

Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

CARÁTULA DE PROYECTO

Convocatoria

| | |
|------------------|---|
| Tipo | Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2015) |
| Categoría | Temas Abiertos |
| Tipo de Proyecto | Equipo de Reciente Formación |

Datos generales del proyecto

| | |
|--------------------------|---|
| Áreas Temáticas | Principal : iencias Médicas I: Inmunología. Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología Secundarias : Ciencias Biológicas de Células y Moléculas |
| Prioridad Regional | No Aplica |
| Duración | 3 años |
| Ubicación | Argentina, Ciudad de Buenos Aires |
| Investigador Responsable | ESPAÑOL, ALEJANDRO JAVIER |
| Fecha de alta | 07-07-2015 |

Responsable del Proyecto

| | |
|---------------------------|-------|
| Nombre y Apellido | Firma |
| ESPAÑOL, ALEJANDRO JAVIER | |

Presupuesto

| Rubro | Subsidio (\$) | Contraparte (\$) | Total (\$) |
|---|------------------|-------------------|-------------------|
| Insumos | 150000,00 | 0,00 | 150000,00 |
| Gastos de servicios técnicos especializados | 22000,00 | 0,00 | 22000,00 |
| Equipamiento | 83000,00 | 0,00 | 83000,00 |
| Viajes y viáticos | 39000,00 | 0,00 | 39000,00 |
| Personal (Salarios) | 0,00 | 3720000,00 | 3720000,00 |
| Publicaciones de resultado del proyecto | 6000,00 | 0,00 | 6000,00 |
| Total | 300000,00 | 3720000,00 | 4020000,00 |

Conformación de Grupo Responsable

Conformación de Grupo Colaborador

| | | |
|----------------|---------|--|
| ANDREA SILVANA | RANDI | Investigador |
| MARÍA ELENA | SALES | Investigador |
| Francisco | Sanchez | Personal Técnico |
| Ada María | Tata | Investigador extranjero en el exterior |
| Agustina Reina | Salem | Becario |

Instituciones del Proyecto

| | | | |
|--------------------------|--|------------------------------|------------------------------------|
| Institucion Beneficiaria | Razón Social Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | Telefono 11-4953-7230 | Email directorio@conicet.gov.ar |
| Representante Legal | Representate Legal SALVAREZZA, Roberto Carlos | Cargo Presidente | |
| Dependencia | Razón Social CENTRO DE ESTUDIOS FARMACOLOGICOS Y BOTANICOS | Telefono 54-11- 4508-3680 | Email cefybo@fmed.uba.ar |
| Unidad Ejecutora | Razón Social CENTRO DE ESTUDIOS FARMACOLOGICOS Y BOTANICOS | Telefono 4508-3680 | Email cefybo@fmed.uba.ar |

PROYECTO ENVIADO



Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

Empresa Adoptante

Razón Social

Telefono

Email



Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

CARÁTULA DE ORGANIZACIONES

Convocatoria

| | |
|------------------|---|
| Tipo | Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2015) |
| Categoría | Temas Abiertos |
| Tipo de Proyecto | Equipo de Reciente Formación |

Datos generales del proyecto

| | |
|--------------------------|---|
| Áreas Temáticas | Principal : iencias Médicas I: Inmunología. Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología Secundarias : Ciencias Biológicas de Células y Moléculas |
| Prioridad Regional | No Aplica |
| Duración | 3 años |
| Ubicación | Argentina, Ciudad de Buenos Aires |
| Investigador Responsable | ESPAÑOL, ALEJANDRO JAVIER |
| Fecha de alta | 07-07-2015 |

Institucion Beneficiaria

| | | |
|--|--------------|---------------------------|
| Razón Social | Telefono | Email |
| Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | 11-4953-7230 | directorio@conicet.gov.ar |
| Representate Legal | Cargo | Firma |
| SALVAREZZA, Roberto Carlos | Presidente | |



Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

Convocatoria

| | |
|------------------|---|
| Tipo | Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2015) |
| Categoría | Temas Abiertos |
| Tipo de Proyecto | Equipo de Reciente Formación |

Datos generales del proyecto

| | |
|--------------------------|---|
| Áreas Temáticas | Principal : iencias Médicas I: Inmunología. Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología Secundarias : Ciencias Biológicas de Células y Moléculas |
| Prioridad Regional | No Aplica |
| Duración | 3 años |
| Ubicación | Argentina, Ciudad de Buenos Aires |
| Investigador Responsable | ESPAÑOL, ALEJANDRO JAVIER |
| Fecha de alta | 07-07-2015 |

Empresa Adoptante

| | | |
|--------------------|----------|-------|
| Razón Social | Telefono | Email |
| Representate Legal | Cargo | Firma |

Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

CARÁTULA DE GRUPO

Convocatoria

| | |
|------------------|--|
| Tipo | Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (2015) |
| Categoría | Temas Abiertos |
| Tipo de Proyecto | Equipo de Reciente Formación |

Datos generales del proyecto

| | |
|--------------------------|---|
| Áreas Temáticas | Principal : iencias Médicas I: Inmunología. Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología Secundarias : Ciencias Biológicas de Células y Moléculas |
| Prioridad Regional | No Aplica |
| Duración | 3 años |
| Ubicación | Argentina, Ciudad de Buenos Aires |
| Investigador Responsable | ESPAÑOL, ALEJANDRO JAVIER |
| Fecha de alta | 07-07-2015 |

Unidad Ejecutora

| | | |
|---|-----------|--------------------|
| Razón Social | Telefono | Email |
| CENTRO DE ESTUDIOS FARMACOLOGICOS Y BOTANICOS | 4508-3680 | cefybo@fmed.uba.ar |

Investigador Responsable

| Nombre | Apellido | Rol | Firma |
|------------------|----------|--------------------------|-------|
| ALEJANDRO JAVIER | ESPAÑOL | Investigador Responsable | |

Conformación de Grupo Responsable

Conformación de Grupo Colaborador

| | | | |
|----------------|---------|--|--|
| ANDREA SILVANA | RANDI | Investigador | |
| MARÍA ELENA | SALES | Investigador | |
| Francisco | Sanchez | Personal Técnico | |
| Ada María | Tata | Investigador extranjero en el exterior | |
| Agustina Reina | Salem | Becario | |

Becas

| Tipo | Descripcion |
|-----------------|-------------|
| Tipo de la Beca | |



Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal



Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal

| Código | Título | Categoría | Tipo | Investigador Responsable | Area temática | Institución Beneficiaria | Subsidio año 1 | Subsidio año 2 | Subsidio año 3 | Total Subsidio | Total Subsidio con gasto de administración 5% |
|----------------|---|----------------|------|-----------------------------|--|--|----------------|----------------|----------------|----------------|---|
| PICT-2015-2298 | Células madre de tumor en cáncer de mama: modulación de la sensibilidad a quimioterápicos por el sistema colinérgico no neuronal | Temas Abiertos | D | ESPANOLI, ALEJANDRO JAVIER | Ciencias Médicas II (Inmunología, Enfermedades Infecciosas, Oncología y Hematología) | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-0564 | El ambiente hipóxico y su papel en el control del glioma intestinal y de la angiogénesis en enfermedades inflamatorias intestinales | Temas Abiertos | D | MARINO, KARINA | Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 111.825 | \$ 111.825 | \$ 111.825 | \$ 334.875 | \$ 351.619 |
| PICT-2015-2443 | IDENTIFICACION, OBTENCION Y EVALUACION DE COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA ACTIVIDAD RGS DE GRK2 | Temas Abiertos | D | FERNANDEZ, NATALIA CRISTINA | Sistemas de Organos Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-2609 | Disecion optogenética de los circuitos cerebrales involucrados en la perturbabilidad de una memoria aversiva | Temas Abiertos | D | Prinz, Joaquin | Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 0 | \$ 235.000 | \$ 246.750 |
| PICT-2015-3009 | Regulación y comportamiento del canal de rianodina en el corazón precláctico. | Temas Abiertos | D | PALOMQUE, JULIETA | Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Universidad Nacional de La Plata | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-1100 | Exceso de hormona de crecimiento, resistencia a la insulina en corazón y patología cardíaca: Mecanismos moleculares de acción. | Temas Abiertos | D | MIQUET, JOHANNA GABRIELA | Sistemas de Organos Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Universidad de Buenos Aires | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-0114 | Mediadores de la angiogénesis en la fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico: estrategias terapéuticas para mejorarla | Temas Abiertos | D | ABRAMOVICH, DALHIA | Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-3210 | Rol del ciclo de calcio por los receptores de rianodina y SERCA2a en las arritmias ventriculares y el daño por isquemia/reperf | Temas Abiertos | D | Valverde, Carlos Alfredo | Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Universidad Nacional de La Plata | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |
| PICT-2015-2714 | BIOLOGIA CELULAR DEL PROCESO DE INTERNALIZACION ENDOCITICA DE TRANSPORTADORES CANALICULARES EN COLESTASIS EXPERIMENTALES DE HELE | Temas Abiertos | D | Crocenzi, Fernando Ariel | Sistemas de Organos Ciencias Médicas II: Fisiología y Fisiopatología de Tejidos, Organos y | Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 117.500 | \$ 352.500 | \$ 370.125 |



CONTRATO DE PROMOCIÓN PICT 2015

Entre la AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA organismo desconcentrado en jurisdicción del MINISTERIO DE CIENCIA, TECNOLOGÍA e INNOVACIÓN PRODUCTIVA, en adelante la "AGENCIA", representada en este acto por el Director General del FONDO PARA LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA (FONCyT), Lic. Carlos CASSANELLO, por una parte y, por la otra, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, en adelante la "INSTITUCIÓN BENEFICIARIA", representada en este acto por su Presidente Dr. Hermenegildo Alejandro Ramón CECCATTO, con el objeto de efectivizar lo dispuesto en la Resolución N° 240 del 17 de mayo de 2016 y Resolución N° 360 del 11 de julio de 2016, del Directorio de la AGENCIA, en el marco del Contrato de Préstamo BID N° AR-L 3497, suscripto entre el ESTADO ARGENTINO y el BANCO INTERAMERICANO DE DESARROLLO (BID), con el que se financia el PROGRAMA DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA IV (PIT IV), se conviene celebrar el presente contrato sujeto a las siguientes cláusulas y condiciones:

PRIMERA: OBJETO: La AGENCIA otorga a la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA las subvenciones que se indican en el **ANEXO I** del presente contrato, por los montos y para la ejecución de los proyectos científicos y tecnológicos que se especifican, detallando en cada caso: Investigador Responsable; subsidio total y parcializado por año de ejecución, exceptuado el rubro Becas; cantidad de becas presupuestadas y aporte de contraparte.

SEGUNDA: OBLIGACIONES DE LA INSTITUCIÓN BENEFICIARIA: La INSTITUCIÓN BENEFICIARIA acepta las subvenciones a que se refiere la cláusula anterior, para su aplicación a los destinos que se detallan en el **ANEXO I** citado, y se obliga, -sin perjuicio de las demás obligaciones que resulten del presente- respecto de todos y cada uno de los proyectos, a:

1. Poner a disposición del Investigador Responsable y del equipo de ejecución, el uso efectivo y en tiempo propio de las instalaciones e infraestructura de la respectiva Unidad de Ejecución, según lo comprometido expresa o implícitamente en el proyecto.
2. Efectuar con fondos propios u obtenidos de terceros el aporte de contraparte de la subvención que consiste en una contribución mínima igual al monto total del subsidio otorgado -como se detalla en el ANEXO I- obligándose a la rendición del mismo conforme lo establece la cláusula DÉCIMA QUINTA del presente contrato.
3. Obtener y hacer entrega a la AGENCIA, dentro de los TREINTA días hábiles administrativos contados desde la firma del presente, del instrumento de adhesión a todos los términos de este contrato, suscripto por el Investigador Responsable, cuya firma obrará certificada por escribano público, institución bancaria o funcionario de la propia INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, constituyendo el presente requisito una condición previa para la realización del primer desembolso.
4. Designar la Unidad Administradora del proyecto, mediante comunicación fehaciente dirigida a la AGENCIA. La designación se considerará aceptada si la AGENCIA no la objetare dentro de los CINCO (5) días hábiles de recibida dicha comunicación y quedará firme a la recepción del

[Handwritten mark]

[Handwritten mark]



instrumento de adhesión a todos los términos de este contrato emanado de la Unidad Administradora, con firma de su representante legal o apoderado certificada por escribano público, institución bancaria o funcionario de la propia INSTITUCIÓN BENEFICIARIA.

La Unidad Administradora podrá ser la propia INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, con especificación en tal caso del órgano responsable u otra institución regularmente constituida.

5. Poner en conocimiento de la AGENCIA, toda situación, hecho o circunstancia sobreviniente a la firma del presente susceptible de comprometer o dificultar el normal desarrollo del proyecto y el estricto cumplimiento del contrato.
6. Designar mediante acto administrativo a los Becarios, en el marco de los proyectos individualizados en el ANEXO I, de acuerdo al procedimiento establecido en el Reglamento de Becas vigente.
7. Contratar un seguro de riesgo de trabajo con una Aseguradora de Riesgos del Trabajo legalmente autorizada para funcionar, en relación a los becarios que se designen en el marco del proyecto individualizados en el ANEXO I. Dicha contratación deberá afrontarse con recursos propios de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA o de terceros, no pudiéndose realizar con recursos del subsidio, ni deducirlo del monto de la beca otorgada.

TERCERA: FACULTADES DE LA INSTITUCIÓN BENEFICIARIA: La INSTITUCIÓN BENEFICIARIA -sin perjuicio de otras facultades que surjan del presente contrato, podrá:

1. Solicitar autorización a la AGENCIA para sustituir a la Unidad Administradora, en caso de renuncia de ésta o si mediare causa justificada, entendiéndose por tal cualquier acto, hecho o situación que afecte el normal desarrollo del proyecto y el estricto cumplimiento del contrato.
2. Solicitar autorización a la AGENCIA para sustituir al Investigador Responsable por otro investigador del Grupo Responsable, únicamente en caso de renuncia del primero a continuar en la dirección del proyecto, o por su fallecimiento o incapacidad sobreviniente.

CUARTA: OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE: El Investigador Responsable, por la mera adhesión a los términos del presente, sin perjuicio de las demás obligaciones que resulten de este contrato- se obliga a:

1. Dirigir la ejecución del proyecto, aplicando al efecto todos los medios humanos, técnicos y financieros puestos a su disposición con ese objeto, con estricto ajuste al plan de trabajo aprobado y especificaciones del proyecto, y a las condiciones y requisitos explícita o implícitamente establecidos en este contrato.
2. Presentar en tiempo y forma a la AGENCIA los informes técnicos de avance y final de ejecución del proyecto previstos en el plan de trabajo aprobado, de acuerdo a lo estipulado en la cláusula DÉCIMA CUARTA, así como toda otra información directa o indirectamente relacionada con la ejecución del proyecto que ella solicite.
3. Constituirse en depositario de los bienes de uso y de consumo que, adquiridos con recursos de la subvención, le sean provistos para la ejecución del proyecto.
4. Facilitar a los auditores que indique la AGENCIA el acceso a toda información relativa a los proyectos, la visita a las instalaciones de las Unidades de Ejecución Técnica y las entrevistas a los profesionales y técnicos involucrados.



5. Poner en conocimiento de la AGENCIA, toda situación, hecho o circunstancia sobreviniente a la firma del presente susceptible de comprometer o dificultar el normal desarrollo del proyecto y el estricto cumplimiento del contrato.
6. Ejecutar las acciones de su competencia vinculadas al procedimiento establecido en el reglamento de Becas del FONCYT
7. Certificar, en forma mensual, a través de la UA, la efectiva realización de tareas por parte de los becarios. Dicha certificación será requisito indispensable para que la AGENCIA cumpla con la obligación de pago de las mismas.
8. Implementar la Adquisición de bienes y contratación de servicios de acuerdo a lo establecido en el Manual de Administración de Operaciones.

QUINTA: FACULTADES DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE: El Investigador Responsable, sin perjuicio de otras facultades que surjan del presente- podrá:

1. Con acuerdo de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, solicitar a la AGENCIA autorización para sustituir e incorporar investigadores y becarios que participen en la ejecución del proyecto. Para el caso de los investigadores integrantes del equipo responsable del proyecto, la sustitución sólo podrá solicitarse en casos excepcionales.
2. Efectuar por sí, la reformulación de los montos imputados a los rubros correspondientes a cada año del Proyecto, siempre que dichas reformulaciones no alteren el monto total del subsidio adjudicado y no se modifiquen en más del 35% el monto originalmente presupuestado.
3. Efectuar por sí, la adquisición de Equipamiento no presupuestado originalmente, sin mediar autorización previa por parte de la Agencia, siempre que el mismo sea pertinente, elegible e indispensable para el proyecto, con excepción de vehículos de cualquier tipo.
No podrán realizarse cambios de equipos durante los últimos seis meses de ejecución del proyecto.
Las notificaciones de reformulaciones y/o adquisiciones referidas anteriormente, deberán ser comunicadas por el INVESTIGADOR RESPONSABLE dentro de los 10 días hábiles a la UNIDAD ADMINISTRADORA. El incumplimiento de lo anterior podrá acarrear la declaración de no elegibilidad.
4. Solicitar a la AGENCIA autorización para efectuar modificaciones del plan de trabajo y otras previsiones del proyecto.
5. Solicitar a la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA la sustitución de la Unidad Administradora designada, cuando mediare causa justificada, entendiéndose por tal cualquier acto, hecho o situación que afecte el normal desarrollo del proyecto y el estricto cumplimiento del contrato.
6. Suspender la ejecución del proyecto, dando cuenta inmediata de ello a la AGENCIA, si se produjere mora de ésta en el cumplimiento de los desembolsos de la subvención, por causa no imputable al Investigador Responsable.
7. Requerir a la Unidad Administradora la provisión oportuna de los bienes de uso y de consumo, según el presupuesto aprobado, con antelación suficiente para no entorpecer el normal desarrollo del proyecto.-

C

FMS



SEXTA: OBLIGACIONES DE LA UNIDAD ADMINISTRADORA: La Unidad Administradora, por la mera adhesión a los términos del presente, sin perjuicio de las demás obligaciones que resulten de este contrato, se obliga, respecto de todos y cada uno de los proyectos en que haya sido designada, a:

1. Administrar los recursos financieros afectados a la ejecución del proyecto, procedentes de la subvención, aplicándolos conforme a su destino, según el presupuesto aprobado, y en las oportunidades que lo requiera el normal desarrollo del proyecto.
2. Liberar los fondos, en el primer desembolso, según los requerimientos del Investigador Responsable, y en los subsiguientes siempre que haya rendido al menos el 75% del desembolso inmediato anterior y el 100% de los desembolsos recibidos previamente, y tenga aprobado el informe técnico de avance (ITA), en el caso que corresponda, todo ello bajo apercibimiento de considerar a la Unidad Administradora incurso en falta grave que habilitará a la AGENCIA a no celebrar otros contratos con la misma.
3. Realizar desembolsos a los Investigadores Responsables utilizando fondos del primer año de otros PICT para cubrir gastos del segundo año. - si correspondiera- solamente en aquellos proyectos que hayan cumplido los requisitos del inciso anterior y que cuenten con la expresa aprobación de la AGENCIA.
4. Depositar los recursos provenientes de la subvención, en una cuenta corriente o de ahorro abierta en cualquiera de los bancos autorizados conforme con la Resolución N° 238/96 de la SECRETARIA DE HACIENDA de la Nación o la que en el futuro la sustituya, para uso exclusivo de los proyectos a que se refiere el presente contrato, la que operará a la orden de la Unidad Administradora.
5. Individualizar las erogaciones que demande la ejecución del proyecto en sus registros contables, discriminándolos por fuente de financiamiento.
6. Conservar la documentación de respaldo -la que deberá satisfacer todos los requisitos legales y reglamentarios, de forma y contenido, propios de su naturaleza- de todas y cada una de las erogaciones de modo tal que pueda ser materia de verificación por la AGENCIA cuando ésta lo estime necesario o conveniente, como mínimo durante los CINCO (5) años posteriores al **Acta de Finalización del Proyecto**.
7. Enviar a la AGENCIA, en forma mensual, la certificación de la prestación de servicios por parte de los becarios. Dicha certificación será un requisito indispensable para que la AGENCIA cumpla con la obligación de pago de las mismas.
8. Asumir las obligaciones que le competen, vinculadas al Reglamento de Becas del FONCYT.
9. Aportar al FONCYT la documentación necesaria para la apertura de las cuentas bancarias de los becarios designados en el marco de los proyectos objeto del presente contrato.
10. Remitir a la AGENCIA las constancias de contratación del seguro de riesgos del trabajo de los becarios designados por la IB, con carácter previo a la efectivización del primer desembolso del estipendio correspondiente.



11. Observar los procedimientos para las contrataciones establecidos en el Contrato de Préstamo BID que financia el PROGRAMA DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA y en su Reglamento Operativo, o los que en el futuro lo sustituyan.
12. Presentar a la AGENCIA la certificación contable de las rendiciones de cuentas, del uso y aplicación de fondos afectados a los proyectos, al término de cada etapa de ejecución de los mismos, según el plan de trabajos aprobado, a que se refieren los informes técnicos de avance y la rendición final de cuentas y con un plazo máximo de veinte (20) días posteriores al envío de la rendición a través del sistema Emerix Web.
13. Presentar a requerimiento de la AGENCIA, en cualquier tiempo, toda la información administrativa y contable vinculada al o los proyectos y facilitar a los auditores que designe la AGENCIA el acceso y verificación de los registros contables y comprobantes de respaldo de las erogaciones y procedimientos administrativos correspondientes.
14. Poner en conocimiento de la AGENCIA toda situación, hecho o circunstancia sobreviniente a la firma del presente contrato, susceptible de comprometer o dificultar el normal desarrollo del proyecto y el estricto cumplimiento del contrato.
15. Mantener actualizada la carga de gastos en el sistema Emerix Web, para enviar las rendiciones contables a la AGENCIA, a través del mismo.

SÉPTIMA: GASTOS DE ADMINISTRACIÓN DEL SUBSIDIO: Se reconocerán gastos de administración del subsidio, por hasta el porcentual y en los términos preceptuados por la Resolución N° 240 del 17 de mayo de 2016 y la Resolución N° 360 del 11 de julio de 2016.

OCTAVA: OBLIGACIONES DE LA AGENCIA: La AGENCIA se obliga, - sin perjuicio de las demás obligaciones que resulten del presente- respecto de todos y cada uno de los proyectos incluidos en el citado **Anexo I:**

1. A efectuar en tiempo y forma los desembolsos de la subvención, conforme con el plan de desembolsos establecido, previo cumplimiento de los requisitos fijados respecto de cada uno de ellos, y según la disponibilidad presupuestaria de la AGENCIA.
2. A preservar, a pedido del Investigador Responsable, la confidencialidad de toda documentación relativa al proyecto, observando los recaudos que se establecen en la cláusula DÉCIMO SEXTA del presente contrato.
3. A depositar mensualmente el estipendio correspondientes a los becarios designados por la Institución Beneficiaria, en el marco de los Proyectos referidos en el ANEXO I.

NOVENA: FACULTADES DE LA AGENCIA: La AGENCIA, sin perjuicio de las demás facultades que surjan del presente contrato, podrá:

1. Suspender preventivamente la efectivización de los desembolsos pendientes de la subvención cuando:
 - a) Hubieren transcurridos 10 (diez) días hábiles administrativos de la fecha de vencimiento para presentación del Informe Técnico de Avance (ITA) por parte del Investigador Responsable.
 - b) Resultara desaprobado el Informe Técnico de Avance (ITA).

↻

18/8



c) Mediaren indicios fundados de haberse configurado una causa de rescisión del presente contrato o de incumplimiento de la Unidad Administradora, mientras ello se establece fehacientemente al solo criterio de la AGENCIA.

d) Se modificare sustancialmente la capacidad legal y técnica de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, del Investigador Responsable, del Grupo Responsable o del equipo de investigadores y personal de apoyo afectado al proyecto, o de la Unidad Administradora, de modo que pueda comprometer o dificultar su normal desarrollo o el estricto cumplimiento de este contrato, mientras subsista el impedimento.

2. Resolver las solicitudes de sustitución de la Unidad Administradora estipuladas en las cláusulas TERCERA inciso 1 y QUINTA inciso 5.

3. Requerir a la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA la sustitución de la Unidad Administradora si mediare causa justificada, entendiendo por tal cualquier acto, hecho o situación imputable a ésta, haya o no culpa de su parte, susceptible de comprometer o dificultar el normal desarrollo del proyecto. En tal caso, la Unidad Administradora, sin perjuicio de su derecho de recurrir la decisión de sustitución, deberá reintegrar a la AGENCIA los importes de la subvención no erogados, denunciar acreditándolos los compromisos asumidos con terceros hasta la fecha de la notificación, en un plazo improrrogable de TRES (3) días hábiles contados a partir de esa fecha, y, dentro de los DIEZ (10) días hábiles ulteriores a esa fecha, presentar a la AGENCIA una rendición de cuentas de cierre de su gestión, con copia de los documentos justificativos de todos los pagos realizados.

DÉCIMA: USO DE LA SUBVENCION: Los importes de la subvención podrán destinarse a financiar las erogaciones necesarias para la ejecución del proyecto únicamente en los siguientes rubros:

1. Insumos.
2. Bibliografía.
3. Publicaciones de resultados del proyecto
4. Gastos de servicios técnicos especializados.
5. Viajes y viáticos relacionados con el proyecto que realicen los integrantes del Equipo de Trabajo y los Investigadores invitados. Gastos de inscripción a Congresos y a otras reuniones científicas y para la realización de trabajos de campo en el país.
6. Equipamiento.
7. Gastos de administración del subsidio.

DÉCIMA PRIMERA: USO DEL APORTE DE CONTRAPARTE: El aporte de contraparte a que se refiere el inciso 2 de la Cláusula SEGUNDA podrá consistir en salarios de los integrantes del Equipo de Trabajo residentes en la Argentina, y otros fondos que la Institución asigne específicamente a la ejecución del proyecto.

No podrá imputarse como contrapartida el costo derivado del uso de instalaciones e infraestructura existente en la Institución Beneficiaria.

DÉCIMA SEGUNDA BECAS: Para la adjudicación y administración de las Becas previstas en los proyectos se aplicarán las siguientes pautas:

C
WSE



1. En ningún caso una beca puede ser instrumento que permita financiar actividades que deben encuadrarse en un contrato de trabajo o un contrato para prestación de servicios técnicos, la realización de tareas de consultoría, etc.
2. En todos los casos en que se prevea la incorporación de un becario, el Investigador Responsable del proyecto deberá instrumentar un concurso que contará con la suficiente difusión a nivel nacional, siendo obligatoria la publicación del concurso en el sitio Web de la ANPCyT y que será resuelto por un jurado, constituido por tres investigadores formados, designados por el Investigador Responsable, pudiendo ser él mismo uno de los integrantes.
3. Se prevé la existencia de DOS (2) tipos de becas asociadas al proyecto:
 - a) **Becas de Nivel Inicial,**
 - b) **Becas de Nivel Superior**
4. El estipendio de las Becas será fijado por la Agencia, de acuerdo a las disposiciones vigentes al momento de la designación del Becario.
5. La Institución Beneficiaria, mediante acto administrativo, designará al becario, debiendo otorgar cobertura al mismo bajo el sistema de una Aseguradora de Riesgos del Trabajo (ART). La Unidad Administradora deberá comunicar al FONCYT el cumplimiento de este trámite antes del día 20 del mes, a fin de que el becario inicie sus actividades el primer día hábil del mes siguiente.
6. El Investigador Responsable y la Institución Beneficiaria serán responsables del seguimiento y certificación mensual de las actividades del becario, así como también de resolver sobre el cese de la beca por las causales previstas en la normativa aplicable a la línea PICT.

DÉCIMA TERCERA: MODALIDADES DE DESEMBOLSO: El desembolso de la subvención se efectuará en **pagos semestrales** cuyo monto corresponderá al 50% de las necesidades de financiación del proyecto para cada año de ejecución, según se estipula en el citado **ANEXO I**. La modalidad de desembolso descripta excluye el rubro becas.

Se considera como inicio de la ejecución del proyecto, la fecha de efectivización del primer desembolso a la Unidad Administradora.

Los montos anuales de la subvención se desembolsarán en dos cuotas iguales y semestrales.

La primera cuota correspondiente al 50% del valor del primer año del subsidio se abonará por adelantado. La siguiente cuota del primer año se abonará a los seis meses de haber recibido la anterior, siempre que la Unidad Administradora presente a la AGENCIA la rendición contable correspondiente a los gastos efectuados por rubro presupuestado y por proyecto, según lo establecido en la cláusula DÉCIMA QUINTA.

El desembolso correspondiente al segundo y tercer año de la subvención, seguirá el mismo procedimiento que para el primero. Además se efectivizará bajo condición que la UA cuente con el 100% de informes técnicos de avance presentados, la aprobación del 80% de los informes técnicos de avance (ITA), con la aprobación de la rendición de cuentas de por lo menos el 75% del desembolso anterior y con la rendición del 100% de los desembolsos previos, según lo establecido en las cláusulas DÉCIMA TERCERA, DÉCIMA CUARTA y DÉCIMA QUINTA, respectivamente.

El último desembolso del proyecto estará sujeto al plazo de ejecución restante, el que deberá ser de por lo menos seis meses, en caso contrario solo de desembolsara como reembolso de pagos hechos.

C
HDC



Los desembolsos serán suspendidos en los casos establecidos en la cláusula NOVENA inciso 1 y ante el incumplimiento de las obligaciones asumidas en el presente por parte de la IB, el IR o la UA.

DÉCIMA CUARTA: INFORMES TECNICOS DE EJECUCION DEL PROYECTO: Los informes técnicos de avance (ITA) serán presentados por el Investigador Responsable en el soporte y formato establecido por el FONCYT. Deberán contener información verificable que permita comprobar el normal desarrollo del proyecto.

Deberán presentarse a la finalización de cada año de ejecución y no más allá de los TREINTA (30) días corridos posteriores a esta fecha.

Si vencido el plazo no se presentó el informe técnico de avance (ITA), transcurrido DIEZ (10) días hábiles administrativos desde esta fecha, la AGENCIA procederá, con comunicación al Investigador Responsable y a la Unidad Administradora, a suspender los desembolsos de la subvención hasta que el informe sea recibido por el FONCYT. Asimismo, se comunicará al Investigador Responsable, a la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y a la Unidad Administradora que la falta de presentación del informe técnico de avance (ITA) es causal de rescisión unilateral del presente contrato y se intimará a la presentación del mismo en un plazo de DIEZ (10) días hábiles administrativos.

Si el informe técnico de avance (ITA) resultara desaprobado, la AGENCIA suspenderá los desembolsos de la subvención, con comunicación a la Unidad Administradora y al Investigador Responsable. Simultáneamente el FONCYT solicitará por nota al Investigador Responsable que remita en el plazo de DIEZ (10) días hábiles administrativos posteriores, la ampliación del informe o la adecuada justificación. Si se aceptara la ampliación o justificación del informe, se levantará la suspensión del desembolso, agregando el antecedente al expediente del proyecto. En el caso contrario, se iniciará el procedimiento para la rescisión del contrato de acuerdo a lo estipulado en la cláusula VIGÉSIMA CUARTA.

El informe científico-técnico final (ICTF), será presentado por el Investigador Responsable en el formato y soporte establecido por el FONCYT y deberá contener información verificable que permita comprobar técnicamente sus resultados. El ICTF deberá entregarse dentro de los NOVENTA (90) días corridos contados a partir de la fecha de finalización del proyecto.

Si vencido el plazo no se presentó el informe científico-técnico final (ICTF), los investigadores pertenecientes al Grupo Responsable del proyecto no podrán acceder a ninguna de las líneas de financiamiento de la AGENCIA hasta que el informe se presente. Si el ICTF resultara desaprobado por el FONCYT, el Investigador Responsable e integrantes del Grupo Responsable del proyecto estarán inhabilitados para presentarse en las dos convocatorias de PICT continuas y siguientes a la desaprobación del informe, conforme a lo establecido en la Resolución ANPCYT N° 107/2000.

DÉCIMA QUINTA: RENDICIONES DE CUENTAS: Las rendiciones de cuentas deberán ser presentadas por la Unidad Administradora en los tiempos previstos en el presente y bajo las formas indicadas en el Manual de Administración de operaciones, adjuntando a la misma una planilla que individualice el gasto por rubro de cada proyecto administrado.

DECIMA SEXTA: CONFIDENCIALIDAD: Toda documentación relativa al contenido de un proyecto o la información que el Investigador Responsable declare confidencial, presentada con la solicitud para el otorgamiento de la subvención, como también en los informes de avance y final de ejecución del

φ

WSC



proyecto, tendrá carácter reservado. La documentación declarada confidencial se presentará en sobre cerrado, el cual se desglosará separándolo del resto del trámite, dejándose constancia de lo actuado, asignándole un número de orden y depositándolo en una caja de seguridad habilitada a tal efecto en dependencias de la AGENCIA. Sólo podrán acceder a tal documentación e informes las partes interesadas y la AGENCIA. Si el Banco Interamericano de Desarrollo lo estima necesario, la AGENCIA facilitará este acceso a los funcionarios especialmente autorizados de dicha institución. Los funcionarios de la AGENCIA y del Banco Interamericano de Desarrollo que accedan a la documentación así reservada suscribirán previamente un compromiso de confidencialidad.

Después de la evaluación final de la ejecución del proyecto, la documentación reservada será entregada en custodia a la parte interesada con la obligación de conservarla por un período no inferior a DIEZ (10) años. No podrá declararse confidencial y, por lo tanto, la AGENCIA se reserva el derecho de darla a publicidad, la siguiente información:

- a) Título del Proyecto.
- b) Equipo de investigadores afectados a su ejecución.
- c) Institución Beneficiaria.
- d) Resumen técnico del Proyecto.
- e) Monto de la subvención acordada.

DÉCIMA SÉPTIMA: CESION: El presente contrato se considera formalizado en consideración de la naturaleza, antecedentes y aptitudes de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, del Investigador Responsable y de la Unidad Administradora designada, por lo que ninguna de ellas podrá ceder o transferir su posición en él sin acuerdo de la AGENCIA, de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y del Investigador Responsable.

DÉCIMA OCTAVA: PROPIEDAD DE LOS BIENES ADQUIRIDOS PARA LA EJECUCION DEL PROYECTO: Los bienes adquiridos para la ejecución del proyecto serán propiedad de la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, salvo pacto en contrario.

En el caso que el contrato se rescinda unilateralmente por alguna de las causales establecidas en la cláusula VIGÉSIMA TERCERA el equipamiento y remanente de bienes de consumo serán transferidos en propiedad a la AGENCIA.

DÉCIMA NOVENA: PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS Y PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES Y TECNICOS EN LOS EVENTUALES BENEFICIOS DEL PROYECTO: La obtención de resultados con posible valor económico se protegerá de acuerdo con las pautas que, en cada caso, acuerden la AGENCIA, la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y el Investigador Responsable. Los investigadores y técnicos intervinientes en la ejecución de los proyectos podrán participar de los beneficios económicos que el mismo genere y podrán recibirla en los términos de la Ley N° 23.877 y sus normas complementarias.

Tales beneficios se establecerán en un acuerdo de partes ajeno a este contrato.

VIGÉSIMA: PUBLICACIONES: La INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y el Investigador Responsable se obligan a mencionar la subvención otorgada por la AGENCIA en el marco del Programa de Innovación Tecnológica, Contrato de Préstamo BID, o los que en el futuro lo sustituyan, en toda publicación o publicidad que realice relativa al proyecto promocionado y a sus resultados.

[Handwritten signature]
[Handwritten initials]



VIGÉSIMA PRIMERA: MONEDA DE PAGO: La subvención se entiende otorgada y será efectivizada en PESOS.

VIGÉSIMA SEGUNDA: RESCISIÓN DE COMUN ACUERDO: En casos excepcionales, la AGENCIA, la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y el Investigador Responsable podrán acordar la rescisión del contrato a solicitud conjunta de éstos.

El acuerdo rescisorio dará circunstanciada cuenta de las razones que lo justifican, determinará el régimen de propiedad de los bienes adquiridos para la ejecución del proyecto e incluirá rendición de cuentas e informe técnico de conclusión en el que se evaluarán los resultados obtenidos en relación con los objetivos previstos, conformado por la AGENCIA.

VIGÉSIMA TERCERA: RESCISIÓN UNILATERAL: La Agencia podrá rescindir unilateralmente el presente contrato por cualquiera de las siguientes causas:

- a) Falsedad en la información proporcionada por la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA o el Investigador Responsable relacionados con la ejecución del proyecto.
- b) Abandono injustificado de la ejecución del proyecto por más de TRES (3) meses.
- c) Desvío en la aplicación de los recursos de la subvención.
- d) Falta de presentación o desaprobación de los informes de ejecución del proyecto.
- e) Incumplimiento grave o reiterado de cualquiera de las obligaciones emergentes del presente contrato para la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA o el Investigador Responsable.–
- f) Imposibilidad objetiva de continuación de la ejecución del proyecto o conflicto insoluble entre la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y el Investigador Responsable que la tornen imposible en condiciones normales de desarrollo.

VIGÉSIMA CUARTA: RECAUDOS PREVIOS A LA RESCISIÓN: Con carácter previo a la declaración unilateral de rescisión del contrato, la AGENCIA notificará a la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y/o al Investigador Responsable según corresponda, que los considera incursos en causal de rescisión, especificándola, y les otorgará un plazo de DIEZ (10) días hábiles para que aleguen lo que crean conveniente en defensa de sus derechos e intereses legítimos y propongan las medidas de prueba que estimen conducentes.

En su caso, los intimará además para que, en el mismo plazo, acrediten el acabado cumplimiento de las obligaciones cuya inejecución se les atribuye.

VIGÉSIMA QUINTA: EFECTOS DE LA RESCISIÓN: La rescisión del contrato, producirá los siguientes efectos:

- a) La Unidad Administradora deberá reintegrar a la AGENCIA las sumas percibidas de la subvención que no haya erogado válidamente para la ejecución del proyecto y denunciar acreditándolos los compromisos válidamente asumidos con terceros con el mismo objeto pendientes de pago, dentro de los TRES (3) días hábiles administrativos posteriores a la fecha en que le sea notificado el acuerdo rescisorio o la declaración unilateral de rescisión por cualquier causa que sea, sin derecho a reclamo alguno dirigido a la Agencia

La Unidad Administradora deberá asimismo presentar a la AGENCIA dentro de los DIEZ (10) días hábiles de notificada de la rescisión una rendición final de cuentas, con copia de la documentación

C

WAC



justificativa del pago de todo compromiso válidamente contraído para la ejecución del proyecto. El incumplimiento de cualquiera de estas obligaciones dentro de los plazos establecidos habilitará a la AGENCIA a promover la acción judicial pertinente para obtener su cumplimiento, sin necesidad de interpelación judicial ni extrajudicial previa.

- b) El Investigador Responsable deberá, sin perjuicio de su derecho de recurrir de la rescisión:
- b 1.) En el plazo de TRES (3) días hábiles posteriores a la notificación, reintegrar a la AGENCIA toda suma de la subvención y documentos justificativos de pagos efectuados válidamente a terceros que obren en su poder, así como entregar a la AGENCIA los bienes de uso y remanentes de bienes de consumo adquiridos con recursos de la subvención.
- b.2.) En el plazo de DIEZ (10) días hábiles posteriores a la notificación de la rescisión, presentar a la AGENCIA un informe final científico-técnico del estado de avance del proyecto.
- c) La AGENCIA quedará liberada de su obligación de efectuar los desembolsos pendientes y la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA y el Investigador Responsable quedarán liberados de toda obligación relacionada con la ejecución del proyecto con ulterioridad a la rescisión.

VIGÉSIMA SEXTA: ALCANCE DE LA RESPONSABILIDAD DE LA AGENCIA: La AGENCIA no asume responsabilidad alguna por las reclamaciones que puedan efectuarse entre la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, el Investigador Responsable y la Unidad Administradora como consecuencia de la rescisión del presente contrato.

Tampoco asume responsabilidad alguna en relación con las obligaciones civiles y laborales, previsionales y tributarias que la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA, el Investigador Responsable y la Unidad Administradora deban asumir con terceros para la ejecución del proyecto.

Asimismo, la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA será exclusivo y total responsable de toda relación (contractual y/o extracontractual) que pudiera generar y/o celebrar con terceros en relación a la ejecución del proyecto, quedando el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, deslindados de todo tipo de responsabilidad, evento y/o cualquier reclamo, antes, durante y/o con posterioridad a la ejecución del proyecto.

VIGÉSIMA SEPTIMA: INTEGRACIÓN DEL CONTRATO: Son parte constitutiva del presente contrato los siguientes elementos, que la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA declara conocer y aceptar:

- a) El Contrato de Préstamo BID, suscripto entre el ESTADO ARGENTINO y el BANCO INTERAMERICANO DE DESARROLLO (BID).
- b) Las Bases de la Convocatoria a Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica PICT 2015.
- c) El Reglamento Operativo del CONTRATO DE PRESTAMO BID.
- d) El Manual de Operaciones Administrativas PICT.
- e) Reglamento de Becas, aprobado por el DIRECTORIO DE LA AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA.
- f) El Reglamento de Penalidades por incumplimiento en la presentación de los informes de avance y final de PICT, aprobada por Resolución Nº 107 del DIRECTORIO de la AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA de fecha 7 de julio de 2000.

☺

HPC



- g) La Resolución N° 139 de fecha 03 de junio de 2011, dictada por el Directorio de la AGENCIA NACIONAL DE PROMOCIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA
- h) Los proyectos científicos y tecnológicos especificados en el **ANEXO I** citado, cuyos textos obran en el Sistema de Carga de Proyectos del FONCYT (<http://foncyt.mincyt.gov.ar/Evaluacion>)

VIGÉSIMA OCTAVA: NORMAS Y PROCEDIMIENTOS SOBRE GESTIÓN SOCIO – AMBIENTAL DEL PROGRAMA DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA.-

El propósito de la presente cláusula es establecer las bases de la gestión socio- ambiental de la línea PICT, para asegurar la sostenibilidad ambiental en el marco de la ejecución del presente proyecto y sus subcomponentes.

Será obligatorio para la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA el cumplimiento de la normativa ambiental vigente, en los órdenes Nacional, Provincial y/o Municipal, según corresponda. Asimismo deberán respetar las normas de higiene y seguridad industrial de la Superintendencia de Riesgos de Trabajo (SRT) del Ministerio de Trabajo y la Ley N° 19.587, sobre Condiciones de Higiene y Seguridad en el Trabajo, y sus reglamentos.

La Unidad de Gestión Socio-Ambiental de la AGENCIA, será responsable de velar por el cumplimiento estricto de los criterios ambientales del Reglamento Operativo del DE INNOVACIÓN TECNOLÓGICA, o aquel que en el futuro lo sustituya. A tal efecto, en cualquier etapa de ejecución del proyecto, a requerimiento del FONCYT, de la UCGAL y/o de la DIGFE, los Consultores de la Unidad de Gestión - Socio Ambiental, podrán visitar el mismo, encontrándose facultados a relevar y/o a requerir al beneficiario, toda información y/o documentación relativa a Medio Ambiente y Seguridad e Higiene en el Trabajo, tanto de la Institución Beneficiaria, como así también del ámbito físico donde se lleve adelante la ejecución del proyecto.

En caso de verificarse el incumplimiento por parte la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA de alguna de las pautas preceptuadas en la presente cláusula, la AGENCIA suspenderá en forma inmediata y de pleno derecho toda erogación vinculada a la percepción de los montos establecidos en la Cláusula PRIMERA y en los ANEXOS pertinentes, del presente contrato.

Sin perjuicio de la intervención de la UGSA en el seguimiento interno de los proyectos, la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA asume a través de la suscripción del presente contrato, exclusiva y total responsabilidad sobre la ejecución del proyecto en cualquiera de sus formas y etapas (total y/o parcial) sea ejecutado el mismo dentro o fuera del ámbito de la institución solicitante, asumiendo en consecuencia, la obligación de velar por el cumplimiento total de la normativa ambiental y de seguridad e higiene vigente.

VIGÉSIMA NOVENA: DOMICILIOS ESPECIALES: Para todos los efectos derivados de este contrato, la AGENCIA constituye domicilio especial en Godoy Cruz 2370 2° Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA en Av. Rivadavia 1719 1° Piso CABA, donde se tendrán por válidas todas y cada una de las notificaciones que con motivo de su ejecución deban practicarse, sin perjuicio de los domicilios que constituirán para cada proyecto de los indicados en el

✓

✓



citado **ANEXO I**, el Investigador Responsable y la Unidad Administradora en los respectivos instrumentos de adhesión.

TRIGESIMA: JURISDICCION: Las partes acuerdan someter las divergencias que pudieren derivarse del presente contrato a la jurisdicción de los Tribunales competentes con asiento en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con renuncia a cualquier otro fuero o jurisdicción que pudiere corresponderles.-

Por ser lo convenido, la AGENCIA y la INSTITUCIÓN BENEFICIARIA ratifican todo su contenido y, en prueba de conformidad, firman dos (2) ejemplares del mismo tenor y a un solo efecto en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 20 días del mes de octubre del 2016.


Lic. Carlos E.A. Casanollo
Director General del FONCyT


Dr. Alejandro Ceccatto
Presidente CONICET

Universidad de Buenos Aires
PROGRAMACIÓN CIENTÍFICA 2018
Información del desarrollo del proyecto para adjuntar al formulario para informe de
avance y reformulación de proyectos Modalidad I
Investigación Básica e Investigación Clínica

- Código de Proyecto: 20020170100227BA
- Director/a: **María Elena Sales**
- Co-director/a:---
- Título: **Nuevos blancos terapéuticos para el tratamiento de tumores mamarios HER2+ y triple negativo. Participación de receptores muscarínicos**

-
- 1. Desarrollo del proyecto:** Detallar el grado de ejecución de los objetivos inicialmente planteados, modificaciones y/o ampliaciones u obstáculos encontrados para su realización (desarrolle en no más de 4 páginas)

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte en mujeres que portan tumores y el número de casos se encuentra en crecimiento en los países no desarrollados y en vías de desarrollo. La sobreexpresión de HER2 en tumores mamarios, como único marcador, tiene mal pronóstico ya que aquellos que son receptor de estrógenos (RE)+/receptor de progesterona (RP)+/HER2+ (receptor de tipo 2 mutado del EGFR) son considerados también luminales y se tratan con una terapia hormonal combinada con trastuzumab lo que redundará en resultados beneficiosos. Mientras que los pacientes con tumores RE-/RP-/HER2+ o RE-/RP-/HER2- o triple negativos (TN) son los de peor pronóstico ya que en los primeros se adquiere resistencia al tratamiento con trastuzumab y en los segundos no hay un blanco definido y consensuado para el tratamiento. Demostramos que los receptores muscarínicos (RM) están presentes en diferentes tumores mamarios humanos y están ausentes en el tejido mamario normal, por lo que pueden ser considerados como un blanco terapéutico apropiado utilizando fármacos convencionales combinados con agonistas de estos receptores, ambos en bajas dosis. Teniendo en cuenta que detectamos la expresión de RM, en células tumorales derivadas de tumores HER2+ (SK-BR-3) y triple negativos (MDA-MB231) serán tratadas con arecaidina/carbacol combinados con paclitaxel (PX) con una administración de 1 a 3 ciclos. Las células HER2+ además serán tratadas con la combinación de arecaidina/carbacol con PX en ausencia o en presencia de trastuzumab en comparación con el tratamiento convencional (PX en altas dosis sin o con trastuzumab):

Objetivos inicialmente planteados/Resultados obtenidos

A) *Evaluar el efecto del tratamiento en el crecimiento tumoral*

A1) *Cuantificar el efecto citotóxico en cultivos bi y tridimensionales.*

A2) *Analizar la incidencia de apoptosis/necrosis/autofagia en cada grupo experimental.*

Demostramos que las células tumorales SKBR-3 y MDA-MB231 expresan RM aunque con distinto patrón. Las primeras sólo muestran la presencia mayoritaria del RM4 (Fig.1) mientras que las segundas expresan todos los subtipos del receptor menos el 3 (Fig. 2). Además, tanto las células MDA-MB231 como las SK-BR-3 (Fig.1 der.) responden al paclitaxel de manera concentración y tiempo dependiente.

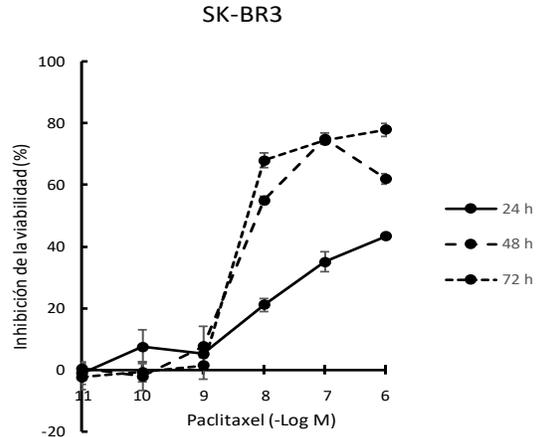
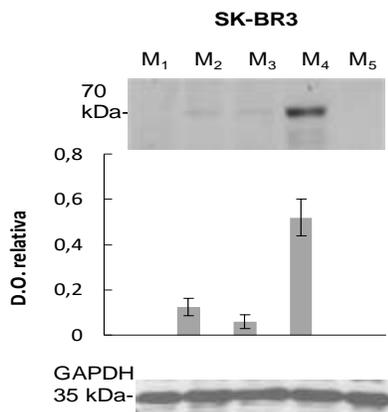


Figura 1: Expresión de receptores muscarínicos (M) en células HER2⁺ (izq.). Estas células fueron sensibles al paclitaxel y el efecto máximo alcanzado fue dosis y tiempo dependiente (der.).

Para simular la terapia metronómica (dosis bajas de monodrogas o combinaciones, separadas por pequeños intervalos entre dosis) demostramos que la combinación de carbacol (10^{-12} M) con PX (10^{-8} M) reduce la viabilidad de las células MDA-MB231 y el efecto se incrementa en el segundo ciclo de administración. El efecto se previene en presencia del antagonista muscarínico atropina (AT). Vale la pena destacar que las células no tumorigénicas MCF-10A, que carecen de RM, no son sensibles al tratamiento lo que las protege del efecto citotóxico de la combinación.

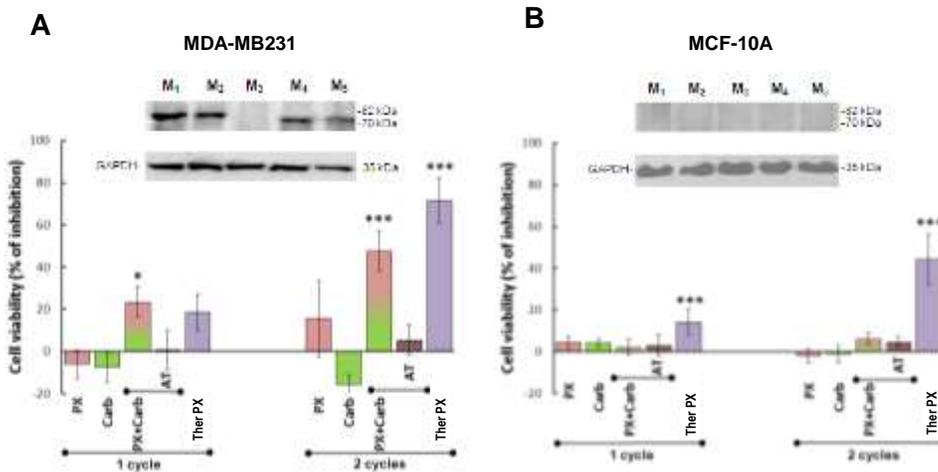


Figura 2: Inmunomarcación de receptores muscarínicos (M) y efecto del tratamiento combinado sobre la viabilidad de células tumorales mamarias. Western blot para la detectar los subtipos de receptores (M1-M5) en células A) MDA-MB231 (tumorales triple negativas) o B) MCF-10A (no tumorales) (panel superior). Los pesos moleculares se indican a la derecha. Se muestra un ensayo representativo de 3 semejantes. Las células se trataron con paclitaxel (PX) (10^{-8} M) combinado con carbacol (Carb) (10^{-12} M) agregados en 1 o 2 ciclos de tratamiento cada 48 h y en ausencia o presencia de atropina AT (10^{-8} M). Como control positivo se utilizó una concentración terapéutica de PX (Ther PX) (10^{-6} M). Los valores son medias \pm S.E.M. de tres experimentos realizados por duplicado. * P < 0,05; *** P < 0,001 vs. control (células sin tratamiento).

Teniendo en cuenta que las células MDA-MB231 no forman estructuras 3D o esferoides de manera espontánea como demostramos en otras células tumorales mamarias, analizamos el crecimiento tumoral in

vivo. Según se muestra en la figura 3, la combinación administrada i.p. a animales NUDE portadores de tumor es altamente efectiva para detener el crecimiento tumoral *in vivo*.

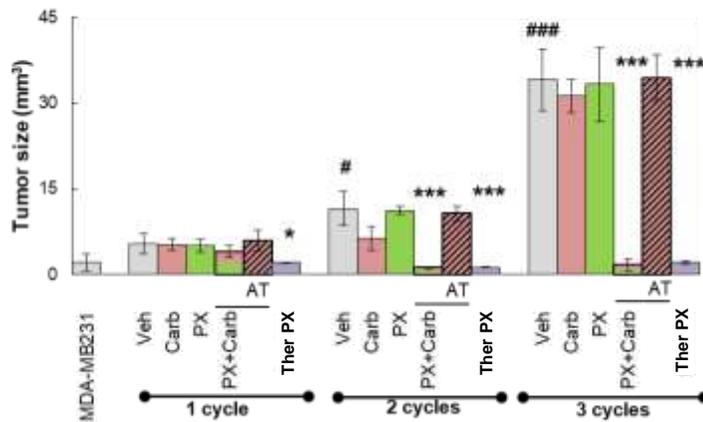


Figura 3: Crecimiento tumoral *in vivo*. Las células MDA-MB231 se inocularon s.c. en ratones hembras NUDE. Los portadores se trataron con paclitaxel(PX)+carbaco (Carb) en ausencia o en presencia de atropina (AT) administrados i.p. cada 48 h en 3 ciclos 7 días después de la inoculación de las células tumorales. Como control positivo se administró PX en dosis terapéuticas (Ther PX) siguiendo el mismo esquema. El volumen tumoral se calculó midiendo dos diámetros perpendiculares y se expresó en mm³. # P <0,05, ### P <0,001 vs. tumor sin tratamiento. * P <0,05 *** P <0,001 vs. vehículo (Veh).

También observamos en ensayos preliminares de citometría de flujo, que el tratamiento de las células MDA-MB231 con la combinación después de 3 ciclos produjo muerte celular debida a un 77,2±7,1 % de necrosis y un 22,8±4,2% de apoptosis, valores semejantes a los obtenidos por una concentración considerada como terapéutica de PX (10⁻⁶M) (81,2±6,1 y 18,8±2,2 % respectivamente) El objetivo A se cumplió en un 70%.

B) Estudiar el efecto del tratamiento en la población de CMT

B1) Cuantificar el porcentaje de células CD44+/CD24-

B2) Cuantificar el porcentaje de células que expresan el transportador de fármacos ABCG2

| | 1 ciclo | 2 ciclos | 3 ciclos |
|-------------------|----------|-----------|------------|
| Control | 90,2±5,7 | 90,3±3,2 | 91,1±3,4 |
| Carb | 91,1±4,9 | 91,2±6,5 | 96,7±5,2 |
| PX | 91,2±4,9 | 94,5±2,1 | 89,3±5,0 |
| PX+Carb | 90,3±4,8 | 94,3±4,3 | 67,8±3,9** |
| PX+Carb+AT | 90,6±4,8 | 102,8±9,1 | 101,6±7,3 |

Tabla 1 Cuantificación de la población CD44+/CD24- consideradas células madre de tumor en células MDA-MB231. El porcentaje de células madre de tumor por citometría de flujo. Las células tumorales se trataron durante 1 a 3 ciclos cada 48 h con paclitaxel (PX;10⁻⁸ M) y/o carbaco (Carb; 10⁻¹² M) en ausencia o en presencia de atropina (AT; 10⁻⁸M). Se muestran promedios±E.S. ** P<0,01 vs. control.

Previamente demostramos que las células MDA-MB231 tienen un porcentaje igual o superior al 90% de CMT. La combinación reduce significativamente este porcentaje (Tabla 1). Teniendo en cuenta que las CMT expresan el transportador ABCG2 de drogas que expulsa los citotóxicos impidiendo su acción y generando resistencia, cuantificamos por Wb esta proteína así como la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que también se vincula con este

comportamiento en el tratamiento quimioterápico. La expresión de ambas proteínas se reduce por el tratamiento de las células con PX+carbacol (Fig. 4)

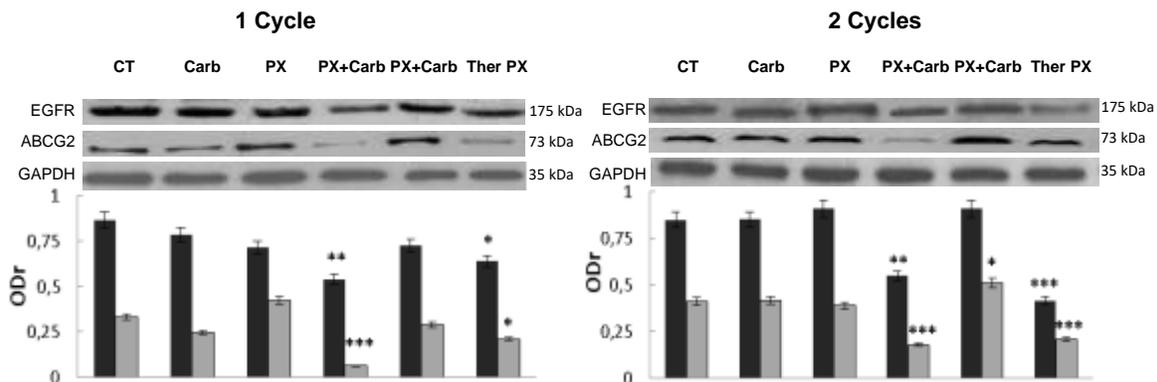


Figura 4: Expresión del transportador de drogas ABCG2 y del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en células MDA-MB231. La expresión se analizó Western blot. Los pesos moleculares se indican a la derecha. El análisis densitométrico de las bandas se expresó como unidades de densidad óptica en relación con la expresión de GAPDH (DOr). Se muestra un experimento representativo de 3 semejantes. * P <0,05; ** P <0,01; *** P <0,001 frente a control (CT) (células sin tratamiento).

El objetivo B se cumplió en un 70%.

C) Analizar la capacidad invasiva de las células tumorales

C1) Cuantificar la capacidad de las células en cultivo bidimensional para migrar

C2) Cuantificar la capacidad de las células en cultivo tridimensional de invadir una matriz de colágeno

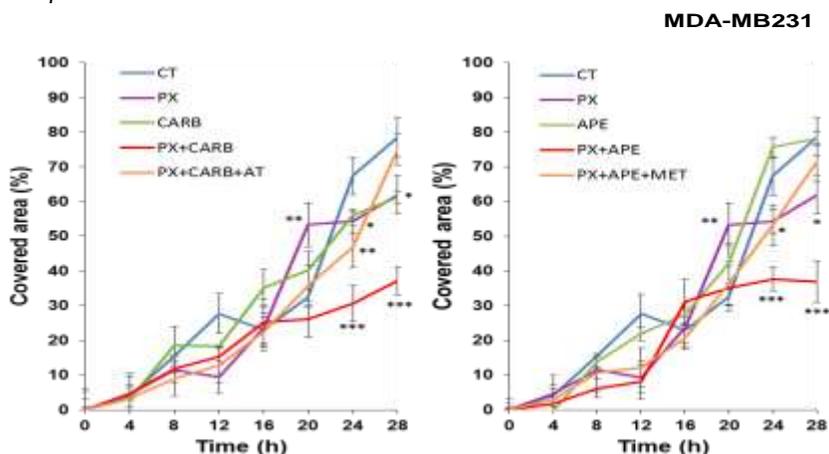


Figura 5. Ensayos de migración en herida con células MDA-MB231. Después de realizar la herida, las células tumorales se trataron con paclitaxel (PX; 10^{-8} M) combinado con carbacol (CARB; $8,6 \times 10^{-12}$ M) (izq.) o arecaidina propargil éster (APE; $1,1 \times 10^{-5}$ M) en ausencia o en presencia de atropina (AT; 10^{-8} M) o metoclopramina (MET; 10^{-5} M). Los valores son promedios \pm S.E.M. de 3 experimentos. *p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001 vs. control (células sin tratamiento).

En la figura 5 se observa que tanto el tratamiento con la combinación de PX con carbacol como con APE es igualmente efectivo para prevenir la migración de las células tumorales en un ensayo en herida.

El objetivo C se cumplió en un 50%.

D) Investigar el efecto antiangiogénico

D1) Cuantificar la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A)

D2) Analizar la capacidad tubulogénica de las células tumorales

D3) Medir la respuesta neovascular in vivo en ratones NUDE.

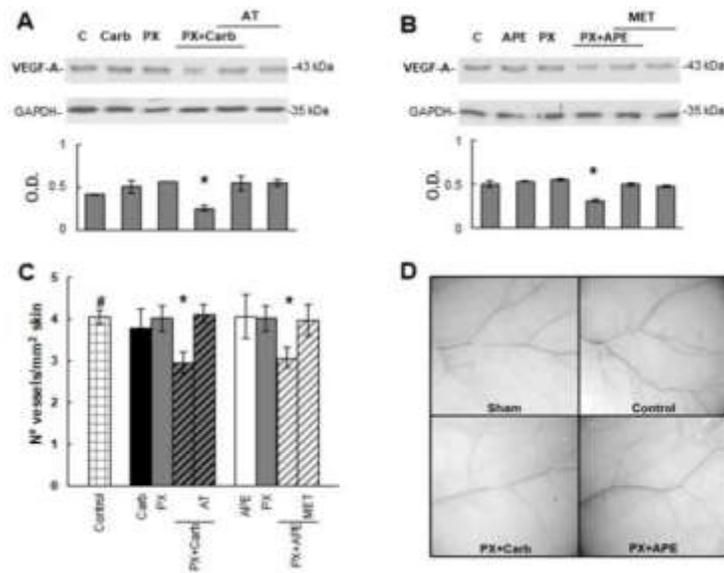


Fig. 6. Angiogenesis inducida por células MDA-MB231. La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) se estudió por Western blot. Las células se trataron con A) paclitaxel (PX) (10^{-8} M) combinado con carbacol (Carb; $8,6 \times 10^{-12}$ M) o B) con arecaidina propargil éster (APE; $1,1 \times 10^{-5}$ M) en ausencia o presencia de atropina (AT; 10^{-9} M) o metoctramina (MET; 10^{-5} M) respectivamente. Los pesos moleculares se indican a la derecha. El análisis densitométrico de las bandas se expresó en unidades de densidad óptica (D.O.) en relación con la expresión de la proteína de la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH). C) Neovascularización in vivo inducida por células MDA-MB231 en la piel de ratones NUDE. Las células se inocularon s.c. y luego de 24 h. las drogas se administraron i.p. Los valores son promedios \pm S.E.M. de 3 experimentos realizados. D) Fotografías representativas de la piel de ratones inoculados con células tumorales (Control) sin tratamiento o tratadas con PX + Carb o PX + APE. Aumento 6.4X. (#P <0.05 vs. piel control; *P <0.05 vs. tumor sin tratamiento).

Como se muestra en la figura 6 el tratamiento con Px combinado con carbacol o con APE reduce la expresión del VEGF-A en las células tumorales y reduce la vascularización inducida por el tumor MDA-MB231 in vivo. El objetivo D se cumplió en un 50%.

Los resultados obtenidos están siendo considerados para su publicación en PLOS One (Español y col. 2020). El preprint del trabajo se encuentra en SIGEVA.

2. Plan de Investigación período 2021:

2.1 Resumen (Hasta 200 palabras)

El cáncer de mama es una de las primeras causas de muerte en mujeres. Esta enfermedad es heterogénea y 2 de los subtipos de tumores mamarios descritos, los HER2+ (expresan el oncogen Erb2neu) y los triple negativos (TN)(sin expresión de receptores hormonales), son los más agresivos y de peor pronóstico. Esto se debe a la falta de blancos específicos de tratamiento y/o a la aparición de resistencia a la quimioterapia, que permite la aparición de metástasis y/o recidivas de la enfermedad Hemos descrito la presencia de receptores muscarínicos (RM) en todos los tipos de tumores mamarios humanos (luminales, TN y HER2+) y su ausencia en el tejido mamario normal, lo que les confiere la calidad de blanco terapéutico Recientemente demostramos que, el tumor mamario humanos TN, MDA-MB231, responde a un tratamiento metronómico (bajas dosis con breves intervalos entre dosis) de una combinación de paclitaxel (PX) con un agonista muscarínico

(Español y col., 2020). La combinación reduce la viabilidad y la migración celular in vitro y el crecimiento tumoral in vivo. En este proyecto nos proponemos ensayar el efecto de una combinación semejante de fármacos en tumores HER2+ analizando la viabilidad celular, la población de células madre de tumor, su capacidad invasiva y la respuesta angiogénica tumoral.

2.2 Resumen en inglés (Para difundir por internet; hasta 200 palabras)

Breast cancer is one of the leading causes of death in women. This disease is heterogeneous and 2 of the mammary tumor subtypes described, HER2 + (express the Erb2neu oncogene) and triple negatives (TN) (without expression of hormonal receptors) are the most aggressive and have the worst prognosis. This is due to the lack of specific targets for treatment and/or the appearance of resistance to chemotherapy, which allows the incidence of metastases and/or relapses of the disease. We have described the presence of muscarinic receptors (MR) in all types of human mammary tumors (luminal, TN and HER2 +) and their absence in normal breast tissue, which gives them the quality of therapeutic targets. We recently demonstrated that the human TN breast tumor, MDA-MB231, responds to metronomic treatment (low doses with short intervals between doses) of a combination of paclitaxel (PX) with a muscarinic agonist (Español et al., 2020). The combination reduces in vitro cell migration and viability and in vivo tumor growth. In this project we aim to test the effect of a similar combination of drugs on HER2 + tumors by analyzing cell viability, the population of tumor stem cells, their invasive capacity and tumor angiogenic response.

2.3 Objetivos e hipótesis de la investigación (Desarrolle en 3 carillas como máximo)

Previamente demostramos que un esquema de tratamiento metronómico que incluye un taxano como el paclitaxel o una antraciclina como la doxorrubicina, dos de las drogas mundialmente utilizadas como primera elección para el tratamiento del cáncer de mama, en combinación con un agonista muscarínico (carbacol o arecaidina) ambos en bajas concentraciones/dosis es efectivo para reducir significativamente la viabilidad de células tumorales mamarias humanas provenientes de distintos tipos de tumores: Luminal A (MCF-7); triple negativo (MDA-MB231, MDA-MB468). Se observaron efectos significativos tanto en cultivos 2D como 3D (Salem y col., 2020; Español et al., 2020). También demostramos una reducción en el porcentaje de células madre de tumor (CMT) (CD44+/CD24-) y en la expresión de la bomba extrusora de drogas ABCG2 (expresada mayoritariamente en CMT. Simultáneamente observamos una disminución en la expresión del EGFR que de manera conjunta con los dos parámetros anteriores regula la resistencia al tratamiento así como las recidivas. Por otra parte, observamos que la combinación administrada in vivo a ratones NUDE portadores de los tumores mencionados fue eficaz para reducir la angiogénesis y el crecimiento tumoral (Salem y col., 2020; Español et al., 2020). La eficacia y especificidad del tratamiento fue demostrada porque el mismo está enfocado en los RM que se expresan en alta concentración en las células tumorales mamarias humanas, mientras que están ausentes en células no tumorigénicas mamarias humanas, MCF-10A; esto sumado al uso de bajas dosis repetidas con cortos intervalos entre dosis, reduce los efectos adversos del tratamiento.

Teniendo en cuenta que las células HER2+ expresan RM y responden al PX, nos proponemos analizar el efecto del tratamiento con PX o doxorrubicina combinados con un agonista muscarínico (carbacol) con una administración de 1 a 3 ciclos en los que las células HER2+ se cultivarán en ausencia o en presencia de trastuzumab. Como control positivo se comparará el efecto observado

con el tratamiento convencional (PX o doxorubicina en altas dosis en ausencia o en presencia de trastuzumab).

Objetivos Generales y Específicos

- A) *Analizar el efecto del tratamiento en cultivos in vitro*
 - A1) *Cuantificar la viabilidad de las células tumorales en cultivo 2D*
 - A2) *Cuantificar el crecimiento de esferoides en 3D*
 - A3) *Determinar el porcentaje de células CD44+/CD24-*

- B) *Estudiar el efecto del tratamiento en la invasión tumoral*
 - B1) *Cuantificar la capacidad de las células en cultivo bidimensional para migrar*
 - B2) *Cuantificar la capacidad de las células en cultivo tridimensional de invadir una matriz de colágeno*

- C) *Detectar el efecto de la combinación en la respuesta angiogénica tumoral*
 - C1) *Cuantificar la capacidad tubulogénica de las células tumorales*
 - C2) *Evaluar la longitud de los túbulos de células endoteliales HUVEC-1.*

Metodología y diseño experimental

Modelo: nuestro modelo estaba originalmente constituido por las células SK-BR-3 (ATCC HTB-30) (RE-/RP-/HER2+) en las que previamente estudiamos la expresión muscarínica. Debido a numerosas dificultades que presenta esta línea celular para su cultivo tanto en nuestro laboratorio como en otros que trabajan en oncología, utilizaremos como alternativas y de ser necesario la línea AU565 (ATCC CRL-2351) obtenida de la misma paciente de la que se obtuvo la línea SKBR-3, que sobreexpresa HER2. En colaboración con el Dr. Gabriel Fiszman del Área Investigación del IOAHR analizaremos el efecto del tratamiento en la línea BT474 (HER2+ y resistente al trastuzumab) (ATCC-CRL3247).

Tratamiento: Luego de realizar curvas concentración respuesta de todas las drogas a emplear (PX, doxorubicina y carbacol), se seleccionarán las concentraciones umbrales o subumbrales y las concentraciones efectivas 50 (CE50) y se combinarán para evidenciar el sinergismo entre ambas según el siguiente esquema:

Tabla 1

| Fármaco | | Paclitaxel | | Doxorubicina | |
|----------|---------|---------------|-------------|---------------|----------------|
| | | SubU/Up | CE50p | SubU/Ud | CE50d |
| Carbacol | SubU/Uc | SubU/Uc+ | SubU/Uc+ | SubU/Uc+ | SubU/Uc+ CE50d |
| | CE50c | SubU/Up | CE50p | SubU/Ud | |
| | | CE50c+SubU/Up | CE50c+CE50p | CE50c+SubU/Ud | CE50c+CE50d |
| Atropina | | - | - | - | - |
| | α | + | + | + | + |

Se administrarán 3 ciclos de tratamiento de 48 h separados por intervalos de 24 h. Las combinaciones eficaces se ensayarán también en presencia de atropina o en presencia de trastuzumab y los fármacos de esas combinaciones se ensayarán por separado.

Métodos:

-La viabilidad celular se ensayará por el método colorimétrico de MTT ampliamente utilizado. El efecto de las combinaciones eficaces se corroborará por la tinción con azul tripan o cristal violeta.

-El crecimiento 3D se ensayará por una modificación del método de la gota pendiente desarrollada en nuestro laboratorio (Dmytrenko y col., 2017).

De ser necesario se utilizará el método de formación de esferoides en matrigel. Se cubren con 50 μ l de matrigel placas de 96 pozos y se dejará polimerizar a 37°C durante 10 a 15 min. Se siembran alrededor 10-50 10^3 cel/50 μ l de matrigel cuidando de no generar burbujas. Se colocará nuevamente a 37 ° C durante 15 a 30 min para permitir que el matrigel se polimerice y se completará el volumen hasta 200 μ l con medio de cultivo. Se mantendrá a 37°C durante 10 días para que se formen esferoides El medio se cambiará cada 2 a 3 días.

-El análisis de la población CD44+CD24- se realizará por citometría de flujo con anticuerpos específicos (Salem y col., 2020).

-La migración de las células tumorales se analizará por medio del ensayo de herida *in vitro* (Pellegrina y col., 2013)

-El ensayo de migración en colágeno permite analizar la migración de células en 3D. Brevemente Ensayo de invasión en colágeno:

Para el ensayo de invasión se extraerá el colágeno de los tendones de la cola de ratas Wistar en condiciones asépticas, después de realizar la eutanasia en cámara de CO₂. Para esto, se colocarán los tendones en alcohol etílico 96% y se dejarán a -20°C durante 2 h. Luego se recuperarán los tendones y se colocarán en 200 ml de solución de ácido acético al 0,1% en H₂O estéril con agitación a 4°C durante 6 días. El sobrenadante viscoso se extraerá con pipeta previamente enfriada a -20°C. Se ajustará la concentración final de proteínas del extracto a 0,4 mg/ml y se conservará a 4°C. En el momento del ensayo se agregará al extracto de colágeno igual volumen de medio DMEM 2X previamente enfriado, se neutralizará el pH manteniéndolo en hielo para evitar la gelificación. Se agregarán 50 μ l de esta solución a cada pozo de una placa de 96 pozos y se dejará gelificar. Sobre esta matriz se sembrarán los esferoides a razón de 1 por pozo y se cubrirán con otros 50 μ l de colágeno y se dejará gelificar. Luego se agregarán 100 μ l de medio DMEM con 5% de SFB. Después de 60 h se tomarán registros fotográficos en un microscopio invertido y para cada esferoide se medirán los "rayos", formados por las células migrando desde el centro del esferoide con el programa Image-Pro Plus. Esta técnica fue puesta a punto en el nuestro laboratorio previamente para evaluar la capacidad invasiva de tumores de glándulas salivales creciendo en 3D (Dmytenko, 2016).

-Por medio del ensayo de tubulogénesis en matrigel se puede cuantificar la malignidad de células tumorales que pueden formar *per se* canalículos semejantes a túbulos, por donde difunden los nutrientes en el tumor; esta capacidad es mayor cuanto más agresivo e invasivo es el tumor. De manera análoga las células endoteliales forman túbulos que miden la capacidad angiogénica de estas *in vitro*. (Salem y col., 2020).

Justificación del presupuesto solicitado

Gastos de Capital

Equipamiento: ----

Licencias:-----

Bibliografía:-----

Gastos Corrientes

Bienes de consumo:

Línea celular AU565 (ATCC CRL-2351) \$ 30000
Anticuerpos contra receptores muscarínicos: \$ 25000
Material descartable para cultivo: \$ 5000
Suero fetal bovino y Medio de cultivo \$ 20000

Viajes y Viáticos: \$5000

Difusión y/o protección de resultados: \$5000

Servicios de terceros:-----

Trabajo de campo: -----

2.4 Antecedentes en la temática (Desarrolle en 2 carilla como máximo)

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En particular, el cáncer de mama es uno de los de mayor incidencia, alta tasa de mortalidad, y altos costos económicos y sociales (Zainal y col., 2013). Es el tipo de tumor más frecuente entre las mujeres en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo (Cetin y col., 2014). Se identificaron varios factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, que incluyen edad, menarquia, estado menopáusico, edad al primer nacimiento vivo, antecedentes familiares, lactancia materna y mutaciones genéticas (Gürdal y col., 2013). Los tumores mamarios se clasifican molecularmente en 5 grupos que incluyen: **luminal A** (ER+ y / o RP+), **luminal B** (RE+ y / o RP+, HER2+), **HER2** (RE-/RP-/HER2+), **basal o triple negativo** (RE-/RP-/HER2-) con expresión de CK5/6 e EGFR, (Boyle, 2012). Los dos últimos grupos son los más agresivos y con mayor tasa de mortalidad, debido a la aparición de metástasis y/o recidivas en general relacionadas con la resistencia al tratamiento.

HER2 es el receptor del EGF humano de tipo 2; es un protooncogen ubicado en el cromosoma 17. Se trata de un receptor tirosina-quinasa, también conocido como CD340. Esta proteína es considerada como un biomarcador y blanco terapéutico en aproximadamente un 30% de las pacientes con cáncer de mama. La familia de EGFR humano también incluyen a: HER1, HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4) (Bailey y col., 2011). La proteína HER2 tiene puede dimerizarse con HER1, HER3 o HER4. **Por lo tanto, cuando el gen HER2 se sobreexpresa, permite el crecimiento celular y la supervivencia celular por activación de la vía de PI3K / Akt y las vías Ras / Raf / MEK / MAPK** (Arteaga y col., 2012). Los tumores HER2+ constituyen una entidad agresiva de la enfermedad y aproximadamente 1/5 de las mujeres con cáncer de mama son diagnosticadas con este tipo de tumor a nivel mundial (Waks y Winer, 2019).

Un aspecto fundamental en el manejo de las pacientes con tumores HER2+ es la elección del tratamiento más efectivo. Generalmente estos tumores se asocian con resistencia a la terapia hormonal y es dudosa su respuesta a antraciclinas y taxanos dependiendo de la edad de las pacientes (Wolff y col., 2007). Si bien, el valor pronóstico y predictivo de HER2 se encuentra en continua evolución, con seguridad el aumento de la expresión de HER2 se asocia con peores resultados en pacientes tratados con doxorrubicina en terapia adyuvante. (Tubbs y col., 2009). En los últimos años la inmunoterapia de estos tumores ha mejorado, en parte, la respuesta al tratamiento, administrando agentes dirigidos específicamente contra HER2 como coadyuvante de la quimioterapia convencional. **El trastuzumab (herceptin®) es un anticuerpo monoclonal**

| | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| mencionadas en la Tabla 1 en cultivos 2D. Análisis del porcentaje de células CD44/CD24- por citometría de flujo | | | | | | | | | | | | |
| Ensayos con las combinaciones de fármacos mencionadas en la Tabla 1 en cultivos 3D | | | X | X | X | | | | | | | |
| Efecto del tratamiento con las combinaciones efectivas de las drogas en combinación en ensayos de herida in vitro | | | | | X | X | | | | | | |
| Efecto del tratamiento con las combinaciones efectivas de las drogas en combinación en ensayos de invasión en colágeno | | | | | | X | X | X | | | | |
| Efecto del tratamiento con las combinaciones efectivas de las drogas en la tubulogénesis en matrigel. | | | | | | | | | X | X | X | X |
| Presentación de trabajos en congresos | | | | | | | | | | | X | X |

2.6 Bibliografía:

Arteaga C y col. 2012. Treatment of HER2-positive breast cancer: current status and future perspectives. *Nat Rev Clin Oncol*, 9, 16-32.

Bailey TA y col. 2011. Mechanisms of Trastuzumab resistance in ErbB2-driven breast cancer and newer opportunities to overcome therapy resistance. *J Carcinog*, 10, 317-28.

Boyle P, 2012. Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*, 23, 7-12.

Cetin I y col., 2014. M triple negative breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 2427-31.

Dmytrenko G y col., 2017. Denatonium and Naringenin Promote SCA-9 Tumor Growth and Angiogenesis: Participation of Arginase. *Nutr Cancer*. 69(5):780-90.

Dmytrenko G, 2016. Papel de los receptores acoplados a proteína G en la tumorigénesis de glándulas salivales. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. UBA. Cap 3:104-105.

Español A y col. 2020. The metronomic combination of paclitaxel with cholinergic agonists inhibits triple negative breast tumor progression. Participation of M 2 receptor subtype. *PLOS One* 2020 DOI: 10.1101/858969.

Gagliato D de M y col., 2016. Mechanisms of resistance and sensitivity to anti-HER2 therapies in HER2+ breast cancer. *Oncotarget* 2016, DOI: 10.18632/oncotarget.7043.

González-Alonso P y col., 2018. Recent Insights into the Development of Preclinical Trastuzumab- Resistant HER2+ Breast Cancer Models. *25(17):1976-98*.

Gürdal S y col. 2013. The Effects of Educational Level on Breast Cancer Awareness: A Cross-Sectional Study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12,295-300.

Nemeth BT y col., 2017. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol*. 174(21):3727-48.

Pelegri L y col., 2013. Immunoglobulin g from breast cancer patients regulates MCF-7 cells migration and MMP-9 activity by stimulating muscarinic acetylcholine receptors. *J Clin Immunol*. 33(2):427-35.

Rochette L y col., 2015. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 36(6):326-48.

Salem A y col. 2020. Effect of low dose metronomic therapy on MCF-7 tumor cells growth and angiogenesis. Role of muscarinic acetylcholine receptors. *Int Immunopharmacol* 84:106514. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106514.

Tubbs R y col., 2009. Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol*, 27, 3881-3886.

Waks A y Winer E, 2019. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 22;321(3):288-300.

Wolff A y col., 2007. American society of clinical oncology; college of american pathologists. american society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 25, 118-45.

Zainal N y col. 2013. Prevalence of depression in breast cancer survivors: a systematic review of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2649-56.

Firma y Aclaración
del director del proyecto