

# ESTADOS CONTABLES AL 31 DE DICIEMBRE DE 2015

## MEMORIA

### Fundación Cáncer – FUCA

A los Señores

Miembros del Consejo de Administración

En cumplimiento de disposiciones legales vigentes y del Estatuto, presento a vuestra consideración la presente Memoria, Estado de Situación Patrimonial, Estado de Gastos y Recursos, Inventario General y Notas a los Estados Contables, todo correspondiente al Ejercicio Económico N° 19 finalizado el 31 de diciembre de 2014.

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

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

## PROGRAMAS

---

### DOCENCIA

#### RESIDENCIA EN ONCOLOGÍA CLÍNICA

- La Residencia de Oncología Clínica, desde 1994, cumple con la misión institucional y el objetivo primordial de FUCA que consiste en la formación de recursos humanos de excelencia en Oncología Clínica.
- Se han incorporado este año, tres nuevos becarios: la Dra. Malena Gómez Luengo (Universidad Abierta Interamericana, 2011), Dr. Augusto Ferreyra Camacho (Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Fundación H. A. Barceló, 2009), Dr. Mariano Leiva (Universidad Nacional de Rosario, 2011), ingresando todos en el mes de junio del 2015.
- Egresaron tres médicos residentes, en el mes de junio, la Dra. Melisa Fischman, Dr. Federico Losco, Dra. Ma. Belén Cieplinski Pedro, luego de haber concluido el programa trianual, con excelentes calificaciones.
- La Residencia de Oncología Clínica, de tres años de duración, se desarrolla en el Instituto Alexander Fleming y está dirigida por el Dr. Reinaldo Chacón, Director de la Carrera de médico especialista en Oncología de la Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

La formación de la Residencia en Oncología Clínica consiste en:

#### ESTRUCTURA

- **DIRECTOR** Dr. Reinaldo Chacón
- **SUBDIRECTOR** Dr. José Mordoh
- **COORDINADOR** Dr. Matías Chacón

- **JEFE DE RESIDENTES** Dr. Federico Losco
  - **PRIMER AÑO** (3 Residentes becados)  
Dra. Malena Gómez Luengo, Dr. Augusto Ferreyra Camacho, Dr. Mariano Leiva
  - **SEGUNDO AÑO** (3 Residentes becados)  
Dra. Constanza Pérez de la Puente, Dr. Pablo Mandó, Dr. Miguel Manglio Rizzo.
  - **TERCER AÑO** (3 Residentes becados)  
Dra. María Florencia do Pico, Dra. Florencia Tsou, Dr. Sergio Gabriel Rivero

## **PROGRAMA ACADÉMICO**

### *Actividades asistenciales*

#### **PRIMER AÑO**

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

#### **SEGUNDO AÑO**

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

#### **TERCER AÑO**

- Consultorio asistencial (*pacientes de primera vez*)

### *Actividades académicas*

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

- Comités semanales (cuatro): mama, general de tumores, sarcomas / melanomas y genitourinario / ginecológico.
- Recorrida semanal y evaluación del tema de la semana.
- Clases: se dictaron 122 presentaciones: generalidades y tratamiento sobre cada tipo tumoral, farmacología, biología molecular.
- Rotaciones: radioterapia, cirugía, diagnóstico por imágenes, externa (a elección).
- Presentación de trabajos en congresos.
- Asistencia a conferencias y congresos.
- Rotación en el exterior.
- Los residentes realizaron un curso de postgrado de Biología Molecular dictado por la Universidad de Rosario, Argentina.
- Participa del comité organizador del Congreso Argentino de médicos en formación en Oncología Clínica realizado el mes de Septiembre de 2014.

### *Docencia y Prevención*

- Aulas Abiertas: actividad de prevención mediante charlas educativas a adolescentes de distintos colegios secundarios, públicos y privados.

- Adelia María, Córdoba: viaje de los Dres. Pablo Mandó, Miguel Manglio Rizzo para participar del "X congreso de Lucha contra el Cáncer".

### ***Trabajos científicos presentados por los residentes:***

- Intermediate-risk prostate cancer treated with external beam radiotherapy (EBRT): A risk group with heterogeneous behavior. Genitourinary Cancers Symposium 2016. San Francisco, USA.
- Patrones metastásicos infrecuentes de Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST). Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Cáncer colorectal en pacientes menores de 40 años. Análisis de factores pronóstico en una serie de casos institucional. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Tratamiento del melanoma metastásico con Ipilimumab: experiencia en el Instituto Alexander Fleming. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Sarcoma de células de Langerhans cutáneo, descripción de un caso. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Reacciones infusionales a drogas oncológicas, Experiencia en Hospital de Día del Instituto Alexander Fleming. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Subcategorización de riesgo de pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (cpri). Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Pseudo-progresión en paciente tratado con Ipilimumab. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Exemestane-Everolimus en cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos y Her2 negativo: experiencia del Instituto Alexander Fleming. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología
- Quimio-radioterapia concurrente en cáncer esófago y unión gastroesofágica. Experiencia institucional. Reunión post ASCO 2015. Sociedad Argentina de Oncología

### **FELLOWSHIP EN MASTOLOGÍA**

- El Departamento de Mastología, dirigido por los Dres. José Loza y Federico Coló.
- La Dra. Mercedes Maino, finalizó su fellowship en Mastología en Mayo de 2015, ingresando la Dra. Carolina Ponce.
- El Fellowship consiste en el entrenamiento en diagnóstico, tratamiento, seguimiento de pacientes con cáncer de mama y patologías no oncológicas de la mama. Realizan actualizaciones continuas con los cursos brindados por la Sociedad Argentina de Mastología y participando de los diferentes Congresos y Jornadas Nacionales e Internacionales sobre Cáncer de Mama.

### **BIBLIOTECA**

La conceptualización del término biblioteca, responde a una realidad compleja y múltiple difícil de sistematizar en una definición globalizadora, más aún cuando se trata de una entidad de carácter dinámico y por lo tanto cambiante.

Por ello, nuestro accionar se fundamenta en dos lineamientos esenciales:

- Es competencia de la biblioteca gestionar eficazmente los recursos de información, facilitar el acceso y la difusión del material documental.
- Colaborar en los procesos de creación del conocimiento para satisfacer las necesidades de información en investigación, docencia y asistencia en Oncología y en las diferentes disciplinas médicas.

Los servicios de información científica han sido diseñados con un soporte documental sólido y tecnologías de avanzada dentro del contexto de la Sociedad de Información y del Conocimiento

En el marco institucional, la participación en los programas de las diferentes disciplinas médicas, y la Diseminación Selectiva de Información (DSI) generan una interacción permanente y efectiva con los profesionales de la Salud.

La DSI es un sistema de información personalizado, que se adapta a un determinado perfil previamente definido por el usuario y el documentalista.

REDIO – Red de información Oncológica integrada por Instituto Alexander Fleming-FUCA, Instituto Leloir y diversos centros documentales. Este trabajo cooperativo tiene como propuesta ser una herramienta de ayuda bibliográfica para los profesionales vinculados a la investigación y tratamiento del cáncer.

Nuestra Membresía integrada por profesionales del Instituto y fuera de él ha conformado una población jerarquizada que valora el nivel de calidad de nuestros servicios, y nos sitúa en un lugar relevante dentro del área de las Bibliotecas de Salud.

### **Logros 2015:**

- Crecimiento en el uso de nuestro servicio de información científica superando las 40.000 consultas.
- Presencia a través de la selección de material documental en las distintas actividades del quehacer médico y de investigación del Instituto.
- Consolidación de la Membresía.
- 10º Aniversario de Redio y su Newsletter

## **PREVENCIÓN**

### **PROGRAMA DE AULAS ABIERTAS**

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

### **CONFERENCIAS A LA COMUNIDAD**

- **“Ni una teta menos”:** el Dr. Reinaldo Chacón en la Legislatura Porteña, como apertura del mes del cáncer de mama, octubre 2015.
- El Dr. Matías Chacón, con la participación del periodista Enrique Macaya Márquez y la ultramaratonista Ivana Farías, en el marco de la Martatón 42K, en La Rural.
- **“Cánceres ginecológicos hereditarios”** con la participación de los Dres. Matías Chacón y Luisina Bruno, y las licenciadas Nancy Ferro y Sonia Checchia, especialistas en psico-oncología.
- Adelia María, Provincia de Córdoba, Escuela IPEM: **“X congreso de Lucha contra el Cáncer”**. Conferencia y participación de FUCA a cargo de los Dres. Pablo Mandó, Miguel Manglio Rizzo, Residentes de segundo año de FUCA.

## EXTENSIÓN A LA COMUNIDAD

- **FUCA Y NUCHA: VICTORIOSAS DEL CÁNCER DE MAMA 2015**  
FUCA invitó a las Victoriosas del cáncer de mama a contar su experiencia de vida como oportunidad de crecimiento frente a la adversidad, con la participación Lic. Nancy Ferro.
- **CUIDATE A TIEMPO.ORG**  
Continuamos con "cuidateatiempo.org", un sitio web en el que la mujer puede registrar sus datos y la fecha de su última mamografía, con el fin de recibir la notificación anual que le recordará la fecha en que debe hacerse la siguiente mamografía. Desarrollado por la Agencia Benteveo para FUCA.
- **FUCA – VIDAL RIVAS "CUIDARSE ESTÁ DE MODA" · Hotel Sheraton**  
Buenos Aires Alta Moda y Vidal Rivas Producciones a beneficio de FUCA. Desfile en septiembre 2015. Actrices, cantantes, periodistas y modelos colaboran en la concientización de la detección precoz.
- **#LA FOTO DEL AÑO – Agencia Benteveo**  
La agencia Benteveo organizó una original acción: tomamos fotos a las modelos sosteniendo una imagen similar a una mamografía a la altura del busto. La mamografía es "la foto del año" para detectar el cáncer de mama. Utilizamos las cuentas personales de las celebrities para difundir las fotos en Twitter con el hashtag #LaFotodelAño, y un mensaje recomendando la prevención.
- **PREMIOS y NOMINACIONES a Benteveo, por la campaña #CorroconJonas para FUCA**
  - Recibió el premio OBRAR que entrega el Consejo Publicitario Argentino
  - Finalistas en la categoría Bien Público de los Premios Clarín Creatividad.
- **TIÑAMOS OCTUBRE DE ROSA junto a ISSUE**  
Con el fin de incrementar la concientización y prevención de las personas, Issue, marca líder en coloración que cuida y ayuda a las mujeres a verse lindas, se unió a la causa a beneficio de FUCA, con la campaña "Tiñamos Octubre de Rosa".
- **FUCA - IVANA FARIAS:**  
La ultramaratonista Ivana Farías, representa a FUCA llevando con ella la remera y bandera de FUCA para difundir la misión y unir la salud con el deporte.
  - 24 ORE di TORINO 2015 Ivana Farías y Dr. Fernando Petrcci por FUCA.
  - Maratón de Buenos Aires 42K organizada por la Asociación Ñandú
- **UNIENDO LAZOS junto a LAZARO**  
Durante el mes de octubre, LAZARO propuso una alianza junto a FUCA lanzando la Campaña "Uniendo LAZOS" en el mes de Prevención y Concientización del Cáncer de mama. A Beneficio de FUCA, LAZARO diseñó Tags de cuero rosado en forma del Lazo que representa al cáncer de mama.
- **ULACCAM: Reunión anual de trabajo 2015**  
En noviembre se llevó a cabo la quinta Reunión de Trabajo de la coalición ULACCAM en México D.F. Miembros de las organizaciones de la sociedad civil que conforman la Unión Latinoamericana Contra el Cáncer de la Mujer se reunieron los días 22 a 24 de noviembre en México D.F. para participar en la quinta Reunión de Trabajo de la coalición.
- **EUGENIA TOBAL: "Ponete la camiseta"**  
Spot sobre la prevención contra el cáncer de mama dirigido por Eugenia Tobal, realizado por SDO Entertainment y con asesoramiento de FUCA. Participación de Gabriela Janá, voluntaria de FUCA.
- **ZETTZ**

Acompaña a la campaña de FUCA, con una edición especial de tops deportivos. Cada top vendido suma para la donación que Zettz hará a FUCA para que sus investigadores puedan seguir avanzando en la cura de esta enfermedad.

- **LEO MORALES**

El periodista deportivo, Leo Morales, difunde el banner de FUCA en sus Newsletter semanales, linkeándola con nuestra web.

- **TOOT S.A.**

Por sexto año consecutivo, TOOT se suma a la campaña de FUCA con acciones directas en mensajes de prevención para las mamás, tías y abuelas que visiten sus locales durante el mes de octubre.

- **LUZCA BIEN, SIÉNTASE MEJOR**

FUCA invitó a la comunidad a participar de "Luzca Bien... Siéntase Mejor", un programa gratuito que ayuda a las mujeres enfermas de cáncer a mejorar su imagen y llevar adelante el tratamiento oncológico con más confianza.

- **Posicionamiento institucional:**

**Ciudad Grafica:** colabora con todas las impresiones que elabora FUCA / **Paper Mate,** campaña con bolígrafos rosas / **Pago Mis Cuentas:** canal para donar a FUCA / **Fundación Noble y Aedros. "Cansate De Donar":** FUCA es miembro de esta campaña por cuarto año consecutivo. / **Scouts de Argentina Asociación Civil "Una Asociación Visible en la Acción",** repartieron folletos de FUCA para concientizar a la comunidad. / **VIE TUR:** difunde la misión de FUCA a través de su página web. / **Pancho Di Cristóforo:** el periodista difunde todas las gacetillas de FUCA en su blog.

## PEQUEÑAS COMUNIDADES

Programa de prevención en comunidades del interior del país.

- **ADELIA MARÍA, PROV. CÓRDOBA:**

**I.P.E.M Nº 292 Agr. Liliam Priotto "Aprender a vencer barreras". Prof. Silvia Dominici**

FUCA apadrina la campaña la escuela IPEM en Adelia María y participó del "X congreso de Lucha contra el Cáncer", con la disertación a la comunidad de los becarios de 2º año, Dres. Pablo Mandó, Miguel Manglio Rizzo.

- **COLEGIO INTEGRAL PIACENTINI:** La "Brigada escolar FUCA", dirigida por la Prof. Griselda Alloco, concientiza a la comunidad de Resistencia, Chaco.

## PARTICIPACIÓN EN REDES

- FUCA es miembro activo del Foro del Sector Social donde participa a través del Dr. Luis Balbaryski en el Consejo Consultivo Nacional de Políticas Sociales.
- FUCA es miembro adherente de UATA- Unión Antitabáquica Argentina.
- FUCA es miembro activo de AEDROS.
- FUCA es miembro activo de RED CANCER (Acs).
- FUCA es miembro activo de INC (Instituto Nacional del cáncer).
- Fundación Compromiso
- FUCA integra el grupo de fundaciones en la campaña "Cansate de donar" organizado por AEDROS y la Fundación Noble ([www.cansatededonar.org](http://www.cansatededonar.org))
- Redes sociales: FUCA es miembro de:
  - Facebook ([www.facebook.com/FUCA83](http://www.facebook.com/FUCA83))
  - Twitter (@fundacion\_FUCA)

- Banner FUCA en el blog sobre economía del periodista Pancho Di Cristóforo. ([www.panchodicri.com](http://www.panchodicri.com))

## INVESTIGACIÓN

Durante el año 2015 en el laboratorio CIO-FUCA desarrollamos diversos proyectos de investigación de acuerdo al Plan propuesto, abordando estudios en melanoma cutáneo, cáncer de mama, cáncer de colon y leucemias. A continuación se presentan los avances logrados durante este año.

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

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

Desde 2009 estamos llevando a cabo el estudio Clínico CASVAC<sub>0401</sub>: "ESTUDIO ABIERTO, RANDOMIZADO, COMPARATIVO ENTRE EL TRATAMIENTO CON UNA VACUNA ALOGENEICA IRRADIADA (CSF-470) COADYUVADA CON BCG Y MOLGRAMOSTIN (RHUGM-CSF), Y EL TRATAMIENTO CON INTERFERÓN-ALFA (IFN-ALFA), EN PACIENTES CON MELANOMA ESTADÍO IIB, IIC O III POST CIRUGÍA. ESTUDIO DE FASE II-III"

**En abril de 2015 hemos obtenido la aprobación de la fase II de dicho estudio por la ANMAT.**

Se elaboraron los documentos pertinentes para presentar la información conforme a lo normado a través de las disposiciones ANMAT 4622/2012 y 7075/2015 esta última para productos biológicos, y a la Circular 004 relativa al registro de Medicamentos Bajo Condiciones Especiales, a fin de solicitar el registro de la vacuna VACCIMEL/CSF-470 ante ANMAT; la solicitud fue formalmente presentada el 1 de Octubre del corriente y se encuentra en evaluación. En este año se continúa con la fase III del Estudio CASVAC<sub>0401</sub>. Ya se han reclutado 34 pacientes con melanoma, sobre 108 pacientes. Los resultados obtenidos hasta ahora indican que:

-Tras la administración de más de 200 dosis de vacuna a pacientes con melanoma cutáneo de alto riesgo, el tratamiento con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF resulta seguro, tiene buena tolerancia y solamente se ha reportado un evento adverso serio, sin secuelas.

-En los pacientes tratados en este estudio con IFN alfa 2b (n=11), se han reportado eventos adversos de grado 2 y 3, que incluyen toxicidad cardíaca, leucopenia, neutropenia y toxicidad hepática que obligaron a la suspensión del mismo.

- **La Sobrevida Libre de Enfermedad a Distancia (SLED) de los pacientes vacunados con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF resulta significativamente superior a la obtenida con tratamiento con IFN alfa 2b.**

- **La vacunación con CSF-470 + BCG + rhGM-CSF está asociada con una calidad de vida significativamente superior al tratamiento con IFN alfa 2b.**

- Se ha evidenciado una respuesta inmune inducida en los pacientes vacunados de tipo celular y humoral.

Estamos actualmente preparando el manuscrito para enviar a publicar los resultados de la Fase II del estudio CASVAC<sub>0401</sub>.

#### b. Desarrollo y optimización de vacunas de células dendríticas:

Desde hace algunos años estamos trabajando en el desarrollo y optimización de otro tipo de vacuna para melanoma cutáneo basada en el uso de células dendríticas (CD) del paciente, capaces de dirigir la respuesta inmune adaptativa por su capacidad de presentación antigénica.

Los resultados obtenidos nos permiten concluir que el agregado de un cocktail de citoquinas (IL-1-beta, IL-6, TNF-alfa y Prostaglandina E<sub>2</sub>) durante la preparación de la vacuna CD/Apo-Nec mejora la performance de la vacuna y que la misma es combinable con el uso de los adyuvantes testeados (BCG, Imiquimod, GM-CSF). La vacuna CD/Apo-Nec + CC + Adyuvantes podría ser evaluada en el futuro en estudios clínicos con pacientes con melanoma.

Los resultados obtenidos en esta parte del proyecto fueron presentados en el Congreso Anual CIMT, en Mainz, Alemania, en Mayo de 2015 y publicados recientemente en *Cancer Immunology Immunotherapy*.

En los últimos meses nos abocamos a caracterizar in vitro la estimulación de linfocitos vírgenes (naïve) de sangre periférica con vacunas CD/Apo-Nec autólogas. Mediante estos ensayos in vitro hemos podido evaluar de manera preliminar la respuesta antitumoral generada por la vacuna CD/Apo-Nec + CC, observando un perfil Th<sub>1</sub> que apoya el análisis clínico de esta vacuna en el futuro. Estos resultados fueron presentados en *IV LASID Meeting LXIII Argentinean Immunology Society Meeting II French-Argentinean Immunology Meeting 2015, Buenos Aires, Argentina*

La Lic. Gabriela Andrea Pizzurro, poseedora de una Beca Doctoral CONICET se encuentra en la etapa de redacción de su Tesis de Doctorado acerca de este tema, que será defendida en 2016 en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

**c. Estudio de marcadores con potencial pronóstico en melanoma cutáneo (MC)**

El MC es resistente a las terapias convencionales como quimioterapia o radioterapia. Sin embargo, el estudio de la biología de este tumor ha permitido identificar la alteración de genes involucrados en la proliferación celular como BRAF. Esto condujo al diseño de terapias dirigidas con inhibidores de BRAF mutado. Existe actualmente la necesidad de mejorar el diagnóstico inicial y predecir la evolución del paciente. Para contribuir a ello, comenzamos el análisis de un grupo de pacientes con MC en diferentes estadios de la enfermedad y distinta evolución clínica.

Además hemos caracterizado los tumores en cuanto a parámetros histopatológicos y estudiado el infiltrado inmune presente en los tejidos tumorales. Estos resultados indican que la población local de pacientes con MC tendría una mayor prevalencia del oncogén BRAF y que este parámetro tendría relación con otros parámetros clínico-patológicos comúnmente evaluados en las biopsias. Esto abre la posibilidad de estudiar el estado mutacional del oncogén BRAF como factor pronóstico, con el fin de mejorar la estadificación del MC en los pacientes.

El estudio del contexto inmune en las biopsias de MC de los pacientes intervinientes en el estudio CASVAC 0401 (n=30) se realizó mediante inmunohistoquímica y análisis histopatológico. Los resultados iniciales sugieren que el análisis del contexto inmune en MC puede contribuir a mejorar el pronóstico y predecir la respuesta a las inmunoterapias emergentes, lo cual se continuará investigando en la totalidad de los pacientes que participan de este estudio.

Los resultados obtenidos en este proyecto fueron presentados en *IV LASID Meeting LXIII Argentinean Immunology Society Meeting II French-Argentinean Immunology Meeting 2015, Buenos Aires, Argentina*.

**d. Desarrollo de una metodología de preservación de células eucarióticas por liofilización aplicada a la vacuna antitumoral CSF<sub>470</sub>**

El objetivo específico de este proyecto es diseñar una formulación y protocolo nuevo para elaborar la vacuna de células irradiadas CSF<sub>470</sub>, reemplazando al DMSO por otros criopreservantes, manteniendo sus propiedades biológicas y posteriormente establecer un protocolo de liofilización de las mismas.

Los resultados obtenidos hasta ahora nos permiten alcanzar la conservación de la morfología celular y parte del contenido antigénico de la vacuna liofilizada con TRE, pero con pérdida de la integridad de la membrana plasmática. Estamos trabajando actualmente en la incorporación de excipientes que permitan la estabilización de las membranas durante la deshidatación, y variando los parámetros físicos del proceso (temperatura, presión de vacío y volumen de la muestra).

Este proyecto es llevado a cabo por la becaria de doctorado Lic. Ivana J. Tapia.

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

Durante este año en el marco del proyecto continuamos con el reclutamiento de pacientes y procesamiento de las muestras. A la fecha contamos con las muestras de 26 pacientes; mediante el ensayo funcional *in vitro* de células iniciadoras de cultivo de largo término (LTC-IC) pudimos detectar células inmaduras en el linaje hematopoyético, bajo condiciones que reproducen algunos de los aspectos presentes en el microambiente de la médula ósea. Pudimos recuperar las colonias extraídas de la metilcelulosa, y las células procesadas para extracción de RNA mediante micrométodo. En este momento nos encontramos probando métodos alternativos de detección de colonias Ph<sup>+</sup> y de amplificación de las



colonias individuales. Dado que el proyecto aún no ha concluido, aún nos encontramos reclutando pacientes y realizando ensayos de LTC-IC. A su vez, nos encontramos intentando aumentar la sensibilidad del método para poder detectar células madre leucémicas que se encuentren en muy baja frecuencia y con baja expresión de BCR-ABL.

En este proyecto participan dos becarias CONICET que se encuentran realizando su tesis de doctorado.

- Lic. Sofía Baffa Trasci, "Análisis de expresión de miRNAs ligados a la translocación t(9;22)(q34;q11) en células de Leucemia Mieloide Crónica".

- Lic. María Sol Ruiz, "Células stem leucémicas en pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosín quinasa".

### **3) ESTUDIOS DE INMUNOSUPRESION/INMUNOESTIMULACION EN TUMORES SÓLIDOS (cáncer colorrectal/cáncer de mama y melanoma)**

#### **Cáncer Colorrectal**

Las células Natural Killer (NK) son parte de la respuesta inmune innata y son capaces de reconocer células blanco a través de sus receptores de superficie, desencadenando señales activadoras o inhibitorias. Con la incorporación de mayor número de pacientes, durante este año estudiamos diversas asociaciones entre la capacidad funcional y el fenotipo alterado de los pacientes con CCR. En todos los ensayos, la activación con la citoquina IL-15 fue capaz de restaurar el fenotipo y la actividad lítica de células NK, alcanzando el status de los donantes sanos.

Nuestros resultados sugieren que las alteraciones fenotípicas de células NK de sangre periférica de pacientes con CCR presentan alteraciones fenotípicas que impactan en su capacidad lítica, necesaria para la eliminación de células tumorales, pudiendo contribuir a la progresión del cáncer. Sin embargo es posible restaurar dichas funciones con la administración de la IL-15, que podría contribuir con terapias antitumorales en CCR.

Estos resultados son llevados a cabo por la becaria de doctorado Lic. Yamila Sol Rocca y fueron presentados en *IV LASID Meeting LXIII Argentinean Immunology Society Meeting II French-Argentinean Immunology Meeting 2015, Buenos Aires, Argentina*

#### **Cáncer de mama: Inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo (CMTN)**

En primer término los resultados de los estudios que finalizaron a principios de 2015, sobre la caracterización de del receptor CD85j en células NK de pacientes con cáncer mama fueron publicados en: "**Overexpression of CD85j in TNBC patients inhibits Cetuximab-mediated NK-cell ADCC but can be restored with CD85j functional blockade**". Roberti MP, Juliá EP, Rocca YS, Amat M, Bravo AI, Loza J, Coló F, Loza CM, Fabiano V, Maino M, Podhorzer A, Fainboim L, Barrio MM, Mordoh J, Levy EM. Eur J Immunol. 2015 May;45(5):1560-9. doi: 10.1002/eji.201445353. Epub 2015 Apr 7.

Actualmente estamos estudiando la inducción de una respuesta de células T específica y prolongada que podría beneficiar a las pacientes, dado que el CMTN se asocia con una alta tasa de recaída. Nuestro objetivo actual es estudiar el efecto de la "opsonización" por Cetuximab de células de CMTN con la subsecuente activación de las células NK y su impacto sobre las funciones de células dendríticas (CDs). Resultados preliminares sugieren que las células NK activadas ante la presencia de Cetuximab, producen funciones inmunoregulatorias además de las citotóxicas, promoviendo la maduración de las CDs y fagocitosis de las células tumorales. Esto podría conducir a aumentar la presentación a linfocitos T CD8+, lo cual será evaluado en próximos estudios.

Estos resultados son llevados a cabo por la becaria de doctorado Bioq. Estefanía P Juliá y fueron presentados en *IV LASID Meeting LXIII Argentinean Immunology Society Meeting II French-Argentinean Immunology Meeting 2015, Buenos Aires, Argentina*

#### **Melanoma**

En el contexto del Ensayo Clínico (CASVAC-0401, NCT01729663), nos propusimos investigar la migración de leucocitos promovida por la vacuna y sus adyuvantes. En ensayos in vitro usando transwells, la vacuna CSF-470 indujo alta atracción de células polimorfonucleares y linfocitos en comparación al medio de cultivo.

De estos resultados, podemos concluir que la vacuna CSF-470 recluta linfocitos de la inmunidad innata y adaptativa, que podrían favorecer el procesado y la presentación de los antígenos de la vacuna.

Estos resultados son llevados a cabo por la becaria de doctorado Lic. María B. Pampena y fueron presentados en *IV LASID Meeting LXIII Argentinean Immunology Society Meeting II French-Argentinean Immunology Meeting 2015, Buenos Aires, Argentina*

### **Publicaciones del CIO-FUCA en revistas internacionales del área con referato**

- **Overexpression of CD85j in TNBC patients inhibits Cetuximab-mediated NK-cell ADCC but can be restored with CD85j functional blockade.** Roberti MP, Juliá EP, Rocca YS, Amat M, Bravo AI, Loza J, Coló F, Loza CM, Fabiano V, Maino M, Podhorzer A, Fainboim L, Barrio MM, Mordoh J, Levy EM. *Eur J Immunol.* 2015 May;45(5):1560-9. doi: 10.1002/eji.201445353. Epub 2015 Apr 7.
- **Cytokine-enhanced maturation and migration to the lymph nodes of a human dying melanoma cell-loaded dendritic cell vaccine.** Pizzurro GA, Tapia IJ, Sganga L, Podhajcer OL, Mordoh J, Barrio MM. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Jul 22.

**Varios artículos publicados por nuestro grupo formaron parte de un número especial de la revista *Frontiers in Immunology*, de la cual el Dr. J. Mordoh, la Dra. E. Levy y la Dra. MM Barrio son editores:**

- Editorial: "**Cancer Immunotherapy: Lights and Shadows**". Barrio M M, Levy E M, Mordoh J. *Front Immunol.* 2015 Jul 7;6:350. doi: 10.3389/fimmu.2015.00350. eCollection 2015.
- **Inoculation site from a cutaneous melanoma patient treated with an allogeneic therapeutic vaccine: a case report.** Aris M, Bravo AI, Barrio MM, Mordoh J. *Front Immunol.* 2015 Mar 30;6:144. doi: 10.3389/fimmu.2015.00144. eCollection 2015.
- **Dendritic cell-based vaccine efficacy: aiming for hot spots.** Pizzurro GA, Barrio MM. *Front Immunol.* 2015 Mar 3;6:91. doi: 10.3389/fimmu.2015.00091. eCollection 2015. Review.
- **Combining immunotherapy with oncogene-targeted therapy: a new road for melanoma treatment.** Aris M, Barrio MM. *Front Immunol.* 2015 Feb 9;6:46. doi: 10.3389/fimmu.2015.00046. eCollection 2015. Review.
- **Natural killer cells as helper cells in dendritic cell cancer vaccines.** Pampena MB, Levy EM. *Front Immunol.* 2015 Jan 28;6:13. doi: 10.3389/fimmu.2015.00013. eCollection 2015. Review.

### **Presentaciones en congresos internacionales**

- **A randomized phase II study of the CSF-470 therapeutic vaccine plus BCG plus rhGM-CSF versus IFN- $\alpha$ 2b in cutaneous melanoma patients stages IIB, IIC and III.** José Mordoh, María Betina Pampena, Mariana Aris, Paula Blanco, Alicia I. Bravo, Juan Manuel O'Connor, Julio Kaplan, Franco Ramello, Estrella M. Levy, María M. Barrio. *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; 2015. Abstract n° CT118. Presentación como póster.
- **Cytokine-matured DC/Apo-Nec melanoma vaccine presents an improved MMP-9-dependant migration to lymph nodes that can be modulated by the topical use of Imiquimod.** Pizzurro GA, Tapia IJ, Sganga L, Podhajcer OL, Mordoh J, Barrio MM. 13th CIMT Annual Meeting | May 11 – 13, 2015 | Mainz, Germany Association for Cancer Immunotherapy (CIMT). Presentación como póster.
- **A Randomized Phase II Study of the CSF-470 Therapeutic Vaccine plus BCG plus rhGM-CSF versus IFN- $\alpha$ 2b in Cutaneous Melanoma Patients Stages IIB, IIC and III.** María Marcela Barrio. Vaccines Research and Development Conference during November 2-4, 2015 at DoubleTree by Hilton Baltimore-BWI Airport (Vaccines R&D-2015). Presentación oral.
- **BCR-ABL expression is reduced in the primitive precursor fraction from cml TKI-treated patients.** Maria Sol Ruiz, Sofia Baffa Trasci, Beatriz Moiraghi, Mariel Pérez, Rubén Burgos, Cecilia Foncuberta, Adriana Vitriu, Carolina Pavlovsky, José Mordoh, Irene Larripa, Julio César Sánchez Ávalos, Michele Bianchini. EHA 2015, 20th Congress of European Hematology Association, 11-14 June, 2015, Vienna, Austria. Presentación como póster.

- **Leukocyte migration and immunomonitoring in patients with cutaneous melanoma treated with immunotherapeutic vaccine.** Pampena MB; Rocca YS; Juliá EP; B PA; Barrio MM; Mordoh JM and Levy EM. IV LASID Meeting, LXIII Argentinean Immunology Society Meeting, II French-Argentinean Immunology Meeting, November 18th - 21st, 2015. Presentación como póster
- **Cetuximab mediated NK cell cytotoxicity against Triple Negative Breast Cancer cells enhances dendritic cell maturation and uptake of tumor cells.** EP Juliá, MB Pampena, YS Rocca, J Mordoh, EM Levy. LASID Meeting, LXIII Argentinean Immunology Society Meeting, II French-Argentinean Immunology Meeting, November 18th - 21st, 2015. Presentación como póster
- **Expression of NKp30, NKp46 and CD85j is involved in por functionality of NK cells from colorectal cancer patients.** Rocca YS; Juliá EP; Pampena MB; Colombo M; Bruno L; Rivero S; Caignard A; Mordoh J and Levy EM. IV LASID Meeting, LXIII Argentinean Immunology Society Meeting, II French-Argentinean Immunology Meeting, November 18th - 21st, 2015. Presentación como póster
- **Comparative profile of the in vitro anti-tumor response generated by dying melanoma cell-loaded dendritic cell vaccine.** Pizzurro GA; Mordoh JM and Barrio MM. IV LASID Meeting, November 18th - 21st, 2015.
- **Analysis of histopatological features and the immune contexture in tumor biopsies from cutaneous melanoma patients from the CASVACo401 clinical trial.** Mariana Aris, Alicia Inés Bravo, Michelle Yépez-Crow, María Marcela Barrio, José Mordoh. IV LASID Meeting, LXIII Argentinean Immunology Society Meeting, II French-Argentinean Immunology Meeting, November 18th - 21st, 2015. Presentación como póster
- **Resultados del 1º programa latinoamericano de estandarización a la escala internacional de la pcr cuantitativa para bcr-abl1 en pacientes con LMC.** Autores: Ruiz MS, Medina M, Mordoh J, Larripa I, Bianchini M. XXII Congreso Argentino de Hematología, II Simposio Conjunto con la Asociación Europea de Hematología, VIII Congreso de Enfermería Hematológica y VIII Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo. Mar del Plata, del 28 de octubre al 1 de noviembre del 2015.
- **Expresión reducida de bcr-abl en precursores primitivos provenientes de pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con inhibidores de tirosín quinasa.** Maria Sol Ruiz<sup>1</sup>, Sofia Baffa Trasci, Beatriz Moiraghi, Mariel Pérez, Rubén Burgos, Cecilia Foncuberta, Adriana Vitriu, Carolina Pavlovsky, José Mordoh, Irene Larripa, Julio César Sánchez Ávalos, Michele Bianchini. XXII Congreso Argentino de Hematología, II Simposio Conjunto con la Asociación Europea de Hematología, VIII Congreso de Enfermería Hematológica y VIII Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo. Mar del Plata, del 28 de octubre al 1 de noviembre del 2015.

### **Logros académicos**

- La alumna de la Maestría en Biología Molecular Médica (UBA), Ing. Michelle Yépez Crow defendió su Tesina de Maestría titulada: Estudio del status mutacional del oncogén BRAF en pacientes con melanoma cutáneo en diferentes estadios y su relación con variables clínico-patológicas. Dir. Dr. José Mordoh, Co directora: Dra Mariana Aris. Calificación: sobresaliente
- La Dra. María Paula Roberti ingresó a la Carrera de Investigador científico del CONICET en la categoría Asistente, bajo la Dirección del Dr. José Mordoh y la co-dirección de la Dra. Estrella M. Levy.

### **Subsidios iniciados ene l período:**

Título del Proyecto: **ABORDAJE POR NEXT-GENERATION SEQUENCING PARA LA DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DEL REARREGLO BCR-ABL<sub>1</sub> A NIVEL DE DNA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINAS QUINASAS**

Director del trabajo: Dr. Michele Bianchini, PhD -

Otorgante: Laboratorio Bristol-Myers Squibb

### **GRUPO DE INVESTIGACION DEL CIO-FUCA**

#### **Investigadores**

- Dr. José Mordoh (Investigador Superior, CONICET)
- Dra. María Marcela Barrio (Investigadora Adjunta, CONICET)
- Dr. Michele Bianchini (Investigador Adjunto, CONICET)
- Dra. Estrella M. Levy (Investigadora Adjunta, CONICET)

***Becarios***

- Dra. Mariana Aris (Post doctoral, CONICET)
- Lic. Ivana Tapia (doctoral, CONICET)
- Lic. Gabriela Pizzurro (doctoral, CONICET)
- Lic. M. Betina Pampena (doctoral, CONICET)
- Bioq. Estefanía Juliá (doctoral, ANPCyT)
- Lic. Yamila Rocca (doctoral, CONICET)
- Lic. M. Sol Ruiz (doctoral, CONICET)
- Lic. Sofía Baffa Trasci (doctoral, CONICET)

***Técnica:*** Paula Blanco

***Esterilizaciones- limpieza:*** Daniela Drenen

***Secretaria:*** Carolina Bernal

## **BRINDIS DE FIN DE AÑO**

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

Agradezco por este medio, a todos los que durante el ejercicio 2015, colaboraron con nuestro desarrollo.

**Dr. Reinaldo Daniel Chacón**  
PRESIDENTE  
Fundación Cáncer - FUCA

R: Dra. María *Gabriela Berta*