

MEDIO SIGLO ENTRE HORMONAS, RECEPTORES, MAESTROS Y DISCÍPULOS

Palabras clave: Receptor de progesterona, Factores de crecimiento, Cáncer de mama.
Key words: Progesterone receptor, Growth factors, Breast cancer.

■ Eduardo H. Charreau

Instituto de Biología y Medicina Experimental
(IBYME-CONICET)

echarreau@conicet.gov.ar

Una autobiografía se escribe siempre con temor, en primer lugar porque uno se descubre públicamente y pierde con ello algo de esa inasible identidad personal y, en segundo lugar, porque la suspicacia del eventual lector busca lo que no se relata y pierde con ello algo de la oculta buena fe del biógrafo. Son las naturales trampas del género.

Juan Carlos Agulla

Nací en San Fernando, provincia de Buenos Aires, el 27 de mayo de 1940 en un hogar en el que reinaba el respeto por los valores culturales y que me permitieron estudiar sin apuros materiales. Mi padre fue una persona dedicada con quien compartí su permanente entusiasmo por interesarnos en futuros proyectos. Para él siempre había que tener un sueño si se quería pasar los límites de lo ordinario. De él también aprendí que no existe contradicción entre devoción al trabajo y disfrutar de la vida y de la gente. Mi madre fue una persona devota que toda la vida se preocupó intensamente por sus hijos, aún con lágrimas. Esta devoción

por tantos años ha sido seguramente heroica, especialmente para los estándares del mundo moderno. Ella fue ciertamente la fuerza impulsora para mi educación y superación.

Cursé mis estudios primarios y secundarios en un colegio estatal del conurbano bonaerense; el Colegio Nacional de San Fernando.

Tengo un recuerdo imborrable del colegio, tanto por la formación que me brindó, que me permitió afrontar con éxito el examen de ingreso exigente de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, como también por las amistades que allí surgieron y que aún conservo.

Mi vocación por las ciencias biológicas y las exactas se definió tempranamente en el secundario y motivó mi ingreso a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires en la época de su resurgimiento científico más notable (1956). Sin duda mi formación se forjó en el científicismo y la excelencia académica dejó su

impronta. Al final de la Licenciatura en Química, volví a sentir la necesidad de formación en las Ciencias Biomédicas y encontré en la fisiología endocrina el espacio para aportar y desarrollar las habilidades adquiridas en otras ramas de la ciencia. Creo que fue lo más cercano al comienzo de la Biología Molecular, centrandolo en los aspectos no genómicos del mecanismo de acción de las hormonas esteroideas que con el tiempo cubrieron los aspectos genómicos.

Mi primer contacto con la generación de maestros que cimentaron las ciencias biomédicas argentinas fue en los comienzos de la década del 60, como alumno del primer curso de Química Biológica Superior que se realizara en la entonces Fundación Campomar. Luis F. Leloir era su profesor y fue precisamente él quien indujo mi contacto con Housay. Con el tiempo compartimos el mismo edificio en Monroe y Obligado y me tocó al fallecimiento de Leloir ocupar su sitial en el Colegiado Directivo del Instituto de Biología y Medicina Experimental y posterior-

mente en la Academia Nacional de Ciencias Exactas Físicas y Naturales.

Cuando de la mano de Houssay comencé a transitar por el mundo de la investigación científica ignoraba que era el comienzo de un inigualable camino que no dejaría nunca más.

Ignoraba también que se trata de un camino que "solo se hace al andar"; se perfilan algunas sugerencias o señales de precaución -a veces borrosas- pero el destino suele ser desconocido.

Tampoco sabía que uno de los más inquietantes paisajes de ese mundo es que está poblado de discípulos, y que, como todo paisaje, tiene y lo vamos sabiendo de a poco, colinas suaves, bosques cerrados, precipicios y cumbres nevadas. Paisaje al fin, que me dio la satisfacción de poder seleccionar mis mejores discípulos, colaboradores y amigos y me enseñó también que una de las satisfacciones a la que podemos aspirar es facilitar el camino de quienes nos siguen y que necesariamente deberán superarnos.

Menos aún sabía, por fin, que al promediar iba a participar en la formidable odisea de presidir al CONICET, organismo rector de la ciencia en Argentina.

Houssay fue quien orientó mis primeros estudios en un modelo basado en alteraciones del metabolismo esteroideo suprarrenal inducido por ooforectomía. Fue la época que interaccioné con Del Castillo, Reforzo Membrives, Enriori y Lantos.

La circunstancia de haber sido su discípulo y las travesuras de la vida que me llevaron a ocupar las posiciones que él honrosamente ostentó en la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, la

Sociedad Argentina de Biología, la fundación Lucio Cherny, el Instituto de Biología y Medicina Experimental, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas y su sitio en la Academia Nacional de Medicina, me impulsan a recordar -a manera de homenaje- las ideas que ardorosamente profesó a lo largo de su vida.

De sus pensamientos -producto de una mente idealista y pragmática que a la vez supo plasmarlos con claridad y notable elegancia literaria en cientos de artículos- me permito rescatar el siguiente, que a mi juicio, resume su incansable lucha.

Decía Houssay: *No hay ciencia que no esté en perpetuo progreso y perfeccionamiento, debido a la investigación científica. No puede haber así más que dos posiciones posibles: remolcar o ser remolcado, es decir, crear el conocimiento a la par de los demás o bien aceptar una situación subordinada y dependiente de lo que produzcan los demás.*

De él también recojo un concepto que marcó mi accionar futuro: *a un hombre solo se lo conoce después de tres circunstancias, cuando pide si lo hace con dignidad, cuando da si lo hace con generosidad y cuando reparte si lo hace con equanimidad.*

Con una beca posdoctoral del *National Institute of Health*, tuve la oportunidad de trabajar en el Departamento de Química Biológica de la Facultad de Medicina de Harvard bajo la dirección de Claude Villée.

Era un hombre de extraordinaria capacidad de observación, agudeza intelectual y humana, de quien también aprendí a apreciar la importancia de lo cotidiano. Me fue dada la máxima independencia en el trabajo y en esa dura escuela de la origina-

lidad aprendí quizás la mejor enseñanza que recibí durante mi permanencia en Harvard.

De esa época rescato mis trabajos sobre el descubrimiento de nuevas vías metabólicas esteroideas en placenta y suprarrenal humana, las alteraciones metabólicas encontradas en el testículo fertilizante y el comienzo de los estudios genómicos de estrógenos y andrógenos. Recuerdo con cariño las reuniones informales con discusiones profundas en el *Steroid Hormone Club* del Massachusetts General Hospital, con Villée, Bush, Reichter y los creadores de la píldora anticonceptiva Pincus, Dorfman y Zaffaroni, bajo la carismática coordinación del afitrión Louis Engel.

Al finalizar mi postgrado externo y con todo el entusiasmo de juventud había decidido aceptar un cargo de profesor en la Facultad de Medicina de Harvard para lo cual tenía que cambiar de visa. No había evaluado un imponderable; quien debía autorizar tal cambio era el propio Houssay y para él, *si bien la ciencia es universal, los científicos tienen Patria y por ella deben trabajar.* Se me otorgó un mes para resolver los problemas familiares y retornar al Instituto. Mirando retrospectivamente al pasado no me arrepiento de haberlo hecho.

De regreso al país, casi simultáneamente con otros investigadores argentinos que a la sazón habían estado trabajando en distintos aspectos de la bioquímica y fisiología de hormonas esteroideas en EE.UU., don Bernardo Houssay nos dio la oportunidad de llevar adelante, en el Instituto de Biología y Medicina Experimental, un ambicioso plan de crecimiento basado en la inauguración del que denominamos "Laboratorio de Esteroides". Fue el comienzo del explosivo crecimiento que lo

transformó en un centro de excelencia internacional y base de nuevas generaciones de investigadores. Siempre recuerdo cuando en esta etapa inicial, con los Dres. Blaquier y Wassermann encaramos a Don Bernardo para que comprara un nuevo espectrofotómetro porque el que existía en el instituto estaba en sus últimas. Su contestación, precedida por el clásico movimiento del bigote que lo caracterizaba cuando se ponía nervioso fue: *miren jovencitos, el día que me demuestren la mitad de lo que dicen que hicieron afuera, yo me voy a mover por ustedes*. Ese fue el empuje que nos faltaba para demostrarle que aquí también podíamos. Poco tiempo después, utilizando todo su prestigio y poder, equipó a nuestro grupo con todos los equipos que podrían tener los mejores laboratorios extranjeros. Virgilio Foglia, sucesor de Houssay en la dirección del Instituto, a quien tuve la suerte de secundar en la dirección del IBYME durante veinte años, acompañó nuestras iniciativas. Fue el último de los discípulos iniciales de Houssay, su carácter amable, su entusiasmo y su incansable dedicación al trabajo le valieron el aprecio de todos los que acompañamos su gestión. Sus antecedentes lo acreditaron como uno de los fisiólogos de mayor relevancia en los estudios sobre diabetes experimental. Placiáale escuchar, informarse y recordar sus largas luchas por la ciencia. Todo lo que no está escrito de la historia de las Ciencias Biomédicas argentinas lo aprendí de sus relatos y recuerdos.

Muchas han sido las contribuciones científicas desde entonces pero quiero mencionar: los trabajos que contribuyeron al entendimiento del mecanismo de acción de los andrógenos (Baldi, Blaquier, Salmoral), el papel de la insulina en la regulación del metabolismo esteroideo (Tesone, Calvo, Barañao), los estudios de

receptores hormonales en cánceres humanos (Calandra, Baldi, Royer, Sananes, Alfredo Lanari, Reforzo Membrives, Enriori, Di Paola y Garau); la caracterización del receptor y el mecanismo de acción de la hormona luteinizante en la célula de Leydig (Duffau, Catt, Calvo, Pignataro, Radicella), el papel de la prolactina en el metabolismo androgénico (Calandra, Barañao, Hansson), el descubrimiento de la etiología del síndrome de resistencia del ovario (Chiauszi, Cigorraga, Rivarola, Escobar, Bussmann, Sundblad, Dain). La caracterización de proteínas transportadoras de esteroides (Santa Coloma, Fernandez Brunetti); el papel de la hormona juvenil y sus análogos sobre la esteroidogénesis de los mamíferos (Vladusic, Bussmann, Rodríguez, Stoka); el papel del IGF-1 en la proliferación linfocitaria (Roland, Schillaci) y en la diferenciación de la glándula mamaria (Bussmann); el estudio del factor de crecimiento IGF-1 en adenocarcinomas murinos con distinta capacidad metastizante (Elizalde, Bal de Kier Joffe, Puricelli, Eijan); el genoma de la proacrosina (Vázquez-Levin) y, en los últimos 30 años, los estudios sobre el mecanismo de la progesterona en la carcinogénesis mamaria experimental (Pasqualini, Lanari, Elizalde).

Es precisamente alrededor de esta línea de trabajo, que quisiera resumir los resultados de las investigaciones de los últimos años; como sincero homenaje a una luchadora incansable de méritos indiscutibles, forjadora de juventudes en la técnica intelectual de la ciencia inductiva. Me refiero a la Académica Christiane Dosne Pasqualini y también a los miembros de mi grupo actual de investigación que en posesión de la técnica inductiva obtenida con dedicación y esfuerzo son los hacedores y merecedores de mis éxitos y honores (Elizalde, Schillaci, Chiauzzi, de la Camara, Salatino, Proietti, Car-

nevale, Rosenblitt, Guerra, Balaña, Peters, Labriola, Dain, Sundblad, Béguelin, Díaz Flaqué, Cayrol, Rivas, Tkach, Tocci).

Nuestro laboratorio trabaja en el estudio de las interacciones funcionales entre hormonas esteroideas, en particular la progesterona, factores de crecimiento (GFs) y factores de transcripción en cáncer de mama. En este campo de investigación hemos demostrado la existencia de interacciones bi-direccionales entre los caminos de transducción de señales de los progestágenos y de la heregulina (HRG), proteína ligando de los receptores con actividad de tirosina quinasa tipo I (RTKs tipo I). Específicamente hemos encontrado que los progestágenos regulan la actividad y expresión de los RTKs tipo I (ErbB-1, ErbB-2, ErbB-3 y ErbB-4) y de su ligando, HRG, en cáncer de mama, en modelos de ratón y humanos (Balana y col., 1999). Encontramos también que existe una interacción jerárquica funcional entre el ErbB-2 y el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-IR), perteneciente a los RTKs tipo II en el cáncer de mama (Balana y col., 2001). Este trabajo demostró por primera vez que el IGF-IR dirige la activación del ErbB-2, abriendo una nueva posibilidad de intervención terapéutica en cáncer de mama resistente a estrategias de bloqueo del ErbB-2.

Con el fin de investigar la participación de los progestágenos y del PR (receptor de progesterona) en la progresión tumoral, estudiamos la regulación de caveolina-1, componente estructural de las caveolas y cuya expresión está asociada a la progresión y metástasis de tumores de mama y de próstata. Reportamos la inducción de caveolina-1 en cáncer de mama y demostramos su rol en la proliferación inducida por progestágenos, constituyendo así

un posible blanco en el tratamiento del cáncer de mama (Salatino y col., 2006).

Nuestro grupo describió que la interacción entre la vía de la progesterona y de la HRG ocurre a nivel del PR que es activado transcripcionalmente por la HRG (Labriola y col., 2003). Esta activación requiere la presencia de un ErbB-2 funcional y activo. Esta fue la primera demostración en literatura de la activación transcripcional ligando-independiente del PR.

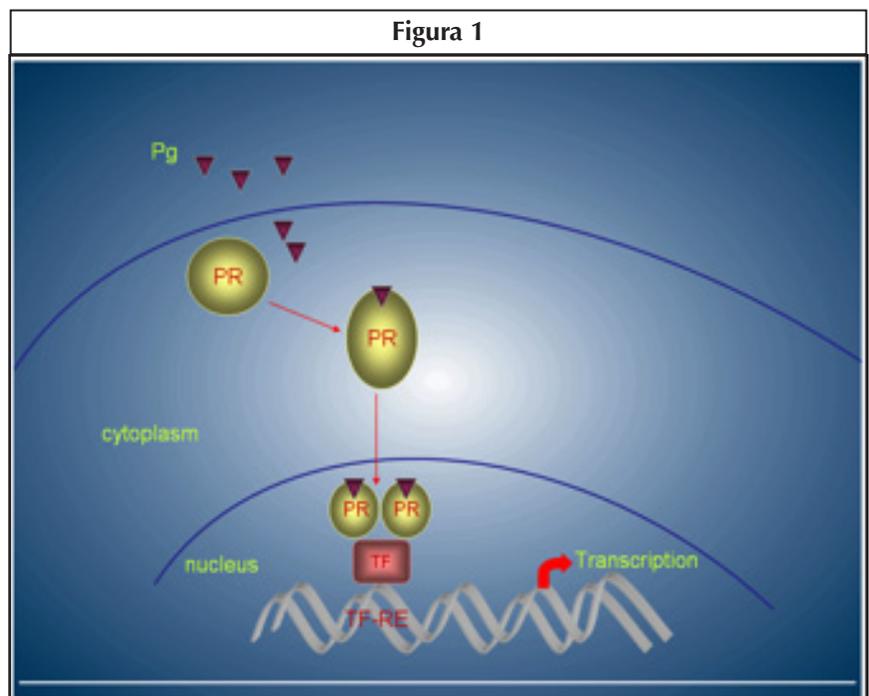
En nuestra línea de trabajo más reciente nos encontramos investigando la formación de complejos multiméricos entre receptores de hormonas esteroideas y proteínas transductoras de señales y activadoras de transcripción (Stats) en los promotores de genes que participan en la regulación del crecimiento y capacidad metastásica del cáncer de mama. En este campo, hemos demostrado la capacidad de los progestágenos de activar transcripcionalmente a Stat3 (Proietti y col., 2005). Dicha activación es un evento necesario para la proliferación inducida por progestágenos en las células de cáncer de mama humanas y murinas. En línea con estos resultados, probamos que Stat3 y PR forman un complejo transcripcional en donde Stat3 actúa como coactivador del PR en la transcripción de los genes *bcl-X* y *p21^{CIP1}*, involucrados en la regulación del ciclo celular inducida por progestágenos (Proietti y col., 2011). Evaluamos además la participación de Stat3 en la red de interacciones bi-direccionales entre PR y HRG/ErbB-2 en cáncer de mama. Probamos que la HRG, a través del ErbB-2, induce la activación de Stat3 mediante la integración necesaria del PR como molécula señalizadora (Proietti y col., 2009). Más aún, demostramos que la activación de Stat3 es un requisito absoluto en

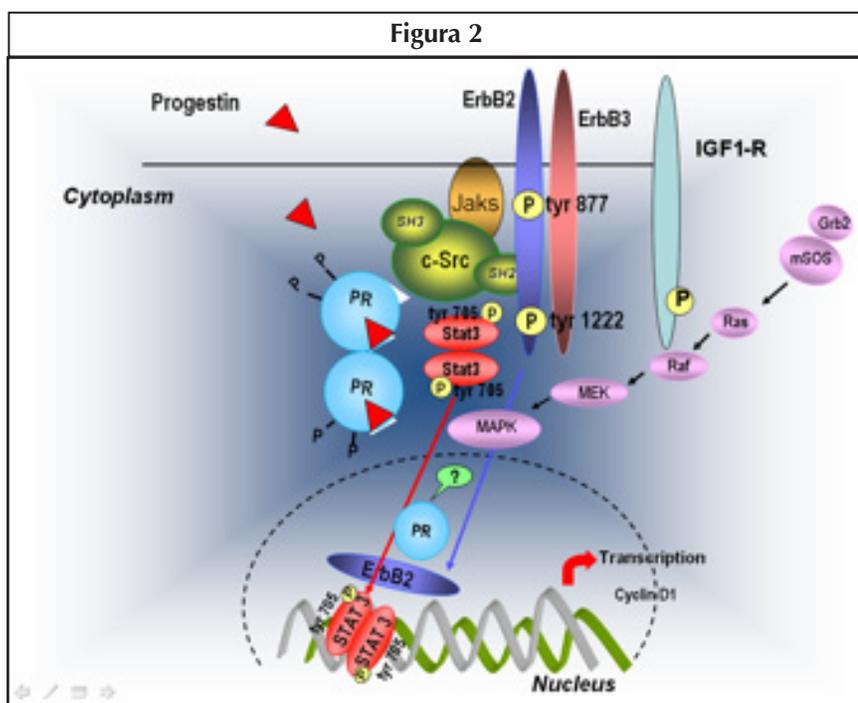
la proliferación inducida por HRG en células de cáncer de mama. Stat3 activada actúa así como un factor efector río abajo de la vía HRG/ErbB-2 y del PR activado independiente de su ligando para estimular la proliferación del cáncer de mama. Esta interacción entre ErbB-2, PR y Stat3 necesaria para el crecimiento del cáncer de mama, junto con los novedosos y recientes resultados sobre la localización nuclear del ErbB-2 y su función como regulador transcripcional, nos impulsaron a estudiar la localización nuclear del ErbB-2 inducida por progestágenos y la asociación física y funcional con Stat3 a nivel nuclear (Béguelin y col., 2010). Nuestros resultados describen por primera vez que los progestágenos inducen el ensamblado de un complejo transcripcional integrado por Stat3/ErbB-2 en donde ErbB-2 actúa como coactivador de Stat3. Dilucidamos además la presencia del PR en este complejo. Probamos que la función de ErbB-2 como coactivador de Stat3 regula la transcripción del gen de ciclina D1, inducido por progestágenos y esencial para el crecimiento del cáncer de mama. El bloqueo de la translo-

cación de ErbB-2 mediante la transfección de una forma mutante dominante negativa incapaz de migrar al núcleo, inhibió la expresión de ciclina D1 y la proliferación inducida por progestágenos en células de cáncer de mama. Nuestros hallazgos revelan una nueva intervención terapéutica para tumores mamarios PR+/ErbB-2+ que consiste en el bloqueo específico de la translocación de ErbB-2 al núcleo (Schillaci y col., 2012). Otro campo de activa investigación en nuestro laboratorio son los efectos no genómicos de los progestágenos en el desarrollo del cáncer de mama. Demostramos que los progestágenos inducen el crecimiento celular, regulan la actividad de las metaloproteasas y la metástasis a través de la capacidad del PR de activar vías de señalización dependientes de la quinasa c-Src (Carnevale y col., 2007). Estos resultados sugieren una intervención terapéutica para tumores PR+ que consiste en el bloqueo específico de la función del PR como activador de las vías de señalización.

Actualmente estamos estudiando los efectos no genómicos de los pro-

Figura 1





gestágenos en el factor de transcripción AP-1, dímero compuesto por Jun y Fos, activados por fosforilación y cuya presencia en tumores mamaros está asociada a mal pronóstico. Nuestro objetivo es demostrar la activación de AP-1 por progestágenos y demostrar su participación en la transcripción del gen de ciclina D1 que contiene elementos respondedores a AP-1 en su promotor.

A modo de resumen de lo ocurrido en el tema en este último cuarto de siglo, si se observa la Figura 1, nos muestra la simplicidad de los mecanismos que explicaban la acción de la progesterona al comienzo de nuestros estudios en el tema (1970) y que en ese entonces asumí como agotados. Hoy, ante este nuevo panorama para explicar lo mismo (Figura 2), con una miríada de reacciones (muchas descubiertas por nosotros) no me atrevería a sugerirlo. Creo que todo ha sido para confirmar aquello de Ramón y Cajal sobre que *no hay temas agotados, hay hombres agotados en los temas*.

Numerosas han sido también las colaboraciones científicas con

instituciones internacionales en las que tuve la oportunidad de trabajar. Merecen citarse la Sección de Endocrinología Molecular del *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), *National Institutes of Health* (NIH, EE.UU.), el Departamento de Reproducción del *Ricks Hospitalet* en Oslo, Noruega; el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de Sao Paulo, Brasil, el Departamento de Bioquímica de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil, el Centro de Medicina Nuclear de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República en Montevideo, Uruguay y el Centro de Medicina Nuclear de Lima, Perú. En todos, pude desarrollar mi entusiasmo por la investigación científica con pasión y hacer nuevos amigos. El que más visité fue el NIH, se había hecho una costumbre hacerlo en nuestros veranos cuando mi actividad docente en la UBA disminuía. Lo hice al comienzo como *Visiting Scientist* y más tarde como *Expert Consultant* del *John E. Fogarty International Center* y en alguna oportunidad acompañado por mi discípulo predilecto, el Dr. Juan Carlos Calvo,

de capacidad intelectual y de trabajo fuera de lo común. Fue él precisamente, quien mereciera por concurso la Cátedra de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, que yo dejara vacante al cumplir 65 años en mayo de 2005.

Siempre recuerdo la alegría de los resultados obtenidos con esfuerzo en una de esas estadías donde junto con los Dres. Kevin Catt y María Dufau logramos caracterizar molecularmente al receptor de la hormona luteinizante y dilucidar algunos pasos de su mecanismo de acción.

Mi pasión por la ciencia es por el conocimiento, la piedra angular del progreso. Conocimiento es autoridad. La información sólo ayuda a obtener el conocimiento. Somos lo que sabemos. La especie humana se privilegia con la capacidad de pensar sobre lo pensado pero el océano de conocimientos es profundo e ilimitadas sus fronteras. Esa es la razón por la cual he disfrutado toda mi vida del laboratorio por ser el sitio de libertad y de creación de conocimiento.

La tarea docente que transcurrió simultáneamente con la de investigación fue intensa y aleccionadora. Iniciada en el Departamento de Fisiología, Bioquímica y Física Biológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires fue desarrollada a mi regreso al país en el Departamento de Química Biológica, en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Mi vida docente fue guiada por un maestro excepcional, Carlos Cardini, que me dio -sin palabras- muchas lecciones indelebles de la generosidad, objetividad y claridad que debe tener un hombre de Ciencia. Al afecto se unió el respeto que

imperó en una conducta invariable, severa pero no rígida. Fue un consejero por antonomasia, un hombre de la Universidad a la que honró siempre. De él aprendí también que toda misión a iniciar representa un nuevo apostolado a realizar.

Una etapa importante de este período ocurrió cuando, recibido y recientemente designado Profesor adjunto de Fisiología, debí cumplir la prórroga al cumplimiento del servicio militar obligatorio. El Laboratorio de Toxicología del entonces Instituto de Investigaciones Científicas y Técnicas de las Fuerzas Armadas (CITEFA) fue mi destino. José Alberto Castro, a cargo del laboratorio, fue quien en esa pasantía obligatoria rectificó mis falencias en el laboratorio y, al mismo tiempo, hizo posible que mi actividad docente y científica no se deteriorara. Ha sido un científico autodidacta excepcional que pudo realizarse gracias a su firme determinación de progreso, a su confianza en sí mismo y a una clara visión del camino que se proponía recorrer. Su entusiasmo por la ciencia, aún en situaciones esquivas, mereció mi admiración y respeto.

El progreso socio-económico de las naciones está íntimamente relacionado con la capacidad de los países de hacer ciencia y con el desarrollo tecnológico que puedan concebir, implementar y aplicar, es decir, la manera de distribuir el conocimiento. Sólo el desarrollo científico y tecnológico puede dar valor agregado a lo que el país produce y puede insertar creativamente nuevas tecnologías.

Esta preocupación me llevó -como director del Instituto de Biología y Medicina Experimental- a organizar bajo el amparo de la Ley 23.877 de Innovación Tecnológica, la primera Unidad de Vinculación

Tecnológica del país, donde se produjeron y producen transferencias exitosas. Como han sido la fabricación de matrices para purificación de proteínas con Vilmax, de insulina recombinante humana con Laboratorios Beta, estudios de biodisponibilidad de bifosfonatos con Gador, la clonación en vacunos y el tambo farmacéutico con Biosidus.

Mi reconocimiento a quien motivó en mí el entusiasmo por fortalecer las relaciones de la interfase academia-industria, me refiero al maestro y amigo Osvaldo Peso. El ciudadano, el investigador, el amigo, el esposo y el abuelo brillaron en él. Fue propulsor principal de la microbiología industrial en la Argentina. En 1982, por solicitud de Cardini y a pedido del Dr. Peso lo acompañé como Secretario Académico durante su decanato en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Así terminé de apreciar su hombría de bien. Aprendí con él, la problemática de administrar una Facultad con cinco Departamentos que bien podrían ser cinco Facultades. Esta actividad, que realicé con entusiasmo, y que volvería a hacer, honrado al lado de un maestro como Peso, provocó muchos años más tarde que por la abstención del delegado alumno en el Consejo Directivo de la Facultad, no pudiera obtener el voto total de sus miembros, necesario para ser designado Profesor Emérito. Si bien las autoridades me ofrecieron elevar el expediente a la Universidad para que siguiera la tramitación donde seguramente se lograría la designación (en esa época era la norma seguida), no acepté esa especie de *per saltum* si mi facultad no me había designado, y luego de vivir con alegría 45 años de docencia en la UBA, abandoné la casa con cierta amargura.

Así como soy un ferviente defensor de la visión de atender al va-

lor agregado inteligente que somos capaces de producir los argentinos (pues sólo se puede hacer negocios con el conocimiento, si éste es propio), deseo advertir que no debe caerse en la equivocación de convertir el ejercicio de la investigación solamente en una actividad de negociación financiera, verdadero ejercicio de oferta y demanda.

Es cierto que en la realidad actual, los servicios y el sector privado constituyen resortes fundamentales para el crecimiento, pero es un error suponer que, en ese contexto, solo debe haber lugar para la ciencia en la medida que sus contribuciones se traduzcan en innovación o conocimientos de aplicación práctica inmediata.

Un capítulo especial de mi vida académico-científica lo constituyó mi actividad como evaluador o administrador de la actividad científica. Si bien a nivel internacional se me reconocía como coordinador efectivo de varias redes o programas científicos, siempre me llamó la atención que el CONICET, durante veinticinco años de permanencia en la Carrera del Investigador, solo me había convocado para dar mi opinión muy escasas veces y la mayoría de ellas en circunstancias en que otros evaluadores se habían excusado de hacerlo. Sin embargo, nunca fui llamado en ese tiempo a formar parte de comisión alguna en su considerable plataforma de evaluación. Había llegado a Investigador Superior sin haber sido convocado a cumplir con esa obligación. Creo que eso fue consecuencia con mi compromiso de ser siempre leal a la razón y a la libertad y dignidad del hombre y no a un credo político.

Recuerdo que el 12 de julio de 1990, el periódico La Nación publicó un artículo de mi autoría que había pensado titular "Reflexiones

de un Científico”, pero que mi hija Annette, de profesión psicóloga, luego de leer su contenido, me sugirió denominar “*La Sociedad de los Científicos Muertos*”. En él planteaba en forma sutilmente irónica la relación entre el científico y el centro del poder. Grande fue mi sorpresa cuando el domingo siguiente a la publicación, mientras almorzaba en familia en casa de mi madre, un llamado del Secretario de Estado en Ciencia y Tecnología, Dr. Raúl Mautera, quien mencionó haber leído el artículo, requería mi presencia en su despacho al día siguiente.

Su primera reacción fue recriminarme porque no participaba en lugar de quejarme y me ofreció una de las vicepresidencias del CONICET, donde en esa época el actuaba como Presidente. Contesté que mi interés estaba todavía en la mesada del laboratorio y le sugerí el nombre de un científico que a mi entender estaría muy contento de aceptar esa responsabilidad en el CONICET. Su respuesta no se hizo esperar: *ya se que es un buen científico amigo suyo pero yo soy político y nunca lo nombraría*. Inmediatamente, mencionando mi conocimiento de científicos brasileros y de haber tenido doctorandos de ese país me ofreció la dirección del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (CABBIO), posición que dejaba vacante el Dr. Juan M. Dellacha, que se hacía cargo de la Subsecretaría de Ciencia y Tecnología. Esta institución de cooperación binacional, establecida por los presidentes Alfonsín y Sarney en 1987, sentó las bases del desarrollo de la biotecnología en los dos países. Cooperar significa trabajar en común, colaborar, cooperar para el bien público. El CABBIO permitió el desarrollo de los primeros animales y plantas transgénicas de la región así como también las primeras proteínas recombinantes de uso medicinal.

Disfruté dirigiendo este programa por muchos años hasta que mis diferencias con otro Secretario de Estado sobre la utilización del financiamiento del programa motivaron mi alejamiento como ejecutivo del mismo, aunque aún hoy continúo siendo miembro de su consejo asesor. Con este anecdótico hecho se inició una interminable serie de actividades nacionales e internacionales de asesoramiento y gerenciamiento que aun continúan.

No puedo dejar de mencionar brevemente por qué decidí participar en el gobierno del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) a comienzos del 2002.

El ofrecimiento fue inesperado y me fue comunicado en el peor momento político, económico y social de la historia argentina de las últimas décadas.

Algunos días antes, aunque la problemática científico-tecnológica parecía estar lejos del centro de las preocupaciones del gobierno dada la magnitud de la crisis, no pude dejar de expresar públicamente (como lo había hecho en otras oportunidades), la aspiración del sector científico de dejar de ser objeto del tradicional reparto político al margen del interés general como de ordinario lo había sido.

El desafío del período para el organismo fue claro: transformar la crisis de subsistencia en una estrategia de crecimiento y consolidación institucional para cumplir su rol en una sociedad basada en el conocimiento. Un adecuado balance de gestión no puede ignorar la profunda crisis en su punto de partida y debe reconocer muy especialmente el apoyo brindado por las autoridades nacionales para la recuperación y crecimiento del organismo, tanto

en materia de recursos económicos como en la continuidad de su conducción.

Con quienes me acompañaron, compartimos una misma convicción. Para que una institución progrese, corresponde a sus dirigentes comprometerse, proponer una visión y un proyecto futuro, velando por la integridad, por la calidad, claridad y transparencia de sus compromisos, sometiéndose a la necesidad de convencer.

Solo cumple con su deber, quien va más allá de su obligación. Ese ha sido todo el sentido de mis acciones en el CONICET y sigo pensando que es el único camino para seguir creciendo. He disfrutado de la misma forma, tanto mis trabajos de investigación científica como las funciones en el cargo de Presidente del CONICET.

Este viaje por los recuerdos está llegando a su fin. La dimensión humana de la experiencia adquirida y las iniciativas emprendidas podrían dar la apariencia de una meta definida en el paisaje de la caminata. Nada más inexacto. La fe, la pasión por el trabajo (uno de los obsequios de la vida), el optimismo que me convenció que el mundo puede ser mejor por medio de la ciencia y la intuición, fueron las fuerzas principales que influyeron en este complejo pasar.

La historia de mis trabajos científicos no hubiera sido posible contarla sin el esfuerzo de los miembros de mi grupo de investigación pasado y presente.

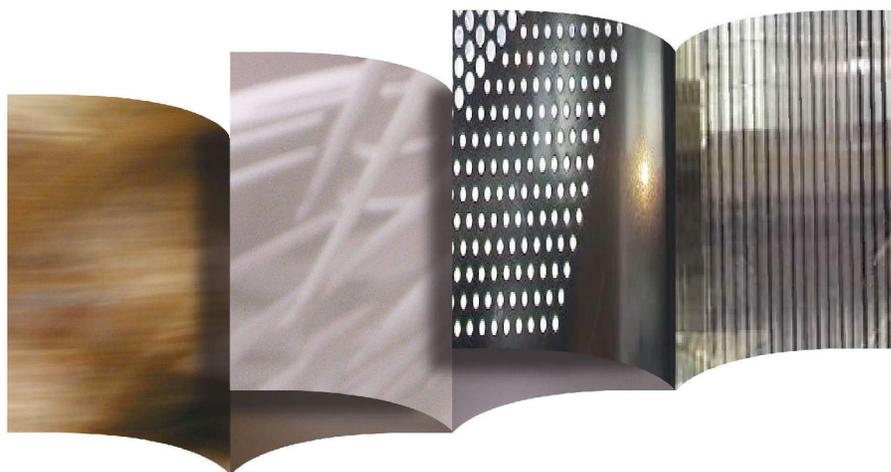
Mis amigos científicos y no científicos han sido una continua fuente de estímulo y sustento. A todos ellos mi agradecimiento: A mi familia, a mis hijos y especialmente a mi esposa que ha hecho posible mi trabajo

por su comprensión y por su crítico apoyo, por siempre mi gratitud.

La versión final de esta Reseña, es el resultado de una laboriosa reconstrucción de un manuscrito, que por un descuido involuntario, desintegró mi querida perra Mora.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Balana M.E., Labriola L., Salatino M., Movsichoff F., Peters G., Charreau E.H., Elizalde P.V. (2001). *Activation of ErbB-2 via a hierarchical interaction between ErbB-2 and type I insulin-like growth factor receptor in mammary tumor cells.* *Oncogene* **20**, 34-47.
- Balana M.E., Lupu R., Labriola L., Charreau E.H., Elizalde P.V. (1999). *Interactions between progestins and heregulin (HRG) signaling pathways: HRG acts as mediator of progestins proliferative effects in mouse mammary adenocarcinomas.* *Oncogene* **18**, 6370-6379.
- Béguelin W., Díaz Flaqué M.C., Proietti C.J., Cayrol F., Rivas M.A., Tkach M., Rosembliht C., Tocci J.M., Charreau E.H., Schillaci R., Elizalde P.V. (2010). *Progesterone receptor induces ErbB-2 nuclear translocation to promote breast cancer growth via a novel transcriptional effect: ErbB-2 function as a coactivator of Stat3.* *Mol Cell Biol* **30**, 5456-5472.
- Carnevale R.P., Proietti C.J., Salatino M., Urtreger A., Peluffo G., Edwards D.P., Boonyaratanakornkit V., Charreau E.H., Bal de Kier Joffé E., Schillaci R., Elizalde P.V. (2007). *Progesterone effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all depend on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways.* *Mol Endocrinol* **21**, 1335-1358.
- Charreau E.H. (1990). *La sociedad de los científicos muertos.* *La Nación*, 12 de Julio página 9.
- Labriola L., Salatino M., Proietti C.J., Pecci A., Coso O.A., Kornbliht A.R., Charreau E.H., Elizalde P.V. (2003). *Heregulin induces transcriptional activation of the progesterone receptor by a mechanism that requires functional ErbB-2 and mitogen-activated protein kinase activation in breast cancer cells.* *Mol Cell Biol* **23**, 1095-1111.
- Proietti C., Salatino M., Rosembliht C., Carnevale R., Pecci A., Kornbliht A.R., Molinolo A.A., Frahm I., Charreau E.H., Schillaci R., Elizalde P.V. (2005). *Progesterone induce transcriptional activation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) via a Jak- and Src-dependent mechanism in breast cancer cells.* *Mol Cell Biol* **25**, 4826-4840.
- Proietti C.J., Beguelin W., Flaqué M.C., Cayrol F., Rivas M.A., Tkach M., Charreau E.H., Schillaci R., Elizalde P.V. (2011). *Novel role of signal transducer and activator of transcription 3 as a progesterone receptor coactivator in breast cancer.* *Steroids* **76**, 381-392.
- Proietti C.J., Rosembliht C., Beguelin W., Rivas M.A., Diaz Flaqué M.C., Charreau E.H., Schillaci R., Elizalde P.V. (2009). *Activation of Stat3 by heregulin/ErbB-2 through the co-option of progesterone receptor signaling drives breast cancer growth.* *Mol Cell Biol* **29**, 1249-1265.
- Salatino M., Beguelin W., Peters M.G., Carnevale R., Proietti C.J., Galigniana M.D., Vedoy C.G., Schillaci R., Charreau E.H., Sogayar M.C., Elizalde P.V. (2006). *Progesterone-induced caveolin-1 expression mediates breast cancer cell proliferation.* *Oncogene* **25**, 7723-7739.
- Schillaci R., Guzman P., Cayrol F., Beguelin W., Díaz Flaqué M.C., Proietti C.J., Roa J.C., Pineda V., Palazzi J., Frahm I., Charreau E.H., Elizalde P.V. (2012). *Clinical relevance of ErbB-2/HER2 nuclear expression in breast cancer.* *BMC Cancer* **12**, 74.



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN

