

Título: <Desplazamiento socio-cognitivo en la investigación oncológica: La sección de Biología Celular del "Instituto oncológico A. H. Roffo" y la incorporación de la biología molecular (1981-2005)>

Autor: <José D. Buschini>

Dirección: <Instituto de Estudios Sociales de la Ciencia y la Tecnología. Universidad Nacional de Quilmes. Rivadavia 2358 6to derecha. Ciudad Autónoma de Buenos Aires [jbuschini@unq.edu.ar](mailto:jbuschini@unq.edu.ar)>

Eje: <Sociedad y producción de conocimiento>

Código: <2ARG017>

País: <Argentina>

Palabras clave: <investigación oncológica-biología celular/molecular-Instituto Roffo>

Proyecto de investigación asociado: <Programa de estudios socio-históricos de la Ciencia y la Tecnología>

Período de investigación: Iniciación <2004 >; Finalización <2007 >

## **Resumen**

La investigación oncológica fue modificada profundamente por la introducción de conceptos y técnicas provenientes de la biología molecular. A fines de la década del '70, la explicación de la génesis del cáncer es emplazada a nivel molecular, a partir de la identificación de genes involucrados en el crecimiento celular indiscriminado. En la Argentina, diversos grupos de investigación oncológica utilizan en la actualidad algunos de dichos aportes.

En el presente trabajo se analiza la trayectoria de un grupo de investigación que comenzó a incorporar elementos de biología molecular a fines de la década del '80, prestando atención a las dimensiones socio-institucionales y cognitivas involucradas en dicho proceso.

## **Introducción**

Toda obra auténtica de nuestra cultura tiende a la integración de elementos heterogéneos como consecuencia de nuestra particular sedimentación histórica y se constituye, mediante la dosificación variable pero sistemática, de un aporte local y de un aporte universal (...) En esa influencia mutua y constante entre lo local y lo universal el Río de la Plata ha encontrado siempre su más feliz equilibrio.

Juan José Saer. Tradición y cambio en el Río de la Plata

La aparición del enfoque molecular en biología implicó una gran transformación que no sólo cuestionaría el lugar dominante de la física en el conjunto de las disciplinas, sino que también afectaría a gran parte de las especialidades y áreas temáticas ligadas a las ciencias de la vida. En los últimos años, se ha extendido notablemente la incorporación de conceptos, instrumentos y problemáticas ligadas a la biología molecular en la agenda de numerosos grupos de investigación en la Argentina. Este proceso adquiere gran relevancia por cuanto esta disciplina se erige actualmente no sólo como una de las más innovadoras en términos cognitivos, sino porque sus resultados conllevan importantes implicancias sociales, en términos económicos, políticos y culturales.

Algunos aspectos de este proceso han sido abordado por investigadores del campo C,T,S, incluyendo cuestiones tales como la historia del surgimiento de la biología molecular en el país (Kreimer y col., 2002), las relaciones entre universidad y mercado en investigadores de biotecnología (Vaccarezza y col., 2003), las transformaciones en la investigación agraria asociada a los OVGm (Kreimer y col., 2005, Rossini, 2005), entre otros. En el presente trabajo se pretende avanzar en la comprensión de las modalidades involucradas en la incorporación de algunos elementos de biología molecular por parte de un grupo de investigación, cuyo ámbito de indagación lo constituye el cáncer, buscando para ello identificar y analizar las dimensiones socio-institucionales y cognitivas involucradas en la incorporación de nuevos enfoques y técnicas en el marco de concretas tradiciones locales.

Se asume que las acciones de quienes están involucrados en estas transformaciones se insertan en múltiples tramas con equilibrios de poder más o menos inestables, que trazan determinadas figuraciones (Elias, 1999). Asimismo, a partir de tomar algunos aspectos de la perspectiva “neoinstitucionalista” en sociología de la ciencia, esbozada por Terry Shinn, se argumenta que la investigación científica, y por tanto las estrategias de sus practicantes, se desarrolla a lo largo de dos dimensiones a las que se denomina condicionamientos socio-cognitivos y condicionamientos socio-estratégicos. (Shinn, 1999). En el modelo que se propone aquí, por lo tanto, las estrategias y acciones de los investigadores del laboratorio analizado se comprenderán a partir de las múltiples figuraciones o entramados (que incluyen dimensiones socio-institucionales y cognitivas) en que estos se desenvuelven. Así, las acciones tendientes hacia la incorporación de la biología molecular en el laboratorio (“molecularización”) se colocarán en el marco de las diferentes relaciones en que se inserta el

laboratorio en cuestión, particularmente el estado internacional de la investigación en cáncer y su propia historia.

### **La “molecularización” de la investigación oncológica y su contexto socio-institucional**

A nivel mundial, la investigación en cáncer se vio profundamente afectada por la biología molecular cuando, entre los años '70 y '80, las explicaciones sobre su génesis comenzaron a ser atribuidas a genes específicos involucrados en el crecimiento celular indiscriminado, proceso que otorga unidad a los aproximadamente doscientos tipos de cáncer. Con esto, se originaba un desplazamiento de las explicaciones sobre el origen de la enfermedad a nivel molecular, que posteriormente se extendería a otros aspectos de la misma, tales como la invasión y el desarrollo de metástasis. Joan Fujimura ha investigado detalladamente los procesos socio-históricos involucrados en esta transformación, que se inscriben en el marco del particular papel otorgado al cáncer en el contexto norteamericano.

En efecto, la investigación oncológica constituye en los Estados Unidos de América un caso bastante particular para las ciencias de la vida, pues adoptó en gran medida, al menos desde la segunda guerra mundial, características que la asemejaban a un modelo de investigación industrial (Bud, 1978) y, posteriormente, a grandes programas estatales del tipo desarrollado en el proyecto Manhattan (Chubin y Studer, 1978). Este aspecto se vio favorecido debido al hecho de que el cáncer se constituyó como objeto de preocupación pública, experimentando un gran incremento en cuanto a los fondos destinados a investigación, principalmente a partir de la creación del National Cancer Institut. Chubin y Studer señalan, al respecto, que el cáncer "es mucho más que un área de investigación científica; es un símbolo áltamente visible y, por tanto, peculiarmente vulnerable al abuso político" (1978, Pp. 61).

La ampliación de fondos aludida fue acompañada de un debate sobre los modos en que debía ser organizada la investigación, que oponía dos modelos de organización diferenciados: uno de ellos más cercano a la investigación industrial, con un carácter más orientado, y el otro ligado al tipo usual en la investigación universitaria. Independientemente de lo arduo del debate y sus múltiples aristas, el modelo de organización direccionada u orientada encontró fuerte respaldo a partir de la Segunda Guerra Mundial, hecho que implicaba, para Bud, particulares “modos de organización social y del enfoque tomado en la investigación [cuyas características eran su] amplitud, corr dinación, interdisciplinariedad y orientación a misiones” (Bud, 1978. Pp. 431).

Posteriormente, la investigación en cáncer recibió un impulso mayor a partir del National Cancer Act durante la presidencia de Richard Nixon en 1971. En este contexto, gran parte de los recursos destinados a la investigación en el National Cancer Institut estaban dirigidos hacia la indagación de la relación entre virus y cáncer, a partir del programa NCI's Virus Cancer Program, que había sido instituido en el año 1964<sup>1</sup>.con la singular característica, sumamente criticada, de una fuerte presencia de investigaciones contratadas, en muchos casos ajenas a los sistemas de evaluaciones de pares.(Chubin y Studer, 1978.)

Fue en este marco que se produjeron los primeros trabajos de Huebner y Todaro, entre otros, que confirmaba la relación entre virus y cancer a partir de la identificación de virus oncogénicos que se manifestaban no solamente in vitro y en modelos animales, sino que alcanzaban también a humanos. Posteriormente, las investigaciones de Bishop y Varmus llevaron a afirmar la existencia de genes presentes en la célula normal directamente involucrados en la génesis del cáncer, independientemente de la presencia de los virus oncogénicos<sup>2</sup>. (Ver Fujimura. 1996; Gomez y Alonso. 1998)

Con lo anterior, surge la representación del cáncer como una enfermedad causada por genes específicos involucrados en la transformación celular. A partir de allí, se produce un giro de gran magnitud en la investigación oncológica, en la que numerosos grupos e instituciones se ven comprometidos en líneas de investigación asociadas a los proto-oncogenes, genes presentes en células normales que, al acvtivarse, pueden desatar el crecimiento indiscriminado de un grupo de células. (Fujimura, 1995). Con la posterior investigación en líneas de biología molecular del cáncer, comenzaron a identificarse también genes supresores de tumor, esto es, genes cuya ausencia favorecen el desarrollo tumoral, así como genes (también por activación o supresión) considerados determinantes críticos en el desarrollo de los fenómenos de invasión y metástasis.

En la Argentina, diversos grupos de investigación oncológica comenzaron a utilizar técnicas de biología molecular y a investigar en problemáticas asociadas a los genes involucrados en los procesos de cancerización y metástasis. La incorporación de estas técnicas y enfoques en la investigación oncológica no es homogénea, y se haya vinculada a las diferentes trayectorias socio-institucionales y cognitivas en que se desenvuelven los grupos de

---

<sup>1</sup> El análisis de la relación entre virus y cáncer se remonta a los trabajos realizados con pollos por Rous en el "Rockefeller Institute" a principios de siglo, y constituye uno de los aspectos más controversiales de la investigación en cáncer durante el siglo XX. Si bien la identificación de virus oncogénicos fue muy auspiciosa durante las décadas del '60 y '70, actualmente se sostiene que los virus como factor etiológico se limitan a entre cinco y quince por ciento del desarrollo de cáncer en humanos. Ver Gómez y Alonso. 1998.

<sup>2</sup> Bishop y Varmus argumentaban que los retrovirus adquirían el gen involucrado en la cancerización a partir de su contacto con la célula y no a la inversa. (Fujimura. 1996. Pp 117 y ss.)

investigación involucrados. Al respecto, se recupera aquí para el análisis la preocupación por la relación entre las características universales y locales de la práctica científica, particularmente tal como es presentada por Pablo Kreimer, quien apunta que, por un lado, “las prácticas científicas son orientadas por su “aplicabilidad” universal a la producción de conocimientos compartidos. Los aportes científicos deben ser sancionados por las reacciones de la comunidad científica, por los evaluadores de los organismos nacionales e internacionales que financian la investigación, etc.” y, por otro, “las condiciones particulares definen un “estilo”, modalidades propias de organización y de gestión, “tradiciones” características del contexto. (Kreimer. 1997. Pp. 436.). Así, en estas articulaciones entre lo universal y lo local se definen particulares modos de recortar objetos de indagación que interesa particularmente abordar.

Como se señaló previamente, el presente trabajo se concentra en la trayectoria de un grupo de investigación abocado al estudio del cáncer, que tiene una historia de seis décadas de investigación oncológica con un fuerte amarre en la biología celular, y que a fines de la década del '80 comenzó a incorporar algunos elementos de biología molecular en sus investigaciones. Como se verá, este proceso se inscribe en el marco de tensiones entre dinámicas globales y locales, que se insertan en la propia trayectoria socio-institucional y cognitiva del grupo (y la redefinen). Por este motivo, un aspecto no menor en la aparición de lo nuevo lo constituye su particular modo de inserción en el marco las tradiciones socio-institucionales y cognitivas en que se desenvuelve este grupo, que incluye, como característica sumamente distintiva, un fuerte compromiso con enfoques y técnicas provenientes de la biología celular, hecho que implica que la producción de conocimiento estuvo asociada preferentemente a comprender los cambios funcionales asociados a la transformación cancerosa, no así la vinculación de estos cambios con alteraciones moleculares, que es lo que aparece en un momento dado como lo novedoso.

### **Antecedentes socio-institucionales y cognitivos del laboratorio estudiado**

Los orígenes de una investigación sistemática sobre el cáncer en la Argentina se remontan a la primera década del siglo XX. En aquellos años, el estudiante de medicina Ángel H. Roffo desarrollaba los primeros trabajos de investigación en el marco de la cátedra de Anatomía Patológica del doctor Telémaco Susini. A partir de comienzos de la década del '10, Roffo comenzó a desarrollar una serie de actividades a partir de las cuales se constituyó como el referente nacional en el dominio de la cancerología. Estas actividades incluían tanto la

investigación, a la cual se dedicaría en la "Sección de Cáncer Experimental" del recientemente creado Instituto Nacional de Bacteriología, bajo la dirección de Rudolf Krauss; como la docencia, la divulgación pública de información sobre la enfermedad, la creación junto a su mujer, Helena Larroque, de la Liga Argentina de Lucha Contra el Cáncer (LALCEC), entre otras.

En abril de 1922 se inauguró el Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y el Tratamiento del Cáncer, en donde Roffo ocupó el rol de director durante 24 años. Este Instituto estaba inspirado en centros europeos de investigación y tratamiento del cáncer, en los que Roffo había realizado estadias durante la década del '10; e incluía en su seno las actividades de asistencia médica e investigación. Para ello, contaba con pabellones diferenciados en uno de los cuales, llamado "Emilio J. Costa"<sup>3</sup>, se desarrollaban las diferentes secciones de investigación.

En 1946, y por cuestiones políticas, se produjo el alejamiento de Roffo de la institución. En su reemplazo, se sucedieron los doctores Domingo Bracceto Brain y Ábel Canónico en un breve lapso de tiempo. Fue durante la dirección de Bracceto Brain que se produjo el ingreso al área de investigación del Instituto de Eugenia Sacerdote de Lustig, una médica italiana que había abandonado su país en 1938 a causa de las medidas antisemitas emitidas por el gobierno de Mussolini.

El arribo al país de esta investigadora marca la introducción de la técnica de cultivo de tejido en diferentes dominios de investigación, tales como la embriología, la virología y la cancerología. El cultivo de tejidos es una técnica que, desarrollada originalmente por Ross Harrison a principios de siglo XX, y perfeccionada por Alexis Carrel unos años más tarde, permitía manipular células vivas de organismos complejos por fuera del organismo permitiendo esto la observación de fenómenos biológicos para los cuales la mirada histológica implicaba un límite, puesto que, como señala Hanna Landecker, si la histología "era una reorganización del cuerpo en capas fijas [en donde] diferentes tiempos son representados a partir de tomar diferentes capas de diferentes cuerpos en diferentes momentos, e infiriendo a partir de allí una serie", el cultivo de tejidos es "otro tipo de reorganización, que coloca un pedazo vivo del cuerpo en una cámara transparente donde puede ser manipulado y observado" (Ver, Landecker 2002, Pp. 690). El manejo de esta técnica fue dominio de unos pocos investigadores hasta pasada la Segunda Guerra Mundial,

---

<sup>3</sup> El nombre del pabellón estaba asociado a la familia que había donado los fondos para su construcción. La construcción del Instituto, así como su funcionamiento en los primeros años, fue posibilitado tanto por la partida de fondos presupuestarios públicos (ministeriales y universitarios) como por donaciones privadas, provenientes tanto de familias de altos sectores sociales, como de pacientes que habían sido tratados en el Instituto.

momento en el que se desarrollaron procedimientos estandarizados para realizar medios de cultivos (asociados a la introducción de antimicóticos y antibióticos)<sup>4</sup>.

En el marco del Instituto de oncología, como en otras instituciones en las que se desempeñó en esos años<sup>5</sup>, Sacerdote de Lustig se abocó a la construcción de un área de cultivo de tejidos, en la que desarrollaría sus primeros trabajos sobre el cáncer. Estos trabajos, que consistían principalmente en someter a células cultivadas "in Vitro" a diferentes sustancias (suero canceroso, líquido cefalorraquídeo, suero normal) para comprobar su efecto sobre el desarrollo de la célula, y analizar en forma comparada el comportamiento de ambos tipos de célula, constituyen los primeros trabajos sistemáticos sobre el cáncer desarrollados a partir de la utilización de esta técnica en el país<sup>6</sup>, y se inscriben en el marco de los trabajos sobre el cáncer utilizando la técnica de cultivo de tejidos que se desarrollaban en ese período a nivel internacional. Como señala Joan Fujimura con respecto a esta línea de indagación, "luego de la Segunda Guerra Mundial, este método de transformar células normales en células cancerosas se convirtió en su modus operandi, y el estudio del cáncer devino el del estudio de la transformación celular en cultivo. Los investigadores examinaban los procesos por los cuales una células normal se convierte en una célula cancerosa y comparaban la fisiología de las funciones celulares normales con la fisiología y estructura de las células transformadas" (Fujimura. 1995. Pp. 42.)

A partir de la década del '60, y ya con el cultivo de tejido como una práctica estabilizada en el Instituto, comenzaron a constituirse nuevos ámbitos de indagación que llevaron a que se estableciera finalmente una sección de Biología Celular. Esta, junto a la de Química Biológica y el Bioterio, constituían la totalidad del área de investigación del Instituto. Es de destacar que una característica institucional muy pronunciada a partir de la salida de Roffo, y

---

<sup>4</sup> En 1946, y como modo de facilitar este proceso, se creó la American Tissue Culture Association, que nucleaba a distintos investigadores comprometidos con la utilización de esta técnica con el objetivo de intercambiar información a propósito de los medios de cultivos utilizados y la búsqueda de su estandarización. (Ver...). En América Latina, la introducción del cultivo de tejidos en la etapa previa a su generalización internacional estuvo asociada en Brasil a la alemana Hertha Mayer y en Argentina a la italiana Eugenia Sacerdote de Lustig, ambas exiliadas en 1938 a causa del antisemitismo en Europa. Ambas habían trabajado en laboratorios pioneros en la utilización del cultivo de tejidos, Mayer en el de Albert Fischer y Giuseppe Levi, y Sacerdote de Lustig en el de este último.

<sup>5</sup> Otras instituciones en que se desempeñó entre los años 1942-1966 (aunque no todos simultáneamente), y en las que desarrolló áreas de cultivo de tejidos y formó investigadores en la utilización de esta técnica fueron el Instituto Nacional de Microbiología "Dr. Carlos Malbrán", donde desempeñó un papel muy activo en la lucha contra la epidemia de la poliomielitis desatada a comienzos de 1956; en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires, trabajando en cuestiones ligadas a embriología; y en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la misma universidad, en los años en que se producía en esta un intensivo proceso de modernización académica.

<sup>6</sup> Aún cuando Roffo había realizado algunos intentos al respecto, estos no cristalizaron en la creación de una sección de cultivo de tejidos firmemente establecida.

que aún persiste en buena medida, es la fuerte autonomía y escasa relación que existe tanto entre los sectores de clínica e investigación, como entre las secciones de investigación.

Las líneas de investigación seguidas a partir de esos años se concentraron principalmente en dos cuestiones: por un lado, el estudio de la carcinogenesis química tanto “in vitro” como en modelos animales, y por otro lado, trabajos asociados con el interferón leucocitario, tanto en cuanto a su producción, a su relación con virus o cáncer, y a sus aplicaciones terapéuticas.

En el desarrollo de estas líneas se vieron involucrados los nuevos becarios e investigadores de la Sección de Biología celular, como Nuria Cortada de la Peña, Elena Matos, Elisa Bal de Kier Joffe y Lidia Puriccelli quienes, provenientes de las carreras de medicina y biología principalmente, recibían entrenamiento en el cultivo de tejidos y biología celular en el propio Instituto.

La segunda de las líneas aludidas, asociada al interferón, consistía en un primer momento en la realización exclusiva de trabajos académicos; situación que experimentó a mediados de la década del '70 un giro sumamente inusual para la investigación argentina de esos años, cuando el grupo de Roffo comenzó a realizar trabajos en colaboración junto a Alberto Díaz, quien se desempeñaba en la empresa Inmunoquemia. Los resultados de la colaboración con Díaz, por un lado, resultaron en contribuciones académicas publicadas en Jorunals como *Oncogenesis and Herpesviruses*, *Medicina*, *Archivos de Oftalmología*, *Cellular and Molecular Biology*, *Acta virológica*, entre otros; y, por otro lado, en la puesta a punto del interferón para su comercialización<sup>7</sup>.

En el caso de la carcinogenesis química, se utilizaban hidrocarburos con los cuales se exponía a las células “in vitro” o a modelos animales como el bufo adenarum, para comprobar las relaciones entre carcinogenesis y regeneración.

A comienzos de la década del '80, las investigaciones en la Sección de Biología Celular experimentarían una nueva transformación, asociada a las nuevas inquietudes cognitivas de los investigadores que se habían formado durante la década, y que comenzaron a formar sus propios grupos de investigación, incorporando discípulos y líneas de investigación propios. En primer lugar, una vez que el interferón fue producido comercialmente desapareció como línea de investigación. En segundo lugar, la formación grupos siguió dos caminos alternativos: por un lado, quienes abandonaron los estudios de laboratorio y pasaron a realizar epidemiología, iniciando una nueva sección en el área de investigación del Instituto; por otro lado, aquellos que aún dentro de la Sección de Biología Celular constituyeron como objeto de indagación

---

<sup>7</sup> Para una descripción detallada de la producción de interferón en Argentina, asociado al surgimiento de la empresa Biosidus, ver al respecto Thomas y col. 2005.

principal el estudio de la metástasis, y que aún hoy continúan desarrollándose en ese terreno. Sobre estos últimos se concentrará el próximo apartado, abordando particularmente el momento en que comienzan a incorporar elementos de biología molecular a su estudio.

### **El estudio de la metástasis y la incorporación de la biología molecular**

Como se señaló previamente, quienes continuaron en la Sección de Biología Celular constituyeron el estudio de los determinantes críticos asociados al desarrollo de la metástasis como objeto de indagación principal. El proceso metastásico constituye uno de los aspectos centrales de la enfermedad, puesto que la mayoría de las muertes por ella provocada están asociadas a su desarrollo, consistente en la independización de las células de un tumor original, y su posterior desplazamiento a otros órganos del cuerpo. Algunas de las líneas de investigación sobre invasión y metástasis desarrolladas en este laboratorio son:

- Los aspectos vinculados a la baja expresión de la proteína fibronectina en un modelo murino sumamente metastásico,
- Los trabajos vinculados al activador de plasminógeno de tipo uroquinasa, y a las metaloproteinasas de matriz (particularmente la MMP9)
- Las vías de señalización intracelular PKC
- Investigaciones asociadas a la glicoproteína de membrana Glipican 3, y su posible rol como supresor tumoral en modelos murinos con cáncer de mama.

Un aspecto sumamente significativo para el despegue de este ámbito de indagaciones lo constituyó el desarrollo de un dispositivo tecnológico en el Bioterio del Instituto. Allí, el investigador Lucas Colombo comenzó a trabajar sobre un modelo murino que producía un adenocarcinoma mamario espontáneo, el M3, pero que producía pocas metástasis, alrededor del 40 por ciento. A partir de transplantar sucesivamente nódulos metastásicos en ratones singénicos, logró un modelo que no sólo producía tumores espontáneos, sino que además tenía un índice de metastatización superior al 80 por ciento (Ver Gomez y Alonso. 1998, cap 11).

Con el desarrollo de este modelo, los trabajos incipientes sobre el estudio de la metástasis cobraron gran auge, constituyéndose como los más importantes dentro de la sección de Biología Celular, al punto que la mayoría de los subsidios solicitados (y obtenidos) a partir de

allí estuvieron asociados a la biología de la metástasis<sup>8</sup>. A continuación, se realizará una descripción detallada de una de estas líneas (aquella asociada a la fibronectina) y de otras con menor nivel de detalle, prestando particular atención a los modos en que se fueron incorporando, en forma gradual, elementos de biología molecular.

## **1. Fibronectina**

### **A. Caracterización**

Cuando se obtienen líneas tumorales como el caso de M3 y MM3, lo que primero que se realiza es su caracterización, que "implica el estudio detallado de una serie de parámetros, tanto in vitro como in vivo" sumamente estandarizados (Gomez y Alonso, 1998. Pp. 174) . De esta manera, los primeros trabajos<sup>9</sup>, publicados en los años '83 y '84, consistieron en una caracterización comparada de ambos modelos, tanto in vivo como in vitro, en los que fue presentada una particularidad que constituyó uno de los ejes de los trabajos posteriores: la expresión diferenciada de la fibronectina.

En efecto, en 1985 fue publicado en Cancer Letters un artículo que resulta particularmente significativo para lo que posteriormente constituyeron las primeras incorporaciones de elementos de biología molecular en el laboratorio. Este trabajo se basaba en la comparación de los niveles de fibronectina plasmática en ambas líneas, que indicaban que mientras las células extraídas de M3 expresaban fibronectina formando fibrillas, en el caso de MM3 la presencia de esta proteína era nula.

### **B. Primeras colaboraciones**

Esta constatación motivó el interés de Alberto Kornblihtt, director de uno de los laboratorios de biología molecular más prestigios de la Argentina. Este investigador se había desempeñado desde mediados de la década del '70 en la Fundación Campomar, bajo la dirección de Hector Torres; y posteriormente en el Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI), y realizó sus estudios doctorales en Sir William Dunn School of Pathology de la Universidad de Oxford, Inglaterra (Kreimer y Lugones, 2002. Pp. 295) y posdoctorales en Cambridge. Allí, se especializó en el estudio de la regulación de la expresión de un gen humano que codifica para la fibronectina (una glicoproteína presente en la matriz extra-celular y algunos fluidos corporales). Ya en Argentina, el grupo formado por este investigador estaba abocado, por un lado, a la comprensión de los mecanismos que

---

<sup>8</sup> En el cuadro 1 pueden observarse los subsidios obtenidos entre 1980 y 2003.

<sup>9</sup> En el cuadro 2 de los anexos pueden observarse los papers obtenidos a partir de esta línea de investigación, con la nómina de autores involucrados y el canal de comunicación utilizado.

regulaban la transcripción del gen en distintos tipos celulares y, por otro lado, el splicing alternativo, proceso por el que se producen más de un tipo de proteínas a partir de un único gen. En el momento en que surgió la colaboración con el grupo de Roffo, Kornblihtt se encontraba dirigiendo su propio grupo en el INGEBI.

Como se indicó previamente, el primer trabajo estuvo asociado al interés despertado en el grupo de Kornblihtt por las diferencias existentes en ambos modelos murinos. En el grupo de Roffo habían observado esta diferencia a partir de la utilización de técnicas inmunohistoquímicas (a partir de la observación en el microscopio de células previamente teñidas utilizando anticuerpos que reconocían la fibronectina), en un trabajo realizado en colaboración con miembros de la sección de de Inmunobiología, pero no poseían recursos que diferenciaban si la fibronectina era plasmática o celular (secretada por el tumor), y fue este el primer objeto de colaboración conjunta, que posteriormente no fue publicado.

En el desarrollo de estas primeras experiencias conjuntas, el grupo de Kornblihtt que, como señalamos previamente, tenía como uno de sus temas principales el estudio del gen que codifica la fibronectina, aportó ese conocimiento y la utilización de técnicas de biología molecular, tales como la preparación del ARN, el análisis de promotores, tareas de control que verificaran que no hubiera una delección o mutación del gen en las células de MM3 (southern blot), entre otros. Fruto de estas primeras colaboraciones conjuntas resultó un primer artículo de 1991 en el que se buscaba otorgar mayor especificidad a algunos de los resultados obtenidos por el grupo del Roffo, a partir de la utilización de estas técnicas más específicas.

En cuanto al modo en que se produjo la organización del trabajo en la colaboración, esta se caracterizó por una marcada división de tareas en la que el grupo de Roffo aportaba principalmente los cultivos primarios<sup>10</sup> de los modelos M3 y MM3 y la realización de las técnicas inmunohistoquímicas, mientras que en el laboratorio de Kornblihtt se realizaron los estudios a nivel molecular. El proceso de colaboración no incluyó estadias de miembros de ninguno de los dos grupos en el otro laboratorio para realizar procesos de aprendizaje de las técnicas utilizadas.

### **C. Nuevas colaboraciones**

En 1996 se produjo una nueva colaboración entre ambos grupos que, aunque estaba asociada también a la fibronectina, presentaba características significativamente diferentes con

---

<sup>10</sup> En ese momento no existían líneas celulares establecidas de los modelos M3 y MM3.

respecto a los trabajos previos, tanto en cuanto al problema que guiaba la investigación y las técnicas empleadas, como a los modos en que se organizó la colaboración.

En cuanto al primero de los aspectos, la problemática que guiaba la investigación, estuvo asociada a trabajos que se estaban realizando en forma independiente en cada uno de los grupos involucrados. Por un lado, en 1993 ingresó al Instituto Roffo un nuevo becario, Alejandro Urtreger, quien dedicó sus primeros trabajos de investigación al desarrollo de líneas celulares establecidas a partir de los modelos M3 y MM3, que fueron denominadas LM3 y LMM3. Por otro lado, Andres Muro, un ex-becario de Kornblihtt que había participado en la primera investigación, se encontraba trabajando en el International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology de Trieste, Italia; donde se doctoró realizando también investigaciones ligadas a la fibronectina.

En uno de los viajes de Muro a la Argentina, reinició sus colaboraciones con el grupo de Roffo, esta vez a partir de proponer la posibilidad de transfectar a las líneas celulares establecidas recientemente creadas con 2 variantes de clones de ADN de fibronectina, y observar que ocurría con la habilidad metastásica de estas.

En segundo lugar, en cuanto a las características que asumió la organización del trabajo, en tanto si bien las técnicas de biología molecular más avanzadas fueron realizadas por los biólogos moleculares (que incluyeron la utilización de clones estables del gen de fibronectina y la tranfección en Italia de las líneas celulares establecidas), uno de los investigadores de Roffo realizó una estadía en el laboratorio de Kornblihtt, donde realizó un aprendizaje de algunas técnicas de biología molecular, que aplicó posteriormente en su lugar de trabajo, y que implicó el inicio de una gradual incorporación de este tipo de técnicas en el Instituto.

#### **D. Análisis global de los trabajos conjuntos sobre fibronectina**

De esta manera, las diferentes colaboraciones emprendidas por estos grupos tenían como objeto en común el análisis de la fibronectina en su relación con la capacidad metastásica de los modelos tumorales estudiados. Este tema en común no se expresaba de igual manera en cuanto a qué buscaban responder cada uno: mientras que el grupo de Roffo estaba más interesado en el comportamiento celular, y la biología molecular le otorgaba herramientas para un análisis de las bases moleculares de ese comportamiento; el otro grupo, hecho que se manifiesta particularmente en el último de los trabajos, centró su interés en indagar por las características moleculares del mecanismo involucrado en la baja expresión de fibronectina en las células metastásicas.

Al respecto, las entrevistas realizadas a los directores de ambos grupos muestran diferencias significativas que apuntan en la dirección señalada:

Así, por el lado de los biólogos moleculares se remarca que el objetivo era indagar por las bases moleculares de por qué el gen de la fibronectina está encendido en las células M3 y está apagado en las células MM3, entonces queríamos ver interacciones de factores (Entrevista a Alberto Kornblihtt)

mientras que por el lado de los biólogos celulares se argumenta que la colaboración: sigue teniendo que ver con un enfoque celular, porque me responde a preguntas que tienen que ver con la conducta celular (...) no es un estudio árido donde estoy estudiando la secuencia del promotor con un fin puramente molecular de la secuencia del promotor, yo lo que quiero conocer es si la bajada de la fibronectina que veo a nivel de inmunohistoquímica y que aparentemente se está asociando al comportamiento más metastásico baja porque se sintetiza menos o baja porque se degrada más o baja porque no forma matriz, porque yo acá lo único que sabía era que formaba matriz, no había hecho nunca un western blot, un mensajero (...) yo creo que seguimos respondiendo preguntas conceptuales biológicas (Entrevista a Bal de Kier Joffe)

Si bien no existe una contradicción entre las dos declaraciones, sí se observa un modo diferencial de colocar el énfasis en cuanto a las motivaciones conjuntas que se vincula a las particulares tradiciones, en el sentido en que se presentó este concepto en la sección introductoria, en que se inscriben ambos entrevistados; que implican su fuerte identificación con prestigios referentes de la biología molecular y celular locales.

## **2. Otras líneas y algunos elementos generales sobre la incorporación de lo “molecular” en el grupo estudiado.**

Otras líneas importantes de investigación, a las que no se describirá con el detalle presentado en el caso anterior, son aquellas iniciadas a mediados de los '80 sobre el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA), que son “enzimas proteolíticas de tipo serina que convierten específicamente al plasminógeno en una enzima activa, la plasmina, capaz de disolver la malla de fibrina de los coágulos [y que] se relaciona con varios fenómenos de degradación y remodelación que ocurren normalmente sobre las matrices celulares (...) así como en procesos de invasión tumoral y metástasis” (Gomez y Alonso. Pp. 73 y ss.) y las metaloproteinasas de matriz (particularmente la MMP9), también involucradas en los procesos de degradación durante la invasión y metástasis; y nuevas líneas iniciadas a mediados de los '90 sobre las vías de señalización celular PKC y glicoproteína 3, una glicoproteína

de membrana sobre la que se evaluó el posible rol que su ausencia podía tener en la proliferación celular descontrolada.

En términos generales, se observa en la progresión en el tiempo de estas líneas que la incorporación de técnicas de biología molecular es cada vez mayor. Los modos en que se dan estos procesos incluyen tanto casos como en el anterior, en el que se establecen colaboraciones con grupos locales, como otras modalidades.

Entre ellas, una muy significativa viene dada por la colaboración con grupos que actúan en centros científicos internacionales, las cuales se establecen ya sea a través de investigadores argentinos ajenos al laboratorio que actúan allí, a través de antiguos becarios que se encuentran actualmente en alguno de estos centros, o a partir de entablar relaciones en el marco de congresos internacionales. A modo de ejemplo puede mencionarse la línea sobre glicoproteína 3, una glicoproteína de membrana que constituye una línea de investigación sumamente novedosa a nivel internacional. Su introducción al grupo de Roffo se produjo a partir de las relaciones entre la directora del grupo y Jorge Filmus, un investigador argentino radicado en Canadá. A partir de esta relación, algunos becarios realizaron estancias en su laboratorio y, en una de estas, células transfectadas con glicoproteína 3 fueron trasladadas al país. A partir de allí, una de las becarias realizó su tesis de doctorado en cuestiones que no estaban directamente ligadas a los trabajos que se realizaban en Canadá. Mientras que allí se concentraban en el estudio de las vías celulares en modelos de hepatocarcinoma, aquí el trabajo se realizó en un modelo de cáncer de mamá y estaba constituido por el estudio de fenómenos como la regulación del ciclo y la apoptosis (y su comportamiento in vivo), en la regulación de adhesión. Esta línea de investigación suponía la utilización de técnicas de biología molecular y, en este caso, la becaria que llevó a cabo la mayor parte de las tareas era una bióloga con experiencia previa en biología molecular, fenómeno sobre el que se hablará más adelante.

En estas diferentes líneas, al igual que en el caso de la fibronectina, las colaboraciones no implican como se indicó, una compatibilidad en cuanto a la construcción de los objetos de investigación. Para el grupo del Instituto Roffo, las colaboraciones constituyeron beneficios que nos se agotan en los resultados académicos visibles (publicaciones, avances en las líneas), sino que se extienden a la adquisición de nuevas destrezas para el análisis de los procesos moleculares involucrados en procesos de crecimiento, invasión y metástasis.

Otro de las modalidades sobre las que se produce la introducción de elementos de biología molecular está asociada, como se anticipó en el caso de glicoproteína 3, a una modificación en el reclutamiento de nuevos integrantes. En efecto, en los últimos años se produjo el ingreso de

becarios provenientes de carreras de biología, cuya formación de grado incluye actualmente la incorporación de destrezas en las nuevas tecnologías. Este tipo de reclutamiento contrasta con aquel que primaba durante la década del '80, en la que la formación de origen venía dada principalmente por la medicina. Uno de los entrevistados, aquel que realizó la estadía en el laboratorio de Kornblihtt, señala al respecto:

yo creo que estoy en una generación más intermedia, más bisagra (...) por edad, y por tiempo que hace que estoy..., en una generación intermedia que es bastante escasa acá, entonces, estoy en el medio desde que empezó a tener un auge muy importante lo molecular y que se venía con otro perfil (entrevista a Urtreger)

Para concluir esta sección, es necesario recordar que los cambios aludidos no ocurren en el marco de tensiones exclusivamente acotadas a la propia historia del grupo, a sus antecedentes socio-institucionales y cognitivos. Antes bien, y como se mencionó previamente, estos procesos se insertan en una creciente y profunda tendencia hacia el desplazamiento de la investigación oncológica a nivel molecular. Como lo narra Fujimura (1995), a partir de la estabilización de los proto-oncogenes como mecanismos explicativo de la génesis del cáncer numerosos laboratorios de oncología molecular se establecieron en todo el mundo. En este sentido, es sugestivo incorporar al análisis la dimensión internacional, a la que se tomará a partir de considerar las posibilidades de acceso a canales de comunicación científica, aspecto crucial en la reproducción de estos grupos. Al respecto, aún cuando no se cuenta con datos que marquen la evolución de las publicaciones en su relación con la utilización de enfoques o técnicas de biología molecular, es posible mencionar la percepción que los investigadores del grupo en cuestión tienen al respecto, en tanto las mismas pueden operar como resortes para las acciones emprendidas. Frente a la pregunta sobre esta relación entre acceso a publicaciones y “molecularización” de la investigación, la respuesta fue:

Vos decís que utilizaste un inhibidor farmacológico para bloquear determinada molécula, o usas un anticuerpo neutralizante, y te dicen: -bueno, si, pero usted no lo sabe con certeza porque de esta manera inhibe la actividad pero no la producción de la proteína, entonces, haga SIRNA (Small Interference RNA), y vamos a tener que hacer SIRNA, porque si no te rebotan el trabajo. Son, los reviewers a veces no se ubican, y piden cosas de más, por ejemplo, para mí una cosa que piden de más, que es absurdo, es varios métodos para confirmar que un hallazgo es apoptosis, ¿no tiene la menor importancia desde el punto de vista biológico!, si yo estoy viendo que lo que produce es resistencia a la muerte o sensibilidad a la muerte, y demuestro que la muerte que se produce es apoptótica porque veo la condensación nuclear ya está, porque yo no estoy describiendo la

vía apoptótica que se activa o no se activa, (...) no me estoy centrando en eso  
(Entrevista a Bal de Kier Joffe)

## **Comentario finales**

En los últimos años, y en el marco del creciente peso de la biología molecular en las ciencias de la vida en general, y en la investigación oncológica en particular, el laboratorio estudiado comenzó a incorporar el uso de técnicas provenientes de dicha disciplina.

En el trabajo se observó que estos procesos se producen en tensión con los fuertes marcos identitarios de sus miembros, que incluyen seis décadas de investigaciones en la biología celular del cáncer, fundado originalmente por una investigadora sumamente prestigiosa en el medio científico local, reconocida por sus trabajos en biología celular y la introducción al país de la técnica del cultivo de tejidos. En este sentido, a la hora de definirse como grupo, algunos de sus miembros, que representan a tres generaciones diferentes, sostienen afirmaciones como las siguientes:

Creo que nosotros acá durante muchos años estuvimos bastante alejados de los molecular, nos costaba hacer cosas moleculares. Nosotros hicimos mucho en biología celular, es nuestro fuerte, ha sido y es nuestro fuerte, y de hecho, hemos desarrollado muchos modelos experimentales, de gran utilidad, con los que después empezamos a colaborar con los moleculares. Entrevista a Bal de Kier Joffe. En el Instituto desde 1974.

Seguimos pensando siempre en la función y el comportamiento, no nos interesa ingresar en aspectos muy básicos de los mecanismos de la transcripción... ..eso puede ser algo muy interesante y muy útil, pero..., la pregunta nuestra nunca es esa (Entrevista a Bal de Kier Joffe.)

Nosotros tenemos más manejos de lo que es animales, más manejo de lo que es la biología celular, hay experimentos que no son tan moleculares (como la purificación de ADN, como ver qué pasa con esas banditas así [señalando los resultados de un western blot]), sino que es ver si la célula se mueve, si la célula se pega, ver si las células por no tener un gen, o expresar o no expresar un gen, eh, se pegan más, crecen más rápido, crecen más lento, se mueven más, invaden más, si dan o no tumores cuando las metes en animales (...), todo eso son técnicas que se hacen habitualmente y de rutina y de hace mucho tiempo (...) [por referencia a los grupos moleculares] Ellos por ahí van de la proteína hacia abajo, hacia el gen, mucho más reduccionista que nosotros por ahí del gen vamos hacia la proteína y hacia algo más holístico digamos” (Entrevista a Urtreger. En el Instituto desde 1992)

te puedo decir que hay Institutos que son meramente moleculares, en donde lo único que hacen son técnicas más de ingeniería molecular, eh, que se yo, que no manejo, que no conozco, donde van simplemente a la técnica en sí. Eh, si yo tengo que poner un título al Instituto diría que es más

bien de Biología Celular, aunque utilizamos técnicas de biología molecular, pero no nos quedamos en la técnica y en la transfección misma, sino que eso es como la herramienta para después poder estudiar el comportamiento de la célula

este lugar, es como un lugar de referencia para todo lo que es biología celular, y aprendí todas las técnicas a medida que las iba necesitando (Entrevista a Peters. En el Instituto desde 2000)

De esta manera, los procesos tendientes a la “molecularización” del laboratorio se producen en el marco de esta fuerte marca identitaria, que condiciona los particulares modos en que se lleva a cabo la incorporación de la biología molecular. Si, por un lado, las técnicas de biología molecular penetran cada vez con mayor fuerza en el laboratorio, y se vuelven de rutina la amplificación de plásmidos, la transformación de bacterias, las transfecciones transitorias o estables, el western blot, la utilización de genes reporteros, o la inminente incorporación de la PCR, entre otros; por otro, estas técnicas se incorporan para la resolución de problemas tales como el comportamiento y funcionamiento celular, la invasividad y habilidad metastásica, que remiten a la disciplina que marca históricamente la producción de conocimiento del grupo.

En este sentido es bueno retomar, para concluir el trabajo, el epígrafe del escritor y crítico literario argentino Juan José Saer. La frase aludida se encuentra enmarcada en una discusión del autor sobre la oposición entre tradición y tradicionalismo. Sobre la primera de estas nociones, que es la que aquí interesa, Saer argumenta que la “podríamos definir como la referencia lógica y ontológica del cambio. Sartre declaró alguna vez: <<Cambio como todo el mundo, dentro de una permanencia>>. La tradición sería esa constante que permite a nuestros anhelos y a nuestras fantasías transformarse en símbolos, es decir en cultura (...) es abierta, cambiante, inacabada y siempre a la espera de lo nuevo que, de la manera en que será capaz de transformarla, extraerá su pertinencia” (Saer, 1999. Pp. 111). El caso analizado, así, es el de la incorporación de unos nuevos materiales, en este caso técnicas y conceptos de biología molecular, en el marco de modos particulares de hacer (de construir problemas, de encarar investigaciones) profundamente arraigados, modos que, en la incorporación de lo nuevo, no dejan de hacerlo a partir de este tamiz singular, propio.

## 10. Bibliografía citada

Bud, R.F (1978). Strategy in American Cancer Research after World War II: A Case Study. *Social Studies of Science*, Vol. 8, No. 4, 425-459.

Chubin, Daryl y Studer Kenneth.(1978) *The Politics of Cancer*. *Theory and Society*, Vol. 6, No. 1 , 55-74. Springer.

Elias, Norbert (1999). *Sociología fundamental*. Editorial Gedisa. España.

Fujimura, Joan.(1996) *Crafting Science. A Socio-History of the Quest for the Genetics of Cancer*. Harvard University Press. England.

Gomez, Daniel y Alonso Daniel.(1998) *Introducción a la oncología molecular*. Editorial de la Universidad de Quilmes. Argentina.

Kreimer, Pablo (1997). *L'universel et le context dans la recherche scientifique*. Septentrion. Presses Universitaires. Thèse a la carte. Paris, Francia.

Kreimer, Pablo y Rossini, Patricia. (2005) “La constitución de nuevos objetos de conocimiento como proceso socio-cognivo: los organismos vegetales genéticamente modificados (OVGMS) en la investigación agrícola”, en *Ciencias agrícolas y cultura científica en América Latina*. Antonio Arellano Hernandez, Pablo Kreimer, Jorge Ocampo Ledesma, Heve Vessuri (Compiladores) . Prometeo libros. Argentina.

Landecker, Hanna. - *New times for biology: nerve cultures and the advent of cellular life in vitro*. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. Vol. 33. Pp. 667-694. Elsevier Science Ltd. 2002.

- Building “A new type of body in which to grow a cell”: *Tissue Culture at the Rockefeller Institute, 1910-1914*”.

Rossini, Patricia. *Tansgénicos e investigación agrícola. Un estudio de caso sobre la emergencia de nuevos objetos de investigación en una institución pública de investigación agropecuaria de la Argentina*. Tesis de maestría. 2005.

Muro, Andres; Puricelli, Lydia, Kornbliht, Alberto; Bal de Kier Joffe, Elisa. (1991) *Inverse Correlation between Fibronectin mRNA Leveles and the Metastatic Potential of Two Murine Mammary Adenocarcinomas*. *Invasion and Metastasis*. 11: 281-287.

Saer, Juan José (1999). “Tradición y cambio en el Río de la Plata”, en *La narración-objeto*. Seix Barral. Argentina

Shinn, Terry (1999) - Prólogo, en Pablo Kreimer. *De probetas, ratones y computadoras*. Universidad Nacional de Quilmes. Bernal, Argentina.

(1983) - Hierarchies des chercheurs et formes de recherche. Actes de la recherche en sciences sociales. 1983. Editions de Minuit.

Thomas, Hernan, Aguiar, Diego y Fressoli, Mariano (2006). Del laboratorio de investigación al laboratorio de producción. La creación de una empresa biotecnológica recombinante en un país periférico. Mimeo.

Vaccareza, Leonardo y Zabala, Juan Pablo.(2002) La construcción de la utilidad social de los conocimientos científicos. Editorial Universidad Nacional de Quilmes. Bernal, Argentina.

Urtreger, Alejandro; Porro, Fabiola; Puricelli, Lydia, Werbajh, Santiago; Baralle, Francisco, Bal de Kier Joffe, Elisa; Kornblihtt, Alberto; Muro, Andres.(1998) Expression of RGD Minus Fibronectin that does not form Extracellular Matrix Fibrils is Sufficient to Decrease Tumor Metastasis. International Journal of Cancer. 78, 233-241.

Vessuri, Hebe (1984). ¿Qué investigar en América Latina? Acta Científica Venezolana. Vol. 35. .

Intercambios internacionales y estilos nacionales periféricos; aspectos de la mundialización de la ciencia. Mundialización de la ciencia y cultura nacional. A. Lafuente, A. Elena y M. L. Ortega (editores). Actas del Congreso Internacional “Ciencia, descubrimiento y mundo colonial”.

#### Fuentes

Entrevistas a investigadores del Instituto Roffo:

- Eugenia Sacerdote de Lustig, Elisa Bal de Kier Joffe, Lydia Puricelli, Lucas Colombo, Alejandro Urtreger, Gisel Peters, Ana María Eijan.

Entrevista a Alberto Kornblihtt.

Boletín del Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y Tratamiento del Cáncer. 1922-1946. 24 Vol.

Anales del Instituto Oncológico “Ángel H. Roffo”. 1948-1960.

#### Anexos

Cuadro 1. Subsidios recibidos a partir de 1980.

<b>Subsidios según líneas de investigación</b>		
<b>Subsidio</b>	<b>Institución otorgante</b>	<b>Año</b>
"Contaminación Ambiental"	CONICET	1974
"Contaminación Ambiental"	CONICET	1975
"Cancerogénesis Ambiental"	LALCEC	1976
"Cancerogénesis Ambiental"	LALCEC	1977

"Acción de Cancerígenos Químicos sobre Células Humanas"	Secretaría de Ciencia y Técnica	1977
Tests de Carcinogénesis Química in vitro"	LALCEC	1978
<b>Subsidio</b>	<b>Institución otorgante</b>	<b>Año</b>
"Interferón y Cáncer"	Secretaría de Ciencia y Técnica	1977
Detección de Antígenos Herpéticos en Extendidos Colpocitológicos de Pacientes de Herpes Genital Agudo y de Portadores de Cáncer de Cervix. Tratamiento Tópico con Interferón	CONICET	1980
Producción de Interferón Humano. Acción Terapéutica, Identificación de Factores Antivirales, Antimitóticos y Morfogenéticos.	Secretaría de Ciencia y Técnica (Res. 445/80, N° 9087/80-19)	1981
<b>Subsidio</b>	<b>Institución otorgante</b>	<b>Año</b>
"Biología de la Célula Metastásica"		1981
Biología de las Metástasis	Secretaría de Ciencia y Técnica (Res. 1629/80)	1981
"Biología de la Metástasis"	Subsecretaría de Ciencia y Tecnología (Leg. N° 1024 b/82-2)	1982
"Biología de la Metástasis"	CONICET (Leg. N° 9427 c/83)	1983
Biología de la Metástasis	Subsecretaría de Ciencia y Tecnología (Leg. N° 10676/83-3)	1983
Biología de la Metástasis	CONICET (Leg. N° 9427 a/84)	1984
Biología de la Metástasis	Complemento del Subsidio otorgado por el CONICET (Leg. N° 9427 d/84)	1985
Biología de la Metástasis	Secretaría de Ciencia y Técnica	1985
Biología de la Célula Metastásica. Estudios in Vitro	CONICET (PID: Leg. N° 3913402/85)	1985/88
Biología de la Metástasis	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA	1986
Biología de la Metástasis. Estudios sobre el Proceso de Invasión	CONICET (PID: Leg. N° 3016700/88. Resol. 2726/88, 2732/88, 2731/88, 0972/89-130, 0974/89-130, 1519/90, 2087/90)	1989/91
Regulación del Crecimiento Tumoral y Metastásico	CONICET (PID: Leg. N° 3330/92)	1993-1996
Estudio in vitro e in vivo de sustancias con posible acción antitumoral	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (ME 007)	1991-93
Características de la célula tumoral y de los órganos "blanco" capaces de regular el crecimiento metastásico	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (ME 008)	1991-93

Effect of Antiinvasive Drugs on Tumor and Metastatic Growth of Murine Mammary Adenocarcinomas	Academia de Ciencias del Tercer Mundo (TWAS) (Code Number: 93-473 RG/BIO/LA)	1994
Determinantes Críticos de la Diseminación Tumoral. Significado Biológico y Relevancia Clínica	CONICET (PIP 4199) (financiado en 1997/8 por la FONCYT mediante Préstamo BID 802/OC-AR (PMT-PICT 0015))	1997-99
Oligonucleótidos Antisentido Marcados con Tecnecio 99 Metasestable para la Detección de Tumores in Vivo	Fundación Alberto J. Roemmers	1998
Determinantes Críticos de la Progresión Tumoral en Modelos Experimentales	Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y FONCYT Préstamo BID 802/OC-AR (PMT-PICT 00712)	1998-00
Determinantes Críticos de la Diseminación Tumoral. Significado Biológico y Relevancia Clínica	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (UBACYT TM004)	1998-00
Estudios de determinantes críticos de la progresión tumoral en modelos experimentales	Beca de Investigación "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia" del Ministerio de Salud de la Nación.	2000/01
Regulación del Crecimiento Tumoral y Metastásico	CONICET (PID: Leg. N° 3330/92)	1993-96
Modulación de moléculas reguladoras del crecimiento y la progresión tumoral	Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y FONCYT (PICT99 05-6114, Resolución 135/00, Préstamo BID 1201/OC-AR0)	2001/02
Modulación de moléculas reguladoras del crecimiento y la progresión tumoral	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (UBACYT M039, Resolución 5009/00)	2001/02
Mecanismos de supervivencia celular como determinantes de la transformación maligna y la progresión tumoral	Beca de Investigación "Ramón Carrillo-Arturo Oñativia" del Ministerio de Salud de la Nación	2001/02
Estudiar el papel biológico de receptores de ésteres de forbol, como la familia PKC y la quimerina-b2, como reguladoras de los procesos de proliferación, diferenciación y supervivencia	Fundación Antorchas para colaborar con el laboratorio del Dr. Marcelo Kazanietz en la Universidad de Pennsylvania. Proyecto N°4248-20	2004
Moléculas Reguladoras de la Iniciación y la progresión maligna. Vías de señalización involucradas	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (UBACYT M068, Resolución /04)	2004/06

Determinantes moleculares en los carcinomas ductales pancreático y pulmonar. Potencial aplicación como marcadores tumorales	Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y FONCYT (PICT-2002) PICT 11217-Préstamo BID 1201/OC-AR0)	2003/06
Factores de la célula tumoral y del huésped que regulan la progresión maligna. Mecanismos involucrados	Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y FONCYT (PICT-2003) PICT 14088-Préstamo BID 1201/OC-AR0)	2004/07
Mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la proliferación celular y en el comportamiento maligno de insulinoomas humanos	Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (Comité Binacional, Nota del 21/12/04)	2005/06
<b>Subsidio</b>	<b>Institución otorgante</b>	<b>Año</b>
Marcadores Biológicos Tumorales	CONICET (Leg. N° 94276/82)	1982
Marcadores de Crecimiento Tumoral. TGF, Ceruloplasmina y Cobre	CONICET (PID: Leg. N° 3913404/85)	1985/88
Marcadores Biológicos no Convencionales del Crecimiento Tumoral y Metastásico: Interacción Huésped-Tumor	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA	1987
Marcadores de Diagnóstico y Pronóstico en Pacientes Oncológicos	Secretaría de Ciencia y Técnica de la UBA (ME 073)	1995/97
Marcadores de diagnóstico y pronóstico en pacientes oncológicos	Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica y FONCYT Préstamo BID 802/OC-AR (PMT-PICT 4926)	1999-02

Cuadro 2. Artículos publicados a partir de la línea de investigación sobre expresión diferenciada de fibronectina en modelos M3 y MM3, y re-expresión de fibronectina en líneas celulares LM3 y LMM3.

Artículo	Autor/es	Canal de publicación	Año
"Characterization of Two Murine Mammary Adenocarcinoma Tumors with Different Metastatic Ability".	<b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> , Lydia Puricelli, María del Carmen C. Vidal y Eugenia S. de Lustig.	J. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CANCER RESEARCH, 2:151-169.	1983
"In Vivo and in Vitro Characterization of Subpopulations of Different Cell Density from A Murine Mammary Adenocarcinoma".	Lydia Puricelli, María del Carmen C. Vidal, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> , and Lucas L. Colombo.	J. EXPERIMENTAL AND CLINICAL CANCER RESEARCH, 3/2:175-181.	1984

"Invasiveness in Vitro of Two Mammary Adenocarcinoma Tumors with Different Metastatic Ability"	Lydia Puricelli, Lucas L. Colombo, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> , and Eugenia S. de Lustig.	INVASION AND METASTASIS, 4/4:238-246	1984
"Ultrastructural Study of Membrane Anionic Sites of Two Related Murine Mammary Adenocarcinomas with Different Metastasizing Ability"	<b>Elisa Bal de Kier Joffé</b>	COMUNICACIONES BIOLOGICAS (Bs. As.), 2/3 371-379.	1984
"Levels of Plasmatic Fibronectin in Mice Bearing Adenocarcinomas of Different Metastasizing Ability"	Lydia Puricelli, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> , Ana María Eijan, Daniel Entín, Eugenia S. de Lustig.	CANCER LETTERS, 29/2: 189-195.	1985
"Levels of Plasmatic Fibronectin in Mice Bearing Adenocarcinomas of Different Metastasizing Ability"	Lydia Puricelli, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> , Ana María Eijan, Daniel Entín, Eugenia S. de Lustig.	CANCER LETTERS, 29/2: 189-195.	1985
"Inverse Correlation between FN mRNA Levels and the Metastatic Potential of Two Murine Mammary Adenocarcinomas"	Andrés Muro, Lydia I. Puricelli, Alberto R. Kornblihtt and <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> .	INVASION AND METASTASIS, 11/5: 281-287	1991
"Modulation of Fibronectin Expression and Proteolytic Activity Associated to the Invasive and Metastatic Phenotype in Two New Murine Mammary Tumor Cell Lines".	Alejandro J. Urtreger, Virginia Ladeda, Lydia Puricelli, Alicia Rivelli, María del Carmen Vidal, Eugenia Sacerdote de Lustig, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> .	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, 11: 489-496.	1997
"Expression of RGD minus Fibronectin that does not Form Extracellular Matrix Fibrils is Sufficient to Decrease Tumor Metastasis"	Urtreger A, Porro F, Puricelli L, Werbajh S, Baralle FE, <b>Bal de Kier Joffe E</b> , Kornblihtt A, Muro A.	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, 78/2: 233-241.	1998
"Downregulation of Fibronectin Transcription in Highly Metastatic Adenocarcinoma Cells".	Santiago E. Werbajh, Alejandro J. Urtreger, Lydia Puricelli, Eugenia s. de Lustig, <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> and Alberto R. Kornblihtt.	FEBS LETTERS, 440/3: 277-281	1998
"Involvement of Fibronectin in the Regulation of Urokinase Production and Binding in Murine Mammary Tumor Cells".	Alejandro J. Urtreger, Julio Aguirre Ghiso, Santiago E. Werbajh, Lydia I. Puricelli, Andrés Muro and <b>Elisa Bal de Kier Joffé</b> .	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, 82:748-753.	1999