA INMUNOTERAPIA BASADA EN VACUNA DE ADN

Selene Rojo (1); Mercedes Pastorini (2); Jeremias O Castillo (1); Gretel Magalí Ferreira (1); Sandra E Goñi (2); Mariano R. Gabri (1); Valeria I. Segatori (1).

(1) Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Universidad Nacional de Quilmes. (2) Laboratorio de Virus Emergentes, Universidad Nacional de Quilmes.

Al expresarse de manera diferencial en células transformadas y participar activamente en la progresión tumoral, los glicanos asociados a tumor (TACAs) son considerados buenos candidatos para el desarrollo de inmunoterapias activas. Sin embargo, presentan baja inmunogenicidad debido a que son considerados antígenos independientes de células T, inductores de una respuesta inmune débil y de corta duración. Para potenciar su inmunogenicidad, se pueden emplear peptidomiméticos derivados de bibliotecas de fagos que emulan su estructura, ya sea solos o fusionados a plataformas de presentación antigénicas. El gangliósido GD2 es un TACA validado como blanco terapéutico en neuroblastoma al estar sobreexpresado en células tumorales y correlacionar con un pronóstico clínico adverso. Previamente, nuestro grupo identificó dos peptidomiméticos de GD2 denominados GDc y GDe. Éstos demostraron mimética antigénica in vitro mediante citometría de flujo y ELISA. Para avanzar con el desarrollo de una estrategia inmunoterapéutica dirigida a éste TACA, el objetivo de este trabajo fue evaluar si los peptidomiméticos GDc y GDe exhiben mimética inmunológica del gangliósido GD2. Para ello, utilizando técnicas moleculares generamos vectores mediante la conjugación de GDc y GDe a la secuencia de la proteína Z de virus Junin (pZ-GDc y pZ-GDe, respectivamente). Dichos vectores fueron empleados para inmunizar ratones siguiendo un esquema quincenal de administración. La inmunización con pZ-GDc y pZ-GDe indujo respuesta celular, evaluada mediante proliferación ex vivo de esplenocitos recuperados de animales inmunizados y desafiados contra los péptidos purificados. Se observó un aumento significativo del 40% en la proliferación esplénica en comparación con controles ( $p < 0,01$ ), caracterizada por un incremento significativo en la proporción de linfocitos T CD8+ entre ratones inmunizados y controles (16% pZ-GDc; 20% pZ-GDe;  $p < 0,05$ ). Finalmente, se confirmó la inducción de una respuesta humoral mediante ELISA contra GD2 purificado en una fracción de los animales inmunizados. Estos hallazgos proporcionan una prueba de concepto sobre la mimética inmunológica de ambos peptidomiméticos, y nos permiten avanzar en el desarrollo de una estrategia inmunoterapéutica dirigida a GD2 basada en una vacuna de ADN.

### 87 - EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DE LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR RET SOBRE LA EXPRESIÓN DE PD-L1 EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA

Paula Daniela Ienni; Agustina Carnevale; Marcos Palavecino; Sabrina Vallone; Albana Gattelli; Carolina Schere-Levy.

IFIBYNE-UBA-CONICET.

Desde hace varios años, nuestro grupo estudia la función oncogénica del receptor RET en el cáncer de mama. RET es un receptor tirosina quinasa, propuesto como blanco terapéutico, que se encuentra sobre-expresado en aproximadamente el 50% de los tumores mamarios en comparación con el tejido normal. Previamente, utilizando un sistema de ratón transgénico inducible por doxiciclina (RET/MTB), demostramos que la expresión de RET en el epitelio mamario es oncogénica y genera tumores que representan el subtipo humano de cáncer de mama resistentes a terapias hormonales. La expresión de RET correlaciona con una menor supervivencia de las pacientes con cáncer mamario y se han observado los niveles más altos de RET en tumores endócrino-resistentes. Uno de los blancos de la inmunoterapia más estudiados es el de la interacción entre el receptor PD-1 expresado por el linfocito T, y el ligando PD-L1 expresado por la célula tumoral. Se ha probado que la inmunoterapia anti-PD-L1 aumenta significativamente la actividad anti-tumoral en diferentes tipos de tumores sólidos. La expresión de PD-L1 en biopsias del tumor mamario se considera como indicador de la administración de este tipo de inmunoterapias, si bien presenta niveles fluctuantes de PD-L1 tumoral por lo que no son necesariamente un marcador seguro de respuesta efectiva a los bloqueantes. Los inhibidores PD-1/PD-L1 han mostrado limitadas tasas de respuesta en tumores mamarios. Por lo tanto, estudios que aborden el entendimiento de los mecanismos de regulación de PD-L1 tumoral que operan en los tumores mamarios difíciles de tratar resulta una prioridad en la clínica. En este trabajo, utilizamos distintos modelos in

vivo de tumores mamarios hormono-resistentes para evaluar la marcación histológica de PD-L1, tanto en presencia como en ausencia de RET. Los resultados evidencian la complejidad de la marcación histológica de PDL-1, y confirman la presencia de células mieloides en el infiltrado inmune tumoral. Por otro lado, en líneas celulares de cáncer de mama se observó mediante qRT-PCR un aumento significativo de la expresión de PDL-1 como consecuencia de la estimulación de RET por sus ligandos. Nuestros resultados sugieren que si bien la señalización río abajo de RET podría contribuir en cierta medida a la modulación de los niveles de PD-L1, la presencia de RET no es necesaria para la expresión de PD-L1, indicando la relevancia de la participación de otras vías de señalización en dicha regulación.

### 90 - AGRESIVIDAD TUMORAL Y TRANSICIÓN DE TIPO CELULAR EN GLIOBLASTOMA MULTIFORME (GBM) MODULADA POR KANSL2 Y YAP1

**Nicolás Budnik (1); Zdenek Andrysik (2); Sergio Senin (1); Carol Fagundez (1); Martina Garmendia (1); Mareike Gierhardt (1); Joaquin M. Espinosa (2); Ken Kobayashi (3); Carolina Perez-Castro (1).**

(1) Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA) -CONICET- Partner Institute of the Max Planck Society. (2) Linda Crnic Institute for Down Syndrome, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado. (3) Laboratorio de Agrobiotecnología, Instituto de Biodiversidad y Biología Experimental Aplicada (IBBEA-CONICET-UBA), Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

**Introducción y antecedentes:** El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor más agresivo del sistema nervioso central, caracterizado por su gran heterogeneidad celular y resistencia a la terapia. Estudios previos han demostrado que KANSL2, un componente modulador del complejo no específico (NSL) capaz de acetilar H4 en K5, K8 y K16, influye en la proliferación y capacidad de las células madre de GBM. **Objetivo:** Determinar el papel de KANSL2 en la especificación del subtipo celular del GBM y su relación con la vía de señalización Hippo. **Materiales y Métodos:** análisis de la expresión de ARNm en muestras de GBM y gliomas de bajo grado (LGG) del The Cancer Genome Atlas (TCGA). Estudios vía RNA-seq de esferoides celulares enriquecidos en células madre derivadas de pacientes con GBM silenciadas para la expresión de KANSL2. se emplearon líneas celulares inmortalizadas (U87 y U251) silenciadas y sobre-expresoras de KANSL2 para evaluar el impacto del gen en la expresión de genes asociados a la transición neural-mesenquimática y la vía Hippo, por western blot y RT-qPCR. Además, la respuesta migratoria celular in vitro, y la capacidad de neovascularización in vivo. **Resultados:** KANSL2 se expresa de manera ubicua en todos los subtipos tumorales de GBM, aunque con menor grado en el subtipo mesenquimal ( $p < 0,05$ ) y se correlaciona con el índice de stemness ( $p < 0,01$ ). La depleción de KANSL2 en células de GBM derivadas de pacientes indujo la expresión de genes asociados a la transición neural-mesenquimal ( $p < 0,001$ ) y la vía de señalización de Hippo ( $p < 0,001$ ), incluyendo un aumento en la expresión de YAP1/TAZ, ARPC5, ANKRD1 y CTGF (blancos de la vía), sugiriendo, con cambios en el fenotipo celular con un perfil de tipo mesenquimal. La sobreexpresión de KANSL2-RFP en células U87 redujo los niveles endógenos de YAP1 y su localización nuclear, sugiriendo una modulación de su estabilidad y regulación transcripcional. Células silenciadas para la expresión de KANSL2 mostraron un aumento en la capacidad migratoria (ensayos de cierre de herida realizada in vitro), y un incremento en los niveles de expresión de VEGF, acompañado de un mayor potencial de neovascularización in vivo. **Conclusiones:** KANSL2 es un regulador clave en la determinación del subtipo celular del GBM, en parte a través de la vía Hippo. Una mayor comprensión de su papel en la determinación de identidades celulares en GBM podría aportar nuevas estrategias terapéuticas.

### 91 - DOWNREGULACIÓN DE GENES SUPRESORES DE TUMORES Y UPREGULACIÓN DE GENES DE STEM CELL CARACTERIZAN A LOS MONOCITOS DE PACIENTES CON HISTIOCIOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

**Guido Luis Dalla Vecchia (1)(2); Martín Ledesma (1)(3); Cinthia Mariel Olexen (1)(2)\*; Nicolas Pinto (4); María Catalina Lava (1)(2); Denise Risnik (2); Diego Alfredo Rosso (5); Andrea Emilse Errasti (2); Eugenio Antonio Carrera Silva (1).**

\* Igual contribución

(1) Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Academia Nacional de Medicina-CONICET, Buenos Aires (1425), Argentina. (2) Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina. (3) Centro de Medicina Traslacional (CEMET)-Hospital de Alta Complejidad en Red "El Cruce", Buenos Aires (1888), Argentina. (4) Laboratorio de Terapia Molecular y Celular, Fundación Instituto Leloir, Buenos Aires (1405), Argentina. (5) Hospital de Clínicas General San Martín, Departamento de Pediatría, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires (1121), Argentina

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una neoplasia inflamatoria caracterizada por la invasión de células mieloides patológicas que expresan CD207 y/o CD1a en hueso, piel, pulmón y nódulos linfáticos. La enfermedad puede presentarse de manera unisistémica o multisistémica (dependiendo de cuántos órganos se vean afectados) y unifocal o multifocal (dependiendo de si hay más de un sitio de lesión dentro de un mismo órgano). Aunque la etiología de la HCL no está claramente definida, hemos observado que monocitos CD14<sup>+</sup> circulantes de pacientes con enfermedad activa pueden adquirir marcadores típicos de la patología al ser sometidos a un ambiente inflamatorio. Nuestra hipótesis es que estos monocitos poseen un programa de diferenciación celular alterado, en el que se ve promovida la expresión de genes de supervivencia, migración, proliferación y de transición epitelio-mesénquima. **Objetivos y métodos:** Para analizar el perfil transcripcional de monocitos CD14<sup>+</sup> de pacientes con HCL (N=7), se empleó RNAseq con la plataforma de Zymo Research. Estas muestras fueron comparadas con 3 data sets de controles de RNAseq (N = 2 + 3 + 16) y con 2 data sets de controles de single-cell RNA seq (N = 124 + 190) descargados de la base de datos GEO. El análisis se efectuó con RStudio, implementándose la corrección del efecto batch con el paquete sva, basándose en el framework paramétrico-empírico de Bayes, asegurando así combinaciones armonizadas. El análisis de expresión diferencial de genes (DGE) se llevó a cabo con el paquete DESeq2 y, por último, el estudio de enriquecimiento de secuencias de genes (GSEA) se realizó usando los valores de log-fold-change de todos los transcritos, mediante el paquete clusterProfiler. **Resultados:** El análisis de DGE mostró que los monocitos CD14<sup>+</sup> de pacientes con HCL activa downregulan genes supresores de tumores en comparación con los 5 datasets de controles usados. Entre estos genes se encuentran: Sprouty2 (SPRY2, un regulador negativo de receptores tirosina-kinasa), SAMSN1, SIK1 (Serina-threonina proteína kinasa) y SAP30 (un co-represor transcripcional de la vía NOTCH). Asimismo, encontramos una upregulación en genes característicos de los estadios stem cells, como LGR5 (leucine rich repeat containing G-protein coupled receptor 5, que potencia la vía canónica de Wnt),

DCLK1 (una proteína quinasa) y NCAM1 (una molécula de adhesión celular). Conclusiones: Nuestros resultados indican claramente que los monocitos CD14<sup>+</sup> de los pacientes con HCL activa (los precursores de las células de Langerhans patológicas) poseen un perfil transcripcional alterado que promueve la expresión de genes neoplásicos.

### 93 - ESTUDIOS PRECLINICOS DE TERAPIA POR CAPTURA NEUTRONICA EN BORO (BNCT) PARA EL TRATAMIENTO DEL MELANOMA CUTANEO

**María Alejandra Dagrosa(1)(2), Susana Nuevas (1), Marina Carpano (1), Antonella Pastini (1)(2) Estanislao Pavlik(1)(3), Luciano Parodi (1) , Florencia Nataly Navarro (1) , Juan Longhino (1) , Pablo Menéndez (3) , Karen Morrison (4) , Michael Torgov (4) , Kendall Morrison (4) .** (1) Comisión Nacional de Energía Atómica, Buenos Aires, Argentina. Centro Oncológico de Medicina Nuclear (Instituto de Oncología Ángel H Roffo –Universidad de Buenos Aires); Departamento de Boro CAC y Departamento de Radiobiología Centro Atómico Constituyentes; División Bioferio (Centro Atómico Ezeiza) y RA6 (Centro Atómico Bariloche). (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina. (3) Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” Universidad de Buenos Aires. Dirección de Terapia Radiante. (4) Drug Development Division, TAE Life Sciences, Santa Monica, California 90404, United States

Introducción: BNCT es una terapia radiante para el tratamiento del cáncer basada en la reacción nuclear  $^{10}\text{B} (n, ^4\text{He}) ^7\text{Li}$ . En Argentina entre 2003 y 2015 se han realizado ensayos clínicos de BNCT Fase 2 usando borofenilalanina ( $^{10}\text{BPA}$ ) para el tratamiento del melanoma cutáneo de extremidades. En este trabajo, buscando optimizar BNCT evaluamos experimentalmente dos nuevos aminoácidos borados, análogos de la L- tyrosina, los cuales fueron diseñados por TAE Life Science. El objetivo de este trabajo fue estudiar en un modelo in vivo de melanoma la biodistribución y biocinética de los nuevos aminoácidos borados así como su uso en BNCT. Materiales y Métodos: Un número de  $2 \times 10^6$  células de la línea de melanoma humano (Mel J) fue implantada de forma subcutánea en ratones NIH nude de 6 a 8 semanas de vida (Aprobado CICUAL-CNEA 08/2024\_V2). El BPA fue preparado a la concentración de 30 g/L y administrado ip a la dosis terapéutica de 350 mg/Kg b.w. Por su parte, los nuevos compuestos (TC 440 y TC220) debido a su mayor solubilidad fueron preparados en una concentración de 90 g/L y administrados en volumen equivalente al BPA a la dosis de 1050 mg/kg b.w. En una primera etapa se evaluó la biodistribución a distintos tiempos (1, 2, 4, 6, 8 y 12 h) y en distintos órganos (tumor, sangre, piel, hígado, bazo, riñón y pulmón). El boro fue medido por ICP-AES. En una segunda etapa un grupo de 25 ratones fueron divididos en los grupos: 1) Control: sin tratamiento; 2) NCT: irradiados con el haz de neutrones únicamente; 3) BNCT I: BPA mas neutrones; 4) BNCT II: TC 400 más neutrones y 5) BNCT III: TC 220 más neutrones. La irradiación fue realizada en el RA 6(CAB) con haz clínico de neutrones (Flujo= $2.8 \times 10^8$  n/cm<sup>2</sup>.seg) durante 37 min. Resultados: La biodistribución mostró un pico de boro de aproximadamente 26-28  $\mu\text{g/g}$  de tejido con una relación tumor/sangre de 4 para los dos análogos de tirosina a las 4 h post inyección y una concentración tumoral de aproximadamente 15  $\mu\text{g B/g}$  a las 2 horas post BPA. La aplicación de BNCT demostró una inhibición del crecimiento tumoral para los tres compuestos borados siendo mayor para el TC220. Al día 28 el volumen tumoral relativo fue de 1,9; 1,3 y 0.8 para BNCT I, BNCT II y BNCT III respectivamente. La eficacia terapéutica de BNCT respecto al grupo neutrones solo fue 1,9; 2,7 y 4,5 veces mayor respectivamente. Conclusión: La aplicación de BNCT al melanoma usando los nuevos compuestos borados mostro una ventaja terapéutica respecto al BPA.

### 98 - EL INSECTICIDA IMIDACLOPRID INDUCE QUIMIORESISTENCIA Y MIGRACIÓN CELULAR VIA GPER/ERK EN UN MODELO DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

**Chiara Rita Santos (1); María Agustina Leguizamon (1); Sol Bujan (1); Carolina Pontillo (1); Florencia Chiappini (1); Marianela Lasagna (2); Claudia Cocca (2); Andrea Randi (1); Noelia Miret (1).** (1) CONICET-Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED), Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Buenos Aires, Argentina. (2) Universidad de Buenos Aires-CONICET, Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas “Prof. Alejandro C. Paladini” (IQUIFIB), Buenos Aires, Argentina.

La exposición a disruptores endocrinos (DE) es un factor de riesgo potencial para el cáncer de mama, pudiendo generar quimioresistencia. El Paclitaxel (Px) es un quimioterápico ampliamente usado en cáncer de mama triple negativo (CMTN). El imidacloprid (IMI) es un insecticida neonicotinoide utilizado mundialmente y se postula como un DE. Recientemente, se demostró que otros neonicotinoides contribuyen a la progresión del cáncer de mama a través de la activación del receptor de estrógeno (RE) acoplado a la proteína G (GPER) en modelos RE $\alpha$  negativos. Se reportó que la activación de GPER puede transactivar la vía del receptor del factor de crecimiento epidérmico, activando así a ERK y favoreciendo el desarrollo tumoral mamario. Previamente observamos que concentraciones ambientalmente relevantes de IMI (0,01 y 0,1  $\mu\text{M}$ ) incrementan la migración celular y reducen la expresión de GPER a 24 h en las células de CMTN MDA-MB-231. Aquí, nos propusimos evaluar el efecto del IMI en la proliferación, la respuesta ante el tratamiento con Px y el mecanismo de acción por el que se afecta la motilidad. En primer lugar, evaluamos la proliferación de las células MDA-MB-231 expuestas a IMI (0,01 y 0,1  $\mu\text{M}$ ) o vehículo (DMSO) por 7 días mediante el ensayo clonogénico. Observamos que el IMI 0,01  $\mu\text{M}$  aumenta un 49% el número de colonias respecto al control ( $p < 0,01$ ). Además, en células que habían sido previamente expuestas al IMI por 7 días, evaluamos el tiempo de duplicación contando el número de células a 24, 48, 72 y 96 h. Comprobamos que IMI 0,1  $\mu\text{M}$  redujo el tiempo de duplicación de 32,6 h a 24,3 h ( $p < 0,05$ ). Para evaluar el efecto sobre la respuesta a la quimioterapia, las células fueron tratadas durante 10 días con IMI o vehículo y 48 h antes se agregó una dosis terapéutica de Px ( $1 \times 10^{-6}$  M). Los resultados de MTT mostraron que el IMI 0,01  $\mu\text{M}$  aumenta un 19% la sobrevivencia de las células MDA-MB-231 tratadas con 1  $\mu\text{M}$  Px ( $p < 0,05$ ). Finalmente, las células fueron tratadas con IMI (0,01  $\mu\text{M}$ ) en presencia o ausencia de inhibidores de GPER (G15, 1  $\mu\text{M}$ ) o de la vía MAPK específica de ERK (PD98059, 10  $\mu\text{M}$ ) y se realizó el ensayo de cicatrización de la herida. Encontramos que los inhibidores previenen el incremento de la migración producido por IMI ( $p < 0,05$ ). En conclusión, nuestros hallazgos muestran que dosis ambientalmente relevantes de IMI promueven la proliferación y la quimioresistencia en un modelo de CMTN. Además, el IMI favorece la motilidad celular a través de la vía GPER/ERK.

### 99 - ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO EN POBLACIÓN AYA ASISTIDA EN SERVICIO DE ONCOLOGÍA

**Boldrini Camila; Lemos Lucas S.; Flores Gonzales Gaby; Maldonado Silvina V.**

Servicio de Oncología HIGA Eva Perón, San Martín, Buenos Aires, Argentina

**Introducción:** La incidencia de los tumores en pacientes adolescentes y adultos jóvenes denominados AYA por sus siglas en inglés (Adolescents and Young Adults) está en aumento desde el 2007, el Instituto Nacional del Cáncer define AYA como diagnósticos que ocurren en personas de 15 a 39 años. La evidencia actual indica que los tumores en los AYA son molecularmente distintos de los grupos de edad más jóvenes y mayores, lo que sugiere diferencias en la etiología. **Objetivo:** Determinar frecuencia de diferentes tipos de cáncer en la población comprendida entre 18-39 años. **Materiales y métodos:** Es un estudio retrospectivo, descriptivo, no inferencial, de corte transversal. Se incluyeron pacientes entre 18-39 años desde enero 2018 a diciembre 2022, obtenidos de la base de datos informatizada del Servicio de Oncología del HIGA Eva Perón de San Martín. Se excluyeron pacientes con datos incompletos. **Resultados:** Se analizaron 46 pacientes, edad media 30 años (18-39). Con relación al sexo 56.52% (n=26) son mujeres, 43.48% (n=20) hombres. En orden de frecuencia los tumores ginecológicos representan el 43,4% (n=20); incluyendo 21.7% (n=10) cáncer (CA) de cérvix, CA de mama 17,39% (n=8), 2,17% (n=1) para mola hidatiforme e igual para teratoma inmaduro. Los tumores urológicos 21.74% (n=10), siendo CA de testículo en su totalidad. Tumores digestivos en tercer lugar 19.56% (n=9), incluyendo 17.39% (n=8) CA de colon y 2.17% (n=1) CA recto. Menos frecuente: tumores en SNC 6.52% (n=3), tumores de cabeza y cuello 4.34% (n=2) de estos cavidad oral y parótida en igual promedio. Por último, sarcomas representado por el 4.34% (n=2). **Conclusión:** En nuestra serie la mayor frecuencia de tumores en los AYA son cáncer de cérvix, testículo, seguidos de tumores de mama, y colon, lo cual concuerda con lo reportado en la bibliografía.

### 100 - VENTAJAS DE LA ELECTROPORACIÓN ELECTROLÍTICA EN TUMORES SÓLIDOS POR SOBRE OTRAS TERAPIAS: DINÁMICA ESPACIOTEMPORAL DE LA PERMEABILIZACIÓN TISULAR Y GRADIENTES DE PH EN UN MODELO NUMÉRICO 2D

**Enaide Maine Calzado (1); Nahuel Olaiz (2); Luis Enrique Bergues Cabrales (3); Pablo Turjanski (1).**

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Departamento de Computación, Buenos Aires, Argentina. (2) Instituto de Física Interdisciplinaria y Aplicada, Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. (3) Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado, Departamento de Ciencias e Innovación, Universidad de Oriente, Cuba.

**Introducción:** La electroporación electrolítica es una nueva técnica de ablación de tejidos que está dando excelentes resultados en el tratamiento de tumores. Esta técnica consiste en acoplar la electroporación con la ablación electrolítica. El objetivo de este estudio es analizar la electroporación electrolítica (E2) como alternativa a la electroporación irreversible (IRE) y la ablación electrolítica (EA) para ampliar la región de ablación tumoral. **Metodología:** Se utilizó un modelo de NaCl para representar el tejido biológico. El modelo numérico construido resuelve las ecuaciones de Nernst-Planck para el transporte iónico. Se analizaron el tiempo de exposición y carga aplicada entre electrodos para evaluar los efectos sobre los frentes de pH, permeabilización tisular y área de ablación. **Resultados:** Los resultados muestran que la E2 genera zonas de gradientes de pH más extensos en un menor tiempo que los obtenidos por EA produciendo un mayor porcentaje de ablación tumoral. Estos resultados fueron contrastados con los obtenidos en experimentos in vitro de electroporación electrolítica reportados en la literatura internacional. **CONCLUSIONES:** La aplicación de una tensión de 30 V en la fase de bajo voltaje del pulso facilitó la migración electroforética de productos electrolíticos, optimizando la eficacia del tratamiento.

### 101 - LA TRISTETRAPROLINA (TTP/ZFP36) COMO MODULADOR DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA EN UN MODELO MURINO DE MASTITIS AGUDA

**Agustina Manzella (1); Marcos Palavecino (1); Pedro Javier Salaberry (1); Noemi Jordanovski (2); Silvia Vornetti (2); Angela Lara Montero (1); Edith Kordon (1,3).**

(1) Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE, UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Hospital de Oncología Marie Curie, Buenos Aires, Argentina. (3) Departamento de Química Biológica (DQB), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN), Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina.

**Introducción:** La tristetraprolina (TTP/Zfp36) es una proteína esencial en la homeostasis tisular, al inducir la degradación de ARN mensajeros (ARNm) de factores pro-inflamatorios y oncogénicos. Recientemente, se ha observado que TTP es inducido por la citoquina inflamatoria IL6, a través de la activación del factor de transcripción STAT3 en células tumorales mamarias humanas. La mastitis, una inflamación del tejido mamario, con o sin infección, es comúnmente observada durante la lactancia. Dada la relevancia de los procesos inflamatorios en el desarrollo del cáncer de mama y el papel anti-inflamatorio y supresor tumoral de TTP, nos propusimos desarrollar un modelo murino de mastitis aguda inducida por lipopolisacáridos (LPS) en hembras lactantes para estudiar la regulación y participación de esta proteína en un contexto de inflamación aguda. **Objetivos:** 1) Analizar la expresión de TTP y la activación de STAT3 en mamas de ratones control y experimentales. 2) Evaluar la expresión de TTP/Zfp36 y citoquinas pro-inflamatorias in silico utilizando datos de un modelo de mastitis murina. **Metodología:** Se utilizaron ratones C57/bl6 lactantes, a quienes se les retiraron las crías al décimo día de lactancia. Los ratones fueron asignados a cuatro grupos: dos inculados con PBS y dos con LPS, y sacrificados a las 24h o 48h post-inoculación. El tejido mamario se procesó y se tiñó con Hematoxilina-Eosina. La presencia de TTP y pSTAT3 fue determinada mediante inmunohistoquímica (IHQ). Además, se analizó la expresión de Zfp36 y citoquinas pro-inflamatorias a partir de la base de datos GSE178185, relacionada con un modelo de mastitis murina. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism software. **Resultados:** La inducción con LPS a las 48h resultó en un aumento significativo de poblaciones inmunes mieloides. A través de IHQ, se observó que las mamas del grupo experimental presentaban un incremento en los niveles de pSTAT3 a las 24h y de TTP a las 48h post-tratamiento, en comparación con el control. El análisis bioinformático mostró que la infección por LPS durante 12h aumentó los niveles de ARNm de IL6, STAT3 y Zfp36. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que la inducción de TTP/Zfp36 por inflamación en el tejido mamario murino no tumoral podría depender de la cascada IL6-STAT3, similar a lo que ocurre en células tumorales mamarias humanas. Esto implica que en ambos casos, las vías de señalización pro-inflamatorias desempeñan un papel clave en la regulación de TTP.

**103 - LA MODULACIÓN DEL FENOTIPO Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS INICIADORAS DE TUMOR AUMENTA LA EFICACIA DE LA QUIMIO-INMUNO TERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN EXPERIMENTAL****María Ludmila García (1); Mariel Fusco (2); Constanza Arriola (2); Maglio Rizzo (1); Mariana Malvicini (2); Flavia Piccioni (2).**

(1) Hospital Universitario Austral. (2) Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIIMT), Universidad Austral.

**Introducción:** El tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) avanzado sin mutaciones driver se basa en quimio-inmunoterapia. En particular, el éxito de la quimioterapia en estos pacientes podría estar restringido, al menos en parte, por los nichos de células madre cancerosas (CSC) dentro del microambiente tumoral (TME). Las CSC expresan CD133, CD44 y SOX2, entre otros marcadores y factores. El análisis de base de datos públicos (TCGA) que realizamos previamente reveló que la alta expresión de ácido hialurónico (HA), el principal glicosaminoglicano del TME, se correlacionaba positivamente con el fenotipo CSC y la disminución del intervalo libre de enfermedad en pacientes con NSCLC. A partir de una línea murina aislamos las fracciones CD133+ y CD133- y observamos que las CSC CD133 + expresaban de forma diferencial niveles más altos de HA, HAS3, ABCC5, SOX2 y CD47 ( $p < 0,01$ ). Modulamos la expresión de HA con 4-metilumbeliferona (4Mu) y evaluamos el efecto de 4Mu + quimioterapia con paclitaxel (Pa) sobre la viabilidad y genes del metabolismo de HA, detectando un aumento de la sensibilidad al paclitaxel (Pa). Aquí, nuestro objetivo fue evaluar si el aumento de la sensibilidad al Pa por el agregado de 4Mu se debe específicamente a la disminución del HA, y testear la combinación de 4Mu con el esquema de quimio-inmunoterapia utilizado en los pacientes (Pa + anti PD-1). Además, evaluamos si esta combinación afecta la capacidad de formar tumores en células humanas de NSCLC. **Materiales y métodos:** Las CD133+ y CD133- fueron tratadas por 48 hs con Pa y/o 4Mu. Luego retiramos las drogas y tratamos por 24 hs con HA exógeno. Evaluamos viabilidad y expresión de ARNm por PCR cuantitativa. Evaluamos in vivo la combinación 4Mu+Pa+ anti-PD-1. Realizamos ensayos de formación de esferoides en células humanas A549, tratadas con Pa y/o 4Mu durante 72 hs. **Resultados:** Las células LLC CD133+ se hicieron más sensibles al Pa cuando se combinó con 4Mu ( $p < 0,01$ ), pero en presencia de HA exógeno este efecto se revirtió ( $p < 0,001$ ). Las LLC CD133- no se vieron afectadas por el agregado de HA. Además, evaluamos la expresión de ARNm de HAS3 y ABCC5. En las CD133+, el aumento de la expresión de ambos ARNm inducido por Pa fue atenuado por 4Mu. Nuevamente, este efecto se revirtió con el agregado de HA exógeno ( $p < 0,05$ ). Los resultados preliminares mostraron que la combinación de 4Mu+ Pa+anti-PD-1 superó al tratamiento con Pa+anti-PD-1 en la tasa de crecimiento tumoral ( $p < 0,01$ ). Por último, observamos una marcada reducción de la capacidad de formar tumores de las células tratadas con Pa+4Mu, superior a lo observado previamente en la línea murina LLC. Nuestros resultados sugieren que el HA está involucrado en el fenotipo y función de las CSC pulmonares y la quimioinmunosensibilidad, y su modulación por 4Mu mejora significativamente la eficacia del tratamiento para inhibir la progresión tumoral.

**104 - EL PLAGUICIDA CLORPIRIFOS INDUCE MECANISMOS DE RESISTENCIA A LA TERAPIA ANTIESTROGÉNICA PARA EL CÁNCER DE MAMA****Marianela Lasagna (1)(2); Lucia Enriquez (1); Mariana Mardirosian (1)(2); Noelia Miret (1)(3); Andrea Randi (3); Mariel Nuñez (2); Pablo Power (4); Claudia Cocca (1)(2).**

(1) Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas "Prof. Alejandro C. Paladini" (IQUIFIB) UBA-CONICET, Bs As, Argentina. (2) Laboratorio de Radioisótopos, Cátedra de Física, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Bs As, Argentina. (3) Laboratorio de Efectos Biológicos de Contaminantes Ambientales, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA, Bs As, Argentina. (4) Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Bs As, Argentina.

**Introducción y antecedentes:** El cáncer de mama afecta a más de 1,6 millones de mujeres a nivel mundial, y su incidencia sigue en aumento en la mayoría de los países, a pesar de los esfuerzos actuales destinados a prevenir esta enfermedad. (Sung et al., 2021). En 2020, fue el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos representando el 32% de todos los cánceres diagnosticados en las mujeres de nuestro país (IARC, 2020). Se considera que el cáncer es una enfermedad de origen multifactorial, donde la exposición a estrógenos juega un papel fundamental. En los últimos años, el cáncer de mama ha sido vinculado con la exposición a diferentes contaminantes ambientales, muchos de ellos disruptores endocrinos (DEs). (Kolak, 2017). El Clorpirifos (CPF) es un plaguicida organofosforado ampliamente utilizado a nivel mundial. Existe amplio consenso en calificar al clorpirifos como un DE ya que induce acciones mediadas por el receptor de estrógeno  $\alpha$  (RE $\alpha$ ), tales como la proliferación de células dependientes de estrógenos MCF-7 alterando la regulación del ciclo celular al promover la transición G1/S (Ventura, 2012). Además, estimula la proliferación del árbol ductal en la glándula mamaria de animales expuestos, con un aumento en el desarrollo de hiperplasia y adenosis (Ventura et al., 2016). Nuestro grupo demostró por primera vez que el CPF es capaz de promover transición epitelio-mesenquimática (TEM) en células derivadas de cáncer de mama tanto RE $\alpha$ + como triple negativas (Lasagna et al., 2020; Lasagna et al., 2022). Además, en un modelo in vivo, la exposición al CPF a dosis consideradas seguras aumentó el volumen tumoral, redujo el periodo de duplicación, estimuló la infiltración de fibras musculares adyacentes al tumor e indujo la formación de metástasis pulmonares y ganglionares. Por último, comprobamos que el CPF moduló la expresión de marcadores de TEM y de CSC en los tumores de los ratones expuestos al tóxico (Lasagna et al., 2025). Los DEs se han asociado con la resistencia a la terapia endocrina en el cáncer de mama, La resistencia se presenta en el 50%-60% de los casos de cáncer de mama diagnosticados tempranamente y se desarrolla en casi todas las pacientes con enfermedad avanzada (Palmieri et al., 2014). La pérdida de expresión del RE $\alpha$  es crítica en este proceso y se postula que la Histona Desacetilasa 1 (HDAC1) interactúa con ER $\alpha$  para suprimir su actividad transcripcional (García-Martínez et al., 2021). Estudios recientes proponen que la resistencia adquirida a la terapia endocrina puede deberse a un proceso más dinámico en el que intervienen la plasticidad fenotípica y la heterogeneidad tumoral (Ravindran Menon, 2020). Las células madre del cáncer (CSC), se encuentran íntimamente relacionadas con la resistencia ya que son capaces de adoptar un fenotipo semi-quiescente, que las hace menos sensibles frente a factores de estrés, para posteriormente, pasar a un estado proliferativo cuando las condiciones ambientales se vuelven más propicias, aumentando así su potencial tumorigénico (Recasens et al., 2019). Se conoce que las CSC mamarias expresan receptores para diferentes tipos de hormonas (Zheng et al., 2021), sin embargo, los efectos de los estrógenos sobre la subpoblación de CSC mamarias no han sido totalmente dilucidados y siguen siendo objeto de revisión (Simões et al., 2011). **Objetivo :** Determinar si la exposición a CPF, un agrotóxico ampliamente utilizado a nivel mundial, es capaz de inducir proliferación de CSC y de modular la expresión de HDAC1 y RE $\alpha$ , promoviendo el desarrollo de resistencia a la terapia antiestrogénica. **Materiales y Métodos:** Los experimentos in vitro fueron realizados utilizando la línea celular MCF-7, cuyo crecimiento es

dependiente de estrógenos y son sensibles al Tamoxifeno (TAM). Utilizamos dos concentraciones de CPF 0.05  $\mu\text{M}$  y 50  $\mu\text{M}$ . La concentración de 0,05  $\mu\text{M}$  induce proliferación celular dependiente del RE $\alpha$  en células MCF-7, mientras que la concentración de 50  $\mu\text{M}$  induce efectos mediados por un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ROS). Se utilizaron dos concentraciones de TAM 0.2  $\mu\text{M}$  y 0.5  $\mu\text{M}$ , las cuales fueron seleccionadas a partir de la realización de curvas concentración-respuesta y las mismas no indujeron cambios significativos en la clonogenicidad ni en la cantidad de mamíferas formadas. Las células MCF-7 fueron pretratadas durante 72 hs de manera simultánea con vehículo o CPF (0.05  $\mu\text{M}$  -50  $\mu\text{M}$ ) en presencia o no de TAM (0.2  $\mu\text{M}$  - 0.5  $\mu\text{M}$ ). Posteriormente, las células se tripsinizaron y fueron sembradas en placas tratadas para la realización de ensayos clonogénicos o en placas de ultra-baja adherencia para evaluar la formación de mamíferas. Posteriormente se realizó la determinación de los marcadores de CSC (CD44, CD24, POU5F1 y Nanog) RE $\alpha$ , HDAC1 y la expresión del correpresor NCOR2 en células en monocapa y en mamíferas mediante RT-qPCR. Adicionalmente realizamos ensayos *in silico* de docking molecular con la finalidad de determinar si el CPF y el TAM podrían interactuar con el RE $\alpha$  en el sitio de unión de su ligando endógeno, el Estradiol (E2). El modelo estructural del dominio alfa de unión al ligando (LBD) del RE $\alpha$  humano fue obtenido de la base de datos PDB (<https://www.rcsb.org/structure/1A52>). Las coordenadas espaciales de los ligandos E2, CPF y TAM se recuperaron de la base de datos ZINC (<https://zinc15.docking.org/>), y las estructuras se minimizaron en Avogadro v1. El docking molecular entre el receptor y los 3 ligandos fue realizado por Autodock Vina, utilizando el entorno virtual del software Yasara. Para la visualización de las interacciones moleculares con los ligandos se utilizó PyMOL v3.0.0. Resultados: Observamos un aumento de la capacidad clonogénica en las células MCF-7 pretratadas con CPF 50  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,001$ ). Este efecto se exagera con el tratamiento sincrónico con TAM 0,2  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,001$ ) y 0,5  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,05$ ). Por su parte, el pretratamiento con CPF 0,05  $\mu\text{M}$  indujo un aumento de la subpoblación de células con fenotipo stemness ( $46 \pm 9,67\%$  vs control,  $p < 0,01$ ) que se acentúa cuando el tóxico se administra simultáneamente con TAM 0,2  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,05$  vs CPF 0,05  $\mu\text{M}$ ) y 0,5  $\mu\text{M}$  ( $p < 0,01$  vs CPF 0,05  $\mu\text{M}$ ). Llamativamente encontramos que la administración simultánea de CPF 50  $\mu\text{M}$  con ambas concentraciones de TAM aumenta la cantidad de mamíferas formadas ( $p < 0,01$ , CPF 50  $\mu\text{M}$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$  +TAM 0,2  $\mu\text{M}$ ,  $p < 0,001$  CPF 50  $\mu\text{M}$  vs CPF+TAM 0,5  $\mu\text{M}$ ), si bien la sola exposición al tóxico no eleva la subpoblación de CSC. La evaluación de marcadores de CSC y de resistencia a la terapia antiestrogénica se realizó tanto en células cultivadas en monocapa en mamíferas pretratadas con vehículo o CPF (0,05-50  $\mu\text{M}$ ) y TAM 0,5  $\mu\text{M}$  simultáneamente, ya que en estas condiciones se observaron las diferencias más sustanciales en la clonogenicidad y en la formación de mamíferas. Respecto a los marcadores de CSC, en las células cultivadas en monocapa observamos que sólo el CPF 50  $\mu\text{M}$  induce una reducción significativa del ARNm de CD24 ( $0.42 \pm 0.08$  vs control,  $p < 0.01$ ). Sin embargo en las células expuestas simultáneamente a CPF 0.05  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  induce un aumento en los niveles de expresión de ARNm de CD44 ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ), reducción de CD24 ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ) con aumento de los marcadores de desdiferenciación Nanog y POU5F1 ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ). Por otra parte, en las células expuestas de manera simultánea a CPF 50  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  observamos un aumento en los niveles de expresión de ARNm de CD44 ( $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ), aumento de CD24 ( $p < 0.05$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ) con aumento de Nanog y POU5F1 ( $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ). Adicionalmente, en relación a la expresión de marcadores relacionados con el desarrollo de resistencia a la terapia endocrina demostramos que la exposición de las células MCF-7 a la concentración 0.05  $\mu\text{M}$  de CPF induce una reducción en la expresión de ARNm de ESR1 y HDAC1 ( $0.57 \pm 0.01$ ,  $0.4 \pm 0.03$ ,  $p < 0.05$  vs control, respectivamente) mientras que aumenta los niveles de NCOR2 ( $0.97 \pm 0.4$ ,  $p < 0.05$  vs Control). Por su parte la exposición de dichas células a CPF 50  $\mu\text{M}$  sólo induce una reducción en los niveles de NCOR2 ( $0.7 \pm 0.04$ ,  $p < 0.05$  vs control). La administración simultánea de CPF 0.05  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  induce un aumento en los niveles de expresión de ARNm de ESR1 ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ), HDAC1 ( $p < 0.05$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ), SMRT ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ). Por otra parte la administración simultánea de CPF 50  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  induce un aumento ESR1 ( $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ), HDAC1 ( $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ) SMRT ( $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ). En las mamíferas obtenidas a partir de de las células MCF-7 pretratadas con CPF 0.05  $\mu\text{M}$  observamos un disminución en los niveles de expresión de CD24 ( $0.46 \pm 0.1$ ,  $p < 0.01$  vs control) con aumento en la expresión de CD44 ( $5.75 \pm 1.25$ ,  $p < 0.01$  vs control) y POU5F1 ( $1.06 \pm 0.15$ ,  $p < 0.001$  vs control). En aquellas expuestas a CPF 50  $\mu\text{M}$  observamos aumento en la expresión de POU5F1 ( $1.54 \pm 0.43$ ,  $p < 0.01$  vs control) y Nanog ( $3.96 \pm 0.88$ ,  $p < 0.05$  vs control), sin cambios significativos en los niveles de expresión de ARNm de CD24 y CD44. Adicionalmente, aquellas mamíferas formadas a partir de células pretratadas simultáneamente a CPF 0.05  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  mostraron mayores niveles de expresión de ARNm de CD24 ( $p < 0.001$ ) con disminución en los niveles de CD44 ( $p < 0.001$ ), mientras que las obtenidas de células expuestas a CPF 50  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  expresaron mayores niveles de CD24 ( $p < 0.001$ ), POU5F1 ( $p < 0.05$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ) y Nanog ( $p < 0.05$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ) que aquellas expuestas solos a CPF 50  $\mu\text{M}$ . Respecto a los marcadores de resistencia a la terapia antiestrogénica observamos que las mamíferas obtenidas a partir células expuestas a ambas concentraciones de CPF mostraron una reducción en los niveles de ARNm de ESR1 (CPF 0.05  $\mu\text{M}$  =  $0.76 \pm 0.15$ , CPF 50  $\mu\text{M}$  =  $0.87 \pm 0.04$ ,  $p < 0.001$  vs control) y HDAC1 (CPF 0.05  $\mu\text{M}$  =  $0.84 \pm 0.11$ , CPF 50  $\mu\text{M}$  =  $0.84 \pm 0.04$ ,  $p < 0.001$  vs control). Por su parte sólo aquellas expuestas a CPF 0.05  $\mu\text{M}$  presentaron una disminución adicional de SMRT ( $0.6 \pm 0.07$ ,  $p < 0.01$  vs control). En cuanto a la respuesta de las mamíferas, sólo aquellas obtenidas a partir de células MCF-7 expuestas simultáneamente tanto a CPF 0.05  $\mu\text{M}$  como a CPF 50  $\mu\text{M}$  y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  mostraron un incremento significativo de los niveles de ARNm de ESR1 ( $p < 0.01$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ;  $p < 0.001$  vs CPF 50) y HDAC ( $p < 0.001$  vs CPF 0.05  $\mu\text{M}$ ;  $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ) al compararlos con aquellos observados en las mamíferas que sólo estuvieron expuestas al tóxico. Los niveles de ESR1 y HDAC1 observados con ambas concentraciones del tóxico se aproximaron a aquellos presentes en las mamíferas del control del experimento. Llamativamente, las mamíferas obtenidas a partir de células expuestas a vehículo y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  mostraron un aumento significativo en los niveles de ARNm de ESR1 ( $1.3 \pm 0.18$ ,  $p < 0.001$  vs control). Finalmente observamos que las mamíferas obtenidas a partir de las células pretratadas con ambas concentraciones de CPF y TAM 0.5  $\mu\text{M}$  mostraron un incremento significativo en los niveles de ARNm de SMRT ( $p < 0.01$  vs CPF 0.05;  $p < 0.001$  vs CPF 50  $\mu\text{M}$ ). Los modelos *in silico* muestran para el RE $\alpha$  que tanto su ligando endógeno E2 como, CPF y TAM, se unen con valores favorables de energía al mismo sitio de unión del receptor. Los valores de energía de unión de las poses más favorables, y las principales interacciones con el LBD, fueron las siguientes: para CPF, la pose más favorable ( $-6,2$  kcal/mol) parece ser estabilizada por puentes de hidrógeno con Thr347 y probablemente His524, e interacciones hidrofóbicas con Leu391 y Phe404 (esta última por stacking p). Por otro lado, la pose más favorable para TAM ( $-9,5$  kcal/mol) parece ocurrir mediante un puente salino con Asp351 y múltiples interacciones hidrofóbicas, con Leu346, Ala350, Trp383, Leu387, Leu391, Phe404 y Leu428. Conclusiones: En función de los resultados obtenidos podemos arribar a las siguientes conclusiones: - La exposición de células MCF-7 a bajas concentraciones ambientalmente relevantes de CPF aumenta la subpoblación de CSC, mientras que la exposición a CPF 50  $\mu\text{M}$  induce un aumento en la capacidad clonogénica. - La exposición simultánea a CPF y TAM exagera el aumento de la subpoblación de CSC inducido por el tóxico y modula la expresión de marcadores de CSC. - CPF modula la expresión de diferentes blancos moleculares relacionados con la resistencia a la terapia antiestrogénica. - El análisis *in silico* sugiere que no sería posible la unión en simultáneo de más de un ligando al mismo tiempo. Sin embargo, dependiendo de las concentraciones *in vivo*, y las afinidades relativas de cada ligando,

podría ser posible el desplazamiento de E2 tanto por CPF como TAM, considerando que existen residuos que pueden interactuar con ambos ligandos exógenos. - La exposición ubicua a CPF de las pacientes con cáncer de mama tratadas con TAM puede influir en su pronóstico, debido a una propensión al desarrollo de resistencia endocrina.

### 105 - ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ANTITUMORALES DE UN EXTRACTO DE YERBA MATE EN MODELOS EXPERIMENTALES DE CÁNCER DE PULMÓN

**Giordano, M. V. (1)(2); Lmdan, H. (1)(2); Lorenzo, N. (1)(2); Caligiuri, L. G. (1)(2); Segatori, V. I. (1)(2)(3); Garona, J. (1)(2)(3)(4); Alonso, D. F. (1)(2)(3); Farina, H. G. (1)(2)(3).**

(1) Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina. (2) Plataforma de Servicios Biotecnológicos, Universidad Nacional de Quilmes, Bernal, Argentina. (3) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina. (4) Centro de Medicina Traslacional (CEMET), Hospital de Alta Complejidad en Red S.A.M.I.C. El Cruce "Néstor Kirchner", Florencio Varela, Argentina.

Las infusiones elaboradas con Yerba Mate (*Ilex paraguariensis*) son bebidas tradicionales ampliamente consumidas en Sudamérica. Su alto contenido de compuestos bioactivos, como los polifenoles, y su elevada actividad antioxidante son los principales responsables de reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, incluido el cáncer. En estudios previos, nuestro grupo de investigación ha demostrado las propiedades antitumorales y antimetastásicas de un extracto de Yerba Mate (eYM) en modelos experimentales de cáncer de mama y colon. Basados en estos hallazgos, en este trabajo nos propusimos como objetivo evaluar los efectos del eYM sobre fenómenos clave asociados a la tumorigénesis y la diseminación tumoral, utilizando modelos *in vitro* e *in vivo* de cáncer de pulmón. En ensayos *in vitro*, el eYM mostró un efecto antiproliferativo en las dos líneas celulares de cáncer de pulmón evaluadas, con valores de  $IC_{50}$  de  $0,079 \pm 0,027$  mg/mL en la línea celular humana NCI-H125 y  $0,062 \pm 0,038$  mg/mL en la línea celular murina LL/2. Adicionalmente, el extracto inhibió procesos esenciales vinculados a la invasión tumoral, como la adhesión y migración celular. En los ensayos *in vivo*, el eYM se administró como bebida a ratones hembra C57BL/6, comenzando un mes previo a la inoculación heterotópica subcutánea de  $4 \times 10^5$  células tumorales singénicas LL/2 en su flanco derecho, y hasta la finalización del experimento. Si bien no se observaron diferencias estadísticas en el volumen de los tumores primarios entre los grupos experimentales, el tratamiento con el eYM redujo significativamente la incidencia de nódulos pulmonares diseminados espontáneamente (controles: 8/10, 80% vs. tratados 2/10, 20%;  $p < 0.001$ ). Asimismo, el número y tamaño de los nódulos superficiales disminuyó de manera estadísticamente significativa en los animales que consumieron el eYM, lo cual se confirmó mediante un análisis histopatológico. Estos resultados indican que el eYM ejerce un efecto inhibitorio sobre la diseminación y la colonización tumoral en cáncer de pulmón. En investigaciones futuras, se buscarán dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen a estos efectos. Asimismo, los hallazgos de este estudio sugieren el uso potencial del eYM como suplemento nutricional de manera combinada con las terapias estándar para el cáncer de pulmón, como la quimioterapia (platinos o taxanos) y la inmunoterapia basada en la administración de inhibidores de punto de control inmunológicos (como pembrolizumab).

### 108 - IMPACTO DE LA INDOMETACINA EN LA FUNCIÓN DE MONOCITOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS/OSTEOCLASTOS EN LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: EL ROL DEL EJE TAM

**Maria Catalina Lava (1)(2); Denise Mariel Risnik (2); Franco Sviercz(3); Guido Luis Dalla Vecchia (1)(2); Paula Oneto (1); Adrián Gastón Salinas (2); Mariana Nana (4); Mariela Gómez (4); Jorge Quarleri (3); Diego Alfredo Rosso (4)(5); Andrea Emilse Errasti (2); Eugenio Antonio Carrera Silva (1).**

(1) Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina. (2) Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) (3) Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)-UBA, CONICET. (4) Hospital de Clínicas General San Martín, Facultad de Medicina, UBA. (5) Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad neoplásica inflamatoria caracterizada por la acumulación de histiocitos patológicos que expresan langerina (CD207) y CD1a en diferentes órganos. La HCL ósea, que a menudo se presenta con lesiones líticas, es la manifestación más común. La Indometacina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de esta afección. Los receptores tirosina quinasa TYRO3, MERTK y AXL (TAM) son reguladores negativos de la respuesta inmune y desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis tisular, incluida la integridad ósea. **Objetivos:** Evaluar cómo la Indometacina afecta a los precursores circulantes de la HCL, como los monocitos, y el eje TAM en la HCL ósea. Además, analizar los efectos de la Indometacina en la diferenciación de monocitos a células dendríticas (mo-CD), células tipo Langerhans (mo-CL) y osteoclastos (mo-OC). **Métodos:** Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica y plasma de pacientes con HCL ósea y donantes sanos. Los niveles plasmáticos de RANKL se evaluaron mediante ELISA. Se aislaron monocitos CD14+ para caracterizar la expresión génica mediante qPCR. La diferenciación de mo-CD, mo-CL y mo-OC se realizó a partir de monocitos CD14+ tratados o no con 100  $\mu$ M de indometacina. Los receptores y la expresión génica se evaluaron mediante citometría de flujo y qPCR. Los osteoclastos se confirmaron mediante tinción TRAP y expresión de CD51+/CD61+. **Resultados:** Los pacientes con HCL ósea (N=26) expresaron niveles más altos de RANKL en comparación con los controles (N=21), y la Indometacina no modificó significativamente estos niveles. Se observó una reducción significativa en la frecuencia de monocitos clásicos CD14++CD16neg y un aumento de la población no clásica CD14negCD16++ en pacientes bajo tratamiento con indometacina. Los monocitos CD14+ aislados de pacientes tratados mostraron una tendencia a una menor expresión de AXL, TYRO3, RANK, OPG, CXCR4, RANKL y CCR2. La diferenciación de mo-CD y mo-CL confirmó que el Indometacina reduce la expresión de AXL, CCR1, RANK, OPG, RANKL y CCR2. Además, la diferenciación de mo-OC mostró una notable reducción tras el tratamiento con Indometacina (N=5), asociada con una disminución en la expresión de RANK, TYRO3, MERTK, PROS1 y GAS6. **Conclusiones:** La Indometacina mejora la respuesta clínica en la HCL ósea, probablemente actuando sobre los precursores de la HCL, como los monocitos circulantes y otras etapas de diferenciación, como las células dendríticas y los osteoclastos, lo que respalda su uso en el tratamiento de la enfermedad.

**109 - IMPACTO DE LA INDOMETACINA EN LA FUNCIÓN DE MONOCITOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS/OSTEOCLASTOS EN LA HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS: EL ROL DEL EJE TAM**

**Maria Catalina Lava (1)(2); Denise Mariel Risnik (2); Franco Sviercz (3); Guido Luis Dalla Vecchia (1)(2); Paula Oneto (1); Adrián Gastón Salinas (2); Mariana Nana (4); Mariela Gómez (4); Jorge Quarleri (3); Diego Alfredo Rosso (4)(5); Andrea Emilse Errasti (2); Eugenio Antonio Carrera Silva (1).**

(1) Instituto de Medicina Experimental (IMEX), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Academia Nacional de Medicina. (2) Instituto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA) (3) Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS)-UBA, CONICET. (4) Hospital de Clínicas General San Martín, Facultad de Medicina, UBA. (5) Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.

**Introducción:** La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad neoplásica inflamatoria caracterizada por la acumulación de histiocitos patológicos que expresan langerina (CD207) y CD1a en diferentes órganos. La HCL ósea, que a menudo se presenta con lesiones líticas, es la manifestación más común. La Indometacina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de esta afección. Los receptores tirosina quinasa TYRO3, MERTK y AXL (TAM) son reguladores negativos de la respuesta inmune y desempeñan un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis tisular, incluida la integridad ósea. **Objetivos:** Evaluar cómo la Indometacina afecta a los precursores circulantes de la HCL, como los monocitos, y el eje TAM en la HCL ósea. Además, analizar los efectos de la Indometacina en la diferenciación de monocitos a células dendríticas (mo-CD), células tipo Langerhans (mo-CL) y osteoclastos (mo-OC). **Métodos:** Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica y plasma de pacientes con HCL ósea y donantes sanos. Los niveles plasmáticos de RANKL se evaluaron mediante ELISA. Se aislaron monocitos CD14+ para caracterizar la expresión génica mediante qPCR. La diferenciación de mo-CD, mo-CL y mo-OC se realizó a partir de monocitos CD14+ tratados o no con 100 µM de indometacina. Los receptores y la expresión génica se evaluaron mediante citometría de flujo y qPCR. Los osteoclastos se confirmaron mediante tinción TRAP y expresión de CD51+/CD61+. **Resultados:** Los pacientes con HCL ósea (N=26) expresaron niveles más altos de RANKL en comparación con los controles (N=21), y la Indometacina no modificó significativamente estos niveles. Se observó una reducción significativa en la frecuencia de monocitos clásicos CD14++CD16neg y un aumento de la población no clásica CD14negCD16++ en pacientes bajo tratamiento con indometacina. Los monocitos CD14+ aislados de pacientes tratados mostraron una tendencia a una menor expresión de AXL, TYRO3, RANK, OPG, CXCR4, RANKL y CCR2. La diferenciación de mo-CD y mo-CL confirmó que el Indometacina reduce la expresión de AXL, CCR1, RANK, OPG, RANKL y CCR2. Además, la diferenciación de mo-OC mostró una notable reducción tras el tratamiento con Indometacina (N=5), asociada con una disminución en la expresión de RANK, TYRO3, MERTK, PROS1 y GAS6. **Conclusiones:** La Indometacina mejora la respuesta clínica en la HCL ósea, probablemente actuando sobre los precursores de la HCL, como los monocitos circulantes y otras etapas de diferenciación, como las células dendríticas y los osteoclastos, lo que respalda su uso en el tratamiento de la enfermedad.

**111 - ESTUDIOS IN VITRO DE LOS EFECTOS DE DIFERENTES MODALIDADES DE RADIACIÓN ONCOLÓGICA SOBRE MONOCAPAS Y ONCOESFERAS DEL CÁNCER ANAPLÁSICO DE TIROIDES**

**Susana Nievas (1); Aldana Schey (3); Antonella Pastini (1)(3); Martín Krasnapolski (3); Estanislao Pavlik (1)(4); Paula Ramos (1); Paula Curotto (1); Mariana Casal (1)(3); Pablo Menéndez (3); Cristina Zarlenga (1); Alejandro Urtreger (2)(3); María Alejandra Dagrosa (1)(2).**

(1) Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Centros Atómicos Constituyentes y Ezeiza, Centro de Medicina Nuclear de Instituto de Oncología "Ángel Roffo", Buenos Aires, Argentina. (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Godoy Cruz 227 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (3) Instituto de Oncología "Ángel Roffo". Área Investigación, Área Diagnóstica (Laboratorio de Patología Molecular) y Dirección de Terapia Radiante. Universidad de Buenos Aires, Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (4) Facultad de Ciencias Exactas y de la Ingeniería, Universidad Favaloro (UF), Av. Entre Ríos 495, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Introducción:** El cáncer anaplásico de tiroides (ATC) y los cánceres de tiroides pobremente diferenciados, aunque representan menos del 10% de todas las neoplasias tiroideas, son altamente resistentes a las terapias convencionales. La radiación ionizante externa, incluidos los rayos X de alta energía y la terapia de captura de neutrones de boro (BNCT), a menudo se emplean como tratamiento complementario. Las células madre cancerosas (CSC) son una subpoblación conocida por su alto potencial tumorigénico y resistencia a la quimio y radioterapia, desempeñando un papel crucial en el mantenimiento del crecimiento del tumor tiroideo. La histona desmetilasa KDM1A está implicada en la progresión del cáncer, la pluripotencia de las células madre y la resistencia a múltiples fármacos. **Objetivo:** Este estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de varias radioterapias en las CSC analizando su capacidad para formar tiroesferas y la expresión de KDM1A factor clave en el mantenimiento de las CSC y la radioresistencia. **Materiales y métodos:** Las células humanas ATC proliferantes (8505-C) se dividieron en los siguientes grupos: 1) Control (sin tratar); 2) Rayos X; 3) NCT (irradiación con neutrones térmicos); y 4) BNCT (irradiado con neutrones térmicos y boro-10). Las células fueron irradiadas con dosis que oscilaron entre 1 y 5 Gy. Se realizaron los siguientes ensayos: ensayo clonogénico, formación de micronúcleos y expresión de los genes KDM1A, NANOG y Oct-4 (RT-qPCR). Para evaluar la capacidad de formar tiroesferas, las células se sembraron en placas con superficies de baja adhesión en medios de cultivo libres de suero suplementados con B27 y EGF. **Resultados:** El tratamiento con BNCT resultó en una disminución significativa en la supervivencia celular ( $p < 0,05$ ) y un aumento en la formación de micronúcleos por célula binucleada. Al sexto día post tratamientos, tanto el número de tiroesferas mayores de 70 µm como su diámetro disminuyeron en los grupos tratados respecto del control. La expresión de los genes pluripotenciales demostró ser indicadora de la cantidad de CSC. La expresión de KDM1A mostró una disminución leve, no significativa en todos los grupos irradiados. **Conclusiones:** A pesar de la radioterapia, persiste una población de CSC, que puede estar asociada con la expresión de KDM1A.

**112 - IDENTIFICACIÓN DE SUBSITIOS ANATÓMICOS EN LA LENGUA MURINA LUEGO DE LA ABLACIÓN DEL FACTOR DE STEMNESS KLF4 Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE HIPERPLASIAS**

**DiGaudio A (1); Reposi G (1); Raimondi A.R. (1)(2).**

(1) Universidad de Buenos Aires, (UBA), Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE-UBA-CONICET). (2) Universidad

de Buenos Aires, Facultad de Odontología (FO-UBA).

El carcinoma de células escamosas de lengua (CCEL) es el más frecuentemente diagnosticado en la cavidad bucal, altamente agresivo y con las mayores tasas de metástasis oculta y regional. En estudios previos, demostramos que la ablación de Klf4 en el estrato basal del epitelio de la lengua provoca lesiones premalignas. Nuestro objetivo es estudiar los tipos celulares afectados por esta ablación en el epitelio lingual, su localización anatómica y comportamiento biológico en relación con su potencial oncogénico. Utilizamos ratones K14-CreER<sup>TAM</sup>/Rosa26-tdTomato (WT-TOM) o combinados con la línea Klf4-flox (KLF4-KO) en experimentos de células blanco y sus productos celulares. Inducimos la expresión de tdTomato (TOM) con tamoxifeno (TAM) y realizamos un análisis a lo largo del tiempo para estudiar la aparición y pérdida de células TOM+. Subsitios de la lengua: dorsal (D), ventral (V), borde (B). Se adquirieron imágenes y cuantificaron las células TOM+ mediante Image J. Analizamos cuantitativamente la densidad (por  $\mu\text{m}$ ) y fracción de células TOM+ a los 1, 2 y 8 después de la inducción en el grupo WT-TOM (N=5 c/u) y 2-4 meses en el grupo KLF-KO (N=3 c/u). En el grupo WT-TOM hallamos una mayor densidad y fracción de células TOM+ en la capa basal del epitelio V en todos los tiempos analizados, en comparación con su contraparte D (ANOVA  $p < 0.05$ ). Se observó una disminución gradual en el número de células TOM+ en el tiempo con excepción del borde de la lengua, donde marca TOM+ de la capa basal se mantuvo estable (1-2 a 8 meses). En las lenguas KLF4-KO, la dinámica de retención de la marca TOM+ en la región D fue similar a la de las lenguas WT-TOM, mientras que en el epitelio V la marca persistió significativamente entre 2 y 4 meses post-inducción. A los dos meses se identificaron áreas de hiperplasia epitelial TOM+ (valoradas con DAPI). Los resultados obtenidos hasta ahora revelan mayor retención de la marca TOM+ en el zona V, sin llegar a obtener diferencias estadísticamente significativas cuando se estudian en conjunto las regiones con y sin hiperplasia. El sistema WT-TOM nos permitió caracterizar el comportamiento de un pool de células que retienen la marca TOM diferencialmente según su localización anatómica. La cinética de marcación en lenguas KLF4-KO fue similar a la observada en animales WT-TOM. Respecto de las alteraciones hiperplásicas, preliminarmente parecen distinguirse dos tipos respecto de su cinética de evolución; las hiperplasias ventrales retendrían en mayor proporción la marca TOM+.

### 113 - ESTUDIO PROSPECTIVO DE VALIDACIÓN CLÍNICA DE LNCRNAS COMO BIOMARCADORES EN CÁNCER COLORRECTAL

**Marcela Astiz (1); Mariano Di Tommaso (2); Melissa Hidalgo (2); Natividad Perlo (2); Rocío Laurini (2); Leandro Michelena (2); Leandro Spalletti (2); Malena Solis (2); Federico Campomenosi (2); Carla Salmon (2); Eugenia Salas (1); Martín Rabassa (1); Eduardo Alach (2); Martín Abba (1); Ezequiel Lacunza (1).**

(1) CINIBA, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Buenos Aires, Argentina. (2) Servicio de Gastroenterología, Hospital Interzonal General de Agudos San Roque, Gonnet, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

La videocolonoscopia de detección es el método preventivo recomendado a partir de los 45 años para facilitar la detección y extirpación de pólipos, y prevenir el cáncer colorrectal (CCR). La compleja diversidad molecular de estas lesiones resalta la necesidad de una medicina de precisión. Los ARN largos no codificantes (LncRNA) juegan un papel crucial en la tumorigénesis colorrectal y pueden servir como biomarcadores y dianas terapéuticas. En análisis previos, identificamos firmas distintivas de LncRNAs para los subtipos moleculares del CCR (CMS1-4), mostrando alta precisión de clasificación (AUC > 0.8), significancia pronóstica ( $p < 0.05$ ) y valor predictivo ( $p < 0.01$ ). El objetivo de este estudio fue evaluar varios de estos LncRNAs representativos de cada subtipo en biopsias y muestras de sangre prequirúrgica, para estratificar a pacientes precancerosos o con CCR según los subtipos CMS, y determinar su potencial diagnóstico, pronóstico y clasificatorio. Evaluamos mediante RT-qPCR los niveles de expresión de los LncRNAs AFAP1AS1 (CMS1), EGFRAS1 (CMS2), COLCA1 (CMS3), HAND2AS1 (CMS4) y UCA1 (adenomas/CMS2) en 70 muestras pareadas de plasma y biopsias (35 controles y 35 tumores). Se observó variabilidad en la expresión de los LncRNAs analizados. Identificamos al menos dos subgrupos con niveles altos y bajos de expresión para cada gen ( $p < 0.01$ ), destacando la heterogeneidad tumoral. AFAP1-AS1 y UCA1 mostraron una expresión significativamente más alta en las muestras tumorales en comparación con los controles sanos ( $p < 0.05$ ). Por otro lado, HAND2-AS1 presentó una baja detectabilidad tanto en muestras de control como tumorales, y el 60% de los tumores con alta expresión de EGFR-AS1 respecto a su control normal adyacente estaban localizados en el colon izquierdo. Todos los LncRNAs evaluados fueron detectados con éxito en muestras de plasma tanto de individuos sanos como de pacientes con cáncer colorrectal, lo que indica su potencial como marcadores en biopsias líquidas. Actualmente en fase de validación, este estudio ofrece un enfoque cuantitativo para el cribado de LncRNAs en pólipos y tumores colorrectales mediante pruebas sanguíneas mínimamente invasivas o colonoscopia estándar, respaldado por la tecnología RT-qPCR accesible.

### 115 - ORGANIZACIÓN INTERNA EN UN SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR PARA UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN SOBRE CENTELLOGRAFÍA ÓSEA

**Montecinos M, Cusimano S, Yapura P, Sanabria P, Alderete G, Armesto A, Crozza L.**

Servicio de Medicina Nuclear. Instituto de Oncológico Ángel H. Roffo

Objetivo: optimizar la organización interna para la adquirir los datos. Material y métodos: como primer paso se creo una planilla para cada paciente que contemplo todos los datos que se requerían obtener. Con esta planilla se decidió crear una base de datos, que con los conocimientos que poseíamos dentro del servicio creamos una con ACCESS. Nos permitió crear formularios prácticos para que cualquier integrante del servicio pudiera ser un data entry. Creamos, además consultas sobre dichos datos, por ser una base de tipo relacional. La misma registra los datos personales de cada paciente cuando el personal administrativo llena la planilla de trabajo. Luego el paciente es atendido por un técnico de medicina nuclear que se encarga de la administración del radiofármaco utilizado (HMDP O MDP + Tc99m) e ingresa los datos correspondientes de la dosis administrada, la hora de inyección y de adquisición de imágenes. Una vez obtenida las imágenes correspondientes (barrido corporal total), si el médico nuclear requiere una imagen con SPECT-CT, la misma se adquiere. El especialista en medicina nuclear realiza el informe de cada estudio completando los datos diagnósticos en la planilla.

Como el objetivo clínico en la recopilación de datos, es el cálculo del SUV en la imagen degenerativa, dudosa o blástica, se trabaja sobre la imagen del SPECT CT midiendo en cada lesión de interés las cuentas máximas y volumétricas. Para el cálculo del SUV máximo y del SUV medio.

Se obtuvo un factor de calibración para transformar la concentración de las cuentas de las imágenes SPECT a concentración de actividad en megabecquerel (MBq). El mismo se obtuvo relleno de un cilindro de acrílico de 10 litros de volumen con una solución acuosa de  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  de actividad conocida. Y se adquirió una imagen SPECT CT del mismo utilizando el mismo protocolo que el de los pacientes. A partir del procesamiento de las mismas se obtuvieron las cuentas totales del fantoma, a partir del cociente entre la actividad decaída del mismo sobre las cuentas obtenidas para obtener el factor de calibración. Resultados: El aporte colectivo dentro del servicio permitió hasta la fecha incluir 776 pacientes, de los cuales 242 pacientes se les calculó SUV máximo y SUV medio. Conclusiones: Se desarrolló una metodología sencilla, dinámica y reproducible para el armado de una base de datos que permitirá realizar proyectos de investigación en el área de medicina nuclear.

### 118 - LA LINFOPOYETINA ESTROMAL TÍMICA MODULA LA PRODUCCIÓN DE VEGF Y LA EXPRESIÓN DE PD-L1 EN CÉLULAS INMUNES: POSIBLES IMPLICANCIAS EN GLIOBLASTOMA

Paula Saibene (1); Alejandra Infante (1); Micaela Rosato (1); Mónica Vermeulen (1); Silvia Berner (2); Carolina Jancic (1); Gabriela Salamone (1).

(1) Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (2) Clínica Santa Isabel, Servicio de Neurocirugía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tumor cerebral primario más prevalente y agresivo en adultos. La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citoquina secretada principalmente por células epiteliales activadas y desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmune y la regulación de respuestas inflamatorias en las barreras mucosas. Además, estudios recientes han resaltado su participación en enfermedades inflamatorias y cáncer. Resultados previos de nuestro grupo sugieren que la TSLP podría actuar como un factor de crecimiento tumoral en el GBM. El objetivo de este estudio es dilucidar la relevancia de la TSLP en la modulación del microambiente tumoral del GBM a través de poblaciones de células inmunes. Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) de donantes sanos (HD) y pacientes con GBM (GBMp) mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque. Posteriormente, los monocitos (Mo) fueron purificados utilizando un kit de purificación con columnas MACS. Ambos tipos celulares fueron cultivados durante 24 horas en presencia o ausencia de TSLP, ya sea solos o en co-cultivo con la línea celular U251. Se recolectaron sobrenadantes para evaluar la producción de VEGF mediante ELISA, mientras que las células fueron teñidas con anticuerpos anti-PD-L1 para evaluar su expresión mediante citometría de flujo. En primer lugar, observamos que los Mo tanto de HD como de GBMp expresan el receptor de TSLP (RTSLP). En los Mo de HD, la producción de VEGF aumentó significativamente tras el tratamiento con TSLP en comparación con el control ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, esta diferencia aún no se observó en Mo o PBMCs de GBMp, ni en PBMCs de HD. Con respecto a PD-L1, su expresión aumentó en PBMCs CD14+ tras el tratamiento con TSLP, lo que fue confirmado en Mo purificados ( $p < 0,05$ ). Esta tendencia también se observó en PBMCs de GBMp. Además, se evidenció un aumento en la expresión de PD-L1 en poblaciones de Mo CD16+ ( $p < 0,05$ ). Asimismo, los PBMCs CD14+ co-cultivados con la línea celular U251 mostraron un incremento en la expresión de PD-L1 ( $p < 0,05$ ). Nuestros hallazgos sugieren que la TSLP modula el microambiente inmune del GBM al potenciar la producción de VEGF y la expresión de PD-L1 en monocitos y PBMCs, lo que podría contribuir a la evasión inmune y la progresión tumoral.

### 119 - DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA TERAPIA CONTRA LINFOCITOS T TRANSFORMADOS UTILIZANDO VIRUS-LIKE PARTICLES

Pastorini M. (1)(2); Flores O. D. (1); Lozano M.E. (1); Alemán M. (2); Goñi S. E. (1).

(1) Laboratorio de Virus Emergentes, Instituto de Microbiología Básica y Aplicada, Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes. (2) Laboratorio de Inmunología Experimental, Instituto de Medicina Experimental, Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Los superantígenos son moléculas que pueden estimular a linfocitos B o T mediante interacciones no convencionales. El virus del tumor mamario murino (MMTV) es un retrovirus de tipo B cuyo genoma codifica para un superantígeno capaz de causar apoptosis de forma específica a linfocitos T que porten determinada cadena V $\beta$  en su receptor de linfocitos T (TCR). El objetivo de este trabajo fue el diseño, desarrollo y caracterización de un potencial tratamiento contra leucemias y linfomas T utilizando virus-like particles (VLPs) como plataforma de vehiculización. Para ello, se propusieron dos estrategias distintas: A) un sistema de producción en células eucariotas utilizando la proteína Z del virus Junín y B) otra alternativa considerando bacterias E. coli. Luego de la producción de las VLPs correspondientes se evaluó la eficiencia de vehiculización mediante Western Blotting o SDS-PAGE. Las VLPs derivadas de las estrategias exitosas fueron utilizadas para llevar a cabo ensayos funcionales in vitro utilizando linfocitos humanos con la finalidad de evaluar su capacidad de inducir apoptosis y proliferación. Se encontró que la estrategia A fue exitosa para la vehiculización, con capacidad para inducir un 80% de apoptosis celular pero sin causar proliferación celular a los 6 días de cultivo. Por otro lado la estrategia B debe continuar siendo optimizada y analizada porque no se ha logrado aún la vehiculización de los antígenos heterólogos utilizando dicho sistema. Además nos encontramos optimizando herramientas que nos permitan caracterizar la población de linfocitos T V $\beta$  reactivos que responden específicamente ante distintos estímulos mediante el uso de paneles de primers. La estrategia de vehiculización de superantígenos virales en VLPs podría aportar una alternativa complementaria a las terapias convencionales para reducir los efectos adversos.

### 120 - INHIBIDORES FARMACOLÓGICOS DE HSP90 EN CÁNCER DE MAMA

Belotti Mora (1); Santa Cruz Iara S. (2); Mazaira Gisela I. (3); Galigniana Mario D. (2)(4).

(1) IByME, Buenos Aires, Argentina. (2) IByME, Buenos Aires, Argentina. (3) IQUIBICEN/CONICET, Buenos Aires, Argentina. (4) Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA. Buenos Aires, Argentina.

Las chaperonas Hsp90 mantienen la forma activa de proteínas cliente específicas que ya tienen una estructura terciaria estable, como receptores de esteroides y diversas oncoproteínas. En células cancerosas, que enfrentan un alto estrés proteotóxico, los chaperones son esenciales para su supervivencia. Los inhibidores de Hsp90 son agentes quimioterapéuticos únicos que impactan significativamente

en todas las características del cáncer, posicionando a Hsp90 como un objetivo prometedor para la terapia oncológica. Sin embargo, los inhibidores de Hsp90 actualmente en ensayos clínicos y preclínicos han mostrado toxicidad renal y hepática. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos biológicos de compuestos sintéticos diseñados mediante modelado computacional sobre la actividad ATPasa intrínseca de Hsp90, crucial para su función. Se analizaron estos compuestos en ensayos in vitro para determinar su capacidad inhibitoria sobre la actividad ATPasa de Hsp90, así como en la viabilidad celular y migración en modelos de cáncer de mama. Además, se evaluó su capacidad para inhibir la translocación nuclear del receptor de glucocorticoides (GR). Geldanamicina (GA), un inhibidor conocido de Hsp90, fue utilizado como control positivo. Los compuestos derivados de pirazolina (C3, C6 y 4F) confirmaron las predicciones in silico al inhibir eficazmente la actividad ATPasa de Hsp90. Como era esperado, el tratamiento con GA inhibió la importación nuclear del receptor de glucocorticoides en células normales y redujo la viabilidad y migración en las líneas celulares MDA-MB-231 y MCF7. Por otro lado, los compuestos sintéticos redujeron la viabilidad y migración celular, pero no afectaron la importación nuclear de GR en células normales. Por último, estos compuestos afectaron la estabilidad del citoesqueleto, promoviendo un fenotipo celular más adherente. En conclusión, la falta de efecto sobre la inhibición de receptores de glucocorticoides sugiere que estos compuestos podrían actuar minimizando posibles efectos secundarios, y aun así inhibir a HSP90 afectando la viabilidad celular. Este estudio aporta nuevos conocimientos que podrían contribuir al desarrollo de terapias más efectivas y menos tóxicas contra el cáncer.

### 121 - DESARROLLO DE UN MODELO DE RIESGO Y PREDICCIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON GLIOBLASTOMA

**Melanie Pérez Küper (1,2); Nazareno Gonzalez (1); Matias Garcia Fallit (1,3); Alejandro J. Nicola Candia (1); Jorge A. Peña Agudelo (1); Maicol Suarez Velandia (1); Yamila Zampini (1); Ana Clara Romero (1); Marianela Candolfi (1).**

(1) Instituto de Investigaciones Biomédicas (INBIOMED, CONICET-UBA), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (2) Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. (3) Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

**Introducción y antecedentes:** El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral primario más agresivo en adultos, caracterizado por su invasividad y resistencia a la quimioterapia estándar (temozolomida, TMZ). Se ha demostrado que el microambiente inmunológico tumoral (TME) influye en su progresión y respuesta terapéutica. Aunque los inhibidores de puntos de control inmunológico (ICIs) han sido eficaces en otros cánceres, su éxito en GBM es limitado, destacando la necesidad de identificar biomarcadores para predecir la respuesta a ICIs y otras terapias. **Objetivo:** Desarrollar un modelo predictivo para optimizar la selección de tratamientos en pacientes con GBM resistentes a TMZ y con alta expresión de PD-1/PD-L1. **Materiales y métodos:** Se analizaron biopsias de The Cancer Genome Atlas (TCGA) para identificar genes expresados diferencialmente (GED) asociados a resistencia a TMZ y expresión de PD-1/PD-L1. Entre 33 GED sobreexpresados, cinco (COL6A3, CD163, ABCC3, COL3A1, THBS1) se correlacionaron con la sobrevida. A partir de estos GED, se generó un modelo de puntuación de riesgo para clasificar pacientes de riesgo bajo, medio y alto. Se evaluaron niveles de infiltración inmune, mediadores inmunosupresores y marcadores de transición epitelial-mesenquimal (EMT) mediante análisis de correlación y enriquecimiento de genes (GSEA). Se analizaron valores predictivos de IC50 de 272 fármacos de CancerRxTissue para predecir la eficacia de TMZ y fármacos alternativos según la puntuación de riesgo. Además, se desarrolló un modelo de machine learning para predecir la respuesta clínica a inhibidores de PD-1. Para validar estas predicciones, se evaluó la respuesta al tratamiento con los fármacos seleccionados en células U-251 resistentes a TMZ. **Resultados:** El modelo demostró un fuerte poder predictivo, indicando peor sobrevida y mayor infiltración inmune en pacientes de alto riesgo. El GSEA reveló activación de vías relacionadas a EMT y respuesta inmune en este grupo. Las predicciones de sensibilidad a fármacos, validadas in vitro, indicaron que los pacientes de alto riesgo podrían responder pobremente a ICIs, pero ser sensibles a etopósido y paclitaxel. **Conclusiones:** Nuestro modelo de puntuación de riesgo basado en GEDs predice la sobrevida y se correlaciona con características inmunes y respuesta al tratamiento en pacientes con GBM. Su capacidad para estratificar pacientes por riesgo resalta su potencial para guiar decisiones terapéuticas, particularmente en inmunoterapia y quimioterapia.

### 122 - ESTUDIOS PRELIMINARES DEL ROL DE S100A9 EN LÍNEAS DE CÁNCER GENITOURINARIAS

**Carolina Iglesias (1); Denise Belgorosky (2); Noelia Paola Cardozo (1); Ana María Eiján (2); Yanina Langle (1).**

(1) Departamento de Bioterio y Cáncer Experimental, Área de Investigación, Instituto de Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, UBA. (2) Departamento de Inmunobiología, Área de Investigación, Instituto de Ángel H. Roffo, Facultad de Medicina, UBA.

**Introducción:** S100A9 es una calgranulina perteneciente a la familia de proteínas de unión a calcio S100. En condiciones fisiológicas se expresa en células de origen mielóide. Sin embargo, su sobre-expresión en células tumorales ha sido asociada a distintos tipos de cáncer. S100A9 puede ser secretada y actuar a través de los receptores de membrana TLR4 y RAGE, induciendo en la célula tumoral su proliferación, migración y la propia expresión de S100A9 como parte de un circuito de retroalimentación positiva. **Objetivos:** En este trabajo nos proponemos analizar la expresión de S100A9 en líneas celulares de cáncer de próstata (CaP) y de vejiga (CaV), así como evaluar el efecto de la inhibición de dicha proteína con la droga Tasquinimod sobre la viabilidad y migración celular. **Materiales y métodos:** Se utilizaron las líneas celulares: PC3 (CaP humano), TRAMP-C1 (CaP murina), MB49 y MB49-I (CaV murinas). La expresión y localización de S100A9 se determinó por inmunofluorescencia. La viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo MTS a las 72 horas de tratamiento, y la migración celular se analizó mediante el ensayo de cierre de heridas a las 24 horas de tratamiento con Tasquinimod, inhibidor farmacológico de S100A9. **Resultados:** Se observó que todas las líneas celulares expresaron S100A9, siendo principalmente nuclear en las líneas PC3, MB49 y MB49-I, con una marcación citoplasmática menos intensa. En contraste, la línea TRAMP-C1 presentó una predominante localización citoplasmática. Además, se evidenció una disminución significativa en la viabilidad celular luego del tratamiento con el inhibidor de S100A9, Tasquinimod, a partir de una concentración de 50µM en las líneas MB49 y MB49-I ( $p \leq 0.05$ ), y a partir de 100µM en las líneas PC3 y TRAMP-C1 ( $p \leq 0.01$ ). La concentración inhibitoria 50 (IC50) de Tasquinimod en la línea PC3 fue determinada en 266µM. Además, se observó que 100µM de Tasquinimod inhibió significativamente la migración celular en la línea PC3 ( $p \leq 0.001$ ). **Conclusión:** Se observó expresión de S100A9 en líneas de cáncer genitourinarias. Su inhibición mediante el uso

de Tasquinimod disminuyó tanto la viabilidad como la migración celular, sugiriendo a S100A9 como un posible blanco terapéutico relevante en el tratamiento de estas patologías. Estos hallazgos justifican la necesidad de seguir realizando estudios que permitan profundizar su rol y potencial terapéutico.

### 123 - ROL DE PDX1 EN EL ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO DUCTAL

**María Jimena Mosna, Marcelo G. Stinson, Abel L. Carcagno.**

Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN- CONICET-UBA), Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El adenocarcinoma pancreático ductal (PDAC) es el tipo de tumor exocrino pancreático más frecuente con una tasa de supervivencia de 9% a 5 años. PDX1 es un factor de transcripción esencial en el desarrollo embrionario del páncreas, la diferenciación de progenitores pancreáticos hacia el linaje endocrino, y el mantenimiento de las células beta maduras. Análisis de RNA-seq realizados en pacientes con PDAC muestran que la expresión de PDX1 es significativamente menor en los tumores comparada con el tejido normal adyacente. A su vez, las curvas de Kaplan-Meier indican una mayor supervivencia en pacientes que presentan altos niveles de expresión de dicho factor. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de PDX1 en el fenotipo del PDAC. Para inducir la expresión de PDX1, la línea celular PANC-1 fue tratada con BRD7552 (inductor de PDX1) durante 9 días, confirmándose la sobreexpresión de PDX1 por Western Blot. Ensayos de MTT y exclusión de Trypan Blue no mostraron efectos citotóxicos en las células tratadas. En los ensayos de migración por herida y transwell, se observó una disminución significativa en la capacidad migratoria de las células tratadas en comparación al control. Se observó una disminución significativa en la proliferación celular de las células tratadas respecto al control por el ensayo de confluencia a los 7 y 9 días de tratamiento. Sin embargo, los análisis de expresión de Ki67 y PH3 por inmunofluorescencia no mostraron diferencias significativas en la proporción de células positivas. El análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo en células PANC-1 teñidas con ioduro de propidio reveló una disminución significativa en la proporción de células en la fase G1 y S en las células tratadas. Para evaluar el efecto de BRD7552 in ovo, esferoides formados a partir de células PANC-1 fueron implantados en la membrana corioalantoidea del embrión de pollo (CAM) observándose una disminución significativa de la tasa de crecimiento tumoral en las células tratadas respecto al control. En conclusión, la sobreexpresión de PDX1, inducida por BRD7552, inhibe la capacidad migratoria, reduce la tasa de proliferación, afecta al ciclo celular in vitro y disminuye el crecimiento tumoral in ovo de las células PANC-1.

### 124 - LA PILOCARPINA COMO POTENCIAL RADIOPROTECTOR PARA BNCT: ESTUDIOS PRELIMINARES EN UN MODELO DE CÁNCER BUCAL EN HÁMSTER

**Patricia Worzel (1); Ignacio Czornenki (1); Paola Baptista Goncalves (1); Debora Frydryk Benitez (1)(2)(3); Silvia Thorp (4); Paula Curotto (5); Paula Ramos (5); Emiliano C.C. Pozzi (5); Verónica A. Trivillin (1)(6); Marcela A. Garabalino (1); Martín Viale (7); Mónica A. Palmieri (3); Andrea Monti Hughes (1)(6).**

(1) Div. Patología de la Radiación, Depto. Radiobiología, Gerencia Química Nuclear y Ciencias de la Salud, Gerencia de Área Aplicaciones Nucleares a la Salud, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Av. Gral. Paz 1499, Buenos Aires. (2) Departamento de Química Biológica, FCEN, IQUIBICEN, CONICET-UBA, Intendente Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, C1428EGA, CABA. (3) Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental (DBBE), FCEN, UBA, CABA. (4) Sub-gerencia Instrumentación y Control, Gerencia de Área Energía Nuclear (GAEN), CAE, CNEA, Camino Real Presbítero González y Aragón 15, B1802AYA Ezeiza, Bs.As. (5) Departamento de Reactores de Investigación y Producción, (GAPRYAR), CAE, CNEA. (6) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), 7 Instituto de Nanociencia y Nanotecnología, Gerencia de Área de Investigación y Aplicaciones no Nucleares, CONICET- CNEA.

La Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) es una radioterapia que combina la administración de compuestos borados que se acumulan preferencialmente en tumor, seguido por una irradiación con neutrones. Uno de los efectos radiotóxicos de BNCT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello es la mucositis. Dado que la saliva es un mucoprotector natural, se encuentra reportado que un aumento en la producción de saliva mitigaría la mucositis. Nuestro grupo tiene experiencia en el modelo de cáncer bucal en el hámster, donde estudiamos el efecto terapéutico de BNCT y su toxicidad en mucosa. También describimos la salivación en hámsters normales, la producción de saliva durante la cancerización química y la salivación en animales con tumor. En este estudio el objetivo es probar, en hámsters con tumor, si la administración de la pilocarpina aumenta la salivación y si pudiera ser un tratamiento radioprotector combinado con BNCT. Para ello, la bolsa de la mejilla derecha de los hámsters fue topicada con 7,12-dimetilbenzantraceno (0,5%) 2 veces por semana durante 12 semanas. Los grupos experimentales consistieron en: (GRUPO 1, 4 animales) Hámsters con tumor tratados con pilocarpina: administrada por boca, 5 veces por semana (cada 24h) durante 28 días; (GRUPO 2, 5 animales): Hámsters con tumor, tratados con BNCT mediado por BPA (borofenilalanina), el compuesto más utilizado mundialmente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con BNCT. La producción de saliva se midió durante 10 min con conos absorbentes endodónticos colocados dentro de la boca del hámster. Se tomaron muestras de saliva una vez por semana durante 28 días. BNCT no redujo la producción de saliva post 28 días (pre BNCT:  $9,1 \pm 1,7$  mg vs  $9,0 \pm 0,8$  mg), pero si se observó una disminución a los 7 días post BNCT ( $6,4 \pm 2,6$  mg). La pilocarpina aumentó la producción salival, siendo  $14,9 \pm 2,9$  mg a los 28 días post inicio del experimento (T0). Este número resulta significativamente mayor vs T0 ( $9,1 \pm 1,7$  mg,  $p < 0.0098$ ) y comparando vs los animales tratados con BNCT, 28 días post ( $9,7 \pm 0,5$  mg,  $p < 0.0100$ ). El tratamiento con pilocarpina aumenta la producción salival, lo que podría reducir la radiotoxicidad inducida por BNCT. Nuevos protocolos se ensayarán para aumentar este efecto y se combinará el tratamiento elegido con BPA/BNCT. Dado que cambios en la saliva pueden alterar la microbiota bucal, estudios a futuro se centrarán en describir los cambios en ésta y su implicancia en la respuesta a BNCT.

### 125 - ESTUDIO PRELIMINAR DE LA MICROBIOTA ASOCIADA A TUMOR Y GENES RELACIONADOS CON LA AGRESIVIDAD TUMORAL EN EL MODELO DE CÁNCER BUCAL INVASIVO EN HÁMSTER

**Paola Baptista Goncalves (1); Sergio Nemirovsky (2)(3); Carla B. Rodriguez (1); Mónica A. Palmieri (4); Miguel A. Pérez (5); María L. Paparella (6); Patricia Worzel (1); Ignacio Czornenki (1); Verónica A. Trivillin (1)(2); Debora Frydryk Benitez (1)(3)(4); Marcela A. Garabalino (1);**

**Magdalena Pezzoni (1)(2); Andrea Monti Hughes (1)(2).**

(1) Depto. Radiobiología, Gerencia Química Nuclear y Ciencias de la Salud, Gerencia de Área Aplicaciones Nucleares a la Salud, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Av. Gral. Paz 1499, Buenos Aires. (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). (3) Departamento de Química Biológica, FCEN, IQUIBICEN, CONICET-UBA, CABA. (4) Departamento de Biodiversidad y Biología Experimental (DBBE), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (FCEN), Universidad de Buenos Aires (UBA), Intendente Güiraldes 2160, Ciudad Universitaria, C1428EGA, CABA, 5Facultad de Odontología, UBA, Marcelo Torcuato de Alvear 2142, CABA, 6Consultorio Patología Bucal, Riobamba 651, CABA.

El cáncer bucal es el tipo más frecuente de los tumores de cabeza y cuello. Nuestro grupo tiene amplia experiencia en el modelo químicamente inducido de cáncer bucal en el hámster. Estos son principalmente exofíticos, no invasivos, una importante diferencia con los carcinomas humanos. Estudios previos demostraron que una incisión en estos tumores es capaz de promover la invasión de células epiteliales en el tejido conectivo subyacente. En nuestro laboratorio estandarizamos la técnica y caracterizamos histológicamente los tumores, llamándolo modelo de cáncer bucal invasivo. Reportamos preliminarmente que genes relacionados con la agresividad tumoral como GLUT1 (transportador de glucosa) aumentan su expresión en el tumor post-incisión. Otro factor considerado fue la microbiota asociada a tumor. Se ha descrito la importancia de ésta en la progresión tumoral y su influencia en la respuesta del tumor y toxicidad a los tratamientos oncológicos. El objetivo del presente trabajo es continuar con el estudio de la expresión de GLUT1 y ampliar a otros genes relacionados con la agresividad tumoral como las Galectinas (GAL) 1 y 3 luego del re-crecimiento tumoral. A su vez, en este modelo invasivo de cáncer bucal, estudiaremos los cambios en la microbiota tumoral a los 14 días post incisión. Para ello, se cancerizaron químicamente la bolsa de la mejilla del hámster con 7,12- dimetilbenzantraceno (0,5%), dos veces por semana, durante 12 semanas. Una vez que los tumores exofíticos alcanzaron los 400mm<sup>3</sup>, realizamos una incisión perpendicularmente a la bolsa, a una profundidad suficiente para alcanzar el tejido conectivo subyacente (T0), y se siguieron por 14 días (T14). A T0 (incisión) y T14, se tomó una muestra del tumor y de la microbiota tumoral para compararlos entre sí. La expresión de los genes de interés fue analizada por qPCR y las comunidades bacterianas se caracterizaron mediante la secuenciación de las regiones hipervariables V3-V4 del gen 16S rRNA. La expresión de GLUT1, GAL 1 y 3 a los 14 días post re-crecimiento están en evaluación. En cuanto a la microbiota, la diversidad de las poblaciones aumentaría a los 14 días post incisión. Queda por investigar las proporciones de los grupos taxonómicos más relevantes y, en particular, el grupo Fusobacteria (pro-tumoral). Estos estudios permitirán, utilizando este modelo invasivo de cáncer bucal, diseñar, personalizar y optimizar los tratamientos oncológicos para esta patología.

**130 - EXPRESIÓN Y PURIFICACIÓN DE BITES (BISPECIFIC T CELL-ENGAGERS) CONTRA ROR1 Y ROR2 Y SU UTILIZACIÓN PARA PROMOVER LA CITOTOXICIDAD DE CÉLULAS DE MELANOMA**

**Camilo Alvarez (1); Belen Cabral (1); Chiara Cassarino (2); Mercedes Borge (2); Pablo Lopez Bergami (1).**

(1) Universidad Maimónides. (2) Instituto de Medicina Experimental.

Las terapias contra melanoma han avanzado notablemente durante la última década, pero siguen siendo deficientes debido a la existencia de resistencia innata o adquirida contra los fármacos en uso. Nuestro laboratorio ha establecido que el ligando Wnt5a y sus receptores ROR1 y ROR2 poseen un crítico rol en la progresión de melanoma y son potenciales nuevos blancos terapéuticos. Sin embargo, aún no se han logrado avances en la aplicación a nivel terapéutico de estos hallazgos. El objetivo de este trabajo es evaluar una nueva terapia contra melanoma basada en BiTEs contra ROR1 y ROR2. Los BiTE (Bispecific T cell-engagers) son anticuerpos sintéticos bi-específicos diseñados para redirigir los linfocitos T a blancos tumorales predefinidos. Gracias a su unión a antígenos tumorales como los receptores ROR y al receptor T CD3, los BiTE hacen de puente y ponen en contacto a linfocitos T con células tumorales, creando verdaderas sinapsis inmunes que resultan en la activación del linfocito T y la lisis de la célula tumoral. Dado que ROR1 y ROR2 son antígenos oncofetales, constituyen excelentes candidatos para dirigir los BiTE contra las células de melanoma. Los plásmidos que codifican los BiTE contra ROR1 y ROR2 fueron generados por nuestro colaborador Christof Rader (Scripps Research). Estos plásmidos fueron transfectados en células HEK293T y mediante selección con higromicina se seleccionaron líneas celulares estables. Empleando medios de cultivo de estas líneas estables se determinó la correcta expresión de ambos BiTE mediante SDS-PAGE y Western blot. Para capturar los BiTEs presentes en el medio de cultivo se utilizó una matriz de agarosa acoplada a proteína G. El paso siguiente fue purificar los BiTE a partir de 150 ml de medio de cultivo empleando una columna de afinidad. El rendimiento de la purificación fue de aproximadamente 60 µg. Para evaluar en forma preliminar la funcionalidad de los BiTE se realizó un ensayo de citotoxicidad en el cual se combinó el BiTE contra ROR2 purificado, células Lu1205-ROR2 y células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC). En estos ensayos se determinó que el BiTE contra ROR2 aumento significativamente (p<0.0001) la citotoxicidad de células de melanoma producida por los PBMC en un 30%. Estos resultados permiten concluir que los BiTE son una promisorio herramienta terapéutica contra melanoma y que estudios más profundos son necesarios para determinar las condiciones óptimas para maximizar su efecto citotóxico.

**132 - INHIBIDORES FARMACOLÓGICOS DE HSP90 EN CÁNCER DE MAMA**

Mora Belotti (1), Iara Sofía Santa Cruz (2), Gisela Ileana Mazaira (3), Mario Daniel Galigniana (4).

(1) IByME. (2) IByME - CONICET. (3) IQUIBICEN. (4) IByME - CONICET; Departamento de Química Biológica, FCEN, UBA.

Falta Resumen.

**133 - EL ANTIHISTAMÍNICO H1 LORATADINA COMO REGULADOR DE LA RADIOSENSIBILIDAD DE CÉLULAS TUMORALES MAMARIAS**

**Revelo Argoti Joselyn (1); Godoy Rocio (1); Izzastzoff Garaicochea Nicolas (1); Orazi Micaela (1); Galarza Tamara (1); Bergoc Rosa (2); Mohamad Nora (1); Martin Gabriela (1)(3).**

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Laboratorio de Radioisótopos. (2) Instituto de Inmunooncología. (3) CONICET.

En el tratamiento del cáncer de mama la radioterapia se emplea como adyuvante después de la cirugía con el fin de destruir las células tumorales residuales. La evidencia clínica muestra que un alto porcentaje de recurrencias locales que ocurren dentro del campo irradiado son agresivas y metastásicas. Investigaciones recientes sugieren que los antihistamínicos H1 (ARH1) pueden mejorar las tasas de supervivencia en pacientes con cáncer de mama y son eficaces en el tratamiento de tumores experimentales. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto del ARH1 loratadina, usado en clínica en Argentina, sobre la respuesta de células tumorales mamarias a una dosis de 2 Gy de radiación ionizante. Determinamos el efecto de la loratadina sobre la capacidad clonogénica y la viabilidad en las líneas celulares MDA-MB-231 (basal-like) y MCF-7 (luminal A). Los resultados mostraron una disminución de la clonogenicidad con una CI50 de  $4.3 \pm 0.5$   $\mu$ M y  $8 \pm 2$   $\mu$ M respectivamente, con una inhibición del 100% a concentraciones  $\geq 20$   $\mu$ M. La viabilidad, determinada por el método del MTT, también se redujo con una CI50 de  $30 \pm 6$   $\mu$ M y  $29 \pm 4$   $\mu$ M respectivamente. La irradiación con 2 Gy de rayos gamma disminuyó a la mitad la clonogenicidad ( $p < 0.05$ ) en ambas líneas celulares. La irradiación combinada con el tratamiento con loratadina (concentración=CI50) redujo la formación de colonias en comparación con cada tratamiento individual ( $p < 0.05$ ) en ambas líneas celulares. Se trasplantaron ratones desnudos hembra con tumores MDA-MB-231 irradiados con 2 Gy o no y recibieron o no loratadina 2,5 mg/kg/día (L) por vía oral durante 30 días (2Gy-C-2GyL-L). La tasa de crecimiento tumoral fue similar en C y 2Gy, menor en L y la más baja en 2GyL ( $p < 0.05$ ). Los tumores controles fueron adenocarcinomas poco diferenciados, L redujo dicho grado de indiferenciación con formación de glándulas atípicas. La irradiación aumentó el grado de indiferenciación, pero 2GyL la redujo con respecto a 2Gy. Los tumores L y 2GyL mostraron un porcentaje similar de áreas necróticas que los C y 2Gy respectivamente, aunque eran más pequeños. Los tumores 2Gy tuvieron los niveles más altos de vascularización. Todos los ratones C mostraron una marcada esplenomegalia, que se no se observó en ninguno de los tratamientos. Estos resultados permiten considerar a la loratadina en futuras investigaciones como adyuvante para mejorar la respuesta a la radioterapia en el cáncer de mama.

### 136 - POTENCIACIÓN DE LOS EFECTOS ANTIMIGRATORIO Y PROAPOPTÓTICO DE LA COMBINACIÓN DE 2'NITROFLAVONA Y GEFITINIB EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA

**Berin B, Cebrón J, Sotelo A, Dominici F, Blank V, Marder M, Troncoso M, Miquet J.**

Universidad de Buenos Aires, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Buenos Aires, Argentina.

El Gefitinib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) recientemente propuesto para el tratamiento del cáncer de mama. La 2'nitroflavona (2'NF) es una flavona sintética que demostró alterar la señalización del EGFR y tener efectos antitumorales y antiproliferativos. Puesto que el EGFR se encuentra asociado con la carcinogénesis y está implicado en el mecanismo de acción de algunos flavonoides, se propone una terapia combinada entre 2'NF y gefitinib en células de cáncer de mama humanas. La finalidad del trabajo fue estudiar los efectos sobre la migración y apoptosis celular de este tratamiento combinado. Se trataron células de cáncer de mama MDA-MB-231 (triple negativo) y MCF-7 (luminal A) con 2'NF, gefitinib o la combinación de ambos. Mediante tinción con naranja de acridina/bromuro de etidio y microscopía de fluorescencia, se evaluó apoptosis en ambas líneas celulares. La migración celular se estudió en células MDA-MB-231 mediante el ensayo de la herida. Previamente, se probaron distintas concentraciones de suero fetal bovino (0, 0.5, 1, 1.5, 2.5, 5 y 10 %) a diferentes tiempos (5, 8, 16, 20 y 24 h) para seleccionar las condiciones adecuadas para evaluar el efecto de los tratamientos sobre la migración. Los resultados fueron analizados mediante ANOVA de dos vías y de una vía respectivamente. La inducción de apoptosis de las combinaciones equimolares de gefitinib y 2'NF (5 y 10  $\mu$ M), en ambas concentraciones y líneas celulares, fueron significativamente mayores que el efecto de cada fármaco solo ( $n=7$ ,  $p < 0.05$ ). Para el ensayo de la herida, se estudió el efecto de los tratamientos a distintos tiempos (16, 20 y 24 h) con suero al 1 % (v/v) y se utilizaron las drogas en bajas concentraciones (1 y 2  $\mu$ M) que demostraron, mediante el ensayo de hexosaminidasa, no afectar la viabilidad celular de manera significativa. Los tratamientos disminuyeron el cierre de la herida de forma dosis-dependiente comparado con el vehículo, y se observó un efecto mayor para la combinación en ambas concentraciones ( $n=7$ ,  $p < 0.05$ ). En conclusión, la combinación de 2'NF con gefitinib demostró potenciar los efectos proapoptótico y antimigratorio sobre las células de cáncer de mama, además de su acción antiproliferativa previamente descrita, apoyando su potencial uso como nueva terapia para esta enfermedad.

### 137 - EXPRESIÓN DE KI-67 Y P53 EN CARCINOMAS BUCALES CON PRESENCIA DE CANDIDA ALBICANS

**Mayocchi Karina (1); Canzoneri Romina (2); Cozzi Susana (2); Blasetti Nahuel (1); Tranchida María Cecilia (3); Mayocchi Rubén (1); Serafino Belén (1); Ferreri Natalia (3).**

(1) CRIT (Comité Regional de Investigación de Tumores) FOLP UNLP. (2) HIGA "Dr. Rodolfo Rossi", La Plata. (3) Instituto de Botánica Carlos Spegazzini (IPS), La Plata.

La evidencia clínica y científica destacan la presencia de *Cándida* spp tanto en lesiones neoplásicas odontogénicas como en carcinomas. Es necesario describir los cambios tisulares que se producen en la mucosa bucal afectada por diferentes géneros de *Cándida*, con especial énfasis en la expresión de biomarcadores como Ki67 y p53 en las células que conforman estos tejidos en relación a la candidiasis. Objetivo: Correlacionar la expresión de las proteínas Ki-67 y p53 con la presencia de hiperplasia y/o displasia epitelial en pacientes con tumores bucales con presencia de *Cándida albicans*. Material y método. Se realizó una investigación de tipo descriptiva correlacional, no experimental, transeccional, recolectando los datos para determinar el comportamiento de las variables, específicamente la expresión de las proteínas Ki-67 y p53 conjuntamente con la presencia de hiperplasia y displasia epitelial de la mucosa bucal afectada por *Cándida albicans*. Se seleccionaron 10 pacientes con patologías neoplásicas y presencia de *C. albicans* (un ameloblastoma folicular y 9 carcinomas a células escamosas), del Comité Regional de Investigación Tumoral (CRIT) FOLP, Hospital Odontológico Universitario, UNLP. Se procede según protocolo de Comité de Bioética a realizar biopsia incisión, cultivo de explantes tumorales, citología por desgarro e hisopado de la lesión tumoral para micología y cortes seriados. Los cortes se colorearon con H&E. Se recolectó muestra en medio APG para cultivo e identificación del material fúngico, en el Instituto Spegazzini. Las pruebas fenotípicas se realizaron mediante técnica MALDI-TOF de Secuenciación del ADN ribosomal en el Departamento de Micología – INEI – ANLIS "Dr. Malbrán". El estudio

inmunohistoquímico para Ki-67 y p53 se realizó mediante marcación indirecta y revelado por DAB-peroxidasa en el Servicio de Anatomía Patológica del HIGA Rossi de La Plata. Resultados: Se observaron colonias en la superficie explantos blanquecinas de aspecto cremoso y aterciopelado en el ameloblastoma, y en 6 CCEO. En el extendido directo se observaron hifas y pseudohifas con gran cantidad de levaduras de aspecto dimórfico. En el cultivo mediante APG puede observarse formación de colonias blanco-cremosas de aspecto redondeado que se mantienen hasta varios repiques, se conservan en el cepario del Instituto Spegazzini. Diagnóstico de certeza: *Candida albicans*. En el ameloblastoma se identificó además *Cystobasidium slooffiae* y en un caso de CCEO *C. guilliermondii*. En las infecciones superficiales, *C. albicans* se limitó a las capas superficiales del epitelio; se observó infiltración del epitelio con neutrófilos y microabscesos. Las formas predominantes fueron pseudohifas. Se ha observado células atípicas y aumento de la multiplicación celular. Se observó inmunotinción nuclear de Ki-67 en las células proliferativas del ameloblastoma y también en la displasia epitelial de los carcinomas. Conclusión. Se evidenció inmunorreactividad de Ki-67 en todos los casos de candidiasis, en el 25% la inmunorreactividad fue moderada (25/50) observándose marcación en mayor proporción en los estratos basal y suprabasal del epitelio bucal, demostrando el estado de actividad proliferativa de las células y coincidiendo con la característica histológica de hiperplasia y displasia epitelial. La ausencia de inmunotinción de p53 en las muestras con candidiasis indica que la expresión de esta proteína no se encuentra alterada en estas células. Se destaca la importancia de complementar las investigaciones correlacionando los resultados histológicos con los datos clínicos, así como el tiempo de evolución de la enfermedad, para determinar la influencia de la cronicidad con los cambios observados a la presencia de *C. albicans* como factor biológico predisponente de neoplasias epiteliales malignas de cavidad bucal.

### 139 - VESÍCULAS EXTRACELULARES PEQUEÑAS LIBERADAS POR LAS CÉLULAS DE CÁNCER DE PÁNCREAS SOMETIDAS A LA DEPRIVACIÓN DE NUTRIENTES INDUCEN AUTOFAGIA MEDIADA POR FOXO3a

**Valentín Yzetta, Maximiliano Díaz, Laura Sobrado, Daniel Grasso, María Noé García**

Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El adenocarcinoma ductal pancreático, con su agresividad, la falta de un diagnóstico precoz y de una terapéutica realmente efectiva lo convierte en uno de los mayores desafíos de la medicina actual. La autofagia juega un papel fundamental en la supervivencia de las células tumorales pancreáticas sometidas a un ambiente tumoral pobre en oxígeno y nutrientes. Las vesículas extracelulares (EVs) son pequeñas partículas vesiculadas liberadas por todas las células, con capacidad de generar una respuesta efectora a distancia a través de la transferencia de su carga. Nosotros demostramos cómo las células tumorales pancreáticas Panc1 responden al ayuno con un aumento específico de small EVs (sEVs) ricas en las tetraspaninas CD63 y CD81. Con este trabajo evaluamos las potenciales propiedades efectoras de las EVs liberadas de células tumorales pancreáticas en el contexto de ayuno en cuanto a la inducción de la autofagia. Interesantemente, encontramos que las EVs provenientes de cultivos ayunados, y no de aquellos con medio completo, son capaces de inducir autofagia incluso en cultivos sin carencia nutricional. Determinamos que de toda la población de EVs liberadas en condiciones de ayuno, solo las correspondientes a la fracción pequeña o sEVs tiene la capacidad de inducir autofagia. Aún más, por depleción con inmunocaptura determinamos que son las sEVs doble positivas para CD63 y CD81 las que poseen la capacidad de inducir autofagia. Esta propiedad también resulta ser cierta en otras líneas celulares de cáncer de páncreas como las MiaPaca2 y CaPan-2 e incluso en la línea no tumoral pancreática hTERT-HPNE. Finalmente, por inmunofluorescencia y western blot, comprobamos que la autofagia inducida por las sEVs de células Panc1 ayunadas se hace en el contexto del incremento y traslocación nuclear del factor de transcripción FOXO3a. En definitiva, los resultados indican que las sEVs doble positivas para CD63 y CD81 de células tumorales pancreáticas en ayuno poseen la capacidad de inducir autofagia a través de la vía de FOXO3a.

### 140 - LIBERACIÓN DE VESÍCULAS EXTRACELULARES PEQUEÑAS DE CÉLULAS TUMORALES PANCREÁTICAS SOMETIDAS A DEPRIVACIÓN DE NUTRIENTES

**Laura Sobrado, Maximiliano Díaz, Valentín Yzetta, Daniel Grasso, María Noé García.**

Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU), CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

El cáncer de páncreas es en la actualidad una de las patologías de más difícil tratamiento con una expectativa de vida a 5 años menor al 10%. Debido a su alta desmoplasia y pobre vascularización, las células tumorales pancreáticas suelen estar sometidas a un ambiente pobre de oxígeno y nutriente. En este contexto, la autofagia juega un papel relevante en la supervivencia de las células tumorales a un entorno tan hostil. En la última década, las vesículas extracelulares (EVs) están ganando un creciente protagonismo y cambiando los paradigmas de la comunicación intercelular. Las EVs son partículas vesiculadas sin capacidad proliferativa que son liberadas y con capacidad de transportar material biológico y ejercer un efecto en la célula receptora. El objetivo de este trabajo fue determinar el comportamiento de las células tumorales pancreáticas en cuanto a la liberación de EVs cuando son sometidas al ayuno celular. Para este trabajo utilizamos la línea celular humana de cáncer de páncreas Panc1 sometidas a ayunos con privación de aminoácidos con un máximo de 2 h de duración. Las tetraspaninas CD9, CD63 y CD81 son proteínas transmembrana presentes en las EVs. Por inmunofluorescencia detectamos que el ayuno induce en las Panc1 una traslocación de las tres tetraspaninas hacia la membrana plasmática. Por medio de citometría de imágenes de EVs aisladas por ultracentrifugación de medio condicionado, comprobamos que hay un aumento significativo de EVs en el medio de las células sometidas a ayuno de 0.5, 1 y 2 h. Para verificar la especificidad de la respuesta, realizamos ensayos de recuperación luego del ayuno y vimos un retorno a los niveles basales de EVs ya con 1 h de recuperación. Analizando las diferentes fracciones de la centrifugación diferencial por separado determinamos que son específicamente las EVs pequeñas o small (sEVs) las que se liberan en respuesta al ayuno. Corroboramos los resultados por NTA. Finalmente, por inmunocaptura seguida de citometría de flujo observamos que las sEVs liberadas en respuesta al ayuno por las Panc1 están enriquecidas en poblaciones CD63+ y CD81+. En conclusión, los datos muestran que las células tumorales pancreáticas Panc1 responden específicamente al ayuno con la secreción de sEVs enriquecidas en las tetraspaninas CD63 y CD81.

**143 - INHIBICIÓN DE AKT EN CÁNCER DE MAMA LUMINAL: EFECTOS SOBRE LA PROLIFERACIÓN Y MIGRACIÓN EN MODELOS CON ACTIVACIÓN DE FGFR2 Y SOBREENPRESIÓN RUNX2****Karen Romina Sestúa, Celine Almeida Gouvêa, Maria Sol Rodriguez, Isabel A. Lüthy, Cecilia Pérez Piñero.**

Laboratorio de Hormonas y Cáncer. Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME- CONICET).

El cáncer de mama (CaMa) es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Alrededor del 80% de los tumores expresan receptores hormonales y reciben terapia endocrina, aunque muchas pacientes desarrollan resistencia. La vía FGF/FGFR favorece el crecimiento tumoral independiente de hormonas y la progresión metastásica. Demostramos que RUNX2 promueve invasión y resistencia endocrina, mientras que AKT2, implicado en metástasis, se asocia a mayores niveles de RUNX2 y peor pronóstico. Nuestra hipótesis es que AKT2, activado por FGF/FGFR, regula RUNX2, favoreciendo la resistencia y progresión tumoral. Objetivo: Evaluar el impacto de AKT2 sobre la proliferación y migración celular in vitro mediante el uso del inhibidor MK2206 (MK) en la línea con activación constitutiva de FGFR2 (R2CA), sobreexpresión de RUNX2 (RUNX2) y control (C). Resultados: FGF2 aumentó la proliferación en todos los modelos, especialmente en RUNX2 (\* $p < 0,05$ , FGF2:  $137 \pm 12\%$  vs C:  $100 \pm 8\%$ ) y R2CA (\*\* $p < 0,001$ , FGF2:  $164 \pm 12\%$  vs C:  $100 \pm 7\%$ ). MK revirtió el efecto proliferativo de FGF2 de forma dosis- dependiente, aunque RUNX2 y R2CA mostraron menor sensibilidad, sugiriendo vías compensatorias (FGF2+MK-0,1 $\mu$ M // T47D-C:  $25 \pm 2\%$ ; RUNX2:  $74 \pm 9\%$ ; R2CA:  $90 \pm 8\%$ ). MK solo redujo la proliferación de forma dosis-dependiente y la sensibilidad fue mayor en RUNX2 y R2CA vs T47D-C, sugiriendo su dependencia de AKT2 para proliferación basal (MK-0,1 $\mu$ M // T47D-C:  $35,6 \pm 1,6\%$ ; RUNX2:  $21 \pm 0,8\%$ ; R2CA:  $23,6 \pm 5,2\%$ ). En ensayos de migración por cierre de herida a 15h, MK 0,1 $\mu$ M redujo significativamente la migración en R2CA (\*\* $p < 0,01$ ; C:  $18 \pm 6,8$  vs MK:  $11,3 \pm 5,9$ ), sin cambios en T47D-C. Conclusión: La inhibición de AKT reduce la proliferación en todos los modelos, aunque con diferencias según el contexto molecular. T47D-C es más sensible al inhibidor en combinación con FGF2, mientras que RUNX2 y R2CA muestran menor reversión de la activación por FGF2, sugiriendo vías compensatorias. Esto resalta el rol de AKT en la proliferación mediada por FGFR2 y RUNX2, y sugiere que la resistencia en CaMa luminal podría depender de estos factores. Pacientes con altos niveles de estas proteínas podrían beneficiarse con inhibidores específicos, abriendo oportunidades para tratamientos personalizados.

**144 - PLATAFORMA NANOTECNOLÓGICA CON DERMATÁN SULFATO PARA LA DISTRIBUCIÓN SELECTIVA DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE STAT3 EN CÁNCER DE MAMA****Birocco, A (1); Blachman, (1); Quiroz, L. (1); Cesare, D. (1); Lázaro Martínez, J. M. (2); Moya, S. (3); Calabrese, G (1).**

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Biológicas, Cátedra de Biología Celular y Molecular; Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (IQUIFIB) UBA-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Instituto de Química y Metabolismo del Fármaco (IQUIMEFA) UBA-CONICET. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. (3) Center for Cooperative Research in Biomaterials (CIC biomaGUNE), Basque Research and Technology Alliance (BRTA), Donostia-San Sebastian, España

La metástasis continúa siendo la principal causa de falla terapéutica en el cáncer de mama (CM), lo que vuelve prioritario el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas a abordar este proceso. Las Cancer Stem Cells (CSCs) constituyen un número reducido de células tumorales con capacidad de auto-renovación, diferenciación y resistencia a drogas; éstas se consideran responsables de la diseminación tumoral, y presentan un fenotipo invasivo y de alta proliferación, en parte atribuido a la desregulación de la vía del factor transcripcional STAT3. Además, sobreexpresan CD44, un receptor de ácido hialurónico que puede unirse a múltiples componentes de la matriz extracelular, como el dermatán sulfato (DS). Nuestro grupo de trabajo ha reportado nanopartículas (NPs) formuladas con quitosano y DS, cargadas con IRW. Esta plataforma de liberación interacciona selectivamente y es internalizada a través del receptor CD44, modulando la tolerancia al estrés farmacológico inducido por 5-fluorouracilo en cáncer colorrectal. El presente trabajo describe el estudio de nuevas NPs diseñadas para la administración de compuestos anti-STAT3 en células de CM: (1) NPs de DS/quitosano cargadas con flubendazol (Flu-NPs), un antihelmíntico recientemente reposicionado como agente antitumoral, y (2) NPs cargadas con siRNA (siRNA-NPs). Ambas formulaciones fueron sintetizadas por gelificación ionotrópica y presentaron diámetros hidrodinámicos similares (Flu-NPs:  $199 \pm 48$  nm y siRNA-NPs:  $202 \pm 28$  nm) mediante microscopía electrónica y dispersión dinámica de la luz. La caracterización de los complejos polielectrolíticos confirmó que las nanoformulaciones pueden encapsular Flu (100  $\mu$ M) y siRNA scramble (1  $\mu$ M). La internalización de NPs se estudió mediante microscopía confocal y citometría de flujo en dos líneas celulares humanas de CM con diferente expresión de CD44, MDA-MB-231 y MCF-7. Se observó una correlación positiva entre la captación de NPs y la expresión de CD44. Para evaluar sus efectos, se realizaron ensayos de migración, ciclo celular y proliferación celular. Las Flu-NPs mostraron un arresto del ciclo en G2/M, una inhibición de la viabilidad y la migración, significativamente mayor en cultivos de MDA-MB-231 respecto a las células MCF-7, que presentan una baja expresión de CD44. Estos resultados respaldan el uso de ambas NPs como una potencial estrategia para la administración dirigida de compuestos activos contra STAT3, con el objetivo de inhibir la diseminación celular en el CM.

**145 - EVALUACIÓN DE RADIONANOSONDAS DEL 99MTC EN MODELOS PRECLÍNICOS DE ONCOLOGÍA: DISEÑO, CARACTERIZACIÓN Y APLICACIONES****M.J. Salgueiro (1)(2); M. Portillo(1)(2); F. Tesán (1); M. Nicoud (3)(4); V. Medina (3)(4); M. Moretón (2)(4)(5); D. Chiappetta (2)(4)(5); M. Zubillaga (1)(2)(4).**

(1) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Física, Junín 956, Buenos Aires, Argentina. (2) Universidad de Buenos Aires, Instituto de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia (InTecFyB), Junín 956, Buenos Aires, Argentina. (3) Laboratorio de Biología Tumoral e Inflamación, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica Argentina (UCA), Av. Alicia Moreau de Justo 1300, Buenos Aires, Argentina. (4) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina. (5) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Cátedra de Tecnología Farmacéutica I, Junín 956, Buenos Aires, Argentina.

El uso de radionanosondas con potencial para diagnóstico y seguimiento mediante protocolos de imágenes moleculares de modelos

animales permiten evaluar procesos biológicos en tiempo real, optimizando el desarrollo de terapias oncológicas en estudios preclínicos y reduciendo el uso de animales según las 3Rs. **Objetivo:** desarrollar nanosondas basadas en micelas poliméricas (MP) radiomarcadas con  $^{99m}\text{Tc}$ , para el diagnóstico y monitoreo de intervenciones terapéuticas en la investigación preclínica en oncología, utilizando imágenes moleculares. **Materiales y métodos:** Se sintetizaron MP a partir de un copolímero anfílico de injerto compuesto por caprolactama de polivinilo, acetato de polivinilo y polietilenglicol 6000 (Soluplus®). La marcación con  $^{99m}\text{Tc}$  se realizó mediante un método directo. La caracterización fisicoquímica se llevó a cabo utilizando técnicas cromatográficas para evaluar la eficiencia de marcación, impurezas radioquímicas y estabilidad en suero murino, además de DLS y ME para determinar forma y tamaño. Para la caracterización in vivo se implementó un protocolo de adquisición de imágenes en cámara gamma en modelos murinos de cáncer de mama y colon, complementado con estudios de biodistribución ex vivo. Las MP originales se funcionalizaron con TPGS, glucosa o bevacizumab para transformar la orientación pasiva en activa y mejorar la captación en los modelos tumorales. **Resultados:** Se obtuvieron cuatro nanosondas (Soluplus®, Soluplus®+TPGS, Soluplus®+glucosa y Soluplus®+bevacizumab) con alta pureza radioquímica (>95%) y estabilidad en suero murino hasta 3 h. Las micelas mantuvieron su tamaño original de 100 nm incluso tras la funcionalización y marcación con  $^{99m}\text{Tc}$ . El protocolo de adquisición de imágenes permitió visualizar la captación tumoral en ambos modelos murinos con un patrón de biodistribución consistente con el de sondas de naturaleza particulada y circulación persistente en sangre hasta 1 h después de la administración. El análisis de estos resultados y de las mediciones ex vivo sugiere que el efecto EPR es clave en la visualización tumoral y que las funcionalizaciones con glucosa y bevacizumab mejoran el anclaje y la relación señal/fondo. **Conclusión:** Las micelas poliméricas basadas en Soluplus® representan una plataforma nanotecnológica prometedora para el desarrollo de radionanosondas que permiten el monitoreo de la investigación oncológica en modelos animales, alineándose con el concepto de las 3Rs mediante el uso de imágenes moleculares.

#### 146 - EL ROL ESENCIAL DE LOS N-GLICANOS COMPLEJOS/HÍBRIDOS EN LA INTERACCIÓN ENTRE INTEGRINA $\alpha\text{V}$ Y UPAR EN GLIOBLASTOMA

Ferreira G. (1); Castillo J. (1); Rojo S. (1); Gulino C. (1); Segatori V. (1)(2); Gabri M. (1)(2).

(1) Centro de Oncología Molecular y Traslacional, Buenos Aires, Argentina. (2) Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), CABA, Argentina.

El glioblastoma (GBM) es el tumor cerebral más común y agresivo en adultos, caracterizado por su baja tasa de supervivencia. Aunque las glicoproteínas integrina  $\alpha\text{V}$  ( $\text{I}\alpha\text{V}$ ) y el receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR) contribuyen a la malignidad del GBM, su interacción no está reportada en esta indicación, al igual que el rol de los glicanos en este proceso. El objetivo de este trabajo es caracterizar la interacción entre  $\text{I}\alpha\text{V}$  y uPAR en líneas celulares de glioma y analizar el rol de los glicanos en esta interacción, con el fin de identificar posibles blancos terapéuticos en la patología. Para ello, se evaluó la expresión e interacción de estas proteínas en líneas celulares de glioma de bajo grado (SW1088) y de GBM (A172 y LN229) mediante microscopía confocal (MC) y coimmunoprecipitación (Co-IP) seguida de western blot (WB). Además, se estudió el efecto de la N-glicosilación utilizando el inhibidor específico Swainsonina (SW) y la N-glicosidasa PNGasa F. También se realizó un análisis glicoproteómico de  $\text{I}\alpha\text{V}$  mediante espectrometría de masas (MS), y se evaluó el papel de los ácidos siálicos (AcSia) y las estructuras de glicanos involucradas en la interacción  $\text{I}\alpha\text{V}$ /uPAR mediante tratamientos con neuraminidasa A (NeuA) e interferencia de lectinas. Los resultados confirmaron la interacción entre  $\text{I}\alpha\text{V}$  y uPAR en células de GBM mediante WB y MC, evidenciada por valores de coeficientes de colocalización de Pearson entre 0,7 y 0,85. En contraste, aún cuando uPAR fue sobreexpresado en células SW1088, este coeficiente fue inferior a 0,5. Los tratamientos con SW, PNGasa F y NeuA redujeron significativamente la interacción, mostrando una reducción cercana al 50% en la colocalización de ambas proteínas entre las células control y las tratadas. Además, los ensayos de interferencia con la lectina PHA-L sugirieron que los N-glicanos con ramificaciones  $\beta$ 1-6 son cruciales para la interacción. El análisis por MS reveló 6 sitios con N-glicanos de tipo complejos/híbridos ricos en AcSia en LN229, mientras que en SW1088 solo se identificaron 2 sitios con oligomanosas. Finalmente, los tratamientos con SW y NeuA redujeron la fosforilación de AKT evaluada por WB, indicando la importancia de los N-glicanos sialilados en esta vía. Estos resultados no solo reportan por primera vez la interacción  $\text{I}\alpha\text{V}$ /uPAR en GBM, sino que además destacan la participación necesaria de los N-glicanos  $\beta$ 1-6 y AcSia en la misma, identificando posibles nuevos blancos para esta enfermedad.

#### 148 - CICLO FÚTIL DE QUINONAS DERIVADAS DE B-LAPACHONA: INDUCCIÓN DE DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL Y CITOTOXICIDAD EN LA LÍNEA DE ADENOCARCINOMA DE PULMÓN LP07

Pranteda L.; Kovalovsky M.; Moyano A.; da Silva Júnior E.N.; Romeo H.E.; Barreiro Arcos M.L.

Laboratorio de Fisiología y Microcirugía Experimental, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED-CONICET), Facultad de Ingeniería y Ciencias Agrarias, Universidad Católica Argentina (UCA), Av. A. Moreau de Justo 1600 (C1107AFB), Buenos Aires, Argentina. Instituto de Ciencias Exactas, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

**INTRODUCCIÓN:** La  $\beta$ -lapachona ( $\beta$ -lap) genera un ciclo redox fútil catalizado por NAD(P)H: quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), lo que se ha asociado con su citotoxicidad en diversas líneas tumorales. La  $\beta$ -lap o sus quinonas derivadas podrían ser más selectivas y menos tóxicas que los quimioterápicos convencionales. **OBJETIVO:** Evaluar la citotoxicidad y los mecanismos de acción de la  $\beta$ -lap (2-hidroxil-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenoquinona) y sus derivados sintéticos (Q1: 3-(1,2,3-triazol-4-il)-2-(2,4-difluoro-1,3,5-trimetil-boron-4-il)-benzamida, Q2: 2-p-tolil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona y Q3: 2-fenil-3,4-dihidro-2H-benzo[h]cromeno-5,6-diona) en la línea de adenocarcinoma pulmonar LP07. Además, analizar el efecto de estas quinonas en la progresión tumoral in vivo en ratones BALB/c. **METODOLOGÍA:** Las células LP07 fueron tratadas con quinonas (0-30  $\mu\text{M}$ , 48 h) y su viabilidad se evaluó mediante la conversión de MTT a formazán. La expresión de NQO1 se analizó por RT-PCR, mientras que los niveles de ROS y la función mitocondrial se cuantificaron por citometría de flujo con DCFH-DA y rodamina-123, respectivamente. La producción de  $\text{O}_2^{\cdot-}$  se determinó por reducción de NBT y espectrofotometría. La apoptosis se analizó por microscopía de fluorescencia y citometría de flujo con DAPI o anexina V-FITC/IP. La progresión tumoral se evaluó midiendo el diámetro tumoral con calibre. **RESULTADOS:** Las quinonas redujeron la viabilidad celular de manera concentración-dependiente ( $\text{IC}_{50}$ :  $\beta$ -lap 10.8  $\mu\text{M}$ , Q1 18.4  $\mu\text{M}$ , Q2 8.9  $\mu\text{M}$ , Q3 9.2  $\mu\text{M}$ ;  $p \leq 0.01$ ). La expresión de NQO1 en LP07

fue 23.7 veces mayor que en el epitelio pulmonar normal ( $p \leq 0.01$ ). Todas las quinonas aumentaron la producción de  $O_2^{\cdot-}$  (39.8-59.7 %;  $p \leq 0.01$ ) y ROS (50.8-98.3 %;  $p \leq 0.01$ ) a las 12 h. Además, provocaron una despolarización mitocondrial a las 36 h ( $-\Delta\Psi_m$ : 55.3-74.5%;  $p \leq 0.01$ ), coincidiendo con eventos apoptóticos (condensación de cromatina y formación de cuerpos apoptóticos) y una mortalidad superior al 74.6% ( $p \leq 0.01$ ). In vivo, las quinonas retrasaron el crecimiento tumoral, observándose diferencias significativas tras 13 días de tratamiento ( $p \leq 0.05$ ). CONCLUSIÓN: La  $\beta$ -lap y sus derivados Q1-Q3 podrían generar ROS a través de la enzima NQO1, induciendo disfunción mitocondrial y apoptosis en células LP07. Además, in vivo, las quinonas redujeron la progresión tumoral. La sobreexpresión diferencial de NQO1 en diversas líneas tumorales respalda su potencial en terapias selectivas contra el cáncer.

### 150 - ARGONAUTA-1 COMO UN NUEVO COACTIVADOR DE ENHANCERS RESPONDEDORES A ESTRÓGENOS: PERSPECTIVAS PARA TERAPIAS DEL CÁNCER DE MAMA

Angela Lara Montero (1); Dafne Rageot (2); Ezequiel Abraham (1); Pedro Salaberry (1); Valeria Buggiano (1); Alberto Kornblihtt (1); Ezequiel Nazer (1).

(1) Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Universidad de Paris, Francia.

Los carcinomas mamarios (CM) receptores de estrógeno (RE) positivos responden a terapias dirigidas a ellos. Sin embargo, a menudo desarrollan resistencia y progresan a metástasis. A nivel molecular, las alteraciones en enhancers específicos de tipo celular y sus programas transcripcionales juegan un papel clave en la tumorigénesis. En cáncer de mama, varios genes mutados codifican reguladores epigenéticos. Comprender los mecanismos moleculares subyacentes es crucial para identificar nuevos blancos terapéuticos para los CM RE-positivos. Este estudio examina a Argonauta-1 (AGO1) como coactivador de enhancers sensibles a estrógenos, buscando dilucidar sus mecanismos moleculares y su potencial terapéutico. Se trataron líneas celulares de CM RE-positivos (MCF7, T47D) con estradiol (E2) para evaluar el papel de AGO1 en la activación de enhancers. Usamos co-inmunoprecipitación (co-IP) para identificar interacciones entre AGO1, RE $\alpha$  y RNA Pol II. En ensayos de captura de conformación cromosómica (3C) analizaron interacciones entre promotores y enhancers. La secuenciación de ChIP mapeó la colocalización de AGO1 con enhancers sensibles a estrógenos y, mediante RT-qPCR, se cuantificó su activación. Utilizamos construcciones mutantes de AGO1 para definir dominios funcionales y, con ChIP-qPCR, analizamos cofactores epigenéticos tras la depleción de AGO1. AGO1 se colocalizó con la mayoría de enhancers inducidos por E2 en células MCF7. La co-IP confirmó interacciones entre AGO1, RE $\alpha$  y RNA Pol II tras estímulo de E2. AGO1 facilitó el reclutamiento de RE $\alpha$  a los enhancers, estabilizó los lazos entre enhancers y promotores, y promovió la transcripción y elongación activando los enhancers. En T47D, AGO1 reguló el reclutamiento de coactivadores como Med1 y p300 a los enhancers. Se identificó un complejo tripartito AGO1-RE $\alpha$ -RNA Pol II incluso sin E2, sugiriendo un rol estructural en la activación transcripcional. En contraste, AGO1 no interactuó con RNA Pol II en células MDA-MB-231, negativas para RE, demostrando su dependencia de RE $\alpha$ . AGO1 se establece como regulador clave de enhancers sensibles a estrógenos, orquestando la activación transcripcional mediante la estabilización de lazos entre enhancers y promotores en células de cáncer de mama RE-positivos. Su actividad dependiente de RE $\alpha$  destaca su potencial como blanco terapéutico para superar la resistencia a terapias hormonales y mejorar la calidad de vida de las pacientes.

### 153 - BAF INDEX: UN NUEVO ÍNDICE PRONÓSTICO Y PREDICTIVO PARA EL CÁNCER DE MAMA BASADO EN EL COMPLEJO REMODELADOR DE LA CROMATINA BAF

Pedro Javier Salaberry (1); Ignacio Esteban Schor (1)(2).

(1) Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (UBA-CONICET), Buenos Aires, Argentina. (2) Departamento de Fisiología, Biología Molecular y Celular, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Si bien la secuenciación de muestras tumorales ha revelado la alta frecuencia de mutaciones somáticas en regiones no codificantes, se han realizado esfuerzos limitados para comprender su potencial oncogénico. Con el fin de dilucidar su contribución a la caracterización de la enfermedad, buscamos mutaciones que afectan los promotores de genes relacionados con la malignidad en células de cáncer de mama triple negativo (TNBC). Mediante análisis bioinformáticos, hallamos que el complejo remodelador de cromatina BAF (mSWI/SNF) se encuentra frecuentemente mutado, sugiriendo su relevancia clínica. El complejo BAF juega un papel crucial en la regulación de la expresión génica y el mantenimiento de la identidad celular, por lo que su desregulación puede contribuir a la progresión tumoral. Es así como nos propusimos estudiar la expresión de componentes del complejo BAF en mama y, con la intención de correlacionar su expresión con diferentes parámetros clínicos, desarrollar un índice, denominado "BAF Index", capaz de caracterizar muestras de mama a partir de datos de expresión génica. Se analizaron datos de expresión génica de las bases de datos TCGA-GTEX y METABRIC. Mediante un análisis de componentes principales (PCA), utilizando únicamente los 29 genes del complejo BAF, se generó un índice (BAF Index) basado en la contribución de estos genes en el PCA. Se evaluó la capacidad del índice para separar muestras normales de tumorales y predecir el subtipo triple negativo mediante curvas ROC. Se analizó su correlación con el pronóstico de las pacientes y el índice de stemness (mRNAsi) de los tumores. El BAF Index permitió separar claramente muestras normales de tumorales y agrupó los tumores triple negativos de otros subtipos de cáncer de mama. Un BAF Index elevado se correlacionó con un peor y más temprano pronóstico y un mayor índice de stemness. El índice predijo el subtipo triple negativo con una eficacia del 80%. Entendiendo la relevancia del complejo BAF en cáncer, se generó un BAF Index para casi veinte tipos de tumores diferentes, mostrando su capacidad para discriminar entre muestras normales y tumorales en diversos contextos oncológicos. El BAF Index es una herramienta novedosa y eficaz para la caracterización del cáncer de mama y otros tumores, basada en la expresión génica del complejo BAF. Su capacidad para predecir el subtipo triple negativo y su correlación con el pronóstico y la malignidad tumoral lo convierten en un índice de gran valor clínico.

### 154 - ENSAYO PRECLINICO DE AMINOFILAVONA COMO ADYUVANTE DE LA TERAPIA ENDOCRINA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA HORMONO DEPENDIENTE

Rosalía Seña Acosta, Eduardo Sandes, Andrea Loaiza Pérez

Área de Investigación – Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" - UBA

La mayoría de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama presentan tumores que expresan el receptor de estrógenos (ER) y son tratadas con el antiestrogéno tamoxifeno (TMX). Sin embargo, alrededor del 40 % de estas pacientes desarrollan resistencia al tratamiento. El modelo murino M05 representa un tipo de cáncer de mama ER+, surgido espontáneamente en el bioterio del Instituto Roffo. Se ha observado que el TMX promueve la selección de células madre del cáncer de mama (CMCM) en el tumor M05. Por otro lado, el ligando del receptor de hidrocarburos arílicos (AhR), Aminoflavona (AF), reduce la presencia de CMCM en este modelo. Un experimento preliminar in vivo mostró que el tratamiento con TMX o con la combinación inducía una reducción en el crecimiento y peso tumoral. Además, en los tumores tratados con AF o AF+TMX se observaron mamósferas de menor tamaño en comparación con los controles. El objetivo de este estudio fue evaluar la actividad de AF+TMX tanto in vitro como in vivo. En el primer caso se utilizaron tres líneas celulares de cáncer de mama ER+: la línea humana MCF-7 y las líneas murinas LM05 E y LM05 Mix. En los estudios in vivo se utilizó el modelo murino M05. Materiales y métodos: Las células MCF-7 fueron cultivadas en placas de 6 pocillos recubiertas con agar, utilizando un medio de selección de CMCM (B27+EGF [1 µM]) durante 5 días. Tras 24 horas, las células fueron tratadas con: Control, TMX (1 µM), AF (2 µM) y TMX+AF (1 y 2 µM, respectivamente). Posteriormente las mamósferas (>50 µm de diámetro) fueron contadas mediante microscopía óptica. Se realizaron tres experimentos independientes. También se efectuó un ensayo de clonogenicidad con estas células utilizando placas de 6 pocillos donde las células recibieron los mismos tratamientos que para el experimento anterior. Pasados los 10 días se fijaron las células y se tiñieron con cristal violeta. Se contaron las colonias con más de 50 células y se calculó la eficiencia de clonado como porcentaje del número de colonias sobre el total de células sembradas. En el caso de las células murinas, se realizó un análisis de dilución límite extremo (ELDA). Para los ensayos in vivo se utilizaron hembras vírgenes Balb/c de 3 meses de edad a las que se les transplantó con trocar el tumor M05 de pasaje 7/8 (sensibles a la terapia endocrina). El volumen tumoral se midió una vez por semana con calibre en dos planos (largo y ancho), con las cuales se calculó el volumen usando la fórmula  $(\text{largo} \times \text{ancho}^2)/2$ . Cuando el tumor alcanzó los 30 mm<sup>3</sup> en promedio los animales se dividieron en grupos para recibir los siguientes tratamientos: control, vehículo, TMX, AF y AF+TMX. Se utilizaron 6 animales por grupo. Los animales fueron sacrificados a los 7 días de finalizado el tratamiento. Para el análisis estadístico se emplearon las pruebas de Kruskal-Wallis (K-W) y Mann-Whitney (M-W) mediante GraphPad 8. Resultados: Mamósferas en células MCF-7: C=56 ±18,25; TMX=53 ±12,9; AF=13 ±14,53 y TMX+AF=13 ±13,12. Prueba K-W: p<0,0001. La prueba M-W: no se encontró diferencias significativas entre C vs TMX y AF vs TMX+AF. Comparaciones con diferencias significativas: C vs AF: p=0,0001, C vs TMX+AF, TMX vs AF y TMX vs TMX+AF: p<0,0001. En el ensayo clonogénico se puede observar en las células MCF-7 sin tratar presentaron un 60% de eficiencia de clonado y la presencia de AF inhibe la formación de colonias en esta línea celular. Los estudios ELDA en LM05 E mostraron: que la cantidad de células necesarias para formar una mamósfera aumentó un 35 % con TMX, un 87 % con AF y un 67 % con AF+TMX en comparación con el control. En el caso de la línea LM05 Mix los tratamientos incrementaron la cantidad de células en un 40% más para TMX, 300% más para AF y 364% más para la combinación respecto del control. En los ensayos in vivo observamos que en los animales con volúmenes tumorales entre 40mm<sup>3</sup> y 100mm<sup>3</sup>, el tratamiento combinado AF + TMX presentó el menor tamaño tumoral de todos los grupos de animales durante el tiempo de desarrollo experimental de 9 semanas. Conclusión: AF podría ser un adyuvante potencial del TMX en el tratamiento clínico del cáncer de mama ER+.

### 155 - EVALUACIÓN DE LAS NUEVAS MICROESFERAS DE SiO<sub>2</sub> PARA QUIMIOEMBOLIZACIÓN DESARROLLADAS EN CNEA EN UN MODELO DE TUMOR SUBCUTÁNEO

Sanchez Terrero C (1); Cañonero L (2); Ariza Bareño LA (2); Urtreger A (2); Parodi L (3); Vidal A (3); Viatela Y (4); Prado MO (4); Rutty Sola G (1); Zarlenga AC (1); Cardoso J (5)(6).

(1) Centro Oncológico de Medicina Nuclear del Instituto Roffo (COMNIR, UBA-CNEA), Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (2) Área investigación, Instituto Ángel H Roffo, Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (3) División Bioterio, Centro Atómico Ezeiza. Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Provincia de Buenos Aires, Argentina. (4) Departamento Materiales Nucleares, Centro Atómico Bariloche (CNEA, CONICET), Av. Bustillo 9500, R8402AGP, S.C. de Bariloche, Argentina. (5) Servicio de Cirugía Gastroenterológica. Instituto Oncológico Ángel H. Roffo. (UBA) Av. San Martín 5481, C1417DTB, Buenos Aires, Argentina. (6) Fundación José A. Balseiro, Centro Atómico Ezeiza, Cam. Real Presbítero González y Aragón 15, B1802 Ezeiza, Argentina.

La CNEA es productora de microesferas (ME) para Quimio (QE) y radioembolización. En el Centro Oncológico de Medicina Nuclear del Instituto Roffo se realiza la evaluación biológica, el estudio de su biodistribución y determinación de tamaños ideales. Las ME para QE cargadas con drogas antineoplásicas son inyectadas por vía intraarterial en el tumor, produciendo isquemia por embolización y liberación localizada de la droga. Es de nuestro interés estudiar el efecto de la liberación de la droga, sin el efecto de embolización. El objetivo de este trabajo es estudiar in vitro e in vivo, el efecto de las MEP cargadas con Doxorubicina (dox) utilizando un modelo subcutáneo murino. Materiales y Métodos. MEP producidas en el Centro Atómico Bariloche (CNEA) de 25-45 µm de diámetro, ratas BDIX (bioterio CAE-CNEA) y una línea celular de adenocarcinoma de colon de rata BDIX DHDK12/TRb (ECACC, UK). Se evaluaron efectos de las MEP in vitro (I) e in vivo (II). (I) Se sembraron 3500 células /pocillo en placa MW96 con medio DMEM F12+SFB 10% (Área de investigación, Instituto Roffo). A las 24 hs las células recibieron por triplicado 5 diluciones (dl 1-5) seriadas a la mitad a partir de: a) 4.5mg/ml MEP vacías, b) 4.5mg/ml MEP cargadas con dox (0.6mM), o c) dox libre (20µM). Se evaluó la viabilidad celular a las 48hs por el método de la fosfatasa ácida (APH) y se expresó como % respecto al control. (II) Se inocularon 1,5 x10<sup>6</sup> células en subcutáneo en el flanco de ratas BDIX (N=30). Los tumores se midieron cada 48/72 hs. Cuando alcanzaron 5-7 mm de diámetro, se separaron en dos grupos y recibieron una inyección intratumoral de 20 mg ME, grupo A (N= 15): MEP vacías y grupo B (N= 15): MEP cargadas con dox (2mg/ml). A los 10 días se realizó la eutanasia de todos los animales, medición de los tumores y cálculo del volumen tumoral (VT). Se realizó el análisis estadístico mediante el test t de student. Resultados. (I) a) d1:96%, d2:89%, d3:93%, d4:98%, d5:100% b) d1:44%; d2:54%; d3:65%; d4:74%; d5:85%, c) d1:27% d2:39% d3:52% d4:64% d5:74%. (II) Todos los animales desarrollaron tumores. Grupo A, VT: 129.1±52.2mm<sup>3</sup> y grupo B, VT: 77.7±28.02 mm<sup>3</sup> (P<0.05). En conclusión, las MEP de SiO<sub>2</sub> liberan doxorubicina, produciendo una reducción de la viabilidad celular in vitro y la disminución del crecimiento tumoral in vivo.

**156 - PRIMER REGISTRO ARGENTINO DE CÁNCER COLORRECTAL: MAYOR FRECUENCIA DE ESTADIOS AVANZADOS Y METASTASIS EN ADULTOS JOVENES**

Yanina Agnella (1); Flavia Alexandre (2); Guillermo Rosato (2); Diego Valli (2); Mauro Ramirez Duarte (2); Lisandro Moreno (2); Magdalena Bozzetti (2); Macarena Lucas (2); Agustín Alesandrini (2); Juan Perriello (2); Nadia Miranda (2); Emiliano Caruso (2); Carlos Petrelli (2); Carlos Montecinos Peña (2); Juan Ignacio O'Brien (2); Tomas Cifone (2); Esteban Gonzalez Salazar (2); Gustavo Rossi (2); Ricardo Mentz (2); Juan Pablo Campana (2); Ma. Dolores Daneri (2); Juan Carlos Patron Uriburu (2); Mariano Cillo (2); Hernan Ruiz (2); Mariana Toffolo Pasquini (2); Nicolas Rotholtz (2); Camila Bras Harriott (2); Fiorella Campagno (2); Augusto Carrie (2); Mateo Santillan (2); Nicolas Avellaneda (2); Fabio Leiro (2); Martina Bigerna (2); Romina Bianchi (2); Juan Manuel Sotelo (2); Ana Ines Leone (2); Pamela Jacinto (2); Alejandro Canelas (2); Pablo Farina (2); Juan Pablo Muñoz (2); Natalia Mira Gesto (2); Anahí Taborda (2); Milagros Marasca (2); Julieta Espino (2); Mauro Trama (2); Mariela Cedermas (2); Pablo Arbios (2); Analía Potoliccio (2); Karina Collia Avila (2); Gerardo Zanoni (2).

(1) Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (IDICER), Rosario, Santa Fe, Argentina. (2) Consorcio Argentino de Cáncer Colorectal, Buenos Aires, Argentina.

Antecedentes: El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial y la segunda causa principal de mortalidad por cáncer en nuestro país. Aunque su incidencia ha disminuido en países de altos ingresos gracias a estrategias de detección temprana, en América Latina y el Caribe ha ido en aumento, representando el 12% de los casos en Argentina. En particular, el CCR de aparición temprana (EOCRC), que afecta a menores de 50 años, duplicó su incidencia desde 1990. Mientras que algunos países han reducido la edad de detección a 45 años, en Argentina el Programa Nacional de Prevención y Detección Temprana del CCR mantiene el umbral en 50 años. Este estudio, basado en una amplia base de datos multicéntrica de Argentina, analiza la incidencia, características tumorales y patrones de metástasis del EOCRC. Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo basado en el primer registro nacional multicéntrico prospectivo, que incluyó a 1,829 pacientes sometidos a cirugía por CRC entre abril de 2022 y diciembre de 2023. Se emplearon estadísticas descriptivas para evaluar la demografía y las condiciones clínicas de los pacientes, mientras que las pruebas de Chi-cuadrado y modelos de regresión logística se utilizaron para comparar las diferencias entre los grupos de EOCRC y CRC de inicio tardío (LOCRC). Resultados: Se observó que el EOCRC representó el 15.4% de los casos de CRC, con más de dos tercios de los diagnósticos en individuos de entre 40 y 49 años. Los pacientes con EOCRC presentaron estadios tumorales más avanzados (T3 y T4), una mayor tasa de positividad en ganglios linfáticos y una mayor frecuencia de metástasis en comparación con los pacientes LOCRC. Dentro del grupo de 40 a 49 años, se identificó la mayor proporción de tumores en estadios avanzados y ganglios afectados. Además, los tumores en EOCRC fueron más comunes en el colon izquierdo y el recto, mientras que en LOCRC se localizaron con mayor frecuencia en el colon derecho. Conclusiones: Este estudio representa el primer análisis exhaustivo sobre EOCRC en Argentina, evidenciando diferencias significativas en los estadios tumorales y en la presencia de metástasis entre EOCRC y LOCRC. Los hallazgos sugieren la necesidad de reconsiderar las guías de tamizaje en Argentina, incluyendo a personas menores de 50 años, con el fin de mejorar la detección temprana y reducir la progresión y la diseminación metastásica en la población joven.

**162 - LA INTERVENCIÓN DEL METABOLISMO CELULAR AFECTA CARACTERÍSTICAS DE MIGRACION Y MALIGNIDAD DE CELULAS DE GLIOBLASTOMA**

Edgechman JM (1); Perez Visñuk D (1); Cañonero, L (2); Martinez Iburguren L (1); Infante A (3); Macharashvili I (1); Urtreger, A (2); Glikin GC (1); Finnochiato LME (1); Salamone G (3); Villaverde MS (1).

(1) Unidad de Transferencia Genética y Metabolismo Tumoral, Departamento de Biología, Área Investigación. Instituto de Oncología Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (2) Departamento de Biología, Área Investigación. Instituto de Oncología Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina. (3) IMEX-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

El glioblastoma (GBM) es tumor altamente maligno, vascularizado e infiltrativo. Las células de GBM migran ávidamente estimuladas, en ocasiones, por la exacerbación del eje HIF1 $\alpha$ /VEGF, relacionado con la malignidad tumoral. Esta migración conlleva un consumo de energía que la célula tumoral debe suplir. Nuestro grupo estudia la combinación de moduladores del metabolismo interviniendo distintas vías bioenergéticas e impidiendo la progresión celular. El objetivo de este trabajo fue, evaluar el efecto antimigratorio de metformina (MET, anti hiperglucemiante, inhibidor de la fosforilación oxidativa; 2-deoxiglucosa (2DG, inhibidor de la hexokinasa) y 6-aminonicotinamida (6AN, inhibidor de la G6PDH) en U251, células de GBM humano. A tal fin, se realizó el ensayo de cierre de herida sobre monocapas confluentes. Las células fueron tratadas con 2DG (1 mM), MET (5 mM) y 6AN (25  $\mu$ M) como monodrogas o en las combinaciones MET/2DG y MET/6AN. Por otro lado, se evaluó la capacidad migratoria desde el crecimiento celular 3D (o esferoides) trasladando estas esferas obtenidas por el método de hanging drop a wells adherentes (el plástico funciona como sustrato de adherencia) para favorecer la migración celular. El ancho de la herida y el halo migratorio desde la esfera, fueron monitoreados desde el momento inicial (T0) hasta 24 horas después (T24). En ambos casos se tomaron imágenes y se evaluaron mediante el programa Image J software. Como resultado, obtuvimos que la combinación MET/6AN disminuyó significativamente la capacidad de cierre de herida de las monocapas de U251 ( $p < 0.05$ ). Mientras que, la migración celular desde los esferoides se vio afectada por ambas combinaciones propuestas MET/2DG y MET/6AN ( $p < 0.05$ ). Mediante zimografía, encontramos una disminución de la metaloproteasa MMP2, particularmente con MET/2DG. Por último, para profundizar en los mecanismos que estarían afectando la migración celular, estudiamos el eje HIF1 $\alpha$ /VEGF. Luego de 24 h de tratamiento, encontramos que MET/6AN disminuyó significativamente la cantidad de VEGF (ELISA) en los sobrenadantes celulares ( $p < 0.05$ ). En paralelo, la cantidad de proteína HIF1 $\alpha$  (WB e CF) también se vio disminuida ( $p < 0.05$ ). En su conjunto, estos resultados demuestran que los tratamientos combinados de MET/6AN y MET/2DG impactan en la migración de las células de GBM, probablemente a través de la modulación negativa del eje HIF1 $\alpha$ /VEGF, disminuyendo la malignidad celular.

**163 - OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE ESFÉRICAS Y MESOPOROSAS TIPO VIRUS MODIFICADAS CON FTALOCIANINA DE SILICIO(IV) PARA USO EN TERAPIA FOTODINÁMICA**

Sofía G. Pontnau (1); Sergio D. Ezquerro Riega (2)(3); Matías E. Gutierrez Suburu (4); Hernán B. Rodríguez (3); Beatriz Lantaño (2); Cristian A. Strassert (4); Leonor P. Roguin (1); Julieta Marino (1).

(1) Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas (UBA-CONICET), Departamento de Química Biológica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (2) Universidad de Buenos Aires, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Ciencias Químicas, Junín 956, C1113AAD Buenos Aires, Argentina. (3) CONICET - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Química Física de los Materiales, Medio Ambiente y Energía (INQUIMAE); Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Ciudad Universitaria Pab. II, C1428EHA Buenos Aires, Argentina. (4) Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Universität Münster, Corrensstraße 28/30, D-48149 Münster, Germany. CeNTech, SoN, CiMIC, Universität Münster, Heisenbergstraße 11, D-48149 Münster, Germany.

Las ftalocianinas han sido propuestas como fotosensibilizadores efectivos para ser utilizadas en terapia fotodinámica. En este trabajo, evaluamos las propiedades fototóxicas de una ftalocianina de silicio(IV) (SiPc) unida covalentemente a nanopartículas de sílice sintéticas en células CT26 de carcinoma colorrectal murino. Con el fin de identificar la formulación óptima del fotosensibilizador, se sintetizaron dos tipos de nanopartículas: esféricas (SSN) y mesoporosas con morfología similar a virus (VMSN). La superficie de ambas nanopartículas se modificó con concentraciones diferentes de SiPc (5 a 50  $\mu\text{mol/g}$ ). Los diámetros hidrodinámicos determinados mediante dispersión dinámica de luz fueron similares (SSN =  $194 \pm 43$  nm; VMSN =  $219 \pm 31$  nm). Aunque se detectó una ligera agregación de SiPc en la superficie de las SSN a partir de 18  $\mu\text{mol/g}$ , en las VMSN el estado monomérico se mantuvo incluso en la concentración más alta. Sin embargo, la estabilidad de las suspensiones de nanopartículas modificadas disminuyó a concentraciones de SiPc superiores a 30  $\mu\text{mol/g}$ . Cuando las células CT26 fueron incubadas con los diferentes complejos SiPc-nanopartículas, no se observó efecto tóxico en ausencia de luz, mientras que luego de la irradiación con 0.68 J/cm<sup>2</sup> se produjo una disminución significativa de la viabilidad celular. La acción fototóxica de la SiPc fue mayor unida a VMSN que a SSN, alcanzando SiPc-VMSN una densidad de carga óptima a concentraciones  $\geq 18$   $\mu\text{mol/g}$ . En esas condiciones, el valor de IC<sub>50</sub> obtenido con SSN ( $2,8 \pm 0,3$   $\mu\text{M}$ ) mejoró a  $0,4 \pm 0,1$   $\mu\text{M}$  en las VMSN. Además, la captación celular de SiPc luego de 24 h de incubación fue 7,5 veces mayor cuando estaba conjugada con VMSN en comparación con las SSN. En línea con estos hallazgos, el tratamiento con SiPc-VMSN indujo una apoptosis más pronunciada en células CT26, evidenciada por un marcado clivaje de PARP. En conclusión, los resultados obtenidos demostraron que, si bien ambos tipos de nanopartículas de sílice fueron vehículos eficientes para el fotosensibilizador de silicio(IV), la morfología de las mismas fue un factor determinante en la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos resaltan el potencial de las nanopartículas VMSN como una estrategia optimizada para vehiculizar la SiPc para terapia fotodinámica del cáncer colorrectal.

#### 164 - MECANISMOS MOLECULARES INVOLUCRADOS EN EL EFECTO SINÉRGICO ANTITUMORAL DE 2'- NITROFLAVONA Y SAFINGOL EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA

Juan Manuel Anselmi Relats; Claudia Filomatori; Felicitas De Tezanos Pinto; Maite Duhalde Vega; Sebastiano Volpe; Mariel Marder; Leonor Roguin; Julieta Marino; Viviana Blank.  
IQUIFIB.

En un estudio previo, demostramos un efecto antitumoral sinérgico in vitro e in vivo en células de tumor mamario murino LM3 producido por la combinación del flavonoide antitumoral 2'-nitroflavona (2NF) y safingol, un inhibidor de la esfingosina quinasa-1 (SPHK1). En este trabajo, investigamos los mecanismos moleculares involucrados en la interacción. Estudios de docking molecular mostraron que la 2NF interacciona con la SPHK1 en una región cercana a la Ser<sup>225</sup>, un sitio de fosforilación involucrado en la translocación de la enzima a la membrana plasmática, y alejado del sitio activo reconocido por el safingol (Fullfitness: -1611 kcal.mol<sup>-1</sup>). En línea con este hallazgo, mediante ensayos de Western blot demostramos que la 2NF reduce los niveles de fosforilación de SPHK1 en la Ser<sup>225</sup> tras 15 y 30 minutos de incubación ( $p < 0.01$ ). Además, utilizando microscopía de fluorescencia en células HEK 293 transfectadas con SPHK1 fusionada con la proteína fluorescente verde (GFP) observamos que el flavonoide bloquea la translocación de la enzima a la membrana celular. También analizamos la modulación de las vías de señalización JNK, ERK1/2 y p38 MAPK en células LM3. Los resultados mostraron que después de la incubación con ambos compuestos, los niveles de p-JNK, p-ERK1/2 y p-p38 MAPK aumentaron significativamente (1,5  $\pm$  0,3 veces,  $p < 0,01$ ; 1,4  $\pm$  0,1 veces,  $p < 0,01$ ; 3,6 veces,  $p < 0,0005$ , respectivamente). La inhibición farmacológica de estas vías aumentó la proliferación celular, lo que indica su participación en el efecto antitumoral. También se demostró que la combinación induce estrés del retículo endoplasmático (RE) al aumentar los niveles de expresión del ARNm de CHOP y BIP, determinados por ensayos de qPCR. Asimismo, la preincubación de las células con 5-aminoimidazol-4-carboxamida-1- $\beta$ -D-ribofuranósido (AICAR), un inhibidor del estrés del RE, redujo la acción antitumoral de la combinación (78  $\pm$  4 % combinación; 55  $\pm$  4 % combinación+AICAR) y disminuyó la expresión de la proteína proapoptótica Bax ( $p < 0,0001$ ). En resumen, los resultados sugieren que la sinergia podría deberse a la inhibición de la actividad de SPHK1 por la interacción del safingol con su sitio activo, y el bloqueo inducido por la 2NF en la translocación de la enzima, un evento necesario para que se manifieste su actividad catalítica. Además, demostramos que la activación de las MAPKs y la inducción de estrés del ER participan en el proceso de muerte celular producido por la combinación 2NF y safingol.

## Resúmenes presentados en la categoría Psico-oncología

#### 16 - BRAQUITERAPIA Y PSICOONCOLOGÍA: ANÁLISIS DE UN CASO DE CÁNCER UTERINO

María Florencia Rubio; Guadalupe Sanchez; Sabrina Amoroso; Rebeca Sasha Menotti; Nahuel Lavanga; Sofía Ayelén Scordia.  
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Introducción: A escala mundial, el cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más común entre las mujeres. La braquiterapia de alta tasa de dosis se considera junto con la radioterapia externa como el tratamiento estándar del cáncer de cuello uterino. Dicho procedimiento se realiza a través de aplicadores especiales endovaginales que dirigen la fuente radiactiva dentro del tumor, preservando los tejidos sanos. Durante este procedimiento es necesario que la paciente permanezca en posición ginecológica. La braquiterapia puede inducir efectos secundarios físicos y psicosociales agudos como dolor pélvico, disuria, diarrea, ansiedad, miedo, angustia, pero también se reportaron efectos crónicos como deterioro de la funcionalidad sexual, estigmatización y disminución de la autoestima,

cambios en la imagen corporal, dolor crónico, depresión, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés postraumático. Por esta razón, la Psicooncología tiene un rol fundamental en la prevención y tratamiento de dicha sintomatología. Objetivo: Describir el reporte de un caso de cáncer de útero abordado de manera interdisciplinaria entre el servicio de Braquiterapia y el Servicio de Salud Mental del Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo". Método: Se presenta el caso de una mujer de 46 años de edad diagnosticada con cáncer de útero que recibió tratamiento de braquiterapia. El motivo de la consulta desde el equipo de Braquiterapia a Psicooncología fue que la paciente no toleraba completar el procedimiento por presentar sintomatología compatible con estrés agudo y ansiedad. Se realizaron sesiones de psicoprofilaxis en donde se incluyeron estrategias psicoeducativas, respiración diafragmática, ejercicios de imaginación guiada, búsqueda de estrategias de distracción y acompañamiento de la paciente en una de las sesiones de braquiterapia. Resultados: La paciente disminuyó el reporte subjetivo de ansiedad y logró finalizar las sesiones de braquiterapia. Conclusión: En el presente caso el trabajo interdisciplinario y la psicoprofilaxis fueron efectivos para disminuir la ansiedad y síntomas de estrés agudo de la paciente y que la misma logre completar el procedimiento. Tomando en cuenta estos aspectos, y a partir de la presente experiencia, se resalta la importancia de ofrecer información clara previa y durante el procedimiento a los pacientes, identificar aquellos que presenten altos niveles de ansiedad y brindar estrategias cognitivas y conductuales para regular la misma. En futuras investigaciones sería relevante realizar estudios aleatorizados y controlados para medir objetivamente la efectividad.

### 33 - APTO LABORAL. MOTIVACION DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD EN LA ELECCION DEL INSTITUTO DE ONCOLOGÍA ANGEL H. ROFFO COMO ALTERNATIVA DE TRABAJO

Romina Infantino; Adriana Romeo; Diana Bequelman; Mercedes Califano.

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Introducción: A partir del año 2022 y, a pedido de la Dirección General del IOAHR, se incorpora como parte de la evaluación psicofísica de los aspirantes a pertenecer al personal del Instituto Roffo, una evaluación psicológica. Entre julio de 2022 y febrero de 2025 se realizaron 76 entrevistas de aptitud laboral de las cuales 61 entrevistas pertenecen a profesionales de la salud de las siguientes especialidades: Clínica Médica, Cirugía Oncológica, Radioterapia, Diagnóstico por Imágenes, Enfermería, Trabajo Social, Técnicos de Laboratorio y Lic. En Bacteriología, Bioquímicos, Lic. En Fonoaudiología, Lic. en Anatomía Patológica y Lic. En Bioimágenes. Los 15 restantes que no fueron objeto del presente trabajo cumplen funciones administrativas, de maestranza y mantenimiento. El objetivo del apto laboral fue evaluar la aptitud de los aspirantes para cumplir con la función asignada. Las evaluaciones de todo el personal fueron aprobadas. En el presente trabajo se han tomado los 61 informes confeccionados a partir de las entrevistas de aptitud laboral a profesionales de la salud con el objetivo de observar los aspectos motivacionales en la elección del IOAHR como alternativa laboral. Objetivos: 1. Identificar los aspectos motivacionales en el personal profesional a partir de los informes obtenidos en las entrevistas de aptitud laboral. 2. Analizar las motivaciones prevalentes entre el personal profesional a partir de los informes obtenidos en las entrevistas de aptitud laboral. Material y métodos: La observación tuvo lugar entre julio de 2022 a febrero de 2025. La muestra está constituida por los informes obtenidos a partir de las 61 entrevistas de aptitud laboral realizadas a los profesionales de la salud, de los cuales 18 fueron hombres y 43 mujeres. El rango de edad: 25 a 40 años. El equipo entrevistador está conformado por una psiquiatra y una psicóloga perteneciente al Servicio de Psicopatología del IOAHR. Los profesionales entrevistados pertenecen a las siguientes disciplinas: Clínica Médica, Cirugía Oncológica, Radioterapia, Diagnóstico por Imágenes, Enfermería, Trabajo Social, Técnicos de Laboratorio y Lic. En Bacteriología, Bioquímicos, Lic. En Fonoaudiología, Lic. en Anatomía Patológica y Lic. En Bioimágenes. A cada uno de ellos se le realizó una entrevista semidirigida de aptitud laboral y se focalizó en los aspectos motivacionales de la elección del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo como alternativa laboral. El método fue observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Resultados: De acuerdo al criterio de inclusión, la muestra estuvo compuesta por 61 informes obtenidos a partir de las entrevistas de aptitud laboral a profesionales de diferentes disciplinas: 30 médicos, 15 enfermeros, 5 Técnicos en Laboratorio, 3 Kinesiólogos, 2 Bioquímicos, 1 Licenciada en Ciencias Biológicas, 1 Físico Médico, 1 Fonoaudiólogo, 1 Trabajador Social, 1 Lic. en Anatomía Patológica y 1 Lic. en Bioimágenes. Los informes plasman que el 73,78% de los profesionales encuestados residen en la provincia de Buenos Aires. El 26,22 % de los profesionales encuestados son oriundos de diferentes provincias de la República Argentina y países latinoamericanos. Los informes analizados revelan una variedad de motivaciones entre el personal profesional para la elección del IOAHR como alternativa laboral: El 57,37% identifican a la institución como fuente de prestigio y excelencia en formación académica dada su pertenencia a la Universidad de Buenos Aires. Asimismo, destacan, que el 49,18 % de los profesionales de la salud trabajan simultáneamente en centros de salud privados. El 36 % de los informes resaltan la importancia de la modalidad de trabajo multidisciplinario en la toma de decisiones terapéuticas compartidas. Además, el 21,31% enfatiza la posibilidad de adquirir experiencia en el manejo de pacientes oncológicos, considerando a esta patología como una entidad compleja y multifacética. El 13,11% mencionan la oportunidad de desarrollar actividades académicas, tanto docentes como de investigación, en el campo de la oncología. Un hallazgo significativo evidencia que el 65,57 % de los informes analizados indican que los profesionales habían realizado tareas asistenciales y de formación en la institución antes de su ingreso formal, lo que les proporcionó conocimientos previos sobre las particularidades del trabajo en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, asociado, además, a un clima laboral positivo. Conclusiones: 1. Las motivaciones que influyen en la elección del IOAHR como alternativa laboral, a partir de los informes analizados son: a. Prestigio Institucional. b. Modalidad de trabajo. c. Reconocimiento Profesional. d. Desarrollo de habilidades clínicas. e. Actividades Académicas. 2. Por tanto, los resultados obtenidos sugieren que, en base a su formación y experiencia previa en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, los profesionales de la salud identifican como motivaciones prevalentes para su elección laboral los siguientes factores: el prestigio institucional asociado a la pertenencia a la Universidad de Buenos Aires, la oportunidad de trabajar tanto en un entorno multidisciplinario como de buen clima laboral y el desarrollo de habilidades en el manejo del paciente oncológico.

### 40 - EL IMPACTO DEL USO DE MODULADORES SOBRE ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL PACIENTE BAJO TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA

Soledad Banega (1), Cintia Bertoncini (2), Marcelo Guerin (3), Alba Güerci (4).

(1) Centro de Investigaciones en Salud y Ambiente - CISA. Facultad de Ciencias de la Salud UNER, Concepción del Uruguay, Argentina.(2)

Centro de Medicina Nuclear y Molecular Entre Ríos - CEMENER, Argentina. (3) Unidad de Terapia Oncológica - UTO. Santa Fé, Argentina. (4) IGEVET Instituto de Genética y Veterinaria. UNLP - CONICET. La Plata, Argentina

**Objetivos del trabajo:** Si bien la radioterapia es crucial en el abordaje del paciente oncológico, los efectos tóxicos del tratamiento repercuten negativamente sobre el paciente tanto a nivel físico como emocional. Atento a esto, se está buscando atenuar estos síntomas no deseados, con el uso de diferentes sustancias. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia del té verde para el alivio de síntomas derivados del tratamiento radiante en cáncer de cabeza y cuello (CCC). **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio clínico, cuasi experimental, descriptivo, sobre una población de 126 pacientes diagnosticados con CCC e indicación de radioterapia. El diseño incluyó la comparación entre dos grupos de individuos: 68 intervenidos con enjuagues bucales de té verde y 58 casos recuperados de registros institucionales, sometidos al tratamiento habitual. Se analizó el desarrollo de radio-toxicidad local (mucositis, xerostomía y dermatitis) y sistémica (astenia, mareos y cansancio) y mediante la escala visual análoga EVA, se registró la valoración del dolor. Por otra parte, se consideró la adherencia y el cumplimiento a la intervención con infusiones de té, sensación de bienestar y vía de alimentación. El método estadístico compendió Chi-cuadrado. Para el análisis descriptivo se utilizó el programa Microsoft Excel. **Resultados:** Se observó una alta adherencia a la intervención propuesta (98 % de los pacientes) así como del cumplimiento estricto del protocolo (55%). Estos pacientes retrasaron la manifestación de efectos agudos hacia el cumplimiento de la tercera parte del tratamiento (34%). Asimismo, si bien no se registró diferencia significativa con el grupo control, sólo el 10% de los individuos declaró efectos sistémicos al exponerse al té verde. Estos pacientes también demostraron mayor independencia de vías de alimentación alternativas (15% Vs. 22,4%). En cuanto a la sensación de bienestar, se comprobó de manera significativa ( $p: 0,0114$ ) la eficacia del té verde. Finalmente, el 95% de los pacientes manifestó dolor leve o moderado, acentuándose a fines del tratamiento. **Conclusión:** El uso de té verde muestra resultados alentadores y positivos respecto a la sensación de bienestar del paciente con CCC durante el tratamiento de radioterapia. Se entiende clave esta condición, para afrontar estos procesos con mejor estado emocional y consecuentemente superior calidad de vida.

## 86 - IMPACTO DE LA RADIOTERAPIA PALIATIVA EN EL CONTROL DEL DOLOR DE METÁSTASIS ÓSEAS

Alba Güerci; Ana Soraluze; Esteban Perez Duhalde.  
CIO La Plata

**Introducción:** En pacientes con cáncer avanzado las metástasis óseas (MO) suelen ser un problema frecuente. Su principal síntoma es el dolor y en algunos casos fractura patológica o compresión medular. Esto acrecienta la morbilidad y los sentimientos negativos en estos individuos agobiados emocionalmente. Dado que se propone que la radioterapia local es eficaz para el control de lesiones de diversa complejidad, nuestro objetivo fue evaluar su aporte en la optimización de la calidad de vida para pacientes sintomáticos. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo incluyendo 147 pacientes con MO sintomáticas de cualquier tumor sólido primario, quienes recibieron radioterapia paliativa (RTP) restringida al contexto de la enfermedad. El período del tratamiento se limitó desde el 1/12/22 al 30/11/24. A partir de información institucional (historias clínicas y planillas de planificación del tratamiento), se construyó una base de datos registrando variables clínicas y terapéuticas de 187 tratamientos paliativos de MO. **Resultados:** Los datos refieren a un grupo etario de 34 a 90 años (media: 66,65 años), compuesto por el 65,30% de hombres y 34,69% de mujeres. Los tumores primarios más comunes fueron: mama (41%); pulmón (27,89%); próstata (22,45%) y riñón (12,25%). Casi la totalidad de los cursos de radiación administrados fueron 3DRT, con alta adherencia (89,11%) y cumplimiento. Si bien la mayoría de los enfermos presentaba metástasis múltiples (74,15%), se observó un buen aporte de la RTP en cuanto al control del dolor. Sólo el 7,4% de los pacientes no respondió al tratamiento, aun consumiendo analgésicos. Asimismo, se vio que la eficacia de la radiación es independiente de la localización metastásica (axial o apendicular), como del sexo y la edad del paciente. Tampoco se observó radio-toxicidad significativa y más del 90% de los pacientes no presentaban fracturas patológicas, indicando una derivación temprana y oportuna a este tipo de tratamiento. **Conclusiones:** Atento a nuestros hallazgos entendemos que la RT contribuye de manera esencial en el tratamiento del dolor y en el manejo holístico de los síntomas asociados a la calidad de vida del paciente. La ejecución de tratamientos cortos, no invasivos y carentes de efectos secundarios significativos, sugiere un aporte sustancial hacia el alivio del sufrimiento y promoción del confort físico y emocional de estos individuos. Esto incentiva a considerar la RTP como herramienta crucial en este contexto y promover el análisis de los diferentes regímenes de tratamiento.

## Resúmenes presentados en la categoría Quirúrgica

### 126 - LEIOMIOSARCOMA CUTÁNEO. A PROPÓSITO DE UN CASO. VIOLANTE

Miriam Violante (1); Corina Dozoretz (1); Pablo Marengo (2).  
(1) Sociedad de Auxilios Sanitarios Sala Salud. (2) Cetac.

**Introducción:** El leiomioma cutáneo es un tumor maligno de estirpe muscular, poco frecuente (0,04% de los tumores cutáneos malignos y 2% de los tumores malignos mesenquimáticos de piel). Este último motivo, dificulta el desarrollo de protocolos específicos de diagnóstico y manejo terapéutico, así como la distinción de primario o secundario. **Objetivo:** Presentar un caso de leiomioma cutáneo, único, de muslo, de dudoso origen (primario versus metastásico). **Material y métodos:** Paciente femenina de 72 años que consulta por nódulo subcutáneo en cara externa de muslo derecho de 2 cm de diámetro. Blando y adherido a planos profundos.

**Macroscopía:** Losange cutáneo de 1.8 x 1.2 cm con área nodular a nivel dermo hipodérmico de 1.5 cm de diámetro mayor. **Microscopia:** Los cortes histológicos muestran, proliferación fusocelular atípica, verticilada que compromete dermis profunda e hipodermis. Presenta necrosis central, 6 mitosis/10HPF. Inmunohistoquímica: positivo para Vimentina, Desmina y Actina Músculo Liso. Ki 67 positiva en 70% de la población tumoral. Negativo para: S100, Pancitoqueratina, CD 68 y CD 34. **Diagnóstico:** La histología arrojó el diagnóstico de Leiomioma Cutáneo. En el mismo informe se sugiere descartar secundarismo. Se realiza un primer estudio por imágenes PETct para descartar patología neoplásica secundaria, en la misma no se observan lesiones asociadas y se deriva a Oncología

donde se le realiza tratamiento radioterápico. En un control por imágenes posterior (segundo PETct), aparece una masa de 6 cm en útero (miometrio). Se le realiza anexohisterectomía total en otra Institución, cuyo diagnóstico también fue de Leiomioma, pero esta vez uterino. Deciden conducta expectante. A los 6 meses, ante el nuevo PETct se evidencian imágenes nodulares de ambos pulmones concluyendo origen metastásico de su patología de base. Actualmente la paciente está en buen estado general realizando quimioterapia. Conclusión: El leiomioma de piel es un tumor raro (corresponde al 0.04% de todas las neoplasias) sin estar definido si es primitivo o secundario, en el caso presentado. Como corolario, podemos destacar la necesidad de descartar siempre, patología maligna ginecológica en la mujer, ante la presencia de un leiomioma cutáneo; y recordar que para resultados más certeros es preciso trabajar de manera multidisciplinaria con seguimiento estricto de los pacientes.

### 127 - METÁSTASIS CUTÁNEA ÚNICA DE UN CARCINOMA DE MAMA

**Miriam Violante; Corina Dozoretz.**

Sociedad de Auxilios Sanitarios Sala Salud.

**Introducción:** Las metástasis cutáneas de un carcinoma de Mama son poco frecuentes, de 0.6 a 10% de los casos diagnosticados, aunque en mujeres corresponden usualmente al 69% de las metástasis cutáneas, seguidas por el pulmón, melanoma, riñón y ovario. **Objetivo:** Demostrar la importancia de la revisión corporal completa al momento de la primera consulta. **Materiales y método:** Paciente de 79 años, emaciada, que consulta por una lesión ulcerada subcostal derecha de 2 x 2 cm de tiempo de evolución incierto. Se realizó resección de la lesión con 2 cm de margen de seguridad. La paciente no refirió patología alguna. **Macroscopía:** Losange de piel con lesión central de 2 cm pardo rojiza. **Microscopía:** Piel con infiltración dermo-hipodérmica por un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. **Inmunohistoquímica:** Positivo para Ck7, GCDFP15, RE (70%), RP (65%); Negativo para Her2 Neu y CDX2. **Diagnóstico:** Metástasis Cutánea por un Carcinoma Mamario. Se realizó posterior al diagnóstico PETct, donde se visualizó una masa ocupante de Mama derecha compatible con un carcinoma mamario acompañada de imágenes pulmonares en suelta de globos. Se deriva en interconsulta a Oncología, que decide tratamiento paliativo dado el mal estado general y la evolución desfavorable y tórpida de la paciente. La paciente falleció a los dos meses. **Conclusión:** Se presenta un caso de metástasis cutánea única, a partir de un carcinoma de origen mamario. Hacemos, en este trabajo, hincapié en el trabajo multidisciplinario y la necesidad de la revisión completa de los pacientes en el momento de la primera consulta para un buen diagnóstico, tratamiento y evolución. Además, se precisa del compromiso de los pacientes y sus familiares a concurrir a los controles periódicos ya que es la única manera de dar contención a casos tan graves y/o evitar posibles patologías avanzadas.

### 135 - SARCOMA PLEOMORFO DÉRMICO. A PROPÓSITO DE UN CASO. DOZORETZ

**Corina Dozoretz; Miriam Violante.**

Sociedad de Auxilios Sanitarios Sala Salud.

**Introducción:** El sarcoma pleomórfico dérmico, denominado previamente como Histiocitoma Fibroso Maligno, es un tumor maligno mesenquimático cutáneo infrecuente, indiferenciado, que superpone características del fibroxantoma atípico, aunque presenta una tasa más alta de recidiva local (entre el 20 y 30%) y metástasis a distancia (10-20 % de los casos). Además, su tamaño es mayor a 2 cm, se asocia a invasión linfocelular y perineural. **Materiales y métodos:** Paciente femenina de 67 años, que consulta por una lesión nodular de cuero cabelludo (parietal derecho), de rápido crecimiento. Como antecedente refirió, mastectomía derecha en otra Institución, 10 años atrás, con diagnóstico de tumor Phyllodes (sin clasificación en el protocolo recibido). La paciente no declaró la existencia de esta patología al momento de la consulta. Se procede a la resección de la pieza. **Macroscopía:** Se recibe losange cutáneo de 4,5 cm, con lesión blanquecina necro- hemorrágica de 3,3 cm. **Microscopía:** Los cortes histológicos muestran, piel ulcerada, con una proliferación dérmica superficial y profunda, de células atípicas, fusadas, multinucleadas y poligonales con hasta 17 mitosis/10 HPF, necrosis tumoral en un 40 % de la lesión e invasión perivascular. **Inmunohistoquímica:** Positiva para: CD10, CD68, S100 (positivo focal), HMB45 (positivo focal débil en células multinucleadas). Negativa para: CD45, CD34, Desmina, Pancitoqueratina, GCDFP15. La lesión recidivó en el mismo sitio tres meses más tarde. **Diagnóstico:** Sarcoma Pleomórfico Dérmico. **Conclusión:** Se presenta este caso, a fin de concientizar acerca de la existencia de lesiones estromales cutáneas, que a su vez plantean la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales, entre ellos otras lesiones mesenquimáticas tales como leiomiomas, angiosarcomas, secundarismos y lesiones simuladoras. Además, queremos mencionar la importancia en realizar una correcta anamnesis y la revisión del paciente, indispensables en el diagnóstico, evolución y tratamiento de estos.

### 142 - CIRUGÍA DE REANIMACIÓN FACIAL UTILIZANDO EL NERVILO MASETERINO COMO DADOR

**Carolina Moughty Cueto, Juan Manuel Zaloff Dakoff, Elías Ortega, Andrés Primavera, Alejandro Mazzon.**

Unidad de Neuro-Oncología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

**Introducción:** Se describe el caso de un paciente con parálisis facial postoperatoria tratado con una transferencia de nervio maseterino a facial para reanimación hemifacial. Se realizaron evaluaciones pre y postoperatorias comparando el tono y la motilidad muscular hemifacial. **Objetivo:** Describir la técnica de transferencia de nervio maseterino a facial (V-VII) como opción para la reanimación facial. **Descripción del caso:** Paciente con lesión posoperatoria de nervio facial luego de una cirugía de parálisis sin recuperación espontánea en 12 meses. Se realiza cirugía de reanimación facial mediante transferencia del nervio maseterino homolateral. Se obtuvo un resultado satisfactorio en cuanto al tono muscular y la simetría en reposo. También se obtuvo un resultado favorable en el desplazamiento de la comisura oral y la sonrisa. **Intervención:** Mediante incisión preauricular se localizó el nervio facial, se identifican ramas viables distales con patrón fascicular, no así a nivel proximal. Para localizar el nervio maseterino, se diseccionó según reparos anatómicos a través de las fibras del músculo masetero. Luego es seccionado y transpuesto para ser suturado con la rama bucal del nervio facial. **Conclusión:** La transferencia de nervio maseterino a facial es un método efectivo de reanimación en pacientes con parálisis facial. Esta técnica es una opción cuando el tronco principal del nervio facial no está disponible. Este nervio tiene como ventaja una anatomía constante, su

abordaje es sencillo y accesible, tiene una buena carga axonal motora y con baja morbilidad del sitio donante.

### 147 - OPERACIÓN DE TIKHOFF-LINBERG EN PACIENTE CON NF-1 Y TUMOR MALIGNO DE VAINA DEL NERVIJO PERIFÉRICO. REPORTE DE CASO

**ML Santoro; S Quildrian; A Daffinoti; M Kruzliak; J Gerino; G Cervelo; Sonia Patrón Costas; Melisa Salinas.**

Instituto Roffo - CABA - Argentina.

La operación de Tikhoff-Linberg es una técnica poco conocida que permite, en tumores de cintura escapular, realizar una resección con preservación de la extremidad afectada. En pacientes con sarcomas de partes blandas (SPB), la posibilidad de lograr esto es de gran importancia, ya que está demostrado que la amputación no mejora la supervivencia en comparación a la cirugía conservadora con criterio oncológico. El tumor maligno de la vaina del nervio periférico (TMVNP) es un sarcoma poco frecuente. Puede ser de origen esporádico con una incidencia de 1/100000; sin embargo, hasta un 50% está asociado a la presencia de NF1. Se presenta el caso de un paciente masculino con NF1 y TMVNP que compromete el sector superior y lateral del hombro izquierdo, glena humeral y tendones del manguito rotador. Luego de evaluación en comité multidisciplinario, se decidió RT neo-adyuvante (DT 4.500cGy) y posterior resección oncológica con preservación de miembro. Técnica quirúrgica. Se realizó una incisión delto-pectoral para visualización completa del paquete vasculonervioso. Una vez definida su indemnidad, se comenzó con la disección de colgajos manteniendo un margen de seguridad. Posteriormente, la osteotomía a nivel clavicular proximal y a nivel humeral. Se completó la resección en bloc que involucró escápula, clavícula y húmero proximal junto con todos los músculos que allí se insertan; incluyendo en la pieza quirúrgica la lesión tumoral con márgenes oncológicos. El tiempo quirúrgico fue de 300 minutos y el paciente evolucionó sin complicaciones, egresando al 5 día POP. Presentó dehiscencia tardía en zona de herida que fue tratada con toilette y sistema VAC con posterior resolución. El resultado anatomopatológico de la pieza informó un TMVNP G2 de 20x13x10cm con márgenes libres. Fue nuevamente evaluado en comité, indicándose control. A los 4 meses desarrolló metástasis pulmonares por lo que inició tratamiento sistémico. La operación de Tikhoff-Linberg representa una opción conservadora a tener en cuenta en pacientes con SPB que involucran la cintura escapular. Permite conservar el miembro afectado con funcionalidad aceptable de antebrazo y mano, teniendo en cuenta que el pronóstico de estos pacientes dependerá de la diseminación a distancia. Este caso destaca la importancia del manejo multidisciplinario y por equipos especializados en tratamiento de sarcomas.



**.UBA** ROFFO

Instituto de Oncología  
Ángel H. Roffo