



Número de Proyecto:

Año:

(No llenar)

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA

Facultad de Ciencias Veterinarias.

1. IDENTIFICACIÓN del PROYECTO

1.1. TÍTULO del PROYECTO: “Evaluación de los efectos antiprogéstágenos del aglepristone en tejidos mamarios de hembras caninas”

1.2. TIPO de INVESTIGACIÓN: Aplicada -

1.3. CAMPO de APLICACIÓN PRINCIPAL: (Ver Códigos en Planilla Adjunta) 1200

1.4. CAMPOS de APLICACIÓN POSIBLES: (Ver Códigos en Planilla Adjunta) 1299

2. INSTITUCIONES y PERSONAL que INTERVIENEN en el PROYECTO

2.1. AREAS, DEPARTAMENTOS y/o INSTITUTOS: Facultad de Ciencias Veterinarias

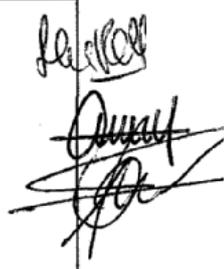
2.2. OTRAS INSTITUCIONES:

2.3. EQUIPO de TRABAJO: (En el caso de tratarse de un Plan de Tesis Doctoral o Tesis de Maestría, complete solamente el cuadro 2.3.5.)

2.3.1 . INTEGRANTES

| Apellido y Nombre | Título Académico | Categ. Invest. | Responsabilidad (1) | Cátedra o Institución | Cargo y Dedicación | Tiempo dedicac. Hs./Sem |
|------------------------------|------------------|----------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Lacolla Daniel | M.V. | III | D | Histología I y II | Prof. Adj. Excl | 3hs |
| Torres, Perla Araceli | M. V. | IV | CD | Q. Biol. /Tec. y Pat. Quirúrgica | Ay. 1° Excl. | 9hs |
| Audisio, Santiago | Esp. M. V. | IV | I | Técnica y Patol. Quirúrgica | JTP Semiexcl | 6hs |
| Vaquero, Pablo | M. V. | V | I | Técnica y Patol. Quirúrgica | Ay. 1° Simple. | 3hs |
| Adagio Lilia | M.V. | V | I | Pequeños Animales | JTP Excl. | 6hs |
| Galeano M. F. | M.V. | V | I | Patol Gral. y Anat. Patológica | Ay 1° Simple | 3hs |
| Lattanzi Daniela | M.V. | V | I | Pequeños Animales | Ay 1° Simple | 3hs |
| Viglierchio Maria del Carmen | MV. | V | I | Q. Biol. | P. Adj | 3hs |
| Cesán Ruben | Bioq. | V | I | Q. Biol. | JTP Excl. | 9hs |
| Yaful Graciela | Dra | III | I | Obst. Patol. de la | JTP Semi | 6 hs |

(Handwritten signatures and initials next to the table rows)

| | | | | | | | |
|-----------------|-------|---|----|----------|-----------|------|---|
| Whitt Silvana | Lic. | V | I | Reprod | Ay. | 1° 3 |  |
| Amiano Carolina | Quim. | | AI | Q. Biol. | Semiexcl. | | |
| Ocampo Laura | Alum. | | AI | | | | |

(1) D: Director, CD: Co-Director, A: Asesor, I: Investigador, AI: Asistente de Investigación.

2.3.1. BECARIOS:

| Apellido y Nombre | Organismo que Financia | Tipo de Beca | Director | Tiempo de Dedicac. Hs./Sem. |
|-------------------|------------------------|--------------|----------|-----------------------------|
| | | | | |

2.3.2. TESISISTAS:

| Apellido y Nombre | Título Académico al que Aspira | Título Proyecto de Tesis | Organismo | Director | Tiempo de Dedicac. Hs./Sem. |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------|-----------|----------|-----------------------------|
| | | | | | |

2.3.3. PERSONAL de APOYO:

| Apellido y Nombre | Categoría (Adm., Lab., Campo, etc.) | Tiempo de Dedicac. Hs./Sem. |
|-------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Vilma Mangano | Tecnica | 6hs |

2.3.4. INVESTIGADORES en PLAN de TESIS:

| Apellido y Nombre | Función | Título Proyecto de Tesis | Tiempo de Dedicac. Hs./Sem. |
|-------------------|---------|--------------------------|-----------------------------|
| | | | |

3. DURACIÓN ESTIMADA del PROYECTO: (Máximo 3 años)

3.1. FECHA de INICIO: 1 / 01 / 2009 FINALIZACIÓN: 31 / 12 / 2011

4. RESUMEN del PROYECTO: (Máximo 200 palabras)

4. RESUMEN del PROYECTO: (Máximo 200 palabras)

Los estudios sobre el rol de la progesterona y sus receptores en el control de la proliferación de la glándula mamaria son insuficientes. Se conoce que la progesterona promueve la proliferación del epitelio y que la expresión de los receptores de progesterona (RPs) en el tejido, disminuye en los procesos de proliferación. El agliprestone, bloquea los receptores de progesterona, cabe esperar que en fase luteal, reduzca la disponibilidad de esta hormona en el tejido mamario y promueva cambios en la respuesta proliferativa. Por su parte, el antígeno Ki67 es una proteína del núcleo, cuya determinación permite inferir las fracciones de proliferación celular. Este estudio se propone describir los efectos del agliprestone, en tejido mamario de perras en fase luteal sobre la expresión de los RP y el marcador de proliferación Ki67. Se realizará en una población de 6 perras enteras, en fase luteal (n=6) distribuidas al azar en protocolos terapéuticos: Aglepristone (Alizin®, Virbac, Brasil); 10 mg/kg/sc, (AGLE, n=4) o Placebo: igual volumen (0,33cc/kg/sc) de solución fisiológica (PLA, n=2). Se realizarán biopsias incisionales de la mama inguinal derecha antes del tratamiento (día-1; n=6). Siete días más tarde (día 7), biopsia de la mama izquierda (AGLE, n=2 y PLA, n=1). Determinaciones séricas de progesterona (P4), tinciones y ensayos inmunohistoquímicos (expresión de RP y Ki67) en los cortes histológicos. Todos los resultados se analizarán por métodos estadísticos cuantitativos. Se espera encontrar en esta droga un efecto antiproliferativo sobre la glándula mamaria de perras.

5. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES

5.1. INTRODUCCIÓN, MANEJO DE FUENTES BIBLIOGRÁFICAS y DESCRIPCIÓN de la SITUACIÓN ACTUAL del PROBLEMA

INTRODUCCION

La progesterona promueve la proliferación del epitelio mamario porque induce la síntesis de la hormona de crecimiento (Mol y col., 1996; van Garderen and Schalkena, 2002; Concannon y col., 2009). También la expresión de los receptores de progesterona (RPs) en tejido mamario disminuye en los procesos de diferenciación (van Garderen and Schalkena, 2002), como fue observado en ratones antes del parto (Ismail y col., 2003)

Los estudios sobre el rol de la progesterona en el control de la proliferación de la mama y formación de tumores, son incompletos. A pesar de admitirse los efectos proliferativos y carcinogénicos de la progesterona a través de sus receptores, sobre los tejidos mamaros de las perras (Frank y col., 1979) muy poco se conoce sobre la acción de los antiprogestágenos en glándula mamario.

El Aglépristone, es un antagonista de los receptores de la progesterona, al ser administrado en perras no gestantes, en fase lútea temprana, disminuye los intervalos de alta concentración plasmática de la hormona (Galac et al, 2004). Cabe esperar que al ser administrado en fase lútea, reduzca la disponibilidad de la hormona en el tejido mamario y produzca cambios en la respuesta proliferativa (Meyer 1977, Anderson et al. 1982, Potten et al. 1988).

Finalmente, el antígeno Ki67 es una proteína que se localiza en el núcleo de las células y su concentración varía dependiendo de la actividad proliferativa de la célula. Se expresa inmunohistoquímicamente durante las fases activas del ciclo celular y su determinación permite inferir las fracciones de proliferación celular. Se utiliza en histopatología diagnóstica de neoplásicas, (Huuhtanen y col., 1999; Borre y col., 1998; Seshadri y col., 1996). En biología celular de células normales se expresa predominantemente durante todas las fases activas del ciclo celular (fases G1, S, G2 y M), estando ausente en las células en reposo (fase G0) (Gerdes y col., 1984; 1991).

Como se ha encontrado correlación entre los valores séricos de progesterona y el marcador de proliferación celular Ki 67 (Khan y col., 2005). Se espera encontrar variaciones en la expresión de Ki 67 y PRs en el epitelio mamario luego del tratamiento con aglepristone, que podrían informar sobre una potencial acción antiproliferativa de la droga sobre la glándula mamaria canina. Además la perra por la duración de la fase lútea del ciclo ovárico, puede ser un modelo adecuado para estudiar el rol de la progesterona en los procesos morfogénicos normales o tumorígenos de la glándula mamaria.

5.2. RESULTADOS ALCANZADOS POR el(los) INTEGRANTE(S) del PROYECTO DENTRO del ÁREA de CONOCIMIENTO del MISMO: (Publicados, enviados o aceptados para publicar, o inéditos)

1993. **Lacolla, D.**; von Lawzewitsch, I.: Histological and immunocytochemical studies on the skin of Guanaco (*Lama guanicoe*) fetuses. *Comunicaciones Biológicas*. Vol. 9. Nro. 3.1991. pp 249 - 259.
1993. **Lacolla, D.**; von Lawzewitsch, I: Histologic study of the fetal epidermis of the guanaco. *Bol. Soc. Zool. Uruguay*. 8. 1993. pp318 - 323.
1993. **Lacolla, D.**; von Lawzewitsch, I.: Sistema cutáneo de los Camélidos Sudamericanos. *Histología y Embriología*. Fac. Cs. Vet. U.B.A. Extensión. Ciencia y Tecnología Agropecuarias.1989. Vol.2. Nro. 2. pp 27.
1999. **Lacolla, D.**; von Lawzewitch, I. Sistema tegumentario del Guanaco. (*Lama guanicoe*) *Ciencia Veterinaria* 1999. Año 1. Nro. 1 (Abril 2000) 1-8. ISSN 1515-1883. Fac. Cs. Vet. UNLPam.
1999. **Adagio, L.**; D'amico, G.; Wheeler, J. T.; Sanfilipo, S. Rabdmiomiosarcoma embrionario canino. *Selecciones Veterinarias V 7, No 2* 1999. pp. 147-150.
- 1996 Audisio, S.N; Wheeler, J; Damico, G; **Adagio, L.**; **Torres, P.**; **Audisio, S.**; Francés, O; Hierro, J; Merlasino, J; Verna, E y Dubarry, J.. Avances en el estudio de la acción de la terapia con ADN en neoplasias mamarias de la perra.IV Seminario Argentino de Cirugía Veterinaria.
2000. Morini, L.; Gauna, C.; **Yaful, G.**; **Lacolla, D.** Diagnóstico de la gestación por tacto rectal en llamas (*Lama glama*). *Anuario 2000 Facultad de Ciencias Veterinarias*. UNLPam. Año 2. Vol. 1. ISSN 1514-9242. (Diciembre 2000) Fac. Cs. Vet. UN LPam.
2001. **Lacolla, D.** V.; García, M.G.; Corredera, C.; Hernández, M.; von Lawzewitsch, I. Sistema tegumentario de la vicuña (*V. vicugna*). *Ciencia Veterinaria*. 2001. Facultad Ciencias Veterinarias. UNLPam. ISSN 1515-1883.
2001. Garro, A.; **Lacolla, D.**; Gastaldo, M.; Riesco, O.; **Yaful, G.**; Williamson, D.; Hernández, M.; Corredera, C.; Koncurat, M. Estudio preliminar de Residuos Glicosilados en Tejido Placentario Porcino a Término. 2das. Jornadas de Ciencia y Técnica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. Diciembre 2001.
2002. Koncurat, M.; Riesco, O.; Garro, A.; **Yaful, G.**; Williamson, D. **Lacolla, D** IgG in suerun tissue and placental extrats at different times during swine pregnancy. *Reunión Anual Científico Técnica*. Villa General Belgrano. Noviembre 2002 NR. 1514-8378.
2002. Koncurat, M.; Riesco, O.; Garro, A.; **Yaful, G.**; Williamson, D. **Lacolla, D.** Detección de IgG en suero, tejido y extractos placentario porcinos. XLVII Reunión Anual de la SAIC y L Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología. *Revista MEDICINA* vol 62 No. 5 2002. NR 0025.7680.
2002. Koncurat, M.; Riesco, O.; Garro, A.; **Yaful, G.**; **Lacolla, D.** Presencia de Inmunoglobulinas maternas sobre la placenta porcina a término. I Congreso Latinoamericano de Suinocultura. Foz do Iguazú.PR, Brasil. Octubre 2002.
2003. Williamson, D.; **Yaful, G.**; Riesco, O.; Garro, A.; Alonso, G.; Bruni, M.; **Lacolla, D.**; Koncurat, M. M. Rol del Sistema Inmune Humoral en la Gestación Porcina. XIV Jornadas Científicas Sociedad de Biología de Cordoba. Villa General Belgrano. Córdoba. Agosto 2003.

2003. Respuesta inmune humoral durante la gestación porcina. Yaful, G.; Riesco, O.; Garro, 2003. Williamson, D.; A.; Alonso, G.; Bruni, M.; **Lacolla, D.**; Koncurat, M. III Jornadas de Ciencia y Técnica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Pampa. Diciembre 2003. Yaful, G.; Riesco, O.; Garro, Williamson, D.; A.; Alonso, G.; Bruni, M.; Lacolla, D.; Koncurat, M. Humoral immune response during the porcine gestacion. World Conference on Animal Production. XVIII Reuniao da Associacao Latinoamerican de Producao Animal. Porto Alegre RS, Brasil Octubre 2003.
2005. Hermo, G.; **Torres, P.**; García, P.; Corrada, Y.; Ripoll, G.V.; **Audisio, S.**; Gomez, D.E.; Alonso, D.F.; Gobello, C. (2005)Evaluación de los efectos de la desmopresina en caninos con neoplasias mamarias: resultados preliminares. 4 tas. Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica de pequeños, grandes animales y bromatología. 5-6 de agosto de 2005. Mar del Plata, Argentina.
- 2005 Hermo, G.; García, **M.**; **Torres, P.**; Gobello, C. Tumores de mama en la perra. Ciencia Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa. 7(1):1-25. Version On-Line UNLPam. www.vet.unlpam.edu.ar.
2005. Jornadas Ciencia y técnica. 18 de Noviembre de 2005. Presentación de Posters. Revista Ciencia Veterinaria. Fac. Cs. Veterinarias de la UNLPam. 2005. Versión on line publicada en la página de la UNLPam www.vet.unlpam.edu.ar.
2005. **Yaful, G.**, Riesco, O; Koncurat, M. Concentración de progesterona en placenta materna, fetal y líquido amniótico durante la gestación porcina. Archivos Latinoamericanos de Producción Animal, Asociación Latinoamericana de Producción Animal. 13(4):136-137.
2005. Ripoll, Giselle V.; Hermo, Guillermo A.; **Torres, Perla**; Gobello, Cristina; Gomez, Daniel E.; Alonso, Daniel F. Evaluación de la desmopresina (DDAVP) perioperatoria en caninos con tumores mamarios Espontáneos. 50 Reunión anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. 29/11 al 2/12 de 2005. Mar del Plata. Argentina.
2005. Ripoll, G.V.; Hermo, G.; **Torres, P.**; Gobello, C.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. Evaluación de la desmopresina (DDAVP) perioperatoria en caninos con tumores mamarios espontáneos. Medicina (Buenos Aires) 65 (Supl. 2): 73-74 (abstract).Medicina (Buenos Aires) 65 (Supl. 2): 73-74.
- 2006 Hermo, G.; Ripoll, G.V.; **Torres, P.**; Gobello, C.; Farina, H.G.; Turic, E.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. Uso veterinario de la desmopresina como adyuvante perioperatorio durante la extirpación de tumores sólidos. Veterinaria Cuyana N 2 12-25.
2006. G. Hermo, **P. Torres**, G. Ripoll, D. Gomez, D. Alonso, C. Gobello. Evaluation of perioperative desmopressin in dogs with spontaneous mammary gland tumors. 31st World Congress Small Animal Veterinary WSAVA/FECAVA/CSAVA. Praga. Rep Checa. Fecha de Aceptación de Abstract: 3 May 2006. Pub. October 11-14, 2006. p 848. ISBN 978-80-902595-4-62006. Modalidad Poster.
2007. **Yaful, G.**; Riesco, O.; Cerutti, D.; Gomez, B.; Moschetti, E.; Koncurat, M. Steroid hormones during early pregnancy in swine. III Latin-American Symposium on Maternal-Fetal Interaction Placenta. Research & Clinical 4-7 Nov. Los Cocos. Córdoba. Argentina.
- 2007.**Lacolla, D.**, García. M. Micoroscopía óptica y electrónica de la piel de los camélidos sudamericanos y cruzas. Jornadas de Ciencia y Técnica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad. Nacional de La Pampa. Noviembre 2007
2008. **Yaful, G.**; Riesco, O.; Koncurat, M. Determinación de progesterona sérica y receptores de progesterona en placentas porcinas de gestación temprana. IV Forum International de Suinocultura & Porkexpo. 1 y 2 de Octubre. Curitiba. Brasil.
2008. Riesco, O.; **Yaful, G.**; Willianson, D.; Koncurat, M. Comparative study of radioimmunoassay and chemiluminescence in progesterone determination in serum and fetal placental maternal porcine homogenates. International Journal of Morphology. 26(3):734. Version On Line ISSN 01717-9502.

2008. Guillermo A. Hermo, **Perla Torres**, Giselle V. Ripoll, Alejandra M. Scursioni, d, Daniel E. Gomez, Daniel F. Alonso and Cristina Gobello. Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: A pilot study. The Veterinary Journal. 178(1):103-108.

5.3. TRABAJOS de INVESTIGACIÓN de los INTEGRANTES del EQUIPO, EN ESTA U OTRA INSTITUCIÓN, RELACIONADOS al PROYECTO:

2004-07 “Evaluación de los efectos de la desmopresina como antimetastásico en la sobrevivencia de pacientes caninos con neoplasias” FCV. UNLPam. Resolución: 068/04. Integrante
2004-07 “Efecto del antiestrogeno citrato de tamoxifeno en parámetros seminales, semiológicos y ecográficos del testículo del perro” FCV. UNLPam. Resolución: 087/04. Integrante.
2004-2007 “Estandarización del volumen testicular en rasas caninas” FCV. UNLPam. Resolución: 101/04. Integrante.

6. DESCRIPCIÓN del PROYECTO

6.1. PROBLEMA CIENTÍFICO, OBJETIVOS, HIPÓTESIS y RESULTADOS ESPERADOS del PROYECTO

6.1.1 Problema:

La acción local y la regulación mediada vía receptores, es un área en pleno desarrollo. No se cuenta aún con un modelo experimental para el esclarecimiento del papel de la progesterona y su acción proliferativa en el desarrollo mamario en esta especie.

6.1.2. Objetivos:

Describir los efectos del aglepristone, un antagonista del receptor de progesterona, en tejido mamario de perras en fase lútea sobre la expresión de los PR y el marcador de proliferación celular Ki67.

6.1.3. Hipótesis

- El antagonista del receptor de progesterona aglepristone disminuye la expresión de los RP en las células epiteliales del tejido mamario, al reducir la disponibilidad de la hormona.

6.2. METODOLOGÍA, MODELOS y TÉCNICAS.

6.2.1 Animales

El estudio se realizará en una población de 6 perras enteras mestizas, entre 1 y 3 años de edad y entre 8 a 20 kg de peso en fase lútea (P4 sérica, > 2ng/ml; n=6). La P4 se determinará por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en fase sólida (INMULATE, Diagnostic Product Corporation. Los Angeles, California).

6.2.2 Tratamientos

Las hembras se asignarán al azar a los siguientes tratamientos:

- Aglepristone: (Alizin®, Virbac, Brasil) 10 mg/kg, vía subcutánea, (AGLE; n=4)
- Placebo: Correspondiente cantidad de solución fisiológica, vía subcutánea (PLA; n=2)

6.2.3 Seguimiento

Se realizarán biopsias incisionales resecaando un fragmento de tejido mamario con bisturí en forma de cuña hasta el tejido celular subcutáneo, previa asepsia y con posterior sutura de la piel según Cleary (1987) de la mama inguinal derecha antes del tratamiento (día -1; n= 6). Siete días más tarde (día 7) se procederá a la biopsia de la mama inguinal izquierda con igual técnica (AGLE n=2) y (PLA; n=1). El día 14 se procederá a la biopsia de la mama izquierda en el resto de los animales (AGLE n=2) y (PLA; n=1); (Tabla 1).

Tabla 1: Cronograma de las biopsias de mamas. BMD: Biopsia de mama derecha. BMI: Biopsia de mama izquierda

| | Día -1 | Día 0 | Día 7 | Día 14 |
|---------|--------|---------|-------|--------|
| Perra 1 | BMD | AGLE | BMI | |
| Perra 2 | BMD | AGLE | BMI | |
| Perra 3 | BMD | AGLE | | BMI |
| Perra 4 | BMD | AGLE | | BMI |
| Perra 5 | BMD | Placebo | BMI | |
| Perra 6 | BMD | Placebo | | BMI |

Las hembras serán sometidas a una anestesia general con maleato de acepromazina (Acedan®, Holiday, Bs.As.) 0,5 a 1,1 mg/kg, diazepam (Valium®, Roche, Bs.As.) 0,5 mg/kg y ketamina (Vetanarcol®, Holiday, Bs.As.) 20 mg/kg por vía endovenosa.

- Estudios hematológicos

Se realizarán hemogramas y la determinación de urea, creatinina, glucemia en muestras prequirúrgicas.

- Determinación de progesterona serica

La determinación de progesterona se realizará por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en fase sólida (IMMULITE, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, California).

- Estudio histológico

Se fijarán las muestras de tejido mamario en solución de Bouin. Se deshidratarán, se incluirán en parafina y se realizaron cortes histológicos de 4-5 µm. Parte de los cortes se teñirán con hematoxilina-eosina para el estudio histológico y el resto de los cortes se destinará para los ensayos de inmunohistoquímica (detección de RP y Ki67).

- Determinación por inmunohistoquímica de RP y antígeno Ki-67

La determinación de RP y Ki-67 se realiz arápor técnicas inmunohistoquímica en las secciones desparafinadas de los cortes histológicos obtenidos (Ramos Vara, 2005) y luego se observarán con un microscopio Axiophot (Carl Zeiss, Alemania). La adquisición de imágenes se realizará a través de la cámara digital Powershot G6, 7.1 megapixels (Canon INC, Japón), adosada al microscopio.

- Análisis estadístico

Para las inmunomarcaciones de RP y Ki67 se contarán de 6 a 8 campos representativos a 100x. Se calculará el porcentaje de células epiteliales de acinos glandulares con inmunoeexpresión contando los núcleos positivos (marrones) y negativos de aproximadamente 100 células (Parmar y col 2002).

En cada animal los porcentajes de positividad de RP y Ki67 obtenidos en cada uno de los días del protocolo (día 0 vs. día 7 ó 14) se compararán por un test de Student para muestras

apareadas para comparar los tratamientos (AGLE; PLA). El nivel de significancia se establecerá con un $p < 0.05$.

6.3. CONTRIBUCIÓN al CONOCIMIENTO CIENTÍFICO y/o TECNOLÓGICO y a la RESOLUCIÓN de los PROBLEMAS

Estudiar el rol de la progesterona en el control de la proliferación de la mama. Informar sobre una potencial acción antiproliferativa de la droga sobre la glándula mamaria canina.

6.4. CRONOGRAMA ANUAL de ACTIVIDADES

AÑO 2009

| Tipo de actividad | mes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|--|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Recopilación bibliográfica | | | X | X | X | | | | | | | | |
| Comienzo de los protocolos experim. y toma de muestras | | | | | | | X | X | X | X | X | X | |

AÑO 2010

| Tipo de actividad | mes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|--|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Continuar los protocolos experim. Y toma de muestras | | X | X | X | X | X | | | | | | | |
| Eventual reporte de datos preliminares en reuniones científicas | | | | | | | X | X | X | X | X | X | X |
| Finalización de los protocolos experim. y toma de muestras | | | | | | | X | X | X | | | | |
| Procesamiento y análisis estadístico de los datos obtenidos | | | | | | | | | | X | X | X | X |
| Presentación de resultados en reuniones científicas de la especialidad | | | | | | | | | | X | X | X | |
| Elaboración del informe anual | | | | | | | | | | | X | X | X |

AÑO 2011

| Tipo de actividad | mes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|--|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Finalización de los protocolos experim. y toma de muestras | | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Procesamiento y análisis estadístico de los datos obtenidos | | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Presentación de resultados en reuniones científicas de la especialidad | | | | | | | | | X | X | X | | |
| Elaboración del informe final | | | | | | | | | | | | X | X |

7. INFRAESTRUCTURA y PRESUPUESTO

7.1. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES REQUERIDOS por el PROYECTO YA EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN:

Servicio de Internet
 Servicio de Biblioteca: Bases de datos.
 Servicio de fotocopias e impresiones.
 Servicio de impresión de posters
 Infraestructura edilicia de consultorios y laboratorios.
 Equipo de rayos X (RAIX, Buenos Aires, Argentina con potencia de 90 kv y 30 mA.)
 Equipamiento informático básico

7.2. INFRAESTRUCTURA, EQUIPAMIENTO, SERVICIOS y OTROS BIENES NECESARIOS para el PROYECTO y NO DISPONIBLES en esta FACULTAD

INFRAESTRUCTURA:

| | |
|--|----------------|
| Actualización de puestos de trabajos informatizados (PC, Monitor, Mouse, Impresora)..... | \$ 2000 |
| Material para cirugía | \$ 2000 |
| Microscopio | \$ 1500 |
| Cámara fotográfica digital Epson Photo PC 550..... | \$ 1500 |
| SUBTOTAL ----- | \$ 7000 |

BIENES Y SERVICIOS

MATERIAL DE LIBRERÍA:

| | |
|--|---------------|
| Hojas, CD, DVD, cartuchos de impresión, varios..... | \$ 600 |
| Placas radiográficas (400 unidades)..... | \$ 400 |
| Líquidos reveladores (2 bidones/5lts) y fijadores. (2 bidones/5 lts.)..... | \$ 400 |
| Material para anestesia..... | \$ 600 |
| Material descartable..... | \$ 800 |
| Material para histopatología..... | \$ 3500 |
| Material para bioquímica | \$ 1500 |
| Reactivos específicos para determinaciones | \$ 3000 |
| Alimento, Medicamentos, Vacunas..... | 1000 |
| SUBTOTAL ----- | 11.800 |

ASESORAMIENTO, MOVILIDAD Y ESTADIA:

| | |
|---|---------|
| Presentaciones a congresos, organizar jornadas..... | \$ 1500 |
|---|---------|

PRESENTACION EN CONGRESOS

| | |
|-------------------------------------|--------|
| Acreditaciones e inscripciones..... | \$1500 |
|-------------------------------------|--------|

| | |
|-----------------------|----------------|
| SUBTOTAL ----- | \$ 3000 |
|-----------------------|----------------|

| | |
|--------------------|-----------------|
| TOTAL ----- | \$21.800 |
|--------------------|-----------------|

7.3. JUSTIFICACIÓN de la ADQUISICIÓN o FACTIBILIDAD de ACCESO en CONDICIONES de PRESTAMO o USO de los BIENES NO EXISTENTES en esta INSTITUCIÓN

INFRAESTRUCTURA:

El equipamiento solicitado responde a la necesidad de contar con equipo mínimo propio de cirugía para un correcto manejo.

El microscopio, cámara digital y actualización de puestos informáticos e impresora son necesarios para la recuperación de datos a los fines de registrar los animales ingresados, protocolizarlos y archivar documentación.

BIENES

El material de librería se requiere para elaborar encuestas y presentar informes.

El material descartable será utilizado en las cirugías ingresadas.

El material para histopatología será utilizados en las muestras biopsias extraídas en las cirugías.

El material para Rx se utilizará en los casos ingresados y en el seguimiento.

El material para los análisis bioquímicos se utilizará en los casos ingresados.

ASESORAMIENTO, MOVILIDAD Y ESTADIA: para organizar datos, presentaciones a congresos, organizar jornadas:

PRESENTACION EN CONGRESOS para Acreditaciones e Inscripciones.

7.4. ESPECIFICAR otras FUENTES de FINANCIACIÓN:

7.5. PRESUPUESTO ESTIMADO para el PROYECTO PRESENTADO (Total y Anual) *

AÑO 2009

INFRAESTRUCTURA: \$ 3000

BIENES:\$ 3000

ASESORAMIENTO, MOVILIDAD Y ESTADIA: \$ 500

TOTAL ANUAL -----\$ **6500**

AÑO 2010

INFRAESTRUCTURA: \$ 4000

BIENES: \$ 5800

ASESORAMIENTO, MOVILIDAD Y ESTADIA: \$ 500

TOTAL ANUAL -----\$ **10300**

AÑO 2011

BIENES:\$ 3000

ASESORAMIENTO, MOVILIDAD Y ESTADIA:..... \$ 500

PRESENTACION EN CONGRESOS........\$ 1500

TOTAL ANUAL -----\$ **5000**

* El Consejo Directivo adjudicará presupuesto a cada Proyecto de acuerdo a su Presupuesto de Ciencia y Técnica anual, tomando en cuenta las normas y criterios que el mismo determine.

8.1. BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS

ANDERSON, T.J.; FERGUSON, D.J.; RAAB, G.M. (1982) Cell turnover in the “resting” human breast: influence of parity, contraceptive pill, age and laterality. British Journal of Cancer 46(3):376–382.

BORRE, M.; BENTZEN, S.M.; NERSTRØM, B.; OVERGAARD, J. (1998) Tumor cell proliferation and survival in patients with prostate cancer followed expectantly. The Journal of Urology 159(5):1609-1614.

CLEARY, J.B. (1987) Breast Biopsy. En: IRVIN, M.A.; CLEARY, J.B. Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Editorial Mc Graw-Hill, p. 194-204.

CONCANNON, P.W.; CASTRACANE, V.D.; TEMPLE, M.; MONTANEZ, A. (2009) Endocrine control of ovarian function in dogs and other carnivores. Animal Reproduction. 6(1):172-193.

FRANK, D.W.; KIRTON, K.T.; MURCHISM, T.E; QUINTAN, W.J.; COLEMAN, T.J.; GILBERTSON, T.J.; FEENSTRA, E.S.; KIMBALL, F.A. (1979) Mammary tumors and serum

- hormones in the bitch treated with medroxyprogesterone acetate and progesterone for four years. *Fertility and Sterility* 31:340-346.
- GALAC, S.; KOOISTRA, H.S.; DIELEMAN, S.J.; CESTNIK, V.; OKKENS, A.C. (2004) Effects of aglepristone, a progesterone receptor antagonist, administered during the early luteal phase in non-pregnant bitches. *Theriogenology* 62(3-4):494-500.
- GERDES, J.; LEMKE, H.; BAISCH, H.; WACKER, H.; SCHWAB, U.; STEIN, H. (1984) Cell cycle analysis of a cell proliferation associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology* 133(4):1710-1715.
- HUUHTANEN, R.L.; BLOMQVIST, C.P.; WIKLUND, T.A.; BÖHLING, T.O.; VIROLAINEN, M.J.; TUKIAINEN, E.J.; TRIBUKAIT, B.; LEIF, L.C. (1999) Comparison of the Ki-67 score and S-phase fraction as prognostic variables in soft-tissue sarcoma. *British Journal of Cancer* 79(5-6):945-951.
- ISMAIL, P.M.; AMATO, P.; SOYAL, S.M.; DEMAYO, F.J.; CONNEELY, O.M.; O'MALLEY, B.W.; LYDON J.P. (2003) Progesterone involvement in breast development and tumorigenesis—as revealed by progesterone receptor “knockout” and “knockin” mouse models. *Steroids* 68(10-13):779-787
- KHAN, S.; BHANDARE, D.; CHATTERTON R. JR. (2005) The local hormonal environment and related biomarkers in the normal breast. *Endocrine-Related Cancer* 12(3):497–510.
- MEYER, J.S. (1977) Cell proliferation in normal human breast ducts, fibroadenomas, and other ductal hyperplasias measured by nuclear labeling with tritiated thymidine. Effects of menstrual phase, age and oral contraceptive hormones. *Human Pathology* 8:67–81.
- MOL, J.A.; VAN GARDEREN, E.; RUTTEMAN, G.R.; RIJNBERK, A. (1996) New insights in the molecular mechanism of progestin-induced proliferation of mammary epithelium: induction of the local biosynthesis of growth hormone (GH) in the mammary gland of dogs, cats and humans. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 57(1-2):67-71
- PARMAR, H; YOUNG, P.; EMERMAN, J.T.; NEVE, R.M.; SHANAZ DAIRKEE, S.; CUNHA, G.R. (2002) A Novel Method for Growing Human Breast Epithelium in Vivo Using Mouse and Human Mammary Fibroblasts. *Endocrinology* 43(12):4886-4896
- POTTEN, C.S.; WATSON, R.J.; WILLIAMS, G.T.; TICKLE, S.; ROBERTS, S.A.; HARRIS, M.; HOWELL, A. (1988) The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *British Journal of Cancer* 58(2):163–170.
- RAMOS VARA, J.A. (2005) Technical Aspects of Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology* 42:405-426.
- SESHADRI, R.; LEONGAS-Y; MCCAUL, K.; FIRGAIRA, F.A.; SETLUR, V.; HORSFALL, D.J. (1996) Relationship between p53 gene abnormalities and other tumour characteristics in breast-cancer prognosis. *International Journal of Cancer* 69(2):135-41.
- VAN GARDEREN, E.; SCHALKEN, J.A. (2002) Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/growth hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology* 197 (1-2):153-165