



Resolución Consejo Directivo FCV N° 532 / 2025 - FCV SCDyRRII

General Pico, 15 de Diciembre de 2025.-

VISTO:

El Expediente N° 911/2025 (registro iniciado por la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa), caratulado: *“Presentación de un nuevo Programa de Investigación de la Dra. Delia Williamson”* y,

CONSIDERANDO:

Que por Resolución N° 100/99 y su modificatoria N° 088/2002, ambas del Consejo Superior de la Universidad Nacional de La Pampa se aprueban las definiciones y pautas para la presentación, acreditación, ejecución y seguimiento de Programas y Proyectos de Investigación.

Que el Programa de Investigación: *“Evaluación de Galectina 1 como marcador diagnóstico y blanco terapéutico en tumores mamarios caninos”*, bajo la dirección de la Dra. Delia María WILLIAMSON, programa ha sido presentado de acuerdo con las normas vigentes y aprobado por el Comité Científico de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa.

Que está conformado por dos (2) Proyectos de Investigación denominados: *“Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas”* y *“Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas”*.

Que el Proyecto de Investigación: *“Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas”* estará bajo la dirección de la Dra. Carolina Lucia VELEZ, participando en carácter de Asesor el Dr. Gabriel Adrián RABINOVICH, en carácter de Investigadoras/es las/os profesionales Dr. Pablo VAQUERO, Dra. Ada Gabriela BLIDNER (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Mariana SALATINO (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Pablo HOCKL (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Farm. Juan Carlos STUPIRSKI (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dr. Juan Manuel PEREZ SAEZ



(IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Delia María WILLIAMSON, Dra. Mariángeles CLAUZURE, M.V. Jesica Noelia SANCHEZ, M.V. Mariela Lorena CANOVAS, Lic. Ángeles Gisela RAYER, Dr. Alberto MEDER, Esp. Fernanda GALEANO, Esp. María Carolina MIGUEL, M.V. María Belén AAB, M.V. Milton GORRA VEGA y M.V. Marisa GIMENEZ y en carácter de Asistentes de Investigación las estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Luz Melina DEVAUX ANTONINI y Briana Selene ETCHEVERRY.

Que el Proyecto de Investigación: *“Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas”*, estará bajo la dirección del Dr. Pablo VAQUERO, participando en carácter de Asesor el Dr. Gabriel Adrián RABINOVICH, en carácter de Investigadoras/es las/os profesionales Dra. Delia María WILLIAMSON, Dra. Carolina Lucia VELEZ, M.V. Jesica Noelia SANCHEZ, Dra. Ada Gabriela BLIDNER (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Mariana SALATINO (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Pablo HOCKL (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Farm. Juan Carlos STUPIRSKI (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dr. Juan Manuel PEREZ SAEZ (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Ángeles Gisela RAYER, Dr. Alberto MEDER, Esp. María Carolina MIGUEL, Esp. Natalia CAZAUX, Esp. María Fernanda GALEANO, M.V. María Belén AAB, M.V. Marisa GIMENEZ y en carácter de Asistentes de Investigación la graduada M.V. Daniela Valeria ARRIAGADA y el M.V. Jorge Mario GIUNTA (independiente) y las/los estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Inés VERNÁ BARRUECO y Denis Eloy YDRASTE.

Que ambos Proyectos de Investigación tendrán una duración de sesenta (60) meses, a partir del 01 de enero de 2026 y hasta el 31 de diciembre de 2030.

Que de acuerdo a la presentación el citado programa es de investigación Aplicada.

Que participa en su desarrollo el Centro de Biología Celular y Molecular (CeBioCem) y el Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa y el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME): Laboratorio de Glicomedicina.

Que el Artículo 5º Anexo I de la Resolución N° 100/99 y su modificatoria N° 88/02 del Consejo Superior, estipula que: *“Todo Programa y todo Proyecto de Investigación que obtenga dos (2) evaluaciones externas favorables será acreditado mediante resolución del Consejo Directivo de cada Facultad a la que pertenezca”*.

Que cuenta con tres (3) evaluaciones externas satisfactorias.



Que las evaluaciones fueron realizadas por la Dra. Andrea CRISTOFOLINI (UNRC), la Dra. Corina GUENDULAIN (UNRC) y el Dr. Juan CLAVER (UBA).

Que en Sesión Ordinaria del Consejo Directivo del día 15 de Diciembre de 2025, puesta la acreditación del Programa de Investigación a consideración de los/as Sres/as. Consejeros/as, se aprueba por unanimidad.

POR ELLO:

EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

RESUELVE:

ARTICULO 1º: Acreditar como Programa de Investigación de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa el programa denominado “*Evaluación de Galectina 1 como marcador diagnóstico y blanco terapéutico en tumores mamarios caninos*”, bajo la dirección de la Dra. Delia María WILLIAMSON, que está conformado por dos (2) Proyectos de Investigación denominados: “*Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas*” y “*Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas*” el cual contiene cincuenta y ocho (58) folios y consta en el Anexo de la presente Resolución.

ARTICULO 2º: El Proyecto de Investigación denominado: “*Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas*”, estará bajo la dirección de la Dra. Carolina Lucia VELEZ, participando en carácter de Asesor el Dr. Gabriel Adrián RABINOVICH, en carácter de Investigadoras/es las/os profesionales Dr. Pablo VAQUERO, Dra. Ada Gabriela BLIDNER (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Mariana SALATINO (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Pablo HOCKL (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Farm. Juan Carlos STUPIRSKI (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dr. Juan Manuel PEREZ SAEZ (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Delia María WILLIAMSON, Dra. Mariángeles CLAUZURE, M.V. Jesica Noelia SANCHEZ, M.V. Mariela Lorena CANOVAS, Lic. Ángeles Gisela RAYER, Dr. Alberto MEDER, Esp. Fernanda GALEANO, Esp. María Carolina MIGUEL, M.V. María Belén AAB, M.V. Milton GORRA VEGA y M.V. Marisa GIMENEZ y en carácter de Asistentes de Investigación las estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Luz Melina DEVAUX ANTONINI y Briana Selene ETCHEVERRY.



ARTICULO 3°: El Proyecto de Investigación denominado: “*Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas*”, estará bajo la dirección del Dr. Pablo VAQUERO, participando en carácter de Asesor el Dr. Gabriel Adrián RABINOVICH, en carácter de Investigadoras/es las/os profesionales Dra. Delia María WILLIAMSON, Dra. Carolina Lucia VELEZ, M.V. Jesica Noelia SANCHEZ, Dra. Ada Gabriela BLIDNER (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dra. Mariana SALATINO (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Pablo HOCKL (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Farm. Juan Carlos STUPIRSKI (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Dr. Juan Manuel PEREZ SAEZ (IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental), Lic. Ángeles Gisela RAYER, Dr. Alberto MEDER, Esp. María Carolina MIGUEL, Esp. Natalia CAZAUX, Esp. María Fernanda GALEANO, M.V. María Belén AAB, M.V. Marisa GIMENEZ y en carácter de Asistentes de Investigación la graduada M.V. Daniela Valeria ARRIAGADA y el M.V. Jorge Mario GIUNTA (independiente) y las/los estudiantes de la carrera Medicina Veterinaria Inés VERNA BARRUECO y Denis Eloy YDRASTE.

ARTICULO 4°: El Programa de Investigación tendrá una duración de sesenta (60) meses, a partir del 01 de enero de 2026 y hasta el 31 de diciembre de 2030.

ARTICULO 5°: Regístrese, comuníquese. Tomen conocimiento los/as interesados/as, Secretaría de Investigación y Posgrado, Dra. Delia Williamson. Cumplido, archívese.

Esp. Sergio Gentili
a cargo de la Presidencia del Consejo Directivo
Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad Nacional de La Pampa

Corresponde a Resolución N° **532/2025**

ANEXO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA
Facultad de Ciencias Veterinarias

PROGRAMA de INVESTIGACIÓN
Evaluación de Galectina 1 como marcador diagnóstico y blanco
terapéutico en tumores mamarios caninos

Directora: Dra Williamson Delia María

Resumen del programa

Los tumores mamarios caninos representan uno de los mayores desafíos en la práctica veterinaria por su elevada frecuencia, su comportamiento maligno y las escasas alternativas terapéuticas efectivas. Frente a esta realidad, nuestra investigación se centra en la galectina-1, una molécula clave en procesos de progresión tumoral como la angiogénesis, la inmunoevasión y la metástasis, cuya expresión se ha asociado con mal pronóstico en cáncer de mama humano. El objetivo general es explorar tanto su valor como biomarcador diagnóstico y pronóstico —a nivel tisular y sérico, en comparación con marcadores ya establecidos— como también evaluar el potencial de su inhibición mediante un anticuerpo monoclonal, utilizado como estrategia coadyuvante al tratamiento quirúrgico. Esta doble aproximación busca no solo mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación de los casos en medicina veterinaria, sino también abrir la puerta a nuevas terapias dirigidas que puedan ofrecer mejores resultados clínicos a nuestros pacientes. Más allá del valor académico, este trabajo tiene un impacto humano: cada perra diagnosticada con un tumor mamario es parte de una familia que espera soluciones más eficaces. Por ello, investigar a Gal-1 en este contexto significa avanzar hacia una oncología veterinaria más precisa, con proyección directa hacia la medicina comparada y traslacional.

Resumen Proyecto 1 – Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas.

Directora: Dra. Vélez Carolina

Los tumores mamarios caninos (TMC) representan la neoplasia más común en perras enteras. En oncología, específicamente en cáncer de mama humano se ha relacionado a la galectina-1 con un pronóstico malo. Gal-1 es una glicoproteína asociada a metástasis, proliferación, inmunoevasión y angiogénesis; procesos fundamentales de progresión tumoral. Este proyecto tiene como objetivo examinar Gal-1 en TMC como un biomarcador diagnóstico y pronóstico, a nivel tisular y sérico, en contraste con marcadores previamente establecidos, tales como receptores hormonales, marcadores de proliferación celular y angiogénesis. Las muestras de TMC se extraerán de cirugías y las moléculas se analizarán en cortes desparafinados a través de la técnica de inmunohistoquímica por inmunoperoxidasa; y en sueros y homogenatos de tumor por ELISA y Western Blot. Establecer su valor en los pacientes caninos no solo contribuirá a mejorar la precisión diagnóstica en oncología veterinaria, sino también a consolidar el papel de esta especie como modelo traslacional en oncología mamaria.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Resumen Proyecto 2 – Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas

Director: Dr. Pablo Vaquero

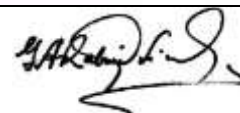
La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en tumores mamarios caninos, pero en casos de alta malignidad no resulta curativa y la quimioterapia adyuvante ofrece un beneficio incierto. Frente a esta restricción, se hace necesario investigar blancos moleculares que posibiliten tratamientos más eficaces. Este proyecto tiene como objetivo analizar la eficacia del anticuerpo monoclonal anti Gal-1 en perras con tumores mamarios, con el fin de determinar su efecto sobre la morfología tumoral, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general. Esta estrategia se basa en investigaciones experimentales que han mostrado que la inhibición de Gal-1 tiene el potencial de disminuir la angiogénesis, anular la inmunosupresión tumoral y aumentar la sensibilidad a los medicamentos de quimioterapia. No solo brindará nuevas opciones terapéuticas para los pacientes, sino que también creará una ruta de importancia traslacional hacia la oncología humana, en la que la resistencia a ciertos tratamientos convencionales sigue siendo un reto principal, además de validar este enfoque en medicina veterinaria.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

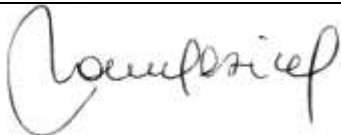
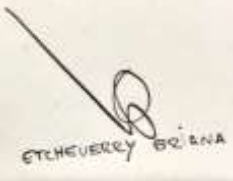
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA
Facultad de Ciencias Veterinarias

Título proyecto

Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas.

Integrantes	Firma
Vélez Carolina Lucía	
Vaquero Pablo Guillermo	 PABLO G. VAQUERO Médico Veterinario Esp. en Doc. Univ. en Cs. Vet. Doctor en Cs. Veterinaria M. P. 0639
Gabriel Adrián Rabinovich	
Ada Gabriela Blidner	
Mariana Salatino	
Pablo Hockl	
Juan Carlos Stupirski	
Williamson Delia María	

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Clauzure Mariángeles	
Sánchez Jesica Noelia	
Cánovas Mariela Lorena	
Rayer Ángeles Gisela	
Meder Alberto	
Miguel María Carolina	
Galeano María Fernanda	
Aab María Belén	
Etcheverry Briana Selene	
Devaux Antonini Luz Melina	

Corresponde a Resolución N° **532/2025**

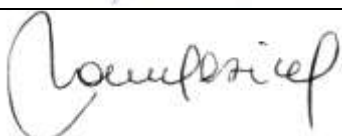
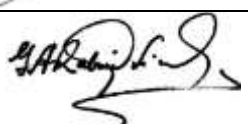
Giménez Marisa Etel	
Gorra Vega Milton	

Corresponde a Resolución N° 532/2025

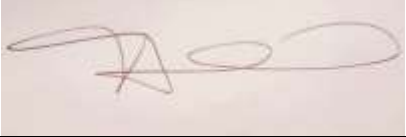
UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA
Facultad de Ciencias Veterinarias

Título proyecto

Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas.

Integrantes	Firma
Vaquero Pablo Guillermo	 PABLO G. VAQUERO Médico Veterinario Escr. en Desc. Univ. en Cs. Vet. Doctor en Cs. Veterinarias M. P. 0639
Williamson Delia María	
Vélez Carolina Lucía	
Sanchez Jesica Noelia	
Gabriel Adrián Rabinovich	
Ada Gabriela Blidner	
Mariana Salatino	
Pablo Hockl	

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Juan Carlos Stupirski	
Rayer Ángeles Gisela	
Meder Alberto	
Miguel María Carolina	
Natalia Casaux	
Galeano María Fernanda	
Aab María Belén	
Gimenez Marisa Etel	

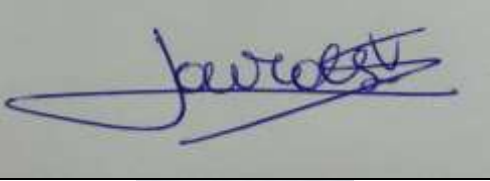
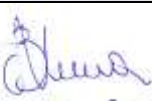


FACULTAD DE
CIENCIAS VETERINARIAS
Universidad Nacional de La Pampa

2025

"40 años ininterrumpidos de ingreso irrestricto en la UNLPam - 10 años Ley 27204 de Responsabilidad principal e indelegable del Estado Nacional sobre la Educación Superior"

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Viqueira Sanchez Lourdes	
Arriagada Daniela Valeria	
Verna Barrueco Inés	 Inés Verna Barrueco.
Giunta Jorge Mario	
Denis Eloy Ydraste	

Corresponde a Resolución N° 532/2025

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA
Facultad de Ciencias Veterinarias

1. IDENTIFICACIÓN del PROYECTO

1.1. TÍTULO del PROYECTO: Evaluación de Galectina-1 como marcador diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas.

1.2. TIPO de INVESTIGACIÓN: Aplicada

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

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

1.5 ÁREA DE CONOCIMIENTO: Agropecuarias y del ambiente

1.6 SUBÁREA DE CONOCIMIENTO: Ciencias Veterinarias

2. INSTITUCIONES y PERSONAL que INTERVIENEN en el PROYECTO

2.1. ÁREAS, DEPARTAMENTOS y/o INSTITUTOS: Centro de Biología Celular y Molecular. Facultad Ciencias Veterinarias-UNLPam (CeBioCeM). Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP).

2.2. OTRAS INSTITUCIONES: Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME): Laboratorio de Glicomedicina.

2.3. EQUIPO de TRABAJO

2.3.1. INTEGRANTES

Apellido y Nombre	CUIL	Título Académico	Categ. Invest	Respon-sabilidad (1)	Cátedra o Institución	Cargo y Dedicación	Tiempo dedicac. hs./semana
Vélez Carolina Lucía	27-28485826/9	Dra	V	D	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Histología II	JTP Semiexclusiva Inv. asistente CONICET	5 hs
Vaquero Pablo	20-22176522/3	Dr. Esp.	IV	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular HEAP Hospital Escuela de Animales Pequeños Clínica de Animales	Prof. Adj. simple. JTP SEMI	5 hs



Corresponde a Resolución N° 532/2025

					pequeños Técnica y Patología Quirúrgica.		
Rabinovich, Gabriel Adrián	20-20621393-1	Dr	-	A	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Inv. superior CONICET	2 hs
Ada Gabriela Blidner	27-29543399-5	Dra	-	I	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Inv. asistente CONICET	2 hs
Mariana Salatino	27-23864403-3	Dra	-	I	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Inv. independent e CONICET	2 hs
Pablo Hockl	23-17660325-9	Lic	-	I	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Profesional principal CONICET	2 hs
Stupirski Juan Carlos	20-23099804-4	Farmacéutico	-	I	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Profesional principal CONICET	2 hs
Perez Saez, Juan Manuel	20-26415979-3	Dr	-	I	IBYME Instituto de Biología y Medicina Experimental	Inv. adjunto CONICET	2 hs
Williamson, Delia María	27-24499522/0	Dra	III	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Biología General Química. Biológica.	Directora CeBioCeM Prof Adj Exclusiva	3 hs
Clauzure, Mariangeles	27-30782086/8	Dra	-	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Genética Animal.	Ayud. 1ra Simple Inv. adjunto CONICET	2 hs
Sánchez, Jesica Noelia	27-31192607-7	MV	-	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Patología general y Anatomía Patológica.	Ayud. 1ra Simple	3 hs
Cánovas, Mariela Lorena	27-36963409/2	MV	-	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Histología II.	Ayud. 1ra Semi- Exclusivo	2 hs

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Rayer, Ángeles Gisela	27-31841250/8	Lic. en Biol	-	I	CeBioCeM Centro de Biología Celular y Molecular Química Biológica. Biología General.	Ayud 1ra simple Adscripta	2 hs
Meder, Alberto	20-25465524/5	Dr.	IV	I	HEAP Hospital Escuela de Animales Pequeños Clínica Animales Pequeños.	Prof. Titular Director hospital escuela animales pequeños	3 hs
Galeano, María Fernanda	27-26702292-0	Esp.		I	Patología general y Anatomía patológica.	Prof adjunto exclusivo	5 hs
Miguel, María Carolina	27-25350262/8	Esp.	-	I	HEAP Hospital Escuela de Animales Pequeños Clínica Animales Pequeños.	Ayud 1°S	2 hs
Aab, María Belen	27-37825638-6	MV	-	I	Patología general y anatomía patológica.	Ayud 1ra simple	2 hs
Gorra Vega, Milton	20-31577221/5	MV	-	I	HEAP. Hospital Escuela de Animales Pequeños Clínica Animales Pequeños	AY 1°S	2 hs
Gimenez Marisa	27-30284259/6	MV	-	I	HEAP Hospital Escuela de Animales Pequeños	JTP simple	2 hs
Etcheverry Briana Selene	27-42234684/3	Estudiante	-	AI	CeBioCeM. Centro de Biología Celular y Molecular Histología II	Ayud 2° simple	3 hs
Devaux Antonini Luz Melina	20-43372726/7	Estudiante	-	AI	CeBioCeM. Centro de Biología Celular y Molecular Histología II	Adscripta	3 hs

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

Corresponde a Resolución N° 532/2025

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.

2.3.4. INVESTIGADORES en PLAN de TESIS:

Apellido y Nombre	Función	Título Proyecto de Tesis	Tiempo de Dedicac. Hs./Sem.
	Director Co-Director Tesisista		

3. DURACIÓN ESTIMADA del PROYECTO: 5 años

3.1. FECHA de INICIO: 01/01/26

FECHA DE FINALIZACIÓN: 31/12/30

4. RESUMEN del PROYECTO: (Máximo 200 palabras)

Los tumores mamarios caninos (TMC) representan la neoplasia más común en perras enteras. En oncología, específicamente en cáncer de mama humano se ha relacionado a la galectina-1 (Gal-1) con un pronóstico malo. Gal-1 es una glicoproteína asociada a metástasis, proliferación, inmunoevasión y angiogénesis; procesos fundamentales de progresión tumoral. Este proyecto tiene como objetivo examinar Gal-1 en TMC como un biomarcador diagnóstico y pronóstico, a nivel tisular y sérico, en contraste con marcadores previamente establecidos, tales como receptores hormonales, marcadores de proliferación celular y angiogénesis. Las muestras de TMC se extraerán de cirugías y las moléculas se analizarán en cortes desparafinados a través de la técnica de inmunohistoquímica por inmunoperoxidasa; y en sueros y homogenatos de tumor por ELISA y Western Blot. Establecer su valor en los pacientes caninos no solo contribuirá a mejorar la precisión diagnóstica en oncología veterinaria, sino también a consolidar el papel de esta especie como modelo traslacional en oncología mamaria.

4.1 Palabras claves: glándula mamaria, galectina, marcador tumoral, caninos, diagnóstico, neoplasia.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

4.2 Abstract en Inglés: (Máximo 200 palabras)

Canine mammary tumors (CMTs) represent the most common neoplasia in intact female dogs. In oncology, specifically in human mammary cancer, galectin-1 (Gal-1) has been linked to a poor prognosis. Gal-1 is a glycoprotein associated with metastasis, proliferation, immunoevasion, and angiogenesis; fundamental processes of tumor progression. This project aims to examine Gal-1 in CMTs as a diagnostic and prognostic biomarker at the tissue and serum levels, in contrast to previously established markers such as hormone receptors, cell proliferation markers, and angiogenesis. CMT samples will be extracted from surgeries, and the molecules will be analyzed in deparaffinized sections using immunoperoxidase immunohistochemistry; and in sera and tumor homogenates by ELISA and Western blotting. Establishing its value in canine patients will not only contribute to improving diagnostic accuracy in veterinary oncology, but also consolidate the role of this species as a translational model in mammary oncology.

4.3. Keywords:

mammary gland, galectin, tumor marker, canines, diagnosis, neoplasia.

5. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES

5.1. Introducción

Los tumores mamarios caninos (TMC) representan la neoplasia más común en perras enteras, con tasas de malignidad de hasta 93% (Sorenmo et al., 2003; Sorenmo et al., 2012; Pastor et al., 2021; Decuadro et al., 2023; de Carvalho et al., 2023). En los últimos años, la caracterización de estos tumores ha evolucionado más allá de la evaluación histológica convencional, incorporando el análisis de marcadores biológicos que permiten comprender mejor el comportamiento clínico y la agresividad tumoral.

Además de la expresión de receptores hormonales, se han identificado múltiples biomarcadores moleculares con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en los TMC. Entre los más relevantes se encuentran aquellos asociados a la proliferación celular, como Ki-67 (Peña et al., 2008) y PCNA (antígeno nuclear de células proliferantes; Jang et al., 2017); a la angiogénesis, como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular; Diessler et al., 2017); y a la inmunomodulación, como PD-L1 (ligando 1 de muerte programada; Im et al., 2013). Asimismo, destacan marcadores relacionados con la invasividad tumoral y la señalización proliferativa, tales como MMP3 (matriz metaloproteinas 3), EGF (factor de crecimiento epidérmico) y RLN2 (relaxina 2), cuya sobreexpresión ha sido vinculada a fenómenos de progresión tumoral agresiva (Galadima et al., 2024). Establecer a estas moléculas como marcadores diagnósticos, ha llevado a la evaluación de los tumores a través del uso de estos biomarcadores mediante técnicas inmunohistoquímicas, generando una estadificación biológica más precisa y contribuyendo al desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas, en línea con los avances hacia una oncología veterinaria de mayor efectividad en los blancos terapéuticos.

En medicina humana, los avances clínicos y moleculares han permitido una clasificación más precisa de los tumores de glándula mamaria, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Mediante técnicas de expresión génica, se reconocen distintos subtipos: luminal A, luminal B, HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), basal, triple negativo (RE-, RP-, HER2-) y el subtipo mamario normal; cada uno con diferente pronóstico (Ortega et al., 2013). Delacroix et al. (1983) y Peña et al. (2008) han propuesto a la especie canina como modelo experimental en oncología mamaria, debido a la similitud en el metabolismo, el

Corresponde a Resolución N° 532/2025

comportamiento biológico y la progresión natural de los tumores mamarios de origen espontáneo con respecto a los observados en humanos. Así como en humanos, pero con mayor frecuencia, en perras y gatas los tumores malignos y sus metástasis tienen una tendencia a perder su dependencia hormonal (negativos para PR y ER); la falta de expresión de estos receptores esteroideos está asociada a un comportamiento más agresivo y peor pronóstico (Queiroga et al., 2011).

En el ámbito veterinario, Diessler (2009) analizó 136 carcinomas mamarios caninos, evaluando la proliferación celular, la angiogénesis, a través de la expresión del receptor VEGFR-2 y el recuento de microvasos, y su relación con el estado de los linfonódulos satélites. Se observó que los tumores con menor diferenciación histológica presentaban mayor actividad proliferativa, invasiva y angiogénica. Además, la presencia de émbolos tumorales, el grado histológico, el índice de proliferación y la densidad vascular se asociaron con mayor riesgo de metástasis y menor supervivencia. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de incorporar parámetros inmunohistoquímicos en la evaluación pronóstica de los TMC, acercando la práctica veterinaria a los estándares de la oncología comparada.

La creciente necesidad de arribar a un diagnóstico con la mayor precisión posible debido a la elevada rapidez con que avanza esta enfermedad en un paciente canino, ha estimulado la búsqueda de marcadores que, no solo confirmen el diagnóstico, sino que aporten información acerca del grado de malignidad que el tumor presenta, y por ende, del pronóstico del paciente. Las galectinas son una familia de proteínas que se unen a su ligando mediante un dominio de reconocimiento de carbohidratos con afinidad por residuos β -galactósidos. Se han descrito 15 miembros de esta familia en mamíferos y su función se asocia a la regulación de la muerte celular de diversos tipos celulares, inmunomodulación, embriogénesis, adhesión celular, inflamación (Rabinovich y Rubinstein, 2001; Ortiz-Quintero, 2009). Específicamente la Galectina-1 (Gal-1) es una lectina implicada en múltiples procesos tumorales como inmuno evasión, angiogénesis, metástasis y proliferación celular (Rubinstein et al., 2004; Rabinovich et al., 2007; Grazier y Sylvester, 2022; revisado en Rani et al., 2025; Blidner et al., 2025). Estudios en oncología han reportado que la expresión de Gal-1 en tumores mamarios humanos se ha correlacionado con mal pronóstico (Liu & Rabinovich, 2005; Almási et al., 2025). Adicionalmente, Funkhouser (2023) destaca el valor de la determinación sérica de Gal-1, -3 y -9 como biomarcador de progresión tumoral, respuesta terapéutica y monitoreo del cáncer de mama. Estos datos refuerzan la relevancia clínica y traslacional del estudio de Gal-1, como posible futuro marcador de diagnóstico, pronóstico y/o seguimiento en nuestros pacientes con TMC en medicina veterinaria. A lo anteriormente expuesto, se adiciona que trabajos en medicina comparada valorizan a los TMC como modelo para investigación traslacional en cáncer de mama humano (Razavirad et al., 2024; Cassali et al., 2025), esto amplía el potencial impacto de este estudio de Gal-1 en medicina veterinaria.

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)

Trabajos publicados en Revistas y/o presentados en Congresos y Jornadas.

✓ Nuclear Galectin-1 promotes KRAS-dependent activation of pancreatic cancer stellate cells. Vinaixa J, Martínez-Bosch N, Gibert J, Manero-Rupérez N, Santofimia-Castaño P, Baudou FG, Vera RE, Pease DR, Iglesias M, Sen S, Wang X, Almada LL, Marks DL, Moreno M, Iovanna JL, Rabinovich GA, Fernandez-Zapico ME, Navarro P. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Apr 8;122(14): e2424051122. doi: 10.1073/pnas.2424051122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40172967/>

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- ✓ Glycosylation-driven programs coordinate immunoregulatory and pro-angiogenic functions of myeloid-derived suppressor cells. Immunity. Blidner AG, Bach CA, García PA, Merlo JP, Cagnoni AJ, Bannoud N, Manselle Cocco MN, Pérez Sáez JM, Pinto NA, Torres NI, Sarrias L, Dalotto-Moreno T, Gatto SG, Morales RM, Giribaldi ML, Stupirski JC, Cerliani JP, Bellis SL, Salatino M, Troncoso MF, Mariño KV, Abba MC, Croci DO, Rabinovich GA. 2025 Jun 10;58(6):1553-1571.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2025.04.027. Epub 2025 May 16. PMID: 40381622.
- ✓ An evolutionary perspective of the roles of galectins in pathogen recognition and immunity. Vasta GR, Rabinovich GA. Semin Immunol. 2025 Sep;79:101974. doi: 10.1016/j.smim.2025.101974. Epub 2025 Jun 16. PMID: 40527016.
- ✓ A novel sialylation pathway mediated by extracellular vesicles in aggressive prostate cancer. Bach CA, Hossain MN, Chaudhari IJ, Verrillo CE, Naranjo NM, Amoroso I, Testa A, Sey S, Kelly WK, Bellis SL, Lorico A, Blidner AG, Rabinovich GA, Languino LR. PLoS One. 2025 Sep 12;20(9):e0329014. doi: 10.1371/journal.pone.0329014. PMID: 40938891; PMCID: PMC12431281.
- ✓ Spatiotemporal distribution of estrogens and their receptors at the feto-maternal interface during gestation in the sow. Vélez C.; Viglierchio MdC.; Clauzure M; Cánovas .L.; Rayer A.; García M.; Barbeito C.G.; Yaful G; Williamson D.. Animal Reproduction Science, 2025. Enviado. En Revisión.
- ✓ Parámetros cardiológicos en caninos domésticos sanos asociados a sexo, edad y talla. Meder A., Lapuyade C., Poblete G, Lezcano P, Miguel C, Río F, Cazaux N, Giménez M, Vaquero P, Gorra Vega M, Calvo C, Mondino M. Revista CIENCIA VETERINARIA, Año 2025 ISSN 1515-1883 (impreso) E-ISSN 1853-8495 (en línea). DOI: <https://doi.org/10.19137/cienvet.v27.8895>
- ✓ A proinflammatory stem cell niche drives myelofibrosis through a targetable galectin-1 axis. Li R, Colombo M, Wang G, Rodriguez-Romera A, Benlabiod C, Jooss NJ, O'Sullivan J, Brierley CK, Clark SA, Pérez Sáez JM, Fernández PA, Schoof EM, Porse B, Meng Y, Khan AO, Wen S, Dong P, Zhou W, Sousos N, Murphy L, Clarke M, Olijnik AA, Wong ZC, Karali CS, Sirinukunwattana K, Ryou H, Norfo R, Cheng Q, Carrelha J, Ren Z, Thongjuea S, Rathinam VA, Krishnan A, Royston D, Rabinovich GA, Mead AJ, Psaila B. Sci Transl Med. 2024 Oct 9;16(768):eadj7552. doi: 10.1126/scitranslmed.adj7552. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39383242; PMCID: PMC7616771.
- ✓ Changes in Immune Response during Pig Gestation with a Focus on Cytokines. Velez, C.; Williamson, D.; Cánovas, L.; Giai, L.R.; Rutland, C.; Pérez, W.; Barbeito, C.G. Vet. Sci. 2024, 11, 50. <https://doi.org/10.3390/vetsci11010050>
- ✓ Evaluación de los niveles de NGAL urinario en perras ovariectomizadas bajo anestesia inhalada: resultados preliminares. Miguel M, Portu A, Cazaux N, Río F, Giménez M, Gorra Vega M, Calvo C, Vaquero P, Véspoli Pucheu V, Meléndez R, Bonivardo R, Viqueira Sánchez L, Volpi Lagreca G, Meder A. Revista CIENCIA VETERINARIA, Número Especial: Memorias I Jornada Científico-Académica AAVRA 2024. UNLPam. ISSN 1515-1883 (impreso) E-ISSN 1853-8495 DOI: <https://doi.org/10.19137/cienvet202426esp11>.
- ✓ Are integrins and ligands correlated at pig placental interface during pregnancy? Velez C, Clauzure M, Williamson D, Garcia M, Koncurat M and Barbeito C. Reproduction and Fertility. 2023. Vol 4 N° 1. P1-13. e 220079. Doi: <https://raf.bioscientifica.com/view/journals/raf/4/1/RAF-22-0079.xml>
- ✓ Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. Nat Rev Drug Discov. Mariño KV, Cagnoni AJ, Croci DO, Rabinovich GA. 2023 Apr;22(4):295-316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36759557.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- ✓ Evaluación de los efectos de un antiprogéstágeno en la glándula mamaria y en la sobrevivencia de pacientes caninos con neoplasias mamarias (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata). Vaquero, P. (2023).
- ✓ Expresión de Galectina 3 en tejido placentario porcino. Resultados preliminares. Canovas L.; Benitez, V.; Roth, N.; Clauzure, M.; Williamson, D., García, M.; Viglierchio, M.; Sola, D.; Badiola, J.; Barbeito, C.; Vélez, C. Rev. med. vet. (En línea) 2023, 104(1): 17 – 80. ISSN 1852-771X
- ✓ IFN- γ and IL-10: seric and placental profile during pig gestation Seric and placental cytokines in pig gestation. Vélez C., Clauzure M., Williamson D., Koncurat M A. & Barbeito C. An Acad Bras Cienc (2023) 95(1): e20201160 DOI 10.1590/0001-3765202320201160
- ✓ Galectin-1 prevents pathological vascular remodeling in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm. Roldán-Montero R, Pérez-Sáez JM, Cerro-Pardo I, Oller J, Martínez-López D, Nuñez E, Maller SM, Gutierrez-Muñoz C, Méndez-Barbero N, Escola-Gil JC, Michel JB, Mittelbrunn M, Vázquez J, Blanco-Colio LM, Rabinovich GA, Martín-Ventura JL. Sci Adv. 2022 Mar 18;8(11):eabm7322. doi: 10.1126/sciadv.abm7322. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294231; PMCID: PMC8926342.
- ✓ Essentials of Glycobiology [Internet]. Cummings RD, Liu FT, Rabinovich GA, Stowell SR, Vasta GR. Galectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, Mohnen D, Kinoshita T, Packer NH, Prestegard JH, Schnaar RL, Seeberger PH, editors. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 36. PMID: 35536980.
- ✓ Galectinas durante la placentación porcina. Gai, R.; Williamson, D.; Clauzure, M.; Barbeito, C.; García, M.; Ramos, S.; Sánchez F.; Sucurro A.; Cánovas L.; Marrón Y.; López, N.; Koncurat, M.; Gastaldo, M.; Fernández, L.; Viglierchio, M. y Vélez C. 2022. Vetec. Vol 3 N° 3. P58-59. E-ISSN 2683-9237
- ✓ Galectin 1 During Porcine Placentation. Vélez C., Clauzure M., Williamson D., Viglierchio M., García M., Sola D., Badiola J.J., Barbeito C. Abstracts / Placenta 122 (2022) e74ee105.
- ✓ Characterization of a neutralizing anti-human galectin-1 monoclonal antibody with angioregulatory and immunomodulatory activities. Pérez Sáez JM, Hockl PF, Cagnoni AJ, Méndez Huergo SP, García PA, Gatto SG, Cerliani JP, Croci DO, Rabinovich GA. Angiogenesis. 2021 Feb;24(1):1-5. doi: 10.1007/s10456-020-09749-3. Epub 2020 Oct 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006019/>
- ✓ Enhanced Antitumor Immunity via Endocrine Therapy Prevents Mammary Tumor Relapse and Increases Immune Checkpoint Blockade Sensitivity. Sequeira GR, Sahores A, Dalotto-Moreno T, Perrotta RM, Pataccini G, Vanzulli SI, Polo ML, Radisky DC, Sartorius CA, Novaro V, Lamb CA, Rabinovich GA, Salatino M, Lanari C. Cancer Res. 2021 Mar 1;81(5):1375-1387. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1441. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268529 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268529/>

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

- ✓ El Dr. Gabriel Rabinovich es Director del Laboratorio de Glicomedicina del IBYME y posee líneas de investigación en Oncología como: Galectinas y cáncer; Galectina-1 y angiogénesis tumoral, además de la línea de investigación en Inmunidad con el tema Galectinas y autoinmunidad que están activos en la actualidad.
- ✓ Proyecto de investigación "Efectos hemodinámicos de gabapentina y mirtazapina en hembras felinas sometidas a ovariectomía". Directora: Esp. María Carolina Miguel, en carácter de investigadores Dr. Meder A. y Dr. Vaquero P. Res. Consejo Directivo FCV N° 62 / 2025.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- ✓ Proyecto de investigación "Estudio retrospectivo y prospectivo de neoplasias en glándula mamaria en caninos diagnosticadas en el laboratorio de Histopatología de la FCV UNLPam desde el año 2017 al 2026". Dir. Osvaldo Kenny, en carácter de investigadores las MV Galeano F y MV Sánchez J. Res N° 027/2024.
- ✓ Beca Estancias Cortas Fundación Carolina. Periodo: 07 enero 2021- 07 marzo 2021. Becaria/o: Vélez, C. Director de Beca: Barbeito, C. (UNLPam-UNLP) – Badiola, J. (Universidad de Zaragoza). Título del proyecto: "Estudio de la expresión de Galectinas durante la placentación porcina".
- ✓ Proyecto de investigación "Galectinas durante la placentación porcina" Directora: Dra. Vélez C. y en carácter de investigadora la Dra Williamson D. Res. N° 179.2021.
- ✓ Proyecto de investigación "Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda". Director: Dr. Meder A. en carácter de investigador MV Vaquero P. y en carácter de tesista M.V. Miguel C. Res. N° 021/2019.
- ✓ Proyecto de I+D "Respuesta de hormonas esteroideas y receptores andrógenos sintéticos en tejidos reproductivos en canino". Dirección: Torres, P., en carácter de investigador el Esp. Vaquero P. Escuela De Veterinaria y Produccion Agroindustrial ; Sede Alto Valle ; Universidad Nacional De Rio Negro. Ejecución: 03/2018 - 01/2020.
- ✓ Proyecto de investigación "Evaluación de protocolos anestésicos fijos multimodales en procedimientos quirúrgicos de rutina en caninos domésticos" Directora: Dr Lattanzi D. y en carácter de investigadores Dr. Meder A. y MV. Vaquero P. Ejecución: 01/2017-10/2021.
- ✓ Proyecto de investigación "Expresión de integrina $\alpha 5\beta 1$ y sus ligandos, osteopontina y vitronectina en distintos estadios de la placentación porcina". Directora: Dra. Williamson D. Res. 311.17 CD. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam.
- ✓ Programa de investigación "Placentación Porcina". Director: Dra Konkurat M. Codirector: Dra Williamson D. Facultad de Ciencias Veterinarias-UNLPam. Res. 311.17.
- ✓ Evaluación de los defectos de la desmopresina como antimestático en la sobrevida de pacientes caninos con neoplasias bio-fisicoquímicas. Director: Gobello C, Co-Director: Audisio SN. Integrantes Torres P, Alonso D, Damico G, Adagio L, Audisio S, Vaquero P, Corrada Y, Verna E, Hermo G. Financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica FCV-UNLPam. FCV-UNLPam Res CD N° 068/04.
- ✓ Evaluación del efecto de la resección quirúrgica de tumores mamarios caninos sobre el tiempo de sobrevida libre de enfermedad y general. Director Wheeler JT, Co-Directora: Torres PA, Audisio S, Vaquero P, Verna E, D'amico G, Adagio L, Hierro J, Maria A, Sanfilippo S, Meder A, Galeano MF, Lattanzi D. Financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica FCV-UNLPam. FCV-UNLPam Res. CD N° 022/09.
- ✓ Evaluación de los efectos antiprogénicos del Aglepristone en tejidos mamarios de hembras caninas Lacolla, D.; Torres, Perla A.; Audisio, Santiago A.; Vaquero, P.; Adagio, L.; Galeano, M.; Lattanzi, L; Viglierchio, M.; Yaful, G. Financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica FCV-UNLPam. FCV-UNLPam Res. CD N° 032/10

6. DESCRIPCIÓN del PROYECTO

6.1. PROBLEMA CIENTÍFICO: Los tumores de mama caninos se caracterizan por tener alta prevalencia y agresividad, aunque las herramientas diagnósticas disponibles siguen siendo insuficientes para predecir de manera precisa y eficaz su comportamiento biológico y guiar un tratamiento efectivo. Resulta necesario profundizar el análisis de marcadores y su comportamiento

Corresponde a Resolución N° 532/2025

en la expresión de tumores mamarios caninos, y así enriquecer el diagnóstico y la estratificación pronóstica en medicina veterinaria.

OBJETIVO GENERAL: Determinar el valor diagnóstico y pronóstico de Gal-1 en tumores mamarios caninos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✓ Determinar los marcadores tumorales Ki-67, RP, RE, HER, VEGF y GAL-1 en glándula mamaria sin síntomas clínicos de neoplasia (en adelante glándula mamaria normal: GMN) y en glándula mamaria neoplásica.
- ✓ Determinar la expresión de GAL-1 en suero y homogenatos de GMN y de glándula mamaria neoplásica.
- ✓ Determinar si hay diferencias entre la expresión de Gal-1 en GMN y glándula mamaria neoplásica.
- ✓ Establecer posibles relaciones entre la expresión de Gal-1 con Ki-67, RP, RE, HER y VEGF, grado histológico y estadio clínico.

HIPÓTESIS: La expresión de Galectina-1 en tejido mamario neoplásico canino se asocia con un mayor grado de malignidad tumoral.

RESULTADOS ESPERADOS del PROYECTO: Incrementar la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de los tumores mamarios caninos provocará un aumento en la sobrevida de los pacientes, impactando directamente en su bienestar. Contar con información clave sobre la histopatología del desarrollo de los TMC permitirá incorporar tecnologías que optimicen el diagnóstico de neoplasias con pronóstico desfavorable.

Además, este estudio aportará conocimiento sobre los TMC, que brindará información acerca de mecanismos involucrados en tumores mamarios, patologías de suma importancia que afectan a esta especie, que, además, podría ser tomado como un modelo en medicina comparada y traslacional. Asimismo, este proyecto de investigación ayudara a la formación de recursos humanos fortaleciendo las capacidades institucionales en investigación y diagnóstico en oncología veterinaria.

6.2. METODOLOGÍA, MODELOS y TÉCNICAS

6.2.1. Animales

El estudio se llevará a cabo sobre un total de 30 perras enteras (provenientes de pacientes atendidas en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias o en el Centro Veterinario de Alta Complejidad Border), entre 2 y 10 años de edad, diagnosticadas con tumores mamarios caninos benignos (TMCb; n=10); tumores mamarios caninos malignos (TMCm) en estadios clínicos I, II y III (n=10), y perras clínicamente sin enfermedad oncológica (n=10). Todos los animales serán evaluados sistemáticamente durante la consulta, registrándose en su historia clínica variables como edad, raza, estado fisiológico y evolución del proceso tumoral.

La totalidad de los animales serán sometidos a cirugía. La inclusión del paciente al estudio estará supeditada a la firma del consentimiento informado por parte de los propietarios, y todos los procedimientos serán realizados conforme a los protocolos establecidos por la Comisión Asesora Interna para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CAICUAE) (Adjunto en Anexo II). Previo a la cirugía en el HEAP o en el centro de alta complejidad BORDER se realizarán

Corresponde a Resolución Nº **532/2025**

exámenes complementarios con el fin de evaluar si el paciente está en condiciones de ser incluido en el estudio.

6.2.1.1. Extracción de sangre

Se obtendrá una muestra de sangre de todos los animales por punción venosa periférica previo a la cirugía, el día de la cirugía y en los controles trimestrales de seguimiento post-quirúrgicos. Se trabajará con sangre entera para la obtención del suero, y con sangre con anticoagulante EDTA.

Se realizará en el HEAP o en el centro de alta complejidad BORDER hemograma completo de cada paciente. Además, se efectuará la determinación de urea, creatinina y recuento plaquetario con el objetivo de evaluar el estado de salud de los animales.

6.2.1.2. Obtención de suero

La sangre extraída será mantenida en baño maría a 37°C hasta lograr la adecuada retracción del coágulo y el exudado del suero. Una vez trasvasado el mismo, y a fin de clarificar el suero, se centrifugará a 1800 rpm durante 10 minutos. Se fraccionará en alícuotas, se rotulará y conservará a -20°C hasta su uso en el CeBioCeM.

6.2.1.3. Determinación del ciclo estral

Se evaluará el momento del ciclo estral de cada paciente realizando un frotis vaginal, para lo cual previamente se limpiarán los labios con un algodón húmedo haciendo movimiento de barrido sobre cada uno y sobre el pliegue dorsal de la comisura labial. Luego se tomarán muestras separando previamente los labios, para lo cual se introducirá un hisopo de algodón estéril humedecido con solución fisiológica, por la comisura dorsal de la vulva hacia dorso craneal, evitando la fosa del clítoris. El hisopo se introducirá la distancia necesaria para alcanzar el canal pélvico. Se realizarán movimientos de rotación sobre las paredes vaginales, se retirará el hisopo con la muestra. Con el material extraído se realizarán frotis por rodamiento en un portaobjetos, posteriormente, se teñirán mediante el uso de un kit comercial (Tinción 15- Biopur®); formada por una solución fijadora, una solución colorante ácida y una solución colorante básica. Brevemente, el extendido se sumergirá suavemente con movimientos descendentes y ascendentes 5 veces en cada una de las 3 soluciones, dejando escurrir el excedente antes de pasar al siguiente colorante. Finalmente se sumergirá el portaobjetos en un recipiente con agua destilada durante unos segundos a fin de que salga el sobrante de colorante. Por último se observará al microscopio.

6.2.1.4. Estudios radiológicos

Se realizarán estudios radiológicos del tórax con el objetivo de evidenciar metástasis de cada una de las pacientes intervenidas mediante 3 tomas radiológicas (latero lateral izquierda y derecha y ventro dorsal) utilizando un equipo (RAIX, Buenos Aires, Argentina) de 90 Kv y 30 mA en el HEAP o en Border.

6.2.1.5. Estadificación clínica

Sistema de estadios clínicos para tumores mamarios caninos (Owen, 1980). Tabla 1.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Estadio clínico	Tamaño del tumor	Estado del linfonódulo regional	Metástasis a distancia
I	< 3 cm	No afectado	Sin metástasis
II	3-5 cm	No afectado	Sin metástasis
III	>5 cm	No afectado	Sin metástasis
IV	cualquiera	Afectado	Sin metástasis
V	cualquiera	Afectado	Metástasis a distancia

Las perras en estadio avanzado, con metástasis regionales (IV) y a distancia (V) no serán incorporadas en este estudio. Los estadios IV se establecerán mediante biopsia diferida de los linfonódulos, desestimando los afectados, según la estadificación propuesta por Lana (2007). Para los estadios V se diagnosticarán metástasis de tórax mediante radiografías (RAIX, Buenos Aires, Argentina) latero-lateral y ventral.

6.2.1.6. Cirugía

La técnica quirúrgica utilizará el protocolo anestésico descrito en Anexo I. La mastectomía se realizará en bloque, con la remoción de la/s glándula/s afectada/s, glándulas ipsilaterales involucradas en el drenaje linfático, así como las glándulas craneales y caudales a la/s afectada/s y los linfonódulos centinela.

6.2.2. Obtención de las muestras

Se obtendrán muestras de glándula mamaria normal y de TMC de las mastectomías para el estudio histopatológico y para la realización de homogenatos (Ho). Las muestras se utilizarán para la posterior determinación de diferentes marcadores tumorales. Se extraerán, además, los linfonódulos centinelas a fin de estadificar el estado oncológico del paciente.

6.2.2.1. Estudio histopatológico

Las biopsias obtenidas de las mastectomías, se colocarán en un cassette histológico el cual se sumergirá en su totalidad en una solución de formol buffer al 10% pH 7,2 por 20 horas, luego serán lavadas con agua de grifo por 1 hora.

Para su deshidratación las muestras serán sumergidas en alcoholes de graduación creciente, una inmersión en alcohol 70°, tres veces en alcohol 96° y tres veces en alcohol 100°, por una hora en cada uno de ellos. Posteriormente para la aclaración serán pasadas tres veces por xilol durante una hora en cada pasaje. Finalmente serán incluidos en parafina fundida a 60°C. Se confeccionarán los tacos y a partir de ellos se obtendrán secciones de 5 micras de grosor mediante micrótopo (HM 315, Microm®). El resto de los cortes se destinarán para la técnica de IHQ.

Para su tinción con hematoxilina y eosina (H/E), las secciones se desparafinarán en xilol por 20 minutos, luego se hidratarán pasando por alcoholes de graduación decreciente: 5 inmersiones en alcohol 100°, 5 inmersiones en alcohol 96°, 5 inmersiones en alcohol 70° y por último se teñirán con Hematoxilina de Harris (Biopack®, Argentina) y Eosina (Biopack®, Argentina). Luego de la tinción, las muestras serán deshidratadas (inmersiones de 5 minutos en alcoholes de graduación creciente 70°, 96° y 100°), luego serán sumergidas 5 minutos en xileno dos veces, y montadas con Bálsamo de Canadá sintético (Biopack®, Argentina).

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Las biopsias de tejido tumoral se clasificarán histológicamente según (Misdorp y col., 1999). Los hallazgos histopatológicos serán evaluados y clasificados. La malignidad tumoral será graduada histológicamente por el método Nottingham modificado para su uso en caninos.

El grado histológico de los carcinomas resultará de la evaluación de tres características morfológicas, la formación tubular, el polimorfismo nuclear y el conteo mitótico, cada uno registrado como 1-3. Luego se sumarán para obtener el grado tumoral como se detalla a continuación: 3-5 puntos= bien diferenciado

(grado I); 6-7 puntos= moderadamente diferenciado (grado II); 8-9 puntos= pobremente diferenciado (grado III). Los tumores mamarios serán definidos como osteosarcomas cuando la matriz osteoide fue producida por las células tumorales, y las lesiones serán luego clasificadas como grado bajo (grado I), intermedio (grado II) o alto (grado III).

6.2.2.2. Realización de homogenatos de glándula mamaria normal y de TMC

Los extractos de tumores y de glándula mamaria normal, se obtendrán tomando aproximadamente 5 g de tejido, el cual se triturará y macerará con tres partes de solución fisiológica mediante el uso de un mortero, a fin de obtener una masa homogénea. Luego se centrifugará ese tejido homogeneizado a 1800 rpm por 10 minutos, y el sobrenadante se dispondrá en alícuotas para ser conservadas a -20°C. Con ese procedimiento se realizarán los denominados homogenatos de TMC incluyendo (TMCm y TMCb) y homogenatos de GMN.

6.2.2.3. Determinación por inmunohistoquímica de RP, RE, VEGF, Ki-67 y GAL-1

De los tacos reservados se realizarán cortes histológicos de 3 µm los cuales se acondicionarán sobre portaobjetos positivados (GENEX, USA) y se mantendrán en estufa a 37°C por 24 horas hasta la realización de la técnica de Inmunoperoxidasa de la siguiente forma: los cortes serán desparafinados, rehidratados y luego lavados con solución salina tamponada (pH 7,3). Los mismos serán tratados con H₂O₂ al 3%, se les realizará la recuperación antigénica y se los tratará luego con bloqueante de biotina endógena. Seguidamente, se incubarán con el anticuerpo primario a 4°C toda la noche. Posteriormente serán incubados con el anticuerpo secundario y tratados con el complejo de peroxidasa-estreptavidina. Se incubarán con solución cromógena (diaminobenzidina: DAB) y se contrastarán con Hematoxilina activada. Se deshidratarán y montarán con Bálsamo de Canadá (Biopur, Argentina).

Todas las muestras se observarán con un microscopio óptico Leica DM500 (Leica, Alemania), se tomarán imágenes con una cámara de alta definición Leica ICC50 W y procesarán en formato .jpg. A las imágenes se las analizará mediante un software, determinando la densidad óptica y el porcentaje de área inmunomarcada (%AIM) de las galectinas expresadas.

A los resultados de la expresión de las moléculas determinadas por inmunohistoquímica, se los analizará de la siguiente manera: a- Análisis semicuantitativo: primero se observarán los preparados con objetivos de 4X, 10X y 40X y se realizará para las moléculas con inmunotinción citoplasmática, un análisis semicuantitativo, tal como fue expresado por Conrad et al. (2016) con una escala establecida, determinando que: (-)= negativo, (+)= positividad leve, (++)= positividad moderada y (+++)= positividad fuerte. Respecto a las moléculas determinadas que tengan marcación nuclear se analizarán los cortes determinando el promedio de 20 campos a 20X de células positivas sobre las totales (+/totales). Se calculará el porcentaje de células epiteliales de acinos glandulares y tejido conectivo con inmunoexpresión, contabilizando aproximadamente 100 núcleos positivos (marrones) y negativos. b- Análisis cuantitativo: las imágenes (con aumento total 400X) se procesarán con el software ImageJ (Ferreira y Rasband, 2012), expresando los resultados de un modo cuantitativo (Vasconcellos et al., 2014). Se realizará la separación de colores mediante

Corresponde a Resolución N° 532/2025

la herramienta "color deconvolution" lo cual permitirá separar la imagen original en tres imágenes monocromáticas (rojo-verde-azul: RGB, siglas en inglés), que contienen los colores del método inmunohistoquímico de Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (siglas en inglés: SBP). Entre las imágenes RGB, se creará una imagen correspondiente al revelado con DAB de color marrón. Debido a que las regiones de interés son aquellas que expresan una tinción de color marrón, sólo la imagen de "8-bit DAB" se conservará. Seguidamente, se determinará la densidad óptica (DO) y el porcentaje de área inmunomarcada (%AIM) de las moléculas. *a- Determinación de la DO:* se procederá a delimitar sólo el área inmunomarcada sobre cada estructura a evaluar y con la herramienta "Analyze/Measure" se obtendrá el promedio del nivel de intensidad de marrón (Mean). Se utilizará la siguiente fórmula: $DO = \text{Log}(\text{max}/\text{mean})$, donde: max= 255 para una imagen de 8-bit. Esto cuantificará la inmunotinción promedio del área analizada de la imagen debido a la señal del DAB. Los resultados de la DO se expresarán como el promedio de los datos obtenidos de 20 fotos tomadas de cada estructura estudiada. *b- Determinación del %AIM:* Sobre las mismas imágenes de "8-bit DAB", utilizadas para la determinación de la DO, se procederá a delimitar el área a analizar donde la molécula a cuantificar mostró su marca. Se realizará la segmentación del área a cuantificar, mediante el uso de la herramienta "threshold" (umbral), con el fin de separar los píxeles más oscuros que el valor de umbral. Mediante esta selección se podrá observar las áreas que presentaron inmunotinción, y distinguirlas de aquellas con tinción negativa. El resultado se expresará como la proporción entre el área específicamente marcada y el área total del epitelio de cada imagen. Los resultados se expresarán como el promedio de los datos obtenidos de 20 fotos analizadas.

6.2.2.4. Determinación de GAL-1 en sueros y homogenatos

Técnica de ELISA: En la placa de ELISA que tendrá el anticuerpo anti-GAL-1 se adicionarán 100 µl por pocillo de cada estándar y cada muestra a determinar. Se cubrirá la placa y se la incubará toda la noche en heladera (4°C). Luego de la incubación se lavará la placa y se adicionarán 100 µl de anticuerpo anti-Gal-1 a cada pocillo. Se incubará la placa por una hora a temperatura ambiente. Se lavará y se adicionarán 100 µl de solución estreptavidina-peroxidasa de rábano picante a cada pocillo. Se incubarán por 45 minutos a temperatura ambiente con una suave agitación. Luego del siguiente lavado, se colocarán 100 µl de sustrato tetrametilbencidina en oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave. Se detendrá la reacción con 100 µl por pocillo de Solución Stop y se leerá la placa a 450 nm.

Cuantificación de proteínas: se realizará la cuantificación de proteínas de los homogenatos de TMC tanto benignos como malignos. Se realizará la técnica BCA (Bicinchoninic acid assay) mediante un kit comercial (Thermo Scientific™ Pierce™ BCA Protein Assay Kit, USA).

Técnica de Western Blot: en caso de que los anticuerpos primarios no hayan sido probados en la especie canina, se validará su determinación analizando las muestras por Western Blot. Brevemente: Se realizará mediante procedimientos de rutina usados en el laboratorio mediante SDS-PAGE y transferencia a membrana de nitrocelulosa o PVDF. Se usarán los anticuerpos primarios necesarios y anticuerpos secundarios acoplados a fosfatasa alcalina o "peroxidasa" para revelar según sea necesario. En el caso de usar fosfatasa alcalina, el revelado se realizará con los sustratos NBT-BCIP. Para el caso de usar peroxidasa, el revelado se realizará con los reactivos adecuados usando un documentador de geles (GE 4100).

6.2.3. Análisis estadístico

Respecto al análisis de la inmunotinción, los resultados de la determinación de la DO y el %AIM serán analizados utilizando el software InfoStat (Balzarini et al., 2008), mediante un análisis de

Corresponde a Resolución N° 532/2025

varianza (ANOVA) y el test de comparaciones múltiples Tukey ($p < 0,05$). En el caso de que no se cumplan los supuestos de homogeneidad de varianzas y de normalidad, se utilizará el test no paramétrico, Kruskal-Wallis. Los datos muestrales serán sometidos al test de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad de la distribución y a la prueba de Levene para verificar la homogeneidad de varianza.

Respecto al análisis entre las moléculas y tipos de tumores, las diferencias de las medias serán comparadas evaluando los porcentajes y el grado de positividad de RP, RE, VEGF, GAL-1, Ki-67 por animal y según tejido (GMN, TMCb, TMCm). El nivel de significancia se establecerá en $P < 0.05$.

Respecto a los resultados del ELISA, para determinar si hay diferencias entre los parámetros observados, los resultados serán analizados a través de un ANOVA y el test de comparaciones múltiples (Test de Tukey). En caso de que las variables no cumplan con los supuestos de igualdad de varianza y normalidad se realizarán test no paramétricos, como Kruskal-Wallis y Games-Howell.

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

Se espera que los conocimientos generados a partir de este estudio contribuyan a determinar si Gal-1 puede considerarse un marcador tumoral en caninos. A futuro, estos resultados podrían servir como base para el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas que mejoren la eficacia en la detección y el tratamiento de esta patología, de alta prevalencia en la especie.

6.4. CRONOGRAMA ANUAL de ACTIVIDADES

Año 1

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inspección Animal y estudios		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cirugía-Toma de muestras		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Histopatología			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Realización de homogenatos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1					x	x	x	x	x	x	x	x



“40 años ininterrumpidos de ingreso irrestricto en la UNLPam - 10 años Ley 27204 de Responsabilidad principal e indelegable del Estado Nacional sobre la Educación Superior”

[illegible][illegible]

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Análisis estadísticos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe de Avance												x

Año 3

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inspección Animal y estudios		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cirugía-Toma de muestras		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Histopatología		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Realización de homogenatos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Ki 67		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica RP-RE		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica VEGF		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ELISA GAL-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cuantificación de proteínas-Western Blot					x	x	x	x	x	x	x	x



Corresponde a Resolución N° 532/2025

Análisis estadístico		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe de Avance												x

Año 4

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inspección Animal y estudios		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cirugía-Toma de muestras		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Histopatología		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Realización de homogenatos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Ki 67		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica RP-RE		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica VEGF		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ELISA GAL-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cuantificación proteínas-Western Blot					x	x	x	x	x	x	x	x

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Análisis estadístico		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe de Avance												x

Año 5

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1		x	x	x	x	x						
Inmunohistoquímica Ki 67		x	x	x	x	x						
Inmunohistoquímica RP-RE		x	x	x	x	x						
Inmunohistoquímica VEGF		x	x	x	x	x						
ELISA GAL-1		x	x	x	x	x						
Cuantificación proteínas-Western Blot					x	x						
Análisis estadístico		x	x	x	x	x	x	x	x			
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe Final										x	x	x

7. INFRAESTRUCTURA y PRESUPUESTO

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

Corresponde a Resolución N° 532/2025

El lugar de trabajo será el CeBioCeM, ubicado en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa (UNLPam). El centro cuenta con las áreas necesarias para el procesamiento de las muestras y la ejecución de las técnicas a llevar a cabo en el proyecto. Se poseen los equipamientos necesarios para el procesamiento de las muestras histológicas, para la confección de los tacos histológicos y posterior montaje al portaobjetos (micrótopo, estufa, baño maría), tinción, observación y análisis de los preparados. Se cuenta con mesadas y equipamiento requerido para el procesamiento de las muestras y la obtención de los homogenatos y su almacenamiento hasta su uso (balanza digital, balanza analítica, homogeneizador, morteros, centrífuga, heladera con freezer, dos freezer horizontales), realización de las técnicas inmunohistoquímicas (microondas para recuperación antigénica, micropipetas). Para la realización de ELISA, un lector de microplacas para ELISA (BioTeK® Instruments, Inc. USA), un agitador de microplacas (DPC, USA). Y los elementos necesarios para realizar Western Blot.

El Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UNLPam, será el lugar donde se realizará la recepción de los animales, el análisis clínico, radiografías, ecografías doppler, la cirugía y la internación. Cuenta con salas y consultorios necesarios para la atención médica y quirúrgica: Sala de atención clínica o consultorios externos, sala de cirugía, laboratorio de análisis clínicos, sala de ecografía y ecocardiografía y sala de internación postquirúrgica. Equipamiento: -Equipamiento quirúrgico: camillas, porta sueros, carro de medicamentos, carro de traslado de pacientes postquirúrgicos, instrumental quirúrgico, estufa de esterilización, rasuradora con cuchillas N°40 - N°50. -Equipamiento de monitoreo quirúrgico: monitor multiparamétrico. -Mesa de ecocardiografía. -Refractómetro. -Microcentrífuga. -Macrocentrífuga. -Pipetas automáticas. -Traqueotubos con balón de diferentes números. -Tubo con oxígeno. -Bolsa de resucitación tipo Ambú. -Microscopio óptico. -Tensiómetro aneroide Marca HEINE, Modelo GAMA 4.5. -Doppler Vascular Pulsado Marca MEDMEGA, Modelo DV 610. -Manguitos neonatales y pediátricos Marca SURGI-CUF. -Ecógrafo Doppler (Modos color y espectral pulsado/continuo) con sondas acústicas phased arrays de 2Mz y 5Mz Marca SONOSCAPE S6V y Mindray M7. -Autoanalizador Mindray BC 30. Recuento hematológico completo. -Metrolab 1600. Marca Wiener. Recuento semiautomático de muestras plasmáticas y serológicas sanguíneas. -Pulsioxímetro Marca CONTEC – Modelo PM60A. -Medidor de Glucosa Marca ACCU CHECK PERFORMA. -Medidor de Presión Arterial no Invasivo Marca CONTEC – Modelo 08A. -Monitor Multiparamétrico Marca GT9000M. -Balanza digital (rango 0.1 kg – 150 kg). SERVICIOS: -Los estudios hematológicos (hemograma completo, bioquímica sérica y urianálisis) se realizarán en el Laboratorio de Análisis Clínicos del HEPA -Los estudios hemodinámicos (ecografía doppler, determinación de presión arterial, monitoreo intraoperatorio multiparamétrico) serán realizados por el Servicio de Cardiología del HEPA.

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

Laboratorio de Glicomedicina del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Instalaciones de BORDER, Centro Veterinario de Alta Complejidad, Santa Rosa, La Pampa.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

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

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) realizará determinaciones mediante la técnica de ELISA.

El Centro Veterinario de Alta Complejidad Border de la ciudad de Santa Rosa, La Pampa cederá sus instalaciones y equipamiento de laboratorio para los análisis pre quirúrgicos y cirugías realizadas en dicha ciudad.

7.4. ESPECIFICAR otras FUENTES de FINANCIACIÓN

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) proveerá insumos de diagnóstico para laboratorio.

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

Año 1

✓	Bienes de Consumo	\$ 30000
✓	Otros (especifique) presentación congresos/jornadas	\$ 20000
✓	Total.....	\$ 50000

Año 2

✓	Bienes de Consumo	\$ 40000
✓	Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....	\$ 30000
✓	Total.....	\$ 70000

Año 3

✓	Bienes de Consumo	\$ 60000
✓	Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....	\$ 20000
✓	Total.....	\$ 80000

Año 4

✓	Bienes de Consumo	\$ 70000
✓	Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....	\$ 30000
✓	Total.....	\$ 100000

Año 5

✓	Bienes de Consumo	\$ 30000
✓	Otros (especifique) presentación/publicación.....	\$ 70000
✓	Total.....	\$ 100000

Total 5 años

✓	Bienes de Consumo	\$ 230000
✓	Otros → presentaciones en eventos/publicaciones.....	\$ 170000
✓	Total.....	\$ 400000

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

Corresponde a Resolución N° 532/2025

8.1. BIBLIOGRAFÍA

- Almási, S., Krenács, T., Krenács, L., & Cserni, G. (2025). Galectin-1 expression in breast cancer stroma - prognostic value in triple-negative breast cancer. *Pathobiology*, 1–20.
- Balzarini, M.G., Gonzalez, L.A., Tablada, E.M., Casanoves, F., Di Rienzo, J.A., Robledo, C.W. (2008). *Infostat. Manual del Usuario*. Editorial Brujas, Córdoba, Argentina.
- Blidner, A. G., et al. (2025). Glycosylation-driven programs coordinate immunoregulatory and pro-angiogenic functions of myeloid-derived suppressor cells. *Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.04.027>.
- Cassali, G. D., Nakagaki, K. Y. R., Salvi, M., dos Reis, M. P., Rocha, M. A. N., de Campos, C. B., Ferreira, E., Rodrigues, A. C. B., dos Reis, D. C., Damasceno, K. A., & Estrela-Lima, A. (2025). Canine, Feline, and Murine Mammary Tumors as a Model for Translational Research in Breast Cancer. *Veterinary Sciences*, 12(2), 189. <https://doi.org/10.3390/vetsci12020189>
- Decuadro Barboza, A. B., Benech, A., Llambí Dellacasa, S., & Gagliardi Berenguer, R. (2023). Concordance between clinical presentation and histopathological staging canine mammary tumors.
- Delacroix, D. L., Furtado-Barreira, G., De Hemptinne, B., Goudswaard, J., Dive, C., & Vaerman, J. P. (1983). The liver in the IgA secretory immune system. Dogs, but not rats and rabbits, are suitable models for human studies. *Hepatology*, 3(6), 980-988.
- de Carvalho, C. J. S., Junior, A. M. C., Baêta, S. D. A. F., Souza, F. D. A. L., Belettini, S. T., Merlini, N. B., & Quessada, A. M. (2023). Clinical, morphological and diagnostic characteristics of malignant mammary tumor in bitches. *Peer Review*, 5(5), 366-378.
- Diessler, M. E. (2009). *Carcinomas mamarios de caninos: influencia de variables histológicas e inmunohistoquímicas en el pronóstico* (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Diessler, M. E., Castellano, M. C., Portiansky, E. L., Burns, S., & Idiart, J. R. (2017). Canine mammary carcinomas: influence of histological grade, vascular invasion, proliferation, microvessel density and VEGFR2 expression on lymph node status and survival time. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 450-461.
- Ferreira, T. & Rasband W. (2012). *ImageJ user guide*. ImageJ/Fiji, 1, 155-161.
- Funkhouser, A., Shuster, H., Martin, J. C., Edenfield, W. J., & Blenda, A. V. (2023). Pattern analysis of serum galectins-1,-3, and-9 in breast cancer. *Cancers*, 15(15), 3809.
- Galadima, M., Teles, M., Pastor, J., Hernández-Losa, J., Rodríguez-Gil, J. E., & Rivera del Alamo, M. M. (2024). Programmed Death-Ligand (PD-L1), Epidermal Growth Factor (EGF), Relaxin, and Matrix Metalloproteinase-3 (MMP3): Potential Biomarkers of Malignancy in Canine Mammary Neoplasia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms25021170>
- Grazier, J. J., & Sylvester, P. W. (2022). Role of galectins in metastatic breast cancer. *Exon Publications*, 115-130.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Yhee, J. Y., & Sur, J. H. (2013). PD-L1 expression in canine mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*, 50(3), 558–562.
- Jang, M. H., Shin, H. C., & Min, K. W. (2017). Expression of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors and its prognostic value. *Journal of Veterinary Science*, 18(1), 55–61.
- Lana, S. (2007). Tumors of the mammary gland. En D. M. Vail & R. L. Withrow (Eds.), *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology* (pp. 619–636).
- Liu, F. T., & Rabinovich, G. A. (2005). Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 29–41.
- Misdorp, W. (1999). Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals, Second Series*, 7, 1–59.
- Ortega García, M., Galán Torres, J. A., Millán Ruiz, Y., Sánchez Céspedes, R., & Martín de las Mulas González-Albo, J. (2013). Clasificación en subtipos moleculares de tumores de mama de pequeños animales mediante métodos inmunohistoquímicos. *Sanidad Militar*, 69(1), 6–12.
- Owen L. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*. edited by LN Owen (No. VPH/CMO/). Geneva: World Health Organization. 1980; 80: 20.
- Pastor, N., et al. (2021). Epidemiological study of canine mammary tumors. *Austral Journal of Veterinary Sciences*, 50(3), 143–147.
- Peña L, Perez-Alenza MD, Rodriguez-Bertos A, Nieto A. (2008). Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Res Treat.*, 78(2):141-8. doi: 10.1023/a:1022991802116. PMID: 12725414.
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C., & Illera, J. C. (2011). VEGF expression in canine mammary tumors. *Journal of Comparative Pathology*, 145(2–3), 102–110.
- Queiroga, F. L., Raposo, T., Carvalho, M. I., Prada, J., & Pires, I. (2011). Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. *in vivo*, 25(3), 455–465.
- Rabinovich GA, Rubinstein N. Galectinas: Una nueva familia de proteínas Involucradas en la regulación de la Respuesta Inmune. Implicancias en procesos Inmunopatológicos. *Medicina (Bs As)* 2001; 61: 85-92.
- Rabinovich, G. A., Gabrilovich, D., & Sotomayor, E. M. (2007). Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 25(1), 267–296.
- Rani VI, Manohari AL, Murali U, Imran M, Correya MA, Chakraborty T, Bagchi P, Das G. (2025) Galectin-3 and galectin-1 interactions in breast cancer therapy. *Univ Med.*;44:101-112
- Razavirad, A., Rismanchi, S., Mortazavi, P., & Muhammadnejad, A. (2024). Canine Mammary Tumors as a Potential Model for Human Breast Cancer in Comparative Oncology. *Veterinary Medicine International*, (1), 9319651.
- Rubinstein, N., Alvarez, M., Zwirner, N. W., Toscano, M. A., Ilarregui, J. M., Bravo, A., & Rabinovich, G. A. (2004). Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results

Corresponde a Resolución N° 532/2025

in heightened T cell-mediated rejection: a potential mechanism of tumor-immune privilege. Cancer cell, 5(3), 241-251.

Sorenmo K, Worley D, Goldschmidt M. (2012) Tumors of the mammary gland. In: Withrow, Macewen's Small Animal Clinical Oncology. (5th Ed) St, Louis, MO, Saunders/Elsevier. ; 538-556.

Sorenmo K. (2003) Canine mammary gland tumors. Veterinary Clinics: Small Animal Practice. ;33: 573-596.

Vasconcellos, A., Cisternas, C., & Paredes, M. (2014). Estudio inmunohistoquímico comparativo del receptor de estrógeno en tejido endometrial de ovejas razas Texel y Araucana. International Journal of Morphology, 32(3), 1120-1124.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Protocolo anestésico: Estrategia Anestésica Inhalatoria para Mastectomía Canina

Durante el procedimiento quirúrgico, se aplicará un protocolo anestésico inhalatorio estructurado en cuatro fases: premedicación, inducción, mantenimiento y manejo postoperatorio.

Premedicación

Se administrará medetomidina a una dosis de 5 mcg/kg, fentanilo a 5 mcg/kg y dipirona a 20 mg/kg por vía intramuscular con el objetivo de sedación, analgesia y reducción de requerimientos anestésicos posteriores.

Inducción

Se inducirá la anestesia utilizando midazolam (0.2 mg/kg), propofol (2 mg/kg) y ketamina (2 mg/kg) por vía intravenosa. Esta combinación permitirá una transición rápida a la fase de mantenimiento, asegurando estabilidad hemodinámica y profundidad anestésica adecuada.

Mantenimiento

Se empleará isoflurano como agente inhalatorio volátil a concentración ajustada según respuesta del paciente. Se complementará con una infusión intravenosa continua (FLK) compuesta por fentanilo (0.3 mg), lidocaína (125 mg) y ketamina (50 mg) diluidos en 250 ml de solución fisiológica estéril, administrada a una velocidad de 3 ml/kg/h. Esta técnica multimodal buscará optimizar el control del dolor intraoperatorio y reducir la necesidad de anestésico inhalado.

Manejo Postoperatorio

En la fase postquirúrgica se instaurará una pauta analgésica escalonada:

- Meloxicam: se administrará a razón de 0.2 mg/kg cada 24 horas el primer día, seguido de 0.1 mg/kg cada 24 horas durante los siguientes 4 días.
- Dipirona: 20 mg/kg cada 12 horas por vía oral durante 3 días.
- Gabapentina: 10 mg/kg cada 8 horas durante 7 días, con fines de analgesia neuropática.

Corresponde a Resolución N° **532/2025**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PAMPA
Facultad de Ciencias Veterinarias

1. IDENTIFICACIÓN del PROYECTO

1.1. TÍTULO del PROYECTO: Evaluación de Galectina-1 como blanco terapéutico en neoplasias mamarias caninas.

1.2. TIPO de INVESTIGACIÓN: Aplicada

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

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

1.5 ÁREA DE CONOCIMIENTO: Agropecuarias y del ambiente

1.6 SUBÁREA DE CONOCIMIENTO: Ciencias Veterinarias

2. INSTITUCIONES y PERSONAL que INTERVIENEN en el PROYECTO

2.1. AREAS, DEPARTAMENTOS y/o INSTITUTOS: Centro de Biología Celular y Molecular. Facultad Ciencias Veterinarias-UNLPam (CeBioCeM). Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP).

2.2. OTRAS INSTITUCIONES: Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME): Laboratorio de Glicomedicina.

2.3. EQUIPO de TRABAJO

2.3.1. INTEGRANTES

Apellido y Nombre	CUIL	Título Académico	Categ. Invest	Respon- sabilidad (1)	Cátedra o Institución	Cargo y Dedicación	Tiempo dedicac. hs./semana
Vaquero, Pablo Guillermo	20-22176522-3	Dr, Esp	IV	D	Centro de Biología Celular y Molecular (CeBioCeM). Clínica de pequeños animales, Técnicas y patología quirúrgica,	Prof Adj simple. JTP semiexcl.	5 hs
Williamson, Delia María	27-24499522/0	Dra	III	I	CeBioCeM, Biología general, Química Biológica	Directora CeBioCeM Prof Adj exclusiva	3 hs



Corresponde a Resolución N° 532/2025

Velez, Carolina Lucía	27-28485826/9	Dra	V	I	CeBioCeM, Histología II, Conicet	JTP semiexclusiva	3 hs
Sanchez Jesica Noelia	27-31192607-7	MV	-	I	Patología general y anatomía patológica	Ayud 1ra Simple	5 hs
Rabinovich, Gabriel Adrián	20-20621393-1	Dr.	-	A	Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME)	Inv. superior CONICET	2 hs.
Ada Gabriela Blidner	27-29543399-5	Dra.	-	I	IBYME	Inv. asistente CONICET	2 hs.
Mariana Salatino	27-23864403-3	Dra.	-	I	IBYME	Inv. independiente CONICET	2 hs.
Pablo Hockl	23-17660325-9	Lic.	-	I	IBYME	Profesional principal CONICET	2 hs.
Juan Carlos Stupirski	20-23099804-4	Farmacéutico	-	I	IBYME	Profesional principal CONICET	2 hs.
Juan Manuel Perez Saez	20-26415979-3	Dr.	-	I	IBYME	Investigador adjunto CONICET	2 hs.
Rayer, Ángeles Gisela	27-31841250/8	Lic biol	-	I	CeBioCeM, Química biológica, Biología general	Ayud 1ra simple, adscripta	3 hs
Meder Alberto	20-25465524/5	Dr	IV	I	Hospital Escuela Animales Pequeños (HEAP)	Prof. Titular Director hospital escuela animales pequeños	3 hs
Miguel María Carolina	27-25350262/8	Esp. MV	-	I	HEAP. Clínica animales pequeños	Ayud 1ra simple	2 hs
Cazaux, Natalia	27-36314900-1	Esp. MV	-	I	HEAP. Clínica animales pequeños	JTP exclusiva	2 hs
Galeano, María Fernanda	27-26702292-0	Esp	-	I	Patología General y anatomía patológica	Prof adj exclusiva	2 hs
Aab, María Belen	27-37825638-6	MV	-	I	Patología general y anatomía patológica	Ayud 1ra simple	2 hs
Gimenez, Marisa Etel	27-30284259/6	MV	-	I	HEAP	JTP simple	2 hs
Viqueira Sanchez, Lourdes	27-41222996/2	MV	-	AI	HEAP	Ayud 1ra semiexcl.	2 hs
Arriagada, Daniela Valeria	27-25975051-8	Graduada	-	AI	Medicina Veterinaria		2 hs
Verna, Barrueco Ines	27-42293255-6	Estudiante	-	AI	Técnica y patología quirúrgica	Estudiante, adscripta	2 hs

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Giunta, Jorge Mario	20-32046548-7	MV independiente	-	AI	Centro Veterinario Border de alta complejidad	Veterinario Independiente	2 hs
Denis Eloy Ydraste	23-34026531-9	Estudiante	-	AI	Medicina Veterinaria	Estudiante	2 hs

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.

2.3.4. INVESTIGADORES en PLAN de TESIS:

Apellido y Nombre	Función	Título Proyecto de Tesis	Tiempo de Dedicac. Hs./Sem.
	Director Co-Director Tesisista		

3. DURACIÓN ESTIMADA del PROYECTO: 5 años

3.1. FECHA de INICIO: 01/01/26

FECHA DE FINALIZACIÓN: 31/12/30

4. RESUMEN del PROYECTO: (Máximo 200 palabras)

La cirugía continúa siendo el tratamiento de elección en tumores mamarios caninos, pero en casos de alta malignidad no resulta curativa y la quimioterapia adyuvante ofrece un beneficio incierto. Frente a esta restricción, se hace necesario investigar blancos moleculares que posibiliten tratamientos más eficaces. Este proyecto tiene como objetivo analizar la eficacia del anticuerpo monoclonal anti Gal-1 en perras con tumores mamarios, con el fin de determinar su efecto sobre la morfología tumoral, la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia general. Esta estrategia se basa en investigaciones experimentales que han mostrado que la inhibición de Gal-1 tiene el potencial de disminuir la angiogénesis, anular la inmunosupresión tumoral y aumentar la sensibilidad a los medicamentos de quimioterapia. No solo brindará nuevas opciones terapéuticas para los pacientes, sino que también creará una ruta de importancia traslacional hacia la oncología

Corresponde a Resolución N° 532/2025

humana, en la que la resistencia en ciertos tratamientos convencionales sigue siendo un reto principal, además de validar este enfoque en medicina veterinaria.

4.1 Palabras claves: glándula mamaria, caninos, anti Gal-1, tratamiento oncológico, neoplasia.

4.2 Abstract en Inglés: (Máximo 200 palabras)

Surgery remains the treatment of choice for canine mammary tumors, but in highly malignant cases, it is not curative, and adjuvant chemotherapy offers uncertain benefits. Given this restriction, it is necessary to investigate molecular targets that enable more effective treatments. This project aims to analyze the efficacy of the anti Gal-1 monoclonal antibody in dogs with mammary tumors, in order to determine its effect on tumor morphology, disease-free survival, and overall survival. This strategy is based on experimental research that has shown that Gal-1 inhibition has the potential to decrease angiogenesis, reverse tumor immunosuppression, and increase sensitivity to chemotherapy drugs. It will not only provide new therapeutic options for patients but also open a translational pathway to human oncology, where resistance to conventional treatments remains a major challenge. Validating this approach in veterinary medicine is key.

4.3. Keywords: mammary gland, canines, anti Gal-1, oncological treatment, neoplasia.

5. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES

5.1. Introducción

Los tumores mamarios caninos (TMC) representan la neoplasia más común en perras enteras, con tasas de malignidad de hasta 93% (Sorenmo et al., 2003; Pastor et al., 2021; Decuadro et al., 2023; de Carvalho et al., 2023). Pese a su alta prevalencia, las terapias disponibles son escasas, y la quimioterapia presenta efectos limitados y de función paliativa (Sorenmo et al., 2012). Es por ello que profundizar en el estudio de los mecanismos moleculares subyacentes a los TMC, mejorará el abordaje terapéutico. En los últimos años, la caracterización de estos tumores ha evolucionado más allá de la evaluación histológica convencional, incorporando el análisis de marcadores biológicos que permiten comprender mejor el comportamiento clínico y la agresividad tumoral, lo que conlleva a más investigaciones sobre el abordaje terapéutico según el pronóstico del paciente con mayor certeza.

En medicina humana, los avances clínicos y moleculares han permitido una clasificación más precisa de los tumores de glándula mamaria, con implicancias diagnósticas, pronósticas y terapéuticas. Se reconocen distintos subtipos: luminal A, luminal B, HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), basal, triple negativo (RE-, RP-, HER2-) y el subtipo mamario normal; cada uno con diferente pronóstico (Ortega et al., 2013). Delacroix et al. (1983) y Peña et al. (2008) han propuesto a la especie canina como modelo experimental en oncología mamaria, debido a la similitud en el metabolismo, el comportamiento biológico y la progresión natural de los tumores mamarios de origen espontáneo con respecto a los observados en humanos.

Además de la expresión de receptores hormonales, se han identificado múltiples biomarcadores moleculares con valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico en los TMC. Entre los más relevantes se encuentran aquellos asociados a la proliferación celular, como Ki-67 (Peña et al., 2003) y PCNA (antígeno nuclear de células proliferantes) (Jang et al., 2017); a la angiogénesis, como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) (Diessler et al., 2017) y a la inmunomodulación, como PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) (Im et al., 2013). Asimismo, destacan marcadores

Corresponde a Resolución N° 532/2025

relacionados con la invasividad tumoral y la señalización proliferativa, tales como MMP3 (matriz metaloproteína 3) y EGF (factor de crecimiento epidérmico), y RLN2 (relaxina 2), cuya sobreexpresión ha sido vinculada a fenómenos de progresión tumoral agresiva (Galadima et al., 2024). La evaluación de estos biomarcadores ha facilitado una estadificación biológica más precisa y ha contribuido al desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas, en línea con los avances hacia una oncología veterinaria de mayor eficacia para los blancos terapéuticos.

Una vez diagnosticada la neoplasia, el tratamiento de elección para los TMC es la citorreducción por escisión quirúrgica. Sin embargo, esta intervención no resulta curativa en los casos de comportamiento maligno. Además, persiste la controversia respecto al alcance adecuado de la resección quirúrgica, y hasta el momento no se ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia (Kirsan, 2005; Stratmann et al., 2008; Torres, 2009). Por otro lado, el empleo de quimioterapia como tratamiento adyuvante en los tumores mesenquimales de alto grado de malignidad sigue siendo motivo de incertidumbre. Actualmente, se continúa investigando tanto los mecanismos de resistencia a los agentes quimioterápicos como su repercusión sobre la supervivencia, aspectos que aún no han sido documentados de manera concluyente (Cravo et al., 2025).

Algunos estudios desarrollaron investigaciones sobre alternativas terapéuticas coadyuvantes en pacientes con TMC (Alonso Miguel, 2023; Valdivia Lara, 2024). Vaquero (2023) evaluó el uso del antiprogéstágeno aglepristone como tratamiento adyuvante en perras con carcinomas mamarios en estadios I a III, demostrando un aumento significativo en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida general (SG) en comparación con el grupo control, lo que sugiere que el bloqueo del receptor de progesterona podría constituir una estrategia coadyuvante prometedora. Pero, debemos tener en cuenta que los tumores malignos tienen una tendencia a perder su dependencia hormonal en perras y gatas; la falta de expresión de estos receptores esteroideos está asociada a un comportamiento más agresivo y peor pronóstico (Queiroga et al., 2011), lo que repercute directamente en la elección terapéutica frente a este tipo de casos, donde el blanco hormonal pierde relevancia.

Por ello, la creciente necesidad de estrategias terapéuticas complementarias ha estimulado la búsqueda de blancos moleculares en oncología veterinaria, debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad en esta especie. Galectina-1 (Gal-1), proteína secretada por múltiples tipos celulares con afinidad a carbohidratos, es una lectina implicada en múltiples procesos tumorales como inmuno evasión, angiogénesis, metástasis y proliferación celular (Rubinstein et al., 2004; Rabinovich et al., 2007; Grazier y Sylvester, 2022; revisado en Rani et al., 2025; Blidner et al., 2025). La expresión de Gal-1 en tumores mamarios humanos se ha correlacionado con mal pronóstico (Liu & Rabinovic, 2005; Almási et al., 2025). Adicionalmente, Funkhouser et al., (2023) destacan el valor de la determinación sérica de Gal-1, -3 y -9 como biomarcador de progresión tumoral, respuesta terapéutica y monitoreo del cáncer de mama. Estos datos refuerzan la relevancia clínica y traslacional del estudio de Gal-1, como posible blanco terapéutico en nuestros pacientes con TMC en medicina veterinaria.

Wang et al. (2017) reportan que podría, además, estar involucrada en la resistencia a fármacos. La inhibición de Gal-1 mejoraría la sensibilidad a drogas quimioterápicas en líneas celulares de cáncer de mama. Y estudios en nuestro país en modelos murinos, han demostrado que su inhibición genera efectos antitumorales prometedores (Dalotto-Moreno et al., 2013; Croci et al., 2014; Berton et al., 2025). Lo reportado previamente, sumado a que trabajos en medicina comparada valorizan a los TMC como modelo para investigación traslacional en cáncer de mama humano (Razavirad et al., 2024; Gherman et al., 2024; Cassali et al., 2025), amplía el impacto potencial de este estudio de Gal-1 en la medicina veterinaria.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

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)

Trabajos publicados en Revistas:

- ✓ Nuclear Galectin-1 promotes KRAS-dependent activation of pancreatic cancer stellate cells. Vinaixa J, Martínez-Bosch N, Gibert J, Manero-Rupérez N, Santofimia-Castaño P, Baudou FG, Vera RE, Pease DR, Iglesias M, Sen S, Wang X, Almada LL, Marks DL, Moreno M, Iovanna JL, Rabinovich GA, Fernandez-Zapico ME, Navarro P. Proc Natl Acad Sci U S A. 2025 Apr 8;122(14):e2424051122. doi: 10.1073/pnas.2424051122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40172967/>
- ✓ Glycosylation-driven programs coordinate immunoregulatory and pro-angiogenic functions of myeloid-derived suppressor cells. Blidner AG, Bach CA, García PA, Merlo JP, Cagnoni AJ, Bannoud N, Manselle Cocco MN, Pérez Sáez JM, Pinto NA, Torres NI, Sarrias L, Dalotto-Moreno T, Gatto SG, Morales RM, Giribaldi ML, Stupirski JC, Cerliani JP, Bellis SL, Salatino M, Troncoso MF, Mariño KV, Abba MC, Croci DO, Rabinovich GA. Immunity. 2025 Jun 10;58(6):1553-1571.e8. doi: 10.1016/j.immuni.2025.04.027. Epub 2025 May 16. PMID: 40381622.
- ✓ An evolutionary perspective of the roles of galectins in pathogen recognition and immunity. Vasta GR, Rabinovich GA. Semin Immunol. 2025 Sep;79:101974. doi: 10.1016/j.smim.2025.101974. Epub 2025 Jun 16. PMID: 40527016.
- ✓ A novel sialylation pathway mediated by extracellular vesicles in aggressive prostate cancer. Bach CA, Hossain MN, Chaudhari JJ, Verrillo CE, Naranjo NM, Amoroso I, Testa A, Sey S, Kelly WK, Bellis SL, Lorico A, Blidner AG, Rabinovich GA, Languino LR. PLoS One. 2025 Sep 12;20(9):e0329014. doi: 10.1371/journal.pone.0329014. PMID: 40938891; PMCID: PMC12431281.
- ✓ Parámetros cardiológicos en caninos domésticos sanos asociados a sexo, edad y talla. Meder AR, Lapuyade CL, Poblete GE, Lezcano P, Miguel MC, Río FJ, Cazaux N, Giménez ME, Vaquero PG, Gorra Vega MC, Calvo CI, Mondino MA. Revista CIENCIA VETERINARIA, Año 2025 ISSN 1515-1883 (impreso) E-ISSN 1853-8495 (en línea). DOI: <https://doi.org/10.19137/cienvet.v27.8895>
- ✓ A proinflammatory stem cell niche drives myelofibrosis through a targetable galectin-1 axis. Li R, Colombo M, Wang G, Rodriguez-Romera A, Benlabiod C, Jooss NJ, O'Sullivan J, Brierley CK, Clark SA, Pérez Sáez JM, Fernández PA, Schoof EM, Porse B, Meng Y, Khan AO, Wen S, Dong P, Zhou W, Sousos N, Murphy L, Clarke M, Olijnik AA, Wong ZC, Karali CS, Sirinukunwattana K, Ryou H, Norfo R, Cheng Q, Carrelha J, Ren Z, Thongjuea S, Rathinam VA, Krishnan A, Royston D, Rabinovich GA, Mead AJ, Psaila B. Sci Transl Med. 2024 Oct 9;16(768):eadj7552. doi: 10.1126/scitranslmed.adj7552. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39383242; PMCID: PMC7616771.
- ✓ Evaluación de los niveles de NGAL urinario en perras ovariectomizadas bajo anestesia inhalada: resultados preliminares. Miguel MC, Portu AI, Cazaux N, Río FJ, Giménez ME, Gorra Vega MC, Calvo CI, Vaquero PG, Véspoli Pucheu V, Meléndez R, Bonivardo RJ, Viqueira Sánchez L, Volpi Lagreca G, Meder AR. Revista CIENCIA VETERINARIA, Número Especial: Memorias I Jornada Científico-Académica AAVRA 2024. UNLPam. ISSN 1515-1883 (impreso) E-ISSN 1853-8495 DOI: <https://doi.org/10.19137/cienvet202426esp11>.
- ✓ Changes in Immune Response during Pig Gestation with a Focus on Cytokines. Velez, C.; Williamson, D.; Cánovas, M.L.; Giai, L.R.; Rutland, C.; Pérez, W.; Barbeito, C.G. Vet. Sci. 2024, 11, 50. <https://doi.org/10.3390/vetsci11010050>

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- ✓ Are integrins and ligands correlated at pig placental interface during pregnancy? Velez C, Clauzure M, Williamson D, Garcia M, Koncurat M and Barbeito C. *Reproduction and Fertility*. 2023. Vol 4 N° 1. P1-13. e 220079. Doi: <https://raf.bioscientifica.com/view/journals/raf/4/1/RAF-22-0079.xml>
- ✓ IFN- γ and IL-10: seric and placental profile during pig gestation Seric and placental cytokines in pig gestation. Vélez Carolina, Clauzure Mariángeles, Williamson Delia, Koncurat Mirta A. & Barbeito Claudio. *An Acad Bras Cienc* (2023) 95(1): e20201160 DOI 10.1590/0001-3765202320201160
- ✓ Targeting galectin-driven regulatory circuits in cancer and fibrosis. Mariño KV, Cagnoni AJ, Croci DO, Rabinovich GA. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 Apr;22(4):295-316. doi: 10.1038/s41573-023-00636-2. Epub 2023 Feb 9. PMID: 36759557.
- ✓ Evaluación de los efectos de un antiprogéstágeno en la glándula mamaria y en la sobrevida de pacientes caninos con neoplasias mamarias (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata). Vaquero, P. G. (2023).
- ✓ Expresión de citoquinas durante la gestación porcina. Giai L R, Williamson D M, Vélez C L, Clauzure M. *Ciencia Veterinaria*. 2022. Vol 24 n° 2. P171-190. ISSN 1515-1883.
- ✓ Galectin-1 prevents pathological vascular remodeling in atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm. Roldán-Montero R, Pérez-Sáez JM, Cerro-Pardo I, Oller J, Martinez-Lopez D, Nuñez E, Maller SM, Gutierrez-Muñoz C, Mendez-Barbero N, Escola-Gil JC, Michel JB, Mittelbrunn M, Vázquez J, Blanco-Colio LM, Rabinovich GA, Martin-Ventura JL. *Sci Adv*. 2022 Mar 18;8(11):eabm7322. doi: 10.1126/sciadv.abm7322. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35294231; PMCID: PMC8926342.
- ✓ Essentials of Glycobiology [Internet]. Cummings RD, Liu FT, Rabinovich GA, Stowell SR, Vasta GR. Galectins. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, Mohnen D, Kinoshita T, Packer NH, Prestegard JH, Schnaar RL, Seeberger PH, editors. 4th ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Chapter 36. PMID: 35536980.
- ✓ Galectin 1 During Porcine Placentation. Vélez C., Clauzure M., Williamson D., Viglierchio M, García M., Sola D., Badiola J.J., Barbeito C. *Abstracts / Placenta* 122 (2022) e74ee105.
- ✓ Characterization of a neutralizing anti-human galectin-1 monoclonal antibody with angioregulatory and immunomodulatory activities. Pérez Sáez JM, Hockl PF, Cagnoni AJ, Méndez Huergo SP, García PA, Gatto SG, Cerliani JP, Croci DO, Rabinovich GA. *Angiogenesis*. 2021 Feb;24(1):1-5. doi: 10.1007/s10456-020-09749-3. Epub 2020 Oct 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33006019/>
- ✓ Enhanced Antitumor Immunity via Endocrine Therapy Prevents Mammary Tumor Relapse and Increases Immune Checkpoint Blockade Sensitivity. Sequeira GR, Sahores A, Dalotto-Moreno T, Perrotta RM, Pataccini G, Vanzulli SI, Polo ML, Radisky DC, Sartorius CA, Novaro V, Lamb CA, Rabinovich GA, Salatino M, Lanari C. *Cancer Res*. 2021 Mar 1;81(5):1375-1387. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1441. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33268529 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33268529/>
- ✓ Inmunolocalización de la integrina $\alpha 5 \beta 1$, la laminina y el colágeno tipo v en placenta porcina en diferentes etapas gestacionales. Vélez, CL; Williamson, D; Clauzure, M; Koncurat, MA; Barbeito, C. *InVet*. 2019. Vol 21 (2): p1-12. ISSN 1514-6634 (impreso). ISSN 1668-3498 (en línea).
- ✓ IL-1 β , IL-2 and IL-4 concentration during porcine gestation. Velez C, Clauzure M, Williamson D, Koncurat M, Santa Coloma T and Barbeito C. *Theriogenology*. 2019. Vol 128. P 133-139. ISSN: 0093-691X.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Trabajos presentados en congresos y jornadas.

- ✓ Interleukin-6 concentration in serum and placental extracts during porcine gestation. Gaii R; Williamson D; Velez C y Clauzure M. 2020. Medicina. Buenos Aires. Vol 80 N° V. pp 143. ISSN: 0025-7680.
- ✓ Efectos de los estrógenos y la Progesterona en ovarios y placentas porcinas de 70 días de gestación. Marrón Y, Canovas M, Roth K, Signorelli L, García M, Velez C, Viglierchio M, Williamson D y Yaful G. 2021. VI Jornadas Internacionales, Instituto de Investigación y Tecnología en Reproducción Animal. INITRA.
- ✓ Estudio de Citoquinas Durante la Placentación Porcina. Velez, C.L.; Williamson, D.; Koncurat, M.; Clauzure, M.; Gaii, R.; Gastaldo, K.; Lopez, N. Vetec Revista Académica de Investigación, Docencia y Extensión de las Ciencias Veterinarias. Edición Especial I Jornada de Ciencia y Técnica y Extensión. IV Jornada Interinstitucional Facultad de Ingeniería- Facultad de Ciencias Veterinarias UNLPam. Vol. 2 N° 3 2021 E-ISSN 2683-9237
- ✓ Expresión de integrina $\alpha\beta 1$ y sus ligandos, osteopontina y vitronectina en distintos estadios de la placentación porcina. Williamson, D.; Koncurat, M.; Vélez, C.; García, M.; Bruni, M.; Garro, A.C.; Fernandez, L.; Lopez, N.; Alderete, S.; Gastaldo, K.; Montesino Vasquez, O. Vetec Revista Académica de Investigación, Docencia y Extensión de las Ciencias Veterinarias. Edición Especial I Jornada de Ciencia y Técnica y Extensión. IV Jornada Interinstitucional Facultad de Ingeniería- Facultad de Ciencias Veterinarias UNLPam. Vol. 2 N° 3 2021 E-ISSN 2683-9237
- ✓ Expresión de vitronectina en la placentación porcina: resultados Preliminares. Quiroz Peralta J., Vélez C., Lopez N., Clauzure, M., García M., Williamson D. 2021. ISSN 1852-771X4. Rev. med. vet. (En línea) 2022, 101(2): 4 – 75
- ✓ Expresión del receptor de Il-6 en la placentación porcina: resultados preliminares. Gaii L.R., Williamson D.M., López N., Koncurat M., Vélez C., Clauzure M. ISSN 1852-771X4. Rev. med. vet. (En línea) 2022, 101(2): 4 – 75
- ✓ Galectinas durante la placentación porcina. Gaii, R.; Williamson, D.; Clauzure, M.; Barbeito, C.; García, M.; Ramos, S.; Sánchez F.; Sucurro A.; Cánovas L.; Marrón Y.; Lopez, N.; Koncurat, M.; Gastaldo, M.; Fernandez, L.; Viglierchio, M. y Velez C. 2022. Vetec. Vol 3 N° 3. P58-59. E-ISSN 2683-9237
- ✓ Expresión de Galectina 3 en tejido placentario porcino. Resultados preliminares. Canovas L.; Benitez, V.; Roth, N.; Clauzure, M.; Williamson, D., García, M.; Viglierchio, M.; Sola, D.; Badiola, J.J.; Barbeito, C.; Velez, C. Rev. med. vet. (En línea) 2023, 104(1): 17 – 80. ISSN 1852-771X
- ✓ Vitronectina e integrina $\alpha\beta 3$ en la interfase placentaria porcina. Canovas L.; Lopez N.; Velez C.; Quiroz Peralta J.; Clauzure, M.; García M.; Williamson D. Rev. med. vet. (En línea) 2023, 104(1): 17 – 80. ISSN 1852-771X
- ✓ Inmunolocalización de receptores de estrógenos acoplados a proteína G en placentas Porcinas. Roth K.N.; Canovas M.L.; Etcheverry B.; Devaux L.; Clauzure M.; García M.; Lacolla D.; Velez C.L.; Viglierchio M.; Williamson D. Rev. med. vet. (En línea) 2023, 104(1): 17 – 80. ISSN 1852-771X.
- ✓ Evaluación del efecto de la resección quirúrgica de tumores mamarios caninos sobre el tiempo de sobrevivencia libre de enfermedad y general. Director Wheeler JT, Co-Directora: Torres PA, Audisio S, Vaquero P, Verna E, D'amico G, Adagio L, Hierro J, Maria A, Sanfilippo S, Meder A, Galeano MF, Lattanzi D. Financiado por la Secretaría de Ciencia y Técnica FCV-UNLPam. FCV-UNLPam Res. CD N° 022/09.
- ✓ Vaquero, P., Garcia, M., Lacolla, D., Velez, C., Audisio, S., Brizotto, B. & Torres, P. (2019). Estudio inmunohistoquímico del efecto del antagonista de progesterona en glándulas mamarias

Corresponde a Resolución N° 532/2025

caninas. Resúmenes completos de XII Jornadas y Reunión Anual de la Asociación Argentina de Inmunología Veterinaria pág. 24

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

- ✓ El Dr. Gabriel Rabinovich es Director del Laboratorio de Glicomedicina del IBYME y posee líneas de investigación en Oncología como: Galectinas y cáncer; Galectina-1 y angiogénesis tumoral, además de la línea de investigación en Inmunidad con el tema Galectinas y autoinmunidad que están activos en la actualidad.
- ✓ Proyecto de investigación "Efectos hemodinámicos de gabapentina y mirtazapina en hembras felinas sometidas a ovariectomía". Directora: Esp. María Carolina Miguel, en carácter de investigadores Dr. Meder A. y Dr. Vaquero P. Res. Consejo Directivo FCV N° 62 / 2025.
- ✓ Proyecto de investigación "Estudio retrospectivo y prospectivo de neoplasias en glándula mamaria en caninos diagnosticadas en el laboratorio de Histopatología de la FCV UNLPam desde el año 2017 al 2026". Dir. Kenny O., en carácter de investigadores las MV Galeano F. y MV Sanchez J. Res N° 027/2024.
- ✓ Proyecto de investigación "Estudio del proceso proinflamatorio y su regulación durante la placentación porcina" Directora: Dra. Clauzure M y en carácter de investigadora la Dra Williamson D. Res. N° 352.2022.
- ✓ Proyecto de investigación "Galectinas durante la placentación porcina" Directora: Dra. Velez C. y en carácter de investigadoras la Dra Williamson D. y la Lic. Rayer A. Res. N° 179.2021.
- ✓ Beca Estancias Cortas Fundación Carolina. Periodo: 07 enero 2021- 07 marzo 2021. Becaria/o: Velez C. Director de Beca: Barbeito C. (UNLPam-UNLP) – Badiola, J.J (Universidad de Zaragoza). Título del proyecto: "Estudio de la expresión de Galectinas durante la placentación porcina".
- ✓ Proyecto de investigación "Asociación entre talla de hembras caninas sometidas a ovariectomía y Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) como predictor de injuria renal aguda". Director: Dr. Meder A., en carácter de investigador MV Vaquero P., y en carácter de tesista M.V. Miguel C. Res. N° 021/2019.
- ✓ Proyecto de I+D "Respuesta de hormonas esteroideas y receptores andrógenos sintéticos en tejidos reproductivos en canino". Dirección: Torres, P., en carácter de investigador el Esp. Vaquero P. Escuela De Veterinaria y Producción Agroindustrial ; Sede Alto Valle ; Universidad Nacional De Rio Negro. Ejecución: 03/2018 - 01/2020.
- ✓ Proyecto de investigación "Evaluación de protocolos anestésicos fijos multimodales en procedimientos quirúrgicos de rutina en caninos domésticos" Directora: Dr Lattanzi D. y en carácter de investigadores Dr. Meder A. y MV. Vaquero P. Ejecución: 01/2017-10/2021.
- ✓ Programa de investigación "Placentación Porcina". Director: Dra Konkurat M. Codirector: Dra Williamson D. Facultad de Ciencias Veterinarias-UNLPam. Res. 311.17
- ✓ Proyecto de investigación "Expresión de integrina $\alpha 5 \beta 1$ y sus ligandos, osteopontina y vitronectina en distintos estadios de la placentación porcina". Directora: Dra Williamson D. Res. 311.17 CD. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLPam.
- ✓ Proyecto de Investigación "Determinación de receptores para progesterona, isoformas A y B en tejidos placentarios fetales y maternos de cerdas y su relación con la concentración sérica y tisular". Dirección: Graciela Yaful, en carácter de investigador MV Vaquero P. Facultad de Ciencias Veterinarias; UNLPam. Ejecución: 01/2012 - 12/2016

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- ✓ Proyecto de investigación "Evaluación de los efectos antiprogéstágenos del Aglepristone en tejidos mamarios de hembras caninas". Director MV Daniel Lacolla, en carácter de investigador Vaquero P. FCV-UNLPam. FCV-UNLPam. Res. CD N° 032/10.
- ✓ Proyecto de investigación "Evaluación del efecto de la resección quirúrgica de tumores mamarios caninos sobre el tiempo de sobrevida libre de enfermedad y general". Director Wheeler JT, en carácter de investigadores MV Vaquero P, MV Meder A y MV Galeano F. FCV-UNLPam. Res. CD N° 022/09.
- ✓ Proyecto de investigación "Evaluación de los defectos de la desmopresina como antimestastásico en la sobrevida de pacientes caninos con neoplasias bio-fisicoquímicas". Director: Gobello C., en carácter de investigador MV Vaquero P., FCV-UNLPam Res CD N° 068/04.

6. DESCRIPCIÓN del PROYECTO

6.1. PROBLEMA CIENTÍFICO: El problema que motiva el desarrollo de este proyecto es que, en tumores mamarios caninos, las terapias actuales resultan insuficientes para mejorar la supervivencia. Esto plantea la necesidad de identificar blancos moleculares que permitan desarrollar tratamientos más efectivos. En este marco, la galectina-1 se presenta como un candidato clave por su rol en angiogénesis, inmuno evasión, metástasis y resistencia a drogas, lo que justifica su estudio como posible blanco terapéutico innovador en oncología veterinaria.

OBJETIVO GENERAL: Determinar el valor terapéutico del anticuerpo anti Gal-1 en tumores mamarios caninos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- ✓ Determinar la presencia de Gal-1 en glándula mamaria neoplásica tratada y no tratada.
- ✓ Evaluar el impacto del tratamiento con anti Gal-1 prequirúrgico sobre los parámetros morfométricos tumorales.
- ✓ Evaluar respuesta al tratamiento con anti Gal-1 tanto a nivel local como a nivel sistémico.
- ✓ Evaluar el impacto del tratamiento con anti Gal-1 sobre la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general.

HIPÓTESIS:

Hipótesis 1: El bloqueo de Gal-1 en tumores mamarios caninos malignos (TMCm) en estadios clínicos I, II y III reduce los valores morfométricos de la neoplasia.

Hipótesis 2: El bloqueo de Gal-1 en TMCm en estadios clínicos I, II y III aumenta la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general de las pacientes.

RESULTADOS ESPERADOS del PROYECTO:

Se espera que el bloqueo de la Gal-1 en tumores mamarios caninos en estadios iniciales reduzca el tamaño e irrigación de la masa neoplásica. Su aplicación en medicina veterinaria fortalecería el abordaje clínico de tumores mamarios, optimizando protocolos terapéuticos y mejorando la calidad de vida de los animales bajo tratamiento. Asimismo, se proyecta que este tratamiento incremente la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida general en los pacientes tratados quirúrgicamente.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Dada la similitud biológica entre ciertos procesos tumorales en humanos y caninos, estos hallazgos podrían abrir nuevas líneas de investigación traslacional, contribuyendo al desarrollo de terapias dirigidas en oncología comparada.

6.2. METODOLOGÍA, MODELOS y TÉCNICAS

6.2.1. Animales

El estudio se llevará a cabo sobre un total de 20 perras enteras (provenientes de pacientes atendidas en el Hospital Escuela de la Facultad de Ciencias Veterinarias o en el Centro Veterinario de Alta Complejidad Border), entre 2 y 10 años de edad; diagnosticadas a la revisión clínica y en los estudios complementarios con tumores de glándula mamaria maligna en estadios clínicos I, II y III (n=20). Todos los animales serán evaluados sistemáticamente durante la consulta, registrándose en su historia clínica variables como edad, raza, estado fisiológico y evolución del proceso tumoral. La totalidad de los animales serán sometidos a cirugía para realizar mastectomía. La inclusión del paciente al estudio estará supeditada a la firma del consentimiento informado por parte de los propietarios, y todos los procedimientos serán realizados conforme a los protocolos establecidos por la Comisión Asesora Interna para el Cuidado y Uso de Animales de Experimentación (CAICUAE) (Adjunto en Anexo II). Previo a la cirugía en el HEAP o en el centro de alta complejidad BORDER se realizarán exámenes complementarios con el fin de evaluar si el paciente está en condiciones de ser incluido en el estudio.

6.2.1.1. Extracción de sangre

Se obtendrá una muestra de sangre de todos los animales por punción venosa periférica previo a la cirugía, el día de la cirugía y en los controles trimestrales de seguimiento post-quirúrgicos. Se trabajará con sangre entera para la obtención del suero, y con sangre con anticoagulante EDTA.

Se realizará en el HEAP o en el centro de alta complejidad BORDER hemograma completo, determinación de urea, creatinina y recuento plaquetario con el objetivo de evaluar el estado de salud de los animales en cada instancia.

6.2.1.2. Obtención de suero

La sangre extraída será mantenida en baño maría a 37° hasta lograr la adecuada retracción del coágulo y el exudado del suero. Una vez trasvasado el mismo, y a fin de clarificar el suero, se centrifugará a 1800 rpm durante 20 minutos. Se fraccionará en alícuotas, se rotulará y conservará a -20°C hasta su utilización.

6.2.1.3. Estudios radiológicos

Se harán estudios radiológicos del tórax con el objetivo de evidenciar metástasis de cada una de las pacientes intervenidas mediante 3 tomas radiológicas (latero lateral izquierda y derecha y ventro dorsal) utilizando un equipo (RAIX, Argentina) de 90Kv y 30 mA en el HEAP o en Border.

6.2.1.4. Estudios ecográficos

Como herramienta complementaria al examen clínico y análisis citológico, se realizará una evaluación mediante ecografía Doppler Color y Angio Power Doppler para caracterizar la vascularización intratumoral en cada paciente. Se empleará un ecógrafo (Mindray Diagnostic Ultrasound System M7, China) con transductor lineal de 10–18 MHz. Esta técnica permitirá analizar la vascularización tumoral, calcular índices de resistencia (IR) y pulsatilidad (IP), y estimar la densidad vascular relativa, parámetros que han demostrado correlación con la expresión

Corresponde a Resolución N° 532/2025

de biomarcadores angiogénicos como VEGF, CD31 y RLN2, asociados con mayor agresividad tumoral (Queiroga *et al.*, 2011; Galadima *et al.*, 2024). Se determinará, además, el tamaño tumoral a través de la medición ecográfica en tres ejes ortogonales (longitud, ancho, profundidad).

El estudio ecográfico y Doppler se utilizará para orientar la toma de muestras y establecer perfiles angiogénicos comparativos entre los grupos experimentales. La cuantificación de los estudios hemodinámicos y morfológicos tumorales se realizará antes de la aplicación del anticuerpo monoclonal anti Gal-1 (día 0) y se repetirá el día 30 previo a la cirugía, en ambos grupos.

6.2.1.5. Estadificación clínica

Resumen modificado de la Organización Mundial de la Salud (WHO) del sistema de estadios clínicos para TMC (Owen, 1980). Tabla 1.

Estadio clínico	Tamaño del tumor	Estado del linfonódulo regional	Metástasis a distancia
I	< 3 cm	No afectado	Sin metástasis
II	3-5 cm	No afectado	Sin metástasis
III	>5 cm	No afectado	Sin metástasis
IV	Cualquiera	Afectado	Sin metástasis
V	Cualquiera	Afectado	Metástasis a distancia

Las perras en estadio avanzado, con metástasis regionales (IV) y a distancia (V) no serán incorporadas en este estudio. Los estadios IV se establecerán mediante biopsia diferida de los linfonódulos, desestimando los afectados, según la estadificación propuesta por Lana (2007). Para los estadios V se diagnosticarán metástasis de tórax mediante radiografías (RAIX, Buenos Aires, Argentina) latero-lateral y ventral.

6.2.1.6. Estudios Citológicos

A fin de determinar qué perras ingresan en el diseño experimental, conjuntamente con la historia clínica y los estudios complementarios, se evaluarán citologías realizadas a partir de las masas tumorales. Esta técnica es de elección dado que además de la menor invasividad en la recolección de muestras, los tiempos de respuesta son rápidos, permitiendo una aproximación diagnóstica entre neoplasias malignas y benignas mediante la observación de características morfológicas como pleomorfismo, anisocitosis, relación núcleo citoplasma, anisocariosis, presencia de mitosis anormales entre otras.

Para tal determinación, la extracción de las muestras será realizada mediante la técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF) de la siguiente manera: se preparará la piel limpiando la zona de punción con una torunda con alcohol, luego la masa se estabiliza con una mano mientras con la otra se introduce la aguja, con la jeringa colocada, en el centro de la masa. Se aplicará luego una fuerte presión negativa retrayendo el émbolo, mientras la aguja se mueve de un lado a otro. Una vez obtenida la muestra, se realizará el extendido sobre un portaobjetos y se teñirán mediante el uso de un kit comercial de coloración citológica (Tinción 15- Biopur®). La batería de coloración de tinción 15 está formada por una solución fijadora, una solución colorante ácida y una solución colorante básica. Brevemente, el extendido se sumergirá suavemente con movimientos

Corresponde a Resolución N° 532/2025

descendentes y ascendentes por 5 veces en cada una de las 3 soluciones, dejando escurrir el excedente antes de pasar al siguiente colorante. Finalmente se sumergirá el portaobjetos en un recipiente con agua destilada durante unos segundos a fin de que salga el sobrante de colorante. Por último, se observará al microscopio y se realizará el diagnóstico citológico. Los TMC diagnosticados como benignos serán excluidos de este estudio.

6.2.1.7. Tratamiento con anti Gal-1:

A fin de evaluar el efecto del bloqueo de Gal-1 tumoral sobre las neoplasias mamarias; las perras diagnosticadas con TMCm grado I, II o III serán incorporadas al estudio y asignadas aleatoriamente en dos grupos experimentales:

Grupo Tratamiento (GT; n=10) recibirán anticuerpo monoclonal anti-Gal-1 a una dosis de 5,83 mg/kg, administrado por vía endovenosa dos veces por semana, comenzando 30 días antes de la cirugía.

Grupo Control (GC; n=10) se les aplicarán volúmenes equivalentes de vehículo (solución fisiológica) siguiendo el mismo esquema de administración que el grupo GT.

El inicio de las aplicaciones se registrará como día 0 (D0) y la cirugía se realizará al D30.

6.2.1.8. Cirugía

La técnica quirúrgica utilizará el protocolo anestésico descrito en Anexo I. La mastectomía se realizará en bloque, con la remoción de la/s glándula/s afectada/s, glándulas ipsilaterales involucradas en el drenaje linfático, así como las glándulas craneales y caudales a la/s afectada/s y los linfonódulos centinela.

6.2.2. Obtención de muestras

Se obtendrán muestras (n=20) de 1 cm³ de los tumores extraídos de las mastectomías y se las colocará en formol bufferado al 10% para su procesamiento y posterior estudio histopatológico e inmunohistoquímico. Las muestras de los linfonódulos centinelas se utilizarán para estadificar el estado oncológico del paciente, aquellos con presencia de células tumorales en los linfonódulos (estadio clínico IV) serán excluidos del presente estudio. Además, se extraerá una muestra del TMCm de aproximadamente 2 a 5 g para la realización de homogenatos (Ho). El día de la cirugía se extraerá sangre para la obtención de suero. Las muestras de tejido, los Ho y el suero se conservarán para la posterior determinación de Gal-1.

6.2.2.1. Estudio histopatológico

Las muestras obtenidas de las mastectomías, se colocarán en un cassette histológico el cual se sumergirá en su totalidad en una solución de formol buffer al 10% pH 7,2 durante 20 horas, luego serán lavadas con agua de grifo por 1 hora.

Para su deshidratación las muestras serán sumergidas en alcoholes de graduación creciente, una inmersión en alcohol 70°, tres veces en alcohol 96° y tres veces en alcohol 100°, estando una hora en cada uno de ellos. Posteriormente para la aclaración serán pasadas tres veces por xilol durante una hora en cada pasaje. Finalmente serán incluidos en parafina fundida a 60°C. Se confeccionarán los tacos y a partir de ellos se obtendrán secciones de 5 micras de grosor mediante el uso de un micrótopo (HM 315, Microm®). Los tacos, además, se destinarán para obtener cortes a fin de realizar la técnica de IHQ.

Para su tinción con hematoxilina y eosina (H/E), las secciones se desparafinarán en xilol por 20 minutos, luego se hidratarán pasando por alcoholes de graduación decreciente: 5 inmersiones en alcohol 100°, 5 inmersiones en alcohol 96°, 5 inmersiones en alcohol 70° y por último se teñirán

Corresponde a Resolución N° 532/2025

con Hematoxilina de Harris (Biopack®, Argentina) y Eosina (Biopack®, Argentina). Luego de la tinción, las muestras serán deshidratadas (inmersiones de 5 minutos en alcoholes de graduación creciente 70°, 96° y 100°), luego serán sumergidas 5 minutos en xileno dos veces, y montadas con bálsamo de Canadá sintético (Biopack®, Argentina).

Las biopsias de tejido tumoral se clasificarán histológicamente según (Misdorp et al., 1999). Los hallazgos histopatológicos serán evaluados y clasificados.

La malignidad tumoral será graduada histológicamente por el método Nottingham modificado para su uso en caninos (Goldschmidt et al., 2011). El grado histológico de los carcinomas resultará de la evaluación de tres características morfológicas, la formación tubular, el polimorfismo nuclear y el conteo mitótico, cada uno registrado como 1-3. Luego se sumarán para obtener el grado tumoral como se detalla a continuación: 3-5 puntos= bien diferenciado (grado I); 6-7 puntos= moderadamente diferenciado (grado II); 8-9 puntos= pobremente diferenciado (grado III).

6.2.2.2. Realización de homogenatos

Las muestras extraídas de los tumores se las procesará para la obtención de Ho. Se tomará aproximadamente 2-5 g de tejido, el cual se triturará utilizando tijeras, y luego macerará con tres partes de solución fisiológica mediante el uso de un mortero. Luego se centrifugará ese tejido homogeneizado a 1800 rpm por 20 minutos, y el sobrenadante se dispondrá en alícuotas para ser conservadas a -20°C. Con ese procedimiento se realizarán los denominados homogenatos de TMCm (HoTMCm).

6.2.2.3. Determinación de Gal-1

1- Técnica de Inmunohistoquímica: De los tacos reservados se realizarán cortes histológicos de 3 µm los cuales se acondicionarán sobre portaobjetos positivados (GENEX, USA) y se mantendrán en estufa a 37°C por 24 horas hasta la realización de la técnica de Inmunoperoxidasa de la siguiente forma: los cortes serán desparafinados, rehidratados y luego lavados con solución salina tamponada (pH 7,3). Los mismos serán tratados con H₂O₂ al 3%, se les realizará la recuperación antigénica y se los tratará luego con bloqueante de biotina endógena. Seguidamente, se incubarán con el anticuerpo primario a 4°C toda la noche. Posteriormente serán incubados con el anticuerpo secundario y tratados con el complejo de peroxidasa-estreptavidina. Se incubarán con solución cromógena (diaminobenzidina: DAB) y se contrastarán con hematoxilina activada. Se deshidratarán y montarán con bálsamo de Canadá (Biopur, Argentina).

Todas las muestras se observarán con un microscopio óptico Leica DM500 (Alemania), se tomarán imágenes con una cámara de alta definición Leica ICC50 W y procesarán en formato .jpg. A las imágenes se las analizará mediante un software, determinando la densidad óptica y el porcentaje de área inmunomarcada (%AIM) de la galectina expresada.

A los resultados de la expresión de Gal-1 por inmunohistoquímica, se los analizará de la siguiente manera:

a- Análisis semicuantitativo: primero se observarán los preparados con objetivos de 4X, 10X y 40X y se realizará para las moléculas con inmunotinción citoplasmática, un análisis semicuantitativo, tal como fue expresado por Conrad et al. (2016) con una escala establecida, determinando que: (-)= negativo, (+)= positividad leve, (++)= positividad moderada y (+++)= positividad fuerte. Respecto a la marcación nuclear se analizarán los cortes determinando el promedio de 20 campos a 20X de células positivas sobre las totales (+/totales). *b- Análisis cuantitativo:* las imágenes (con aumento total 400X) se procesarán con el software ImageJ (Ferreira y Rasband, 2012), expresando los resultados de un modo cuantitativo (Vasconcellos et al., 2014). Se realizará la separación de colores mediante la herramienta "color deconvolution" lo

Corresponde a Resolución N° 532/2025

cual permitirá separar la imagen original en tres imágenes monocromáticas (rojo-verde-azul: RGB, siglas en inglés), que contienen los colores del método inmunohistoquímico de Estreptavidina-Biotina-Peroxidasa (siglas en inglés: SBP). Entre las imágenes RGB, se creará una imagen correspondiente al revelado con DAB de color marrón. Debido a que las regiones de interés son aquellas que expresan una tinción de color marrón, sólo la imagen de 8-bit DAB se conservará. Seguidamente, se determinará la densidad óptica (DO) y el porcentaje de área inmunomarcada (%AIM) de la galectina. I- Determinación de la DO: en las muestras que describan una marca citoplasmática, se procederá a delimitar sólo el área inmunomarcada sobre cada estructura a evaluar y con la herramienta "Analyze/Measure" se obtendrá el promedio del nivel de intensidad de marrón (Mean). Para la conversión a densidad óptica, se utilizará la siguiente fórmula: $DO = \text{Log}(\text{max}/\text{mean})$, donde: max= 255 para una imagen de 8-bit. Esto cuantificará la inmunotinción promedio del área analizada de la imagen debido a la señal del DAB. Los resultados de la DO se expresarán como el promedio de los datos obtenidos de 20 fotos tomadas de cada estructura estudiada. II- Determinación del % AIM: Sobre las mismas imágenes de 8-bit DAB, utilizadas para la determinación de la DO, se procederá a delimitar el área a analizar donde la molécula a cuantificar mostró su marca. Se realizará la segmentación del área a cuantificar mediante el uso de la herramienta "threshold" (umbral), con el fin de separar los píxeles más oscuros que el valor de umbral. Mediante esta selección se podrá observar las áreas que presentaron inmunotinción, y distinguirlas de aquellas con tinción negativa. El resultado se expresará como la proporción entre el área específicamente marcada y el área total del epitelio de cada imagen: %AIM. Los resultados se expresarán como el promedio de los datos obtenidos de 20 fotos analizadas.

2- Determinación de Gal-1 en sueros y homogenatos

a- Cuantificación de proteínas: se realizará la cuantificación de proteínas de los homogenatos de glándula mamaria normal, homogenatos de tumores mamarios, y sueros de las perras seleccionadas para este estudio. Se realizará la técnica BCA (Bicinchoninic acid assay) mediante un kit comercial (Thermo Scientific™ Pierce™ BCA Protein Assay Kit, USA).

b- Técnica de Western Blot: Se realizará mediante SDS-PAGE y transferencia a membrana de nitrocelulosa o PVDF. Se usará el anticuerpo primario y luego anticuerpo secundario acoplado a fosfatasa alcalina y el revelado se realizará con los sustratos NBT-BCIP. Las membranas serán analizadas con el software ImageJ.

c- Técnica de ELISA: En la placa de ELISA que tendrá el anticuerpo anti Gal-1 se adicionarán 100 µl por pocillo de cada estándar y cada muestra a determinar. Se cubrirá la placa y se la incubará toda la noche en heladera (4°C). Luego de la incubación se lavará la placa y se adicionarán 100 µl de anticuerpo anti Gal-1 a cada pocillo. Se incubará la placa por una hora a temperatura ambiente. Se lavará y se adicionarán 100 µl de solución estreptavidina-peroxidasa de rábano picante a cada pocillo. Se incubarán por 45 minutos a temperatura ambiente con una suave agitación. Luego del siguiente lavado, se colocarán 100 µl de sustrato tetrametilbencidina en oscuridad a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación suave. Se detendrá la reacción con 100 µl por pocillo de Solución Stop y se leerá la placa a 450 nm.

6.2.3. Seguimiento clínico

Se establecerá un protocolo de evaluación clínica periódica de las glándulas mamarias remanentes, linfonódulos regionales y la herida quirúrgica, con controles cada tres meses o ante cualquier signo clínico relevante, durante un período mínimo de veinticuatro meses posterior a la intervención quirúrgica. El seguimiento radiológico se efectuará cada seis meses, con el objetivo de detectar la presencia de metástasis torácicas. Para ello, se emplea un equipo de rayos X (RAIX, Buenos Aires,



Argentina) ajustado a 90 kV y 30 mA, obteniéndose imágenes en tres proyecciones estándar: latero-lateral derecha, latero-lateral izquierda y ventro-dorsal

6.2.4. Análisis estadístico

Los resultados cuantitativos de ambos grupos, tanto el análisis de la inmunotinción (los resultados de la determinación de la DO y el %AIM), como las concentraciones determinadas por ELISA, serán analizados utilizando el software InfoStat (Balzarini et al., 2008), mediante un análisis de varianza (ANOVA) y el test de comparaciones múltiples Tukey ($p < 0,05$). En el caso de que no se cumplan los supuestos de homogeneidad de varianzas y de normalidad, se utilizará el test no paramétrico, Kruskal-Wallis.

Además, a los grupos GT y GC, se analizarán dos variables, la SLE y la SG que fueron definidas como el tiempo transcurrido desde la primera cirugía a la recidiva (local, regional o distante) o hasta la muerte del animal, respectivamente. En el análisis de SLE los animales serán estadísticamente censurados, si al tiempo del cierre de la compilación de datos, el tumor no recurrió o las metástasis no eran detectadas. En el análisis de SG, los animales serán estadísticamente censurados, si al tiempo del cierre del seguimiento clínico de la compilación de datos estos permanecían vivos. Ambas curvas de supervivencia se estimarán utilizando el método de Kaplan-Meier dado que el estimador tiene en cuenta la censura.

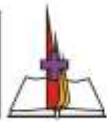
6.3. CONTRIBUCIÓN al CONOCIMIENTO CIENTÍFICO y/o TECNOLÓGICO y a la RESOLUCIÓN de los PROBLEMAS

Se espera que los conocimientos generados a partir de este plan de trabajo contribuyan a evaluar la eficacia del anticuerpo anti Gal-1 como tratamiento coadyuvante en combinación con la cirugía. La evidencia de que el bloqueo de Gal-1 en pacientes caninos con neoplasias mamarias reduce significativamente los parámetros morfométricos tumorales, así como la expresión de esta proteína tanto a nivel local como sistémico, permitirá en el futuro el desarrollo de estrategias terapéuticas orientadas a mejorar la eficacia del abordaje clínico de esta patología, de alta prevalencia en la especie.

6.4. CRONOGRAMA ANUAL de ACTIVIDADES

Año 1

[illegible]

[illegible]

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Inmunohistoquímica Gal-1							x	x	x	x	x	x
ELISA Gal-1								x	x	x	x	x
Cuantificación proteínas-Western Blot										x	x	x
Análisis estadístico									x	x	x	x
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe de Avance												x

Año 4

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Revisión clínica del animal y estudios complementarios		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tratamiento anti Gal-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cirugía-Toma de muestras		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Seguimiento del animal		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Histopatología		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Realización de homogenatos		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ELISA Gal-1		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cuantificación proteínas-Western Blot					x	x	x	x	x	x	x	x
Análisis estadístico		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x				x	x	x	
Informe de Avance												x

Año 5

Actividades	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisión Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inmunohistoquímica Gal-1		x	x	x	x	x						
ELISA Gal-1		x	x	x	x	x						
Cuantificación proteínas-Western Blot					x	x	x					
Análisis estadístico					x	x	x	x	x			

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Presentación en Congresos/Publicaciones			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Informe Final										x	x	x	

7. INFRAESTRUCTURA y PRESUPUESTO

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

El lugar de trabajo (CeBioCeM) cuenta con las áreas necesarias para el procesamiento de las muestras. Y ejecución de las técnicas a llevar a cabo en el proyecto. Se poseen los equipamientos necesarios para el procesamiento de las muestras histológicas, para la confección de los tacos histológicos y posterior montaje al portaobjetos (micrótomo, estufa, baño maría), tinción, observación y análisis de los preparados. Se cuenta con mesadas y equipamiento requerido para el procesamiento de las muestras y la obtención de los homogenatos y su almacenamiento hasta su uso (balanza digital, balanza analítica, homogeneizador, morteros, centrífuga, heladera con freezer, dos freezer horizontales), realización de las técnicas inmunohistoquímicas (microondas para recuperación antigénica, micropipetas). Para la realización de ELISA, un lector de microplacas para ELISA (BioTeK® Instruments, Inc. USA), un agitador de microplacas (DPC, USA). Y los elementos necesarios para realizar Western Blot.

El Hospital Escuela de Animales Pequeños (HEAP) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Pampa, será el lugar donde se realizará la recepción de los animales, el análisis clínico, las radiografías, ecografía doppler, la cirugía y la internación. Cuenta con salas y consultorios necesarios para la atención médica y quirúrgica: Sala de atención clínica o consultorios externos, sala de cirugía, laboratorio de análisis clínicos, sala de ecografía y ecocardiografía y sala de internación postquirúrgica. Equipamiento: -Equipamiento quirúrgico: camillas, porta sueros, carro de medicamentos, carro de traslado de pacientes postquirúrgicos, instrumental quirúrgico, estufa de esterilización, rasuradora con cuchillas N°40 - N°50. - Equipamiento de monitoreo quirúrgico: monitor multiparamétrico. -Mesa de ecocardiografía. -Refractómetro. -Microcentrífuga. -Macrocentrífuga. -Pipetas automáticas. -Traqueotubos con balón de diferentes números. -Tubo con oxígeno. -Bolsa de resucitación tipo Ambú. -Microscopio óptico. -Tensiómetro aneroide Marca HEINE, Modelo GAMA 4.5. -Doppler Vascular Pulsado Marca MEDMEGA, Modelo DV 610. -Manguitos neonatales y pediátricos Marca SURGI-CUF. -Ecógrafo Doppler (Modos color y espectral pulsado/continuo) con sondas acústicas phased arrays de 2Mz y 5Mz Marca SONOSCAPE S6V y Mindray M7. -Autoanalizador Mindray BC 30. Recuento hematológico completo. -Metrolab 1600. Marca Wiener. Recuento semiautomático de muestras plasmáticas y serológicas sanguíneas. -Pulsioxímetro Marca CONTEC – Modelo PM60A. -Medidor de Glucosa Marca ACCU CHECK PERFORMA. -Medidor de Presión Arterial no Invasivo Marca CONTEC – Modelo 08A. -Monitor Multiparamétrico Marca GT9000M. -Balanza digital (rango 0.1 kg – 150 kg). SERVICIOS: -Los estudios hematológicos (hemograma completo, bioquímica sérica y urianálisis) se realizarán en el Laboratorio de Análisis Clínicos del HEPA. -Los estudios hemodinámicos (ecografía doppler, determinación de presión arterial, monitoreo intraoperatorio multiparamétrico) serán realizados por el Servicio de Cardiología del HEPA.

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

Laboratorio de Glicomedicina del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Instalaciones de BORDER, Centro Veterinario de Alta Complejidad, Av. Uruguay 556 Santa Rosa, La Pampa.

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

7.4. ESPECIFICAR otras FUENTES de FINANCIACIÓN

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) proveerá insumos de diagnóstico para laboratorio.

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

Año 1

Bienes de Consumo\$ 30000
Otros (especifique) presentación congresos/jornadas\$ 20000
Total..... \$ 50.000

Año 2

Bienes de Consumo\$ 40000
Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....\$ 30000
Total..... \$ 70.000

Año 3

Bienes de Consumo\$ 60000
Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....\$ 20000
Total..... \$ 8.000

Año 4

Bienes de Consumo\$ 70000
Otros (especifique) presentación congresos/jornadas.....\$ 30000
Total..... \$ 100.000

Año 5

Bienes de Consumo\$ 30000
Otros (especifique) presentación/publicación..... \$ 70000
Total..... \$ 100.000

Total

Bienes de Consumo\$ 230000
Otros → presentaciones en eventos/publicaciones.....\$ 170000
Total..... \$ 400.000

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

8.1. BIBLIOGRAFÍA

- Almási, S., Krenács, T., Krenács, L., & Cserni, G. (2025). Galectin-1 expression in breast cancer stroma - prognostic value in triple-negative breast cancer. Pathobiology, 1–20.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- Alonso Miguel, D. (2023). Nuevas terapias neoadyuvantes y adyuvantes frente al cáncer mamario canino/new neoadjuvant and adjuvant therapies against canine mammary cancer. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/95888>
- Balzarini, M.G., Gonzalez, L.A., Tablada, E.M., Casanoves, F., Di Rienzo, J.A., Robledo, C.W. (2008). Infostat. Manual del Usuario. Editorial Brujas, Córdoba, Argentina.
- Berton, M., Perrotta, R., Dalotto-Moreno, T., Mahmoud D.Y., Gatto, S., Morales, R., Rabinovich G.A., Salatino, M. (2025). Galectin-1 plays a critical role in normal and neoplastic mammary gland morphogenesis and metastatic spreading in breast cancer [abstract]. (2025). In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025; Part 1 (Regular Abstracts); Apr 25-30; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res;85(8_Suppl_1):Abstract nr 107.
- Blidner, A. G., et al. (2025). Glycosylation-driven programs coordinate immunoregulatory and pro-angiogenic functions of myeloid-derived suppressor cells. Immunity. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.04.027>.
- Cassali, G. D., Nakagaki, K. Y. R., Salvi, M., dos Reis, M. P., Rocha, M. A. N., de Campos, C. B., Ferreira, E., Rodrigues, A. C. B., dos Reis, D. C., Damasceno, K. A., & Estrela-Lima, A. (2025). Canine, Feline, and Murine Mammary Tumors as a Model for Translational Research in Breast Cancer. Veterinary Sciences, 12(2), 189. <https://doi.org/10.3390/vetsci12020189>
- Cravo, D.L.d.M.; Pimentel, P.A.B.; Garcia, A.P.V.; Junqueira, A.L.d.M.; Soares, F.S.; Giuliano, A.; Almendros, A.; Horta, R.d.S. (2025). Comparative Analysis of Chemotherapy Resistance Mechanisms in Humans and Companion Animals. Vet. Sci., 12, 747. <https://doi.org/10.3390/vetsci12080747>
- Croci DO, Cerliani JP, Dalotto-Moreno T, Méndez-Huergo SP, Mascanfroni ID, Dergan-Dylon S, Toscano MA, Caramelo JJ, García-Vallejo JJ, Ouyang J, Mesri EA, Junttila MR, Bais C, Shipp MA, Salatino M, Rabinovich GA. (2014). Glycosylation-dependent lectin-receptor interactions preserve angiogenesis in anti-VEGF refractory tumors. Cell. ;156(4):744-58. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.043.
- Dalotto-Moreno T, Croci DO, Cerliani JP, Martinez-Allo VC, Dergan-Dylon S, Méndez-Huergo SP, Stupirski JC, Mazal D, Osinaga E, Toscano MA, Sundblad V, Rabinovich GA, Salatino M. (2013). Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. Cancer Res.; 73(3):1107-17. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2418
- Decuadro Barboza, A. B., Benech, A., Llambí Dellacasa, S., & Gagliardi Berenguer, R. (2023). Concordance between clinical presentation and histopathological staging canine mammary tumors.
- Delacroix, D. L., Furtado-Barreira, G., De Hemptinne, B., Goudswaard, J., Dive, C., & Vaerman, J. P. (1983). The liver in the IgA secretory immune system. Dogs, but not rats and rabbits, are suitable models for human studies. Hepatology, 3(6), 980-988.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

- de Carvalho, C. J. S., Junior, A. M. C., Baêta, S. D. A. F., Souza, F. D. A. L., Beletini, S. T., Merlini, N. B., & Quessada, A. M. (2023). Clinical, morphological and diagnostic characteristics of malignant mammary tumor in bitches. *Peer Review*, 5(5), 366-378.
- Diessler, M. E., Castellano, M. C., Portiansky, E. L., Burns, S., & Idiart, J. R. (2017). Canine mammary carcinomas: influence of histological grade, vascular invasion, proliferation, microvessel density and VEGFR2 expression on lymph node status and survival time. *Veterinary and comparative oncology*, 15(2), 450-461.
- Ferreira, T. & Rasband W. (2012). ImageJ user guide. *ImageJ/Fiji*, 1, 155-161.
- Funkhouser, A., Shuster, H., Martin, J. C., Edenfield, W. J., & Blenda, A. V. (2023). Pattern analysis of serum galectins-1,-3, and-9 in breast cancer. *Cancers*, 15(15), 3809.
- Galadima, M., Teles, M., Pastor, J., Hernández-Losa, J., Rodríguez-Gil, J. E., & Rivera del Alamo, M. M. (2024). Programmed Death-Ligand (PD-L1), Epidermal Growth Factor (EGF), Relaxin, and Matrix Metalloproteinase-3 (MMP3): Potential Biomarkers of Malignancy in Canine Mammary Neoplasia. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms25021170>
- Gherman, L. M., Chiroi, P., Nuțu, A., Bica, C., & Berindan-Neagoe, I. (2024). Profiling canine mammary tumors: A potential model for studying human breast cancer. *The Veterinary Journal*, 303, 106055.
- Grazier, J. J., & Sylvester, P. W. (2022). Role of galectins in metastatic breast cancer. *Exon Publications*, 115-130.
- Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*. 48(1):117-31. doi: 10.1177/0300985810393258. PMID: 21266722.
- Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Yhee, J. Y., & Sur, J. H. (2013). PD-L1 expression in canine mammary carcinomas. *Veterinary Pathology*, 50(3), 558–562.
- Jang, M. H., Shin, H. C., & Min, K. W. (2017). Expression of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors and its prognostic value. *Journal of Veterinary Science*, 18(1), 55–61.
- Kirsan, Î. (2005). Comparison of partial and total bilateral mastectomy in bitches with regard to early and late complications. *Indian Veterinary Journal*, 82(6).
- Lana, S. (2007). Tumors of the mammary gland. En D. M. Vail & R. L. Withrow (Eds.), *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology* (pp. 619–636).
- Liu, F. T., & Rabinovich, G. A. (2005). Galectins as modulators of tumour progression. *Nature Reviews Cancer*, 5(1), 29-41.
- Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E., & Lipscomb, T. P. (1999). *Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat*. World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals (Vol. 7), 1-59. Armed Forces Institute of Pathology.
- Ortega García, M., Galán Torres, J. A., Millán Ruiz, Y., Sánchez Céspedes, R., & Martín de las Mulas González-Albo, J. (2013). Clasificación en subtipos moleculares de tumores

Corresponde a Resolución N° 532/2025

de mama de pequeños animales mediante métodos inmunohistoquímicos. Sanidad Militar, 69(1), 6-12.

- Owen L. (1980). TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. edited by LN Owen (No. VPH/CMO/). Geneva: World Health Organization. 80: 20.
- Pastor, N., et al. (2021). Epidemiological study of canine mammary tumors. Austral Journal of Veterinary Sciences, 50(3), 143–147.
- Peña L, Perez-Alenza MD, Rodriguez-Bertos A, Nieto A. (2003). Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. Breast Cancer Res Treat., 78(2):141-8. doi: 10.1023/a:1022991802116. PMID: 12725414.
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, M. D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C., & Illera, J. C. (2011). VEGF expression in canine mammary tumors. Journal of Comparative Pathology, 145(2–3), 102–110.
- Queiroga, F. L., Raposo, T., Carvalho, M. I., Prada, J., & Pires, I. (2011). Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. in vivo, 25(3), 455-465.
- Rabinovich, G. A., Gabrilovich, D., & Sotomayor, E. M. (2007). Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu. Rev. Immunol., 25(1), 267-296.
- Rani VI, Manohari AL, Murali U, Imran M, Correya MA, Chakraborty T, Bagchi P, Das G. (2025) Galectin-3 and galectin-1 interactions in breast cancer therapy. Univ Med.;44:101-112
- Razavirad, A., Rismanchi, S., Mortazavi, P., & Muhammadnejad, A. (2024). Canine Mammary Tumors as a Potential Model for Human Breast Cancer in Comparative Oncology. Veterinary Medicine International,(1), 9319651.
- Rubinstein, N., Alvarez, M., Zwirner, N. W., Toscano, M. A., Ilarregui, J. M., Bravo, A., & Rabinovich, G. A. (2004). Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection: a potential mechanism of tumor-immune privilege. Cancer cell, 5(3), 241-251.
- Sorenmo K. (2003) Canine mammary gland tumors. Veterinary Clinics: Small Animal Practice. ;33: 573-596.
- Sorenmo K, Worley D, Goldschmidt M. (2012) Tumors of the mammary gland. In: Withrow, Macewen's Small Animal Clinical Oncology. (5th Ed) St, Louis, MO, Saunders/Elsevier. ; 538-556.
- Stratmann, N., Failing, K., Richter, A., & Wehrend, A. (2008). Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. Veterinary Surgery, 37(1), 82-86.
- Torres, P. A. (2009). Efecto de la extensión de la cirugía y un antimetastásico en la progresión de tumores y de un antiprogéstágeno en glándula mamaria canina. (Doctoral dissertation, Universidad Nacional de La Plata).
- Valdivia Lara, E. G. (2024). Inmunoterapia en el cáncer mamario canino: evaluación de la respuesta inmune local inducida por la inmunización in situ con nanopartículas del Virus

Corresponde a Resolución N° 532/2025

del Mosaico del Caupí. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
<https://hdl.handle.net/20.500.14352/103438>

- Vasconcellos, A., Cisternas, C., & Paredes, M. (2014). Estudio inmunohistoquímico comparativo del receptor de estrógeno en tejido endometrial de ovejas razas Texel y Araucana. *International Journal of Morphology*, 32(3), 1120-1124.
- Vaquero, P. G. (2023). Evaluación de los efectos de un antiprogestágeno en la glándula mamaria y en la sobrevida de pacientes caninos con neoplasias mamarias [Tesis doctoral, Universidad Nacional de La Plata, Facultad de Ciencias Veterinarias]. <https://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/160507>. <https://doi.org/10.35537/10915/160507>
- Wang, F., Lv, P., Gu, Y., Li, L., Ge, X., & Guo, G. (2017). Galectin-1 knockdown improves drug sensitivity of breast cancer by reducing P-glycoprotein expression through inhibiting the Raf-1/AP-1 signaling pathway. *Oncotarget*, 8, 25097–25106.

Corresponde a Resolución N° 532/2025

Protocolo anestésico: Estrategia Anestésica Inhalatoria para Mastectomía Canina

Durante el procedimiento quirúrgico, se aplicará un protocolo anestésico inhalatorio estructurado en cuatro fases: premedicación, inducción, mantenimiento y manejo postoperatorio.

Premedicación

Se administrará medetomidina a una dosis de 5 mcg/kg, fentanilo a 5 mcg/kg y dipirona a 20 mg/kg por vía intramuscular con el objetivo de sedación, analgesia y reducción de requerimientos anestésicos posteriores.

Inducción

Se inducirá la anestesia utilizando midazolam (0.2 mg/kg), propofol (2 mg/kg) y ketamina (2 mg/kg) por vía intravenosa. Esta combinación permitirá una transición rápida a la fase de mantenimiento, asegurando estabilidad hemodinámica y profundidad anestésica adecuada.

Mantenimiento

Se empleará isoflurano como agente inhalatorio volátil a concentración ajustada según respuesta del paciente. Se complementará con una infusión intravenosa continua (FLK) compuesta por fentanilo (0.3 mg), lidocaína (125 mg) y ketamina (50 mg) diluidos en 250 ml de solución fisiológica estéril, administrada a una velocidad de 3 ml/kg/h. Esta técnica multimodal buscará optimizar el control del dolor intraoperatorio y reducir la necesidad de anestésico inhalado.

Manejo Postoperatorio

En la fase postquirúrgica se instaurará una pauta analgésica escalonada:

- Meloxicam: se administrará a razón de 0.2 mg/kg cada 24 horas el primer día, seguido de 0.1 mg/kg cada 24 horas durante los siguientes 4 días.
- Dipirona: 20 mg/kg cada 12 horas por vía oral durante 3 días.
- Gabapentina: 10 mg/kg cada 8 horas durante 7 días, con fines de analgesia neuropática.

Hoja de firmas