

**CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y
TECNOLÓGICO**
Informe Científico¹

PERIODO ²: 2010-2011

Legajo N°:

1. DATOS PERSONALES

APELLIDO: Rabassa

NOMBRES: Martín Enrique

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel:

Dirección electrónica (donde desea recibir información): mrabassa@med.unlp.edu.ar

2. TEMA DE INVESTIGACION

Estudio de los exosomas derivados de tumor y su relación con la biología tumoral.

3. DATOS RELATIVOS A INGRESO Y PROMOCIONES EN LA CARRERA

INGRESO: Categoría: Asistente Fecha: 1/9/2009

ACTUAL: Categoría: Asistente desde fecha:

4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA

Universidad y/o Centro: UNLP

Facultad: Ciencias Médicas

Departamento: CINIBA

Cátedra:

Otros:

Dirección: Calle: 60 y 120 N°: s/n

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel: 02214236711

Cargo que ocupa: Docente investigador

5. DIRECTOR DE TRABAJOS. (En el caso que corresponda)

Apellido y Nombres: Dra. María Virginia Croce

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: La PLata CP: 1900 Tel:

Dirección electrónica: crocevir@hotmail.com

¹ Art. 11; Inc. "e" ; Ley 9688 (Carrera del Investigador Científico y Tecnológico).

² El informe deberá referenciar a años calendarios completos. Ej.: en el año 2008 deberá informar sobre la actividad del período 1°-01-2006 al 31-12-2007, para las presentaciones bianuales.

Firma del Director (si corresponde)

Firma del Investigador

6. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.

Debe exponerse, en no más de una página, la orientación impuesta a los trabajos, técnicas y métodos empleados, principales resultados obtenidos y dificultades encontradas en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.

Durante este período se analizó la presencia de nanovesículas derivadas de tumores presentes en el plasma de pacientes portadores de cáncer. Se estudió la presencia de exosomas, una variedad de nanovesícula de 40 a 100 nm de diámetro procedente del sistema endosomal, las cuales se acumulan en la circulación periférica de pacientes con cáncer.

Los exosomas fueron aislados mediante centrifugaciones diferenciales, filtración y centrifugación en gradientes de densidad y analizados mediante microscopía electrónica y estudio de antígenos específicos a través de Western blot. De un total de 41 pacientes con cáncer de mama estudiadas 27/41 (67%) presentaron valores elevados de proteínas en las fracciones correspondientes y 17 de estas 27 (63%) fracciones mostraron marcadores de exosomas y vesículas compatibles en las imágenes de microscopía electrónica.

Se analizó la presencia en los exosomas de la mucina humana MUC1, ya que la misma había sido detectada por Staubach S y colegas (2009) en exosomas derivados de la línea de células tumorales de mama MCF7. Mediante el empleo del anticuerpo HMFG1 sólo fue posible determinar la presencia de MUC1 en una sola de las muestras.

Por otra parte, se analizó la presencia de la enzima Indolamino 2,3-dioxigenasa (IDO) la cual participa en la degradación del triptofano a quinurenina. La expresión de la enzima y sus derivados han sido relacionados con fenómenos de tolerancia inmunológica al interferir con la actividad antitumoral de los linfocitos activados y al favorecer la actividad de linfocitos reguladores.

La presencia de IDO en fracciones de exosomas fue confirmada en 4/12 pacientes con cáncer de mama y su expresión en estas vesículas podría constituir un mecanismo de inmunoevasión tumoral a distancia.

Durante este período se inició la investigación de la expresión de la proteína RHBDD2 en pacientes con tumores de cabeza y cuello (Exp 800-8421/11 UNLP) en colaboración con el Dr Martín Abba. Las proteínas romboide son una familia altamente conservada de proteínas que poseen múltiples funciones, entre las cuales se destaca un rol regulador de la vía de señalización del EGFR (factor de crecimiento epidermoide). La expresión de RHBDD2 ha sido asociada con el pronóstico de pacientes con cáncer de mama. El presente trabajo se encuentra orientado a estudiar la expresión de la proteína RHBDD2 en pacientes con tumores de cabeza y cuello y su relación con los parámetros anatomoclínicos de los pacientes.

Además, en colaboración con la Dra. María González Baró del INIBIOLP, se analizó mediante inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, la expresión de la enzima GPAT2. En cortes de testículo de rata de distintas edades y en microarreglos de tejidos tumorales mamarios se estudió la expresión de la enzima con el fin de determinar su relación con la síntesis de glicerolípidos durante la espermatogénesis de la rata y el proceso neoplásico.

Otras investigaciones iniciadas en el período anterior se encuentran en desarrollo. En colaboración con el Doctor Miguel Pasquale del INIFTA se estableció un modelo de estudio de isquemia in vitro (coverslip hypoxia) orientado a estudiar el efecto de la misma sobre la expresión de MUC1 y la producción de exosomas en líneas celulares.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.

7.1 PUBLICACIONES. *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en las que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC*

(Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada porque no será tomada en consideración. A cada publicación, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden que figuran en ella, lugar donde fue publicada, volumen, página y año. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparece en la publicación. La copia en papel de cada publicación se presentará por separado. Para cada publicación, el investigador deberá, además, aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del trabajo y, para aquellas en las que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.

7.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN. Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Investigador de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que figurarán en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la constancia de aceptación. En cada trabajo, el investigador deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.

7.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION. Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que han sido enviados. Adjuntar copia de los manuscritos.

Magali Pellon-Maison, Elizabeth R. Cattaneo¹, Martin E. Rabassa , Ezequiel Lacunza , Rosalind A. Coleman, and Maria R. Gonzalez-Baro. GLYCEROL-3-PHOSPHATE ACYLTRANSFERASE-2 IS LOCATED IN PRIMARY SPERMATOCYTES AND PREFERENTIALLY ESTERIFIES ARACHIDONIC ACID.

De novo glycerolipid synthesis begins with the acylation of glycerol-3 phosphate catalyzed by glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT). In mammals, at least four GPAT isoforms have been described, differing in their cell and tissue location and activity. In this work we show that in mouse testis, mitochondrial GPAT2 is expressed only in the primary spermatocytes. GPAT2 overexpression in CHOK1 cells increased GPAT and AGPAT activity 2-fold with arachidonoyl-CoA as a substrate, indicating specificity for this fatty acid. Incubation of GPAT2-transfected CHOK1 cells with [1-¹⁴C]arachidonate for 3 h, increased incorporation of [¹⁴C]arachidonate into TAG by 40%. Consistently, arachidonic acid was present in the TAG fraction of cells that overexpressed GPAT2, but not in control cells, corroborating GPAT2's role in synthesizing TAG that is rich in arachidonic acid. During rat sexual maturation, both the testicular TAG content and the arachidonic acid content in the TAG fraction peaked at 30d, and matched GPAT2 mRNA and protein expression pattern. Testis mitochondrial GPAT activity also peaked at 30d only with arachidonoyl-CoA, whereas mitochondrial AGPAT activity increased 50% between juvenile and adult rats. These results indicate that GPAT2 expression is restricted to a specific stage of spermatogenesis, and that its activity is linked to arachidonoyl-CoA esterification of TAG.

Enviado a PloS One

7.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION.

Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.

Detection of tumor derived exosomes in serum from breast cancer patients

Rabassa M.E. Croce M.V.

Tumor cells release several types of vesicles that can be found in the peripheral circulation, such as microvesicles, apoptotic bodies and exosomes, which may be used as biomarkers.

Exosomes are generated after inward budding from the limiting membrane into the lumen of endosomes and then released into the extracellular space. In order to analyze their presence in breast cancer patients, we studied plasma samples belonging to 41 invasive carcinoma patients, to 6 fibroadenoma patients, and to 6 healthy women (negative control); and, 2 samples of ovary adenocarcinoma ascitic fluid (positive control).

Exosomes were isolated by step centrifugation, filtration, ultracentrifugation and sucrose gradient ultracentrifugation. The vesicles were analyzed by electron microscopy (EM) and western blot (WB) employing anti-CD63, CD9, HSP70, MUC1, IgG and Calnexin monoclonal antibodies. Presence of immune complexes (IC) was assessed by protein A-Sepharose CL-4b affinity chromatography, and positive exosomes' fractions were further studied by EpCam+ magnetic cell separation (MACS).

Average protein content in cancer patient's exosomes' fractions after final centrifugation was 1.98 µg/mL. Significant high protein levels were found in 27/41 (67%) patients.

By means of EM and WB (CD63/CD9), exosomes were detected in 17/41 (42%) patients with the expected vesicle size, shape and buoyant density. Human IgG was found in 10/17 exosomes' positive fractions but IC containing exosomes could not be detected by protein A Sepharose CL-4b affinity chromatography. A significant difference between negative controls and fibroadenoma exosomes' fractions, and breast cancer samples was found ($p= 0.01$ and $p=0.03$). But, among breast cancer samples, no differences were detected regarding clinical stage or estrogen receptor status. Only exosomes belonging to one breast cancer patient showed MUC1 expression. MACS isolation of EpCam+ exosomes confirmed the epithelial origin of exosomes.

We have determined that breast cancer patients showed higher amounts of circulating exosomes than controls samples and that these exosomes might not be carriers of MUC1 nor are components of circulating ICs.

7.5 COMUNICACIONES. *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

1. Pellon Maison M; Cattáneo E; García Fabiani MB; Montanaro M; Rabassa ME; Abba M; Gonzalez Baró MR. La enzima glicerol-3-fosfato aciltransferasa-2 (GPAT2) se comporta como un antígeno "cáncer-testículo" corroborándose su expresión en carcinomas infiltrantes de mama con un alto grado histológico. LVI Reunión científica de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. 18-21 de noviembre de 2011, Mar del Plata, Argentina.
2. Isla Larrain, MT; Rabassa, ME; Blas, Y; Barbera, A; Cretón, A; Terrier, F; Segal-Eiras, A; Croce; MV. Detección en tumores de mama de la enzima indolamino-2,3-dioxigenasa involucrada en mecanismos de tolerancia inmunológica. Jornadas de Medicina, UNLP, 2011. Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. La Plata, 6 y 7 de octubre de 2011.
3. Rabassa ME, Pasquale MA, González PH, Croce MV. Análisis de la expresión de la mucina MUC1 en un modelo de hipoxia tumoral in vitro. Jornadas de la Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. La Plata, 6 y 7 de octubre de 2011.

4. Croce MV, Rabassa ME, Isla Larrain MT, Cermignani L, Cobos VA, Cobos CM, Ricci J, Demichelis SO, Lacunza E, Abba CM, Segal-Eiras A. Prevención del cáncer de mama. XI Congreso Iberoamericano de extensión universitaria, 22-25 de noviembre 2011, Santa Fe, Argentina.
5. Rabassa ME, Isla Larrain MT, Cermignani L, Cobos VA, Cobos CM, Merino ME, Demichelis SO, Abba CM, Ferretti V, Lacunza E, Croce MV. Una propuesta de prevención del cáncer de mama en las mujeres de bajos recursos de la ciudad de La Plata. 8° Congreso Internacional de Educación Superior: La Universidad por el desarrollo sostenible, 13- 17 de febrero de 2012, La Habana, Cuba.

7.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS. *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda.*

8. TRABAJOS DE DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS.

8.1 DESARROLLOS TECNOLÓGICOS. *Describir la naturaleza de la innovación o mejora alcanzada, si se trata de una innovación a nivel regional, nacional o internacional, con qué financiamiento se ha realizado, su utilización potencial o actual por parte de empresas u otras entidades, incidencia en el mercado y niveles de facturación del respectivo producto o servicio y toda otra información conducente a demostrar la relevancia de la tecnología desarrollada.*

8.2 PATENTES O EQUIVALENTES. *Indicar los datos del registro, si han sido vendidos o licenciados los derechos y todo otro dato que permita evaluar su relevancia.*

8.3 PROYECTOS POTENCIALMENTE TRANSFERIBLES, NO CONCLUIDOS Y QUE ESTAN EN DESARROLLO. *Describir objetivos perseguidos, breve reseña de la labor realizada y grado de avance. Detallar instituciones, empresas y/o organismos solicitantes.*

8.4 OTRAS ACTIVIDADES TECNOLÓGICAS CUYOS RESULTADOS NO SEAN PUBLICABLES *(desarrollo de equipamientos, montajes de laboratorios, etc.).*

8.5 Sugiera nombres (e informe las direcciones) de las personas de la actividad privada y/o pública que conocen su trabajo y que pueden opinar sobre la relevancia y el impacto económico y/o social de la/s tecnología/s desarrollada/s.

9. SERVICIOS TECNOLÓGICOS. *Indicar qué tipo de servicios ha realizado, el grado de complejidad de los mismos, qué porcentaje aproximado de su tiempo le demandan y los montos de facturación.*

10. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:

10.1 DOCENCIA

Rabassa ME y González PH. Diseño y evaluación de un caso clínico interactivo empleando el programa CourseLab. Jornadas de Educación Médica de la Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. La Plata, 10 y 11 de noviembre de 2011.

10.2 DIVULGACIÓN

11. DIRECCION DE BECARIOS Y/O INVESTIGADORES. *Indicar nombres de los dirigidos, Instituciones de dependencia, temas de investigación y períodos.*

- 12. DIRECCION DE TESIS.** *Indicar nombres de los dirigidos y temas desarrollados y aclarar si las tesis son de maestría o de doctorado y si están en ejecución o han sido defendidas; en este último caso citar fecha.*
- 13. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS.** *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*
- 14. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC.** *Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc.*
- 15. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO.** *Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.*
CIC-PBA Subsidios Institucionales \$3.500
- 16. OTRAS FUENTES DE FINANCIAMIENTO.** *Describir la naturaleza de los contratos con empresas y/o organismos públicos.*
- 17. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.**
Mejor Presentación - Rabassa ME y González PH. Diseño y evaluación de un caso clínico interactivo empleando el programa CurseLab. Jornadas de Educación Médica de la Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. La Plata, 10 y 11 de noviembre de 2011.
- 18. ACTUACION EN ORGANISMOS DE PLANEAMIENTO, PROMOCION O EJECUCION CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA.** *Indicar las principales gestiones realizadas durante el período y porcentaje aproximado de su tiempo que ha utilizado.*
- 19. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO.** *Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.*
Ayudante diplomado dedicación semiexclusiva en la Cátedra de Patología B de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP. Veinte horas semanales con 9 horas a la docencia (22,5% del total de horas de trabajo semanales)
- 20. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES.** *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*
- 21. TITULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO.** *Desarrollar en no más de 3 páginas. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.*
TITULO “Análisis de marcadores tumorales asociados a exosomas derivados de tumores malignos”

Los marcadores de tumores malignos suelen ser moléculas de diversa composición tales como proteínas, glicoproteínas o ácidos nucleicos. El hallazgo de nanovesículas

derivadas de tumores malignos en la circulación periférica de los pacientes, permite el análisis de estos marcadores a través de una muestra de sangre. La presencia de los marcadores en las vesículas permite una mejor preservación de aquellos y la posibilidad de distinguir claramente su origen tumoral.

Los tumores producen diversos tipos de nanovesículas entre las que se desatacan los exosomas. Estas vesículas tienen un tamaño entre 40 y 100 nm y se originan por invaginación de la membrana limitante de los endosomas, por lo que poseen moléculas de la vía endosomal, tales como las tetraspaninas CD9, CD63 o CD82 (Simpson RJ et al, 2008). Las vesículas derivadas por gemación de la membrana plasmática (también llamadas micropartículas o ectosomas) en general poseen un tamaño mayor a 100 nm y una composición heterogénea. En ambos tipos de MV ha sido posible aislar proteínas del citoesqueleto, proteínas de shock térmico (Cho JA et al, 2008), así como ARNm (Skog J et al, 2008) o micro ARN (Hunter MP et al, 2008).

Los exosomas no tumorales son producidos mayoritariamente por células del sistema inmune tales como linfocitos o células dendríticas (DC) y se caracterizan por poseer moléculas de MHC de clase II (cargadas con péptidos) y moléculas coestimuladoras (Zitvogel L et al, 1998). Es posible que los exosomas posean un rol preponderante en la inducción y control de la respuesta inmune (Wieckowski E et al, 2006; Bianco NR et al, 2007). Los exosomas presentes en el plasma de individuos sanos (aunque presentes en muy baja concentración) probablemente sean derivados de linfocitos B (Caby MP et al, 2005).

Los exosomas derivados de tumores aumentan su concentración en la circulación periférica a medida que progresa la enfermedad maligna. Se ha sugerido que estímulos estresantes sobre la célula tumoral pueden provocar la liberación de las diversas MV (Yu X et al, 2006) y estudios recientes sugieren que más de la mitad de las proteínas liberadas al medio extracelular durante la hipoxia de células en cultivo se encuentran asociadas a exosomas (Park et al, 2010).

Diversos trabajos han demostrado la existencia de miembros de la familia de receptores del factor del crecimiento epidermoide (Skog J et al, 2008 y Sanderson MP et al, 2008), CEA (antígeno carcino-embriionario) (Dai S et al, 2006), CD44 (Stoeck A et al, 2006) y MUC1 (Cho JA et al, 2005) asociados a exosomas derivados de tumores. Aunque MUC1 y otras mucinas como MUC4 y MUC13 han sido detectadas en exosomas de diversas fuentes, se desconoce el estado de la glicosilación de estas moléculas, dato que resulta relevante para explicar la unión de los exosomas a diferentes receptores. La glicosilación de MUC1 reviste especial importancia ya que son las formas hipoglicosiladas las que han demostrado valor para el desarrollo de vacunas antitumorales (Beatson et al, 2010).

Recientemente, Battke C y colegas (2010) aislaron exosomas de pacientes con cáncer de mama que poseían el ErbB2 y por medio de los cuales observaron la inhibición de la unión del Trastuzumab a células ErbB2+, así como la inhibición de la citotoxicidad mediada por el anticuerpo. En este mismo sentido, Ciravolo V y colegas (2011) han demostrado que líneas tumorales humanas de cáncer de mama liberan exosomas portadores de ErbB2, por medio del cual también son capaces de inhibir in vitro el efecto del Trastuzumab. Estas observaciones sugieren que la evaluación de los exosomas en pacientes EGFR+ o ErbB2+ podría ofrecer información significativa respecto del tratamiento en el que se emplea este tipo de anticuerpos.

El objetivo del presente plan de trabajo es analizar la presencia de diversos marcadores tumorales en los exosomas derivados de tumores malignos.

2) Objetivos específicos

Los objetivos específicos son:

1) Aislar exosomas del plasma de pacientes portadores de carcinomas humanos (localizados en la mama, colon y cabeza y cuello) mediante técnicas estandarizadas.

2) Cuantificar los niveles circulantes de exosomas mediante la medición de marcadores específicos de exosomas (CD63 y Hsp70), la actividad de la enzima acetilcolinesterasa y la concentración de proteínas en las fracciones correspondientes.

3) Correlacionar los niveles circulantes de exosomas con los parámetros anatomoclínicos, histopatológicos y variables relacionadas con la supervivencia de los pacientes.

4) Analizar la presencia de mucinas y carbohidratos asociados en los exosomas derivados de tumores malignos.

5) Correlacionar los niveles circulantes de exosomas con marcadores tumorales ya establecidos.

6) Analizar la presencia de ARNm en los exosomas.

3) Materiales y Métodos

Pacientes: Pacientes con carcinomas localizados en mama, cabeza y cuello y colon incluidos en los protocolos de investigación que el CINIBA lleva a cabo en colaboración con diversos hospitales e incluidos en los Protocolos de Investigación Clínica evaluados por el Comité de Bioética bajo Expedientes 800-9720/11 y 800-9721/11 de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNLP.

Muestras: Sangre periférica para la obtención de plasma y tejido tumoral.

Métodos: Aislamiento de exosomas mediante centrifugación diferencial, ultracentrifugación y centrifugación en gradientes de densidad. Caracterización de los exosomas mediante microscopía electrónica y Western Blot.

Medición de los niveles de exosomas mediante determinación de la actividad de la enzima colinesterasa y ELISA.

Análisis de la presencia de ARNm mediante PCR.

Análisis de la expresión de antígenos en los tumores primarios mediante inmunohistoquímica.

Análisis estadístico mediante el empleo de test no paramétricos chi cuadrado u ANOVA, según corresponda. Análisis de la supervivencia de pacientes mediante el empleo del test de Kaplan-Meier y se compararán las curvas de supervivencia mediante el Log-Rank test.

4) Resultados esperados: El logro de los objetivos propuestos permitirá establecer si los exosomas derivados de tumor constituyen una fuente potencial de marcadores tumorales o son marcadores por sí mismos. Además se podrá evaluar si su determinación resulta relevante para la determinación de marcadores séricos ya establecidos.

Condiciones de la presentación:

- A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Investigador, la que deberá incluir:
- Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 21).
 - Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, en otra carpeta o caja, en cuyo rótulo se consignará el apellido y nombres del investigador y la leyenda "Informe Científico Período"
 - Informe del Director de tareas (en los casos que corresponda), en sobre cerrado.
- B. Envío por correo electrónico:

-
- a. Se deberá remitir por correo electrónico a la siguiente dirección: ininvest@cic.gba.gov.ar (puntos 1 al 21), en formato .doc zipeado, configurado para papel A-4 y libre de virus.
 - b. En el mismo correo electrónico referido en el punto a), se deberá incluir como un segundo documento un currículum resumido (no más de dos páginas A4), consignando apellido y nombres, disciplina de investigación, trabajos publicados en el período informado (con las direcciones de Internet de las respectivas revistas) y un resumen del proyecto de investigación en no más de 250 palabras, incluyendo palabras clave.

Nota: El Investigador que desee ser considerado a los fines de una promoción, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.