

CRÓNICAS DE UN VIAJE POR LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS

Palabras clave: neuroendocrinología, esteroides neuroactivos, modelos animales, neuropatologías.
Key words: neuroendocrinology, neuroactive steroids, animal models, neuropathologies.

■ ALEJANDRO F. DE NICOLA

Laboratorio de Bioquímica Neuroendócrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET; Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires y Academia Nacional de Medicina.

Instituto de Biología y Medicina Experimental, Obligado 2490, 1428 Buenos Aires.

denicola@dna.uba.ar

■ 1. LOS PRIMEROS PASOS COMO ESTUDIANTE DE MEDICINA

Entre todas las materias que nos enseñaban en el colegio secundario, me sentía especialmente motivado por las ciencias de la vida y la biología. En una serie de experimentos caseros, empleábamos un rudimentario microscopio que nos permitía comparar los glóbulos rojos nucleados de batracios con los enucleados del humano y estudiar la movilidad y división de los paramecios que obteníamos del agua de floreros. También registrábamos con atención los latidos del corazón aislado de sapo que persistían al sumergirlo en una solución salina. Sin embargo, mi admiración por la medicina surgió de la lectura de un libro escrito por Gregorio Marañón que encontré en la biblioteca paterna y que hablaba sobre la importancia de las hormonas en la salud y la enfermedad y en la edad crítica de la mujer. Creo que este libro posiblemente haya despertado en mí un precoz y todavía inconsciente amor por la endocrino-

logía. Por el año 1960, siendo ya estudiante avanzado de medicina, este interés se vio reforzado por la lectura de "Salud y Hormonas", texto escrito por el médico inglés Adair Stuart Mason, reconocido como promotor de la investigación y la endocrinología en el Reino Unido. Traducido al castellano y publicado por Eudeba, en sus páginas no solamente se remarcaba el papel fisiológico de las hormonas para mantener la salud, sino también nos introducía a la patología, explicando que la deficiencia hormonal que ocurre con el paso del tiempo permitía el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, el aumento del colesterol, las enfermedades reumáticas y osteoporosis, la pérdida de memoria y el envejecimiento del cerebro. En "Salud y Hormonas" se remarcaba el hecho que hormonas también actuaban como agentes terapéuticos, ejemplificados por el reemplazo hormonal del climaterio y por la atenuación de las enfermedades alérgicas e inmunológicas.

Ingresé a la Facultad de Medicina de la UBA en Marzo del año 1955, el último sin examen de ingreso ya que a partir de la revolución de Junio de 1955 se reimplantó el examen obligatorio. Cursé Anatomía, Histología y Embriología sin mayores sobresaltos. En el año 1956, asistí en el aula magna de la Facultad al Congreso Internacional de Fisiología que organizaron Housay y colaboradores. Entre los científicos asistentes a dicha reunión, me impactó fuertemente Hans Selye, creador del termino "estrés" y que definió a las llamadas enfermedades del "síndrome general de adaptación". Selye postulaba que las hormonas podían devenir en factores tóxicos y negativos para la salud, teoría apoyada en la famosa triada de agrandamiento de la suprarrenal, atrofia del timo y ulcera gástrica, debidas al impacto en estos tejidos de las hormonas secretadas durante el estrés crónico y violento. Quien iba a pensar que volvería a encontrarme con el Prof. Selye en Canadá bajo otras circunstancias. Pero volviendo a 1957, y para ahondar sobre

los temas que hablaba Selye, decidí consultar al Profesor Eduardo Braun Menéndez en ese entonces Titular de Fisiología. Como había obtenido una excelente nota al rendir esta materia, Braun Menéndez me incorporó a una "comisión especial" en la cual presenciábamos fuera de las horas de clase experimentos sobre diabetes e hipertensión y a la vez nos preparaban para ejercer la docencia. Esta "comisión especial" era criticada por algunos que la consideraban elitista. Durante los 2 años siguientes dicté clases en calidad de Ayudante Honorario de la Cátedra de Braun Menéndez. Eran años de convulsiones estudiantiles donde se contraponían las enseñanzas "laica" y "libre". Nunca entendí bien las fronteras entre ambas, seguramente porque siempre me mantuve alejado de la política tanto universitaria como partidista.

Un hecho importante fue conocer al Dr. Angel Bracco a través de su hijo Aldo con quien remábamos los domingos en el Club San Fernando. Angel Bracco nos llevaba ocasionalmente a presenciar cirugías de tórax en el Hospital Cetrángolo. Resultaba sobrecogedor ingresar a un quirófano. Aldo Bracco y yo, además de ser vecinos porteños, veraneábamos en Miramar. En la playa y carpa por medio veraneaba el patólogo Moisés Polar amigo de la familia Bracco. Como yo había cursado Patología un tanto a las disparadas, la posibilidad de profundizar mis conocimientos de anatomía patológica me fascinaba. Polak me propuso concurrir 2 veces por semana al Hospital Fiorito de Avellaneda donde era el Jefe del Servicio de Patología. Con él aprendí la macroscopía y la microscopía de una materia que considero el portal de ingreso a la medicina. Allí escuché hablar de Pio del Rio Ortega, un español emigrado que había enseñado en la Argentina las técnicas de impregnación argéntica

para identificar las células normales y tumorales del sistema nervioso. El microscopio me permitía observar un universo diferente que resultaba tan fascinante como el cielo con sus constelaciones. Me habían encargado un relevamiento de las características morfológicas del cáncer de esófago, tarea que cumplí esmerosamente.

En 1958 ingresé a la Guardia de Practicantes del Hospital Rawson. Fue una época de aciertos y desaciertos médicos pero era la manera que nos formábamos al no existir la residencia. En 1961 (ya como graduado) fui nombrado Practicante Menor Municipal, recordando de esa época que ganaba el equivalente a unos 50 dólares, los cuales ahorraba para un futuro viaje a EE.UU. También en 1961 obtuve por concurso un cargo de Practicante Menor en el Hospital de Clínicas, tareas que cumplí en el Instituto Modelo del Hospital Rawson, que pertenecía al Hospital de Clínicas. Corriendo el año 1959, al cursar la materia Clínica Médica en el Instituto Modelo, a un grupo de alumnos nos permitieron optar por la sala de clínica general o bien concurrir a algunos de los servicios especializados del Instituto. Elegí el Servicio de Endocrinología, cuyo jefe era Roberto J. Soto. En la biblioteca del Servicio de Endocrinología tomé contacto con revistas medicas internacionales como el Journal of the American Medical Association, Lancet, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism y el Journal of Clinical Investigation. A Roberto Soto, uno de mis Maestros, lo recuerdo por la firmeza de su carácter, dedicación al trabajo, capacidad para organizar eventos científicos, su amistad y por haberme impulsado hacia la investigación. En 1961 me recibí de médico con Diploma de Honor y, como becario primero de la UBA y luego del CONICET, realicé mis primeros experimentos

analizando los niveles de las hormonas esteroideas en las enfermedades tiroideas. En ambos casos Soto actuó como mi Director. Desde entonces, conviví con los cuatro anillitos del ciclopentanoperhidrofenantreno, estructura química madre de todos los esteroideos. Debo reconocer que durante toda mi carrera estudiantil – salvo la época del practicantado – nunca tuve necesidad de trabajar. Esto fue posible gracias al esfuerzo económico que hicieron mis padres, muchas veces por encima de sus posibilidades.

■ 2. EL PÁJARO LEVANTA VUELO.

En 1964, 3 años después de recibirme de médico y habiendo finalizado las becas, decidí emprender nuevos horizontes a fin de profundizar mis conocimientos sobre la biosíntesis de esteroideos. Este tema estaba en boga, pero el medio local carecía de las metodologías adecuadas. Escribí y obtuve una beca de la Worcester Foundation for Experimental Biology and Medicine de Massachusetts, EE.UU., lugar donde trabajaban los pioneros de los esteroideos y descubridores de los anticonceptivos Ralph Dorfman y Gregory Pincus. Ya como becario de Dorfman, aprendí entre 1964 y 1966 sofisticados métodos para determinar las hormonas en fluidos biológicos. Entre ellos, fui introducido al cromatógrafo de gases el cual tenía la extraña virtud de funcionar solamente en ocasiones. En el laboratorio de Dorfman trabajaban dos argentinos, con los cuales entablé una perdurable amistad: Jorge Blaquier y Carlos Lantos. Al año siguiente, con Dorfman y su equipo nos trasladamos de la Worcester Foundation a una empresa farmacéutica de California que mantenía una sección de investigación: el Syntex Research Center. En Syntex obtuvimos resultados sobre un isómero de la testosterona, que encontramos elevada en la sangre y

la orina de mujeres con virilización y ovarios poliquísticos. Con estos resultados publicamos mis 2 primeros trabajos, en las revistas *Steroids* y *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Pese a la novedad que significaba vivir en un país extranjero y llevar a cabo experimentos muy novedosos, emocionalmente seguía ligado a la Argentina. En ese entonces acordamos con Martha, que no había podido acompañarme cuando viajé a EE.UU. debido a la enfermedad de su padre, casarnos por civil y por poder, estando ella en Buenos Aires y yo en San Francisco. A los pocos días Martha viajó a EE.UU. y el 2 de Enero de 1966 nos casó el Rev. William Ahllach en la iglesia católica de Saint Athanasius de Mountain View, California, actuando como padrinos Enrico Forchieli, el segundo de Dorfman, y Maria Blaquier. Pasamos nuestra luna de miel recorriendo Sausalito, Sequoia National Park y Los Ángeles. Como mi visa en EE.UU. expiraba a los 3 años y no tenía motivos firmes para regresar a la Argentina decidimos continuar en el exterior. Carlos Lantos, a quien había conocido en la Worcester Foundation, se había mudado a Canadá y gracias a su gestión inicié contactos con ese país obteniendo una beca de la McGill University de Montreal. Fue entonces que con Martha recorrimos en el viejo Falcon el camino desde San Francisco a Montreal, un viaje inolvidable que nos llevó 10 días. Fue muy novelesco y propio de los años jóvenes ya que todo lo que poseíamos viajaba con nosotros entre el asiento trasero y el baúl del coche.

■ 3. VIVE LA CANADIENNE !!

Ya en Montreal, al comienzo de la etapa canadiense trabajamos en el McIntyre Building de McGill con la Dra. Rose Johnstone sobre la regulación de los mecanismos de transporte por esteroides en tejidos

de rata. Fueron investigaciones muy fructíferas, publicadas en 3 trabajos en el *Biochemical Journal*, *Endocrinology* y *General and Comparative Endocrinology*. Al cabo de un año nos trasladamos al *Allan Memorial Institute of Psychiatry* de McGill University porque aumentaba mi interés por dilucidar la función de los esteroides en el estrés. Los científicos del *Allan Memorial* estaban muy influenciados por Hans Selye, que a la sazón se había mudado desde McGill a la Universidad de Montreal, de habla francesa. La directora del laboratorio en el *Allan Memorial* era la Profesora Marion Birmingham, quien fue una excelente tutora, consejera de estudios, amiga familiar y madrina de uno de mis hijos. Marion Birmingham me inculcó el concepto que los mecanismos del estrés podían reproducirse tanto en el organismo entero como en el tubo de ensayo y fue quien dirigió mi tesis doctoral defendida en la UBA al regresar a la Argentina en 1971. Nunca en mi vida había tenido tanta libertad en la elección de mis temas de investigación y con Marion aprendí el manejo de los métodos estadísticos y la forma de escribir los trabajos científicos. El tema central del laboratorio consistía en dilucidar el papel central de los mineralocorticoides en el desarrollo de la hipertensión arterial. El hecho era que el estrés aumentaba la producción de mineralocorticoides por la glándula suprarrenal, los que en exceso inducían el apetito exagerado por la sal y el desarrollo de hipertensión arterial actuando a nivel del cerebro. Para apoyar esta hipótesis empleamos varios modelos tanto *in vivo* como *in vitro* en animales hipertensos. Hasta llegamos a trabajar con suprarrenales humanas que fueron provistas diligentemente – y un poco a trastruenda - por la Dra. Maria Dufau que trabajaba en otro instituto de Montreal. Con Marion Birmingham publicamos 15 trabajos en prestigiosas

revistas, siempre en temas relacionados con los esteroides suprarrenales, la respuesta al estrés y la relación con la hipertensión arterial. Me premiaron nombrándome Profesor Asistente de McGill University y por primera vez tuve una oficina propia. Pero el Dr. Houssay, con quien mantenía una ocasional correspondencia, tenía ciertos presentimientos y me escribió diciéndome que debería dejar de tener una “nurse” sobreprotectora, trabajar por cuenta propia y emprender el regreso hacia el país al cual debía mi educación. En un descuido, apoyé la carta de Houssay sobre la mesada del laboratorio, la cual fue leída al pasar por Marion Birmingham. Para mí fue un momento difícil aunque se subsanó con el tiempo. Varios años después, la Dra. Birmingham fue invitada a la Argentina para pronunciar la Conferencia Braun Menéndez. En esta ocasión, Houssay la homenajeó invitándola a cenar en el restaurante La Estancia y a presenciar una obra en el teatro Colón. Las asperezas se habían limado. Posteriormente, y aunque varias veces visité Montreal e hice trabajos temporarios en el laboratorio del Allan Memorial, nunca olvidaré este episodio que tuvo un final feliz porque involucró a dos grandes científicos y personas de bien que tanto incidieron sobre mi viaje a través de las ciencias biomédicas.

El 4 de diciembre de 1966 nació en el *Royal Victoria Hospital* de Montreal mi primer hijo, Alejandro. Ocurrió en plena nevada, hasta se había literalmente congelado el Falcon que pernoctó a la espera de tener noticias sobre Martha y el niño. Por ese entonces recibí una carta del Dr. Houssay proponiéndome integrar un equipo con otros investigadores que regresaban al país. Se trataba de Jorge Blaquier, Eduardo Charreau, Ricardo Calandra, Alberto Baldi y Guillermo Wassermann.

Seguidamente, Houssay me escribió otra carta para que lo entrevistara en el *Hotel Roger Smith* de Washington, DC, donde habitualmente citaba a los argentinos para convencerlos del retorno. Houssay me invitó a almorzar, sin percatarse que yo estaba en Montreal y él en Washington. Envuelto en frazadas, y con la bendición de Martha, viajé en mi poco calefaccionado *Falcon* a través de las montañas heladas del Adirondak, llegando a Washington después de manejar varias horas. Houssay me recibió y propuso: "Vamos a almorzar para que se reponga". Me habló largamente sobre la carrera del investigador del CONICET. De esta manera, me convertí en otro de los repatriados ingresando al Instituto de Biología y Medicina Experimental en diciembre de 1970. Se abría una nueva etapa en mi carrera plena de desafíos, como eran trabajar en forma independiente, obtener apoyos económicos para mis investigaciones y formar discípulos. Pero también, y porque no decirlo, nos empujaba un poco el frío de los inviernos canadienses.

Estando todavía en Canadá, lo visité a Hans Selye en la Universidad de Montreal. Él hablaba 15 idiomas entre ellos español y escribió una carta dirigida a Houssay ponderando mis trabajos sobre el estrés. Me impresionó el europeísmo de Selye, sus conocimientos y su franqueza: recuerdo que apenas entré a su oficina me mostró un frasco con huesos diciéndome: "Estas son mis caderas", refiriéndose a la cirugía que le habían practicado poco tiempo antes. Me obsequió una de sus clásicas fotografías sosteniendo una rata albina y que tenía escrita entre sus frases "... nada puede sustituir a la originalidad de su punto de vista o a la agudeza de su observación", refiriéndose a cómo debe actuar un investigador científico. Años después, heredé dos reliquias escritas

por Hans Selye: el *Textbook of Endocrinology* y *The Pluricausal Cardiopathies*. Ambos textos y su fotografía seguirán iluminándome por siempre en mi oficina del IBYME.

■ 4. REGRESO A LA ARGENTINA, AL IBYME Y LA UNIVERSIDAD

A mi regreso a Buenos Aires, me dediqué a redactar mi tesis doctoral defendida en 1971 en la Facultad de Medicina, obteniendo de esta manera el Doctorado en Medicina. Mis jurados fueron Roberto Soto, Alberto Houssay y Juan Reforzo Membrives. Marion Birmigham fue aceptada como Directora de la tesis, aunque no estuvo presente durante la defensa. En 1971 nació en el Matter Dei mi segundo hijo, Javier. La familia se había agrandado. Esta etapa de mi vida científica se caracterizó por la cercanía a Houssay, por la interacción con los nuevos investigadores repatriados y el regreso a la docencia. De Houssay aprendí su infatigable dedicación al trabajo, el interés por la ciencia y la permanente discusión de los resultados de las investigaciones. Uno de sus invaluable consejos fue "siempre emplee pocos grupos experimentales, de otra manera se le complicarán los resultados". Me otorgaron mi primer laboratorio en la planta baja del edificio de Vuelta de Obligado 2490 y en 1971 ingresé a la Carrera del Investigador del CONICET ascendiendo todas las categorías hasta alcanzar la de Investigador Superior en 1987. Houssay consiguió que me enviaran desde los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. un tumor hipofisario productor de ACTH y prolactina. Lamentablemente el maestro falleció en Setiembre de 1971; recuerdo que lo visité en el Hospital Italiano donde estaba internado pero ya no era el mismo. Dejó un gran vacío que ninguno de nosotros, por nuestra juventud y poca o nula experiencia en la gestión, estaba en condiciones

de ocupar. En 1973 ocurrió un evento muy feliz para toda la familia, ya que la SECYT (hoy MINCYT) me recomendó para obtener un préstamo que el Banco Hipotecario otorgaba a tasas favorables a los investigadores. Con dicho préstamo y algunos ahorros compramos nuestro actual departamento; poco después tuvo lugar el rodriago y los préstamos para investigadores se esfumaron, así que estuvimos entre los últimos afortunados.

Al fallecer Houssay, fue designado como Director el Dr. Virgilio Foglia integrante de la terna de la Fundación IBYME conjuntamente con Luis F. Leloir. Foglia se había jubilado recientemente de la Facultad de Medicina y ejerció el cargo de Director hasta su fallecimiento en 1993. Con él tuvimos intereses comunes que nos llevaron a realizar experimentos en ratas diabéticas. Los animales diabéticos resultaban un modelo útil para estudiar la disfunción del eje cerebro-hipotálamo-hipófisis-adrenal sometido en estos animales a un estrés permanente. Describimos que la neuroquímica del animal diabético se parecía mucho a la del animal anciano, como si la diabetes adelantara el proceso de envejecimiento cerebral. En estos trabajos también participaron el Dr. Enrique del Castillo y mi primer becario Osvaldo Fridman. Como reconocimiento por los trabajos sobre la neuroendocrinología de la diabetes, me invitaron a pronunciar la Houssay Memorial Lecture en el 14th. Congress of the International Diabetes Federation que tuvo lugar en Abril de 1999 en Washington D.C.

Fue en esta etapa que retomé mi interés por la docencia que había comenzado como estudiante en la Cátedra de Braun Menéndez. Docencia e investigación eran las dos caras de una misma moneda que juzgaba imprescindible para la for-

mación integral de todo científico. Me decidí por la enseñanza de la Bioquímica. Primero cursé una interminable Carrera Docente de 4 años en la Facultad de Medicina recibiendo el título de Docente Autorizado. La Bioquímica me permitía profundizar conocimientos y avanzar sobre el papel de las moléculas en las enfermedades. Era la etapa de dilucidar el mecanismo de acción de las hormonas esteroides y sus receptores para lo cual teníamos que introducirnos dentro de la maquinaria de la célula y manipular varias moléculas. El Profesor Titular de Bioquímica en la Facultad de Medicina era por ese entonces el Dr. Andres Stopanni. Mi relación con Stopanni fue multifacética: lo conocí como alumno, me examinó al final de la materia, supervisó mi carrera docente, en su Cátedra dicté clases como Docente Autorizado y al retirarse Stopanni por razones estatutarias obtuve, por concurso, el cargo de Profesor Titular en 1987. Continué mi trayectoria docente como Director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina durante 2 períodos que duraron en total 9 años. Al alcanzarme las razones estatutarias, me nombraron Profesor Titular Consulto en 2003 y finalmente Profesor Emérito de la UBA desde 2004. Este último es el mayor grado académico que otorga la Universidad. Actualmente continúo examinando alumnos de pregrado y dictando clases de neuroquímica y sobre el mecanismo de acción de las hormonas esteroides. También dictamos el módulo de Neurobiología conjuntamente con la Dra. Juana Pasquini en la Maestría Internacional de Ciencias Biomédicas integrada por las Facultades de Farmacia y Bioquímica y de Medicina de la UBA y la *Albert Ludwig University* de Freiburg, Alemania. A esta maestría la cursan alumnos de posgrado internacionales.

■ 5. INTERMEZZOS DEDICADOS A LA GESTIÓN DE LA CIENCIA

En 1990 fuimos convocados por el Dr. Raúl Matera, Secretario de Ciencia y Técnica, para integrar el Directorio del CONICET en representación de las ciencias biomédicas. Yo conocía a Matera desde la época de estudiante de medicina, cuando concurríamos al Instituto Costa Buero de la Facultad para observar las cirugías de cráneo. Observábamos las operaciones desde una elevada cúpula vidriada y algunas veces Matera nos explicaba personalmente los pasos quirúrgicos que seguían los cirujanos. Era un médico cortés, agradable y culto, de una personalidad atrayente y con resabios de una cultura europea provenientes de sus antecesores piemonteses. Este cargo en la gestión de la ciencia me ocupaba las mañanas ya que por las tardes generalmente concurría a mi laboratorio del IBYME para atender a los becarios e investigadores. Por mi cargo en el CONICET concurría las reuniones de la comisión asesora de Ciencias Médicas y me habían nombrado Presidente de la Comisión Asesora de Seguimiento a Unidades Funcionales del área Morfología, Endocrinología, Inmunología y en la Junta Directiva del Centro Regional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de Mendoza (CRICYT). Por la última viajaba con frecuencia a esta provincia con relación a los aspectos administrativos y académicos de dicho centro. También visitaba con regularidad otros centros del CONICET en Ushuaia, Puerto Madryn, La Plata, etc. y representaba al CONICET en los convenios internacionales con Alemania, Japón y Francia. Estas actividades abrieron mi mente hacia otras ramas de la ciencia diferentes a las ciencias biomédicas. Matera siempre tuvo una actitud

muy positiva hacia los investigadores y los institutos del CONICET. También era sensible a los pedidos de aumentos salariales y propuso al entonces Ministro de Economía un mecanismo por el cual los años anteriores al ingreso a la carrera del investigador se considerasen de "productividad científico-tecnológica" como mecanismo aceptable por los economistas para aumentar el salario.

Matera falleció en 1994 y fue reemplazado por el cirujano cardiovascular Dr. Domingo Liotta. Varios miembros del Directorio fueron reemplazados aunque a mi me nombraron Vicepresidente 1ro. Como Liotta actuaba al mismo tiempo como Secretario de Ciencia y Técnica y Presidente del CONICET, yo quedaba generalmente a cargo de la institución, firmando nombramientos, convenios, discutiendo presupuestos y presidiendo las reuniones del Directorio. En 1996 terminamos nuestra etapa de gestión. Regresamos al laboratorio del IBYME con la satisfacción de haber cumplido una etapa dentro del CONICET.

Siendo Eduardo Charreau Presidente del CONICET, me convocaron nuevamente a cumplir tareas de gestión. En esta etapa actué como Coordinador de la Comisión Asesora de Medicina (2002-2003), Miembro de la Junta de Calificación y Promoción del CONICET (2003-2005). Presidente de la Gran Área de Ciencias Biológicas y de la Salud del CONICET (2003-2005). En varias ocasiones integramos la comisión ad-hoc para la promoción de investigadores a la clase Superior. En la Facultad de Medicina actué como miembro de la Comisión Asesoras de Ciencia y Técnica (2008-2012) y del Doctorado III (al presente).

■ 6. FORMACIÓN DE DISCÍPULOS, INVESTIGADORES Y TESIS-TAS

Art is I; science is We (Claude Bernard)

Siempre pensé que todo investigador debe formar nuevos investigadores, becarios y personal de apoyo. Cuando comenzamos nuestro laboratorio en 1971, éramos 4 personas, contando a la médica Susana E. Kaplan que trabajó mediante varias becas, el biólogo Osvaldo Fridman nuestro primer tesista (1976), luego Investigador del CONICET y actualmente en el Instituto Roffo y la técnica Julia Elena Lynch. Posteriormente ingresaron la médica Claudia Héller, becaria, tesista (1983) e Investigadora Asistente, la licenciada en química Liliana S. Weisenberg; becaria, tesista (1985) e Investigadora Asistente; el licenciado en química Héctor Coirini, becario y tesista (1984) quien realizó una prolongada estadía con Bruce McEwen en la *Rockefeller University* de Nueva York y que al presente dirige su propio grupo en el IBYME como Investigador Independiente; el licenciado en química Eduardo Ortí, becario y tesista (1985) que realizó su posgrado con el pionero de los glucocorticoides Allan Munck en *Dartmouth Medical School*, New Hampshire, EEUU, actualmente dedicado a la industria; la bioquímica Ana María Magariños: becaria, tesista (1988) e Investigadora Asistente, actualmente residente en los EE.UU.; el licenciado en química Daniel Moses, becario, tesista (1991), Investigador Asistente y actualmente en la industria; la médica Ester Pardes, médica de planta de la División de Endocrinología del Hospital Ramos Mejía, tesista en 1992; el bioquímico Gerardo Piroli, becario, tesista (1994), Investigador Independiente y actualmente investigador de la *University of South Carolina*, EE.UU.; la bioquímica Claudia Grillo, becaria,

tesista (1996), Investigadora Adjunta y actual investigadora de la *University of South Carolina*, EE.UU.; la bioquímica Monica Ferrini, becaria, tesista (1995), Investigadora Adjunta y actualmente Profesora Asociada en la *Charles R. Drew University of Medicine & Science*, Los Angeles, California, EEUU; la licenciada en química Susana L. Gonzalez, becaria, tesista (1997), Profesora Adjunta de la Facultad de Medicina, UBA e Investigadora Independiente que dirige su propio laboratorio en el IBYME; la médica María Claudia Gonzalez Deniselle, becaria, tesista (2000), Investigadora Adjunta y que realiza investigaciones tanto básicas como clínicas; la licenciada en biología Florencia Labombarda, becaria, tesista (2003) e Investigadora Adjunta que realizó pasantías en España y Francia; la bioquímica Luciana Pietranera, becaria, tesista (2004) e Investigadora Adjunta, quien realizó pasantías en España; la bioquímica Laura Garay, becaria, tesista (2008) e Investigadora Asistente; la licenciada en biología Yanina Revsin, becaria, tesista (2000) y tesista (2008), que realizó una prolongada estadía en la *Leiden University* de Holanda con el Prof. De Kloet y que actualmente trabaja en la industria; la médica María Meyer, becaria, tesista (2012) y actualmente becaria *Bunge y Born*. Realizaron pasantías en el laboratorio pero sin doctorarse la médica Graciela Stalldecker (1973), las licenciadas Leonor Grubman (1975), María Elvira Landa (1977), Silvia Tornello (1978); Graciela Sala (1978), la médica Analía Mougel (2004) y varias pasantes de Alemania, Holanda y España que realizaron estadías cortas de 6 meses. La Dra. Flavia Saravia fue becaria, Investigadora Asistente y actualmente dirige como Investigadora Independiente su propio grupo en la Facultad de Ciencias Exactas. Con ella trabajó y se graduó el médico Juan Beauquis, actualmente Investi-

gador Asistente. En la actualidad, estamos dirigiendo la tesis doctoral de la bioquímica María Elvira Brocca, becaria del FONCYT y CONICET. La médica neuróloga Gisella Gargiulo-Monachelli, becaria de Gonzalez Deniselle, realiza estudios clínicos. Todo el laboratorio cuenta con el valioso aporte de dos Profesionales de Apoyo, Analía Lima y Paulina Roig. De esta manera la formación de discípulos quedó demostrada por la dirección de 18 tesis doctorales, la formación que recibieron profesionales argentinos y extranjeros y varias personas que brindan apoyo técnico.

Con relación a los arriba mencionados, siempre pensé que la esencia de todo investigador implica la educación permanente de sus graduados, promoviendo el interés de los universitarios más talentosos y tratando de obtener lo mejor de ellos en lo referente a la producción científica. Es un compromiso que asumo cada vez que alguien se integra a nuestro equipo. De la misma manera que nos atañe la responsabilidad de traer un hijo al mundo, como directores tenemos que responsabilizarnos de la vida científica de aquellos que conducimos por el camino de la investigación.

■ 7. COOPERACIONES CIENTÍFICAS ESTABLECIDAS CON GRUPOS DEL EXTERIOR Y DEL PAÍS.

Como mencioné anteriormente, visitamos en varias ocasiones el laboratorio de la Dra. Birmingham, mayoritariamente para finalizar experimentos inconclusos. Luego provino una etapa en las que nos acercamos al Dr. Bruce McEwen, un científico norteamericano de la *Rockefeller University* donde se habían formado una pléthora de neuroendocrinólogos estudiosos de las hormonas esteroideas. Bruce fue muy buen amigo y colega, me abrió las

puertas de su laboratorio y allí pude practicar y luego enseñar en la Argentina varias técnicas neurobiológicas a mi regreso a Buenos Aires. Con Bruce publicamos 16 trabajos en revistas de renombre, casi todos ellos dedicados a las acciones moleculares de los mineralocorticoides, la ubicación de sus receptores, la relación con el apetito salino y los mecanismos neurobiológicos del estrés. En 1979, realicé una pasantía de 3 meses en su laboratorio gracias a la *Beca Guggenheim*. En 1980, me nombraron *Visiting Profesor* de la Rockefeller University. Posteriormente, con Bruce obtuvimos el apoyo de un convenio CONICET / National Science Foundation de EE.UU. entre los años 1996 y 2000.

En el laboratorio de Bruce lo conocí a Ron de Kloet, una figura muy importante del campo del estrés y los glucocorticoides. Ron provenía de la Universidad de Leiden de Holanda, lugar al que fui invitado en varias ocasiones. Obtuvimos conjuntamente un subsidio de la WOTRO (1995–1997), que nos apoyó para realizar viajes de intercambio y para publicar 10 trabajos conjuntos. Nuestra tesinista Yanina Revsin realizó su trabajo de grado con Ron, y juntos co-dirigimos su tesis doctoral defendida en Holanda. Allí me probé la toga y el gorro ceremonial durante su graduación.

Francia fue otro país con cuyos científicos hemos cimentado fructíferas colaboraciones, apoyados por los convenios CONICET /INSERM y ECOS / SECYT. Entre 1997 y 2001 trabajamos en la neuroendocrinología del ratón diabético NOD con la Dra. Françoise Homo-Delarche, del Hopital Necker de Paris. Entre 1998 al 2008 colaboramos con los Dres. Michael Schumacher y Rachida Guennoun, de la Unidad INSERM 788 del Hopital de Kremlin-Bicetre

de Paris. Con ellos publicamos 29 trabajos referidos a las acciones neuroprotectoras de progesterona en el trauma a la medula espinal y del cerebro y en la neurodegeneración. Con este grupo seguimos activamente colaborando y hemos conformado un equipo de renombre internacional.

Finalmente, colaboramos con el Dr. Luis Miguel Barcia-Segura del Instituto Cajal de Madrid, con el que publicamos 3 trabajos referidos a los mecanismos de neuroprotección de los estrógenos. Luis Miguel resultó un excelente científico y amigo y varios de nuestros colaboradores han realizado pasantías en su laboratorio madrileño. Compartimos con el Dr. Rodolfo Goya de La Plata, un subsidio Santaló entre CONICET y CSIC (2008) para colaborar con el Instituto Cajal.

En Latinoamérica colaboramos entre 1982 y 1986 con la Dra. Elisa Marusic de la Universidad de Chile sobre el mecanismo de acción de la aldosterona. Localmente colaboramos en el pasado con los Drs. Carlos Libertun, Victoria Lux y Damasia Becú en temas relacionados a la neuro-endocrinología, y más recientemente con los Doctores. Poderoso y Carreras del Hospital de Clínicas con relación a la mitocondria del ratón Wobbler, un modelo de neurodegeneración. Los trabajos de microscopia electrónica fueron realizados con el Dr. Juan José López del Instituto de Neurociencias de la Facultad de Medicina. Últimamente iniciamos estudios conjuntos con neurólogos de los Hospitales Ramos Mejia y Fernández en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica a los que seguirán pacientes con esclerosis múltiple. Este objetivo fue largamente esperado para poder aplicar los resultados de la mesada del laboratorio a la clínica.

■ 8. PREMIOS Y DISTINCIONES A LA LABOR CIENTÍFICA Y TRAYECTORIA

Los premios recibidos durante mi trayectoria científica se deben indudablemente al esfuerzo conjunto con mis colaboradores. Mencionaremos entre otros 1) *Premio de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo* (1973); 2) *Premio de la Fundación Maissa*, Argentina (1976); 3) *Premio de la Fundación Staffieri*, Rosario, Argentina (1978); 4) *Premio Botaro*, Academia Nacional de Medicina (1979); 5) *Premio Vilfrid Baron, Argentina-North American Association* (1984); *Premio CEDIQUIFA* en Farmacología (1994); 6) Miembro Honorario de la Sociedad de Biología de Tucumán (1995); 7) Académico Correspondiente de la Academia de Ciencias Médicas de Córdoba (1998); 8) *Premio Ranwell Caputto* en Neuroquímica, Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1999); 9) *Premio Bernardo Houssay* del MINCYT por la trayectoria en Ciencias Médicas (2003); 10 y 11) Diploma al Mérito y *Premio Konex de Platino* en Ciencias Biomédicas Básicas (2003); 12) *Premio al Mérito* de la Fundación Florencio Fiorini (2003); 13) *Premio a la Trayectoria*, Facultad de Medicina, UBA (2006); 14) Miembro Extraordinario de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (2008); 15) *Premio "Reconocimiento a la Excelencia en la Investigación"*, Facultad de Medicina, UBA (2011).

En 2009 fui nombrado Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina, para ocupar el sitial No. 19 por el área "Bioquímica", perteneciente con anterioridad al Dr. Alejandro Paladini. El diploma y medalla me fueron entregados en acto público por el entonces Presidente de la Academia Dr. Juan M. Ghirlanda, y la presentación estuvo a cargo del

Dr. Eduardo. H. Charreau, a quien agradezco por este gesto.

■ 9. OTRAS ACTUACIONES ACADÉMICAS

Tuve el honor de desempeñar diversas actividades académicas que supongo serán similares en calidad y cantidad a las de otros investigadores que cuentan con muchos años de trayectoria. Por ejemplo, participé 144 veces (1971 a 2010) en el dictado de clases y cursos, simposios y mesas redondas a nivel nacional. En 58 oportunidades (1971 a 2009) participé en la organización de cursos, jornadas, simposios y coordinación de reuniones científicas. Formé parte de los comités editoriales de las revistas *Cellular and Molecular Neurobiology* (EEUU), *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (Francia) y *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation* (Alemania). Como invitado pronuncié 86 conferencias nacionales o internacionales (1898 a 2011). Como Jurado, actué 69 veces en las defensas de tesis doctorales y tesinas (1968 – 2012), 59 veces como Jurado de premios, becas y subsidios para la investigación (1980 a 2009) y 22 veces en concursos docentes (1985 a 2011). Además actué varias veces como jurado de concursos de Director de unidades ejecutoras del CONICET, inclusive el último concurso por la que fue designada la Dra. Damasia Becú como Directora del IBYME.

También me desempeñé entre 2002 y 2007 como Director del IBYME y Presidente de la Fundación IBYME y en 2007 como Presidente de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Actualmente continúo como miembro del Consejo Directivo del IBYME y del Instituto de Medicina Experimental (IMEX), de la comisión de premios y becas de LALCEC, secretario de la Fundación

Cherny y asesor de la Asociación de Estudiantes por la Ciencia de la Facultad de Medicina, UBA.

En calidad de relator o conferenciante, participé en 29 reuniones científicas internacionales entre 1984 y 2012, que tuvieron lugar en EE.UU., Brasil, Chile, Canadá, España, Hungría, Francia, Suiza, Italia, Mónaco, Alemania, Australia y Austria. Mencionaré entre otras el *12th. International Congress on Hormonal Steroids and Hormones and Cancer* que tuvo lugar en 2006 en Atenas, Grecia donde diserté sobre "*Progesterone-mediated neuroprotection of neurons and glial cells: importance for CNS diseases*"; el *37th Congress of the International Society of Psycho-neuroendocrinology*, de 2006 en Leiden, Holanda donde diserté sobre "*Involvement of steroid hormones in neurodegenerative disorders: lessons from animal model*"; el *International Brain Research Organization (IBRO) World Congress of Neuroscience*, de Melbourne, Australia (2007) donde diserté sobre "*Regulation of glial cell function by steroids*"; el *International Symposium on the Neuroendocrinology and Neurobiology of Aging* de Bregenz, Austria (2008) donde pronuncié la conferencia titulada "*Steroid Protection*"; el *International Behavioral Neuroscience Society Annual Meeting*, de Cerdeña, Italia (2010) donde presenté el tema "*Molecular and behavioural evidence for progesterone and neurosteroid protection in motoneuron degeneration*"; y finalmente la disertación en el *7th Internacional Meeting on Steroids and the Nervous System* de Torino, Italia, sobre "*Progesterone effects in neuroinflammation and neuro-degeneration*" que tendrá lugar en Febrero de 2013.

■ 10. IMPACTO DE NUESTRAS INVESTIGACIONES PARA LA MEDICINA TRANSLACIONAL

Como manifesté al comienzo, nacimos con las hormonas esteroides y seguimos fieles a las mismas. Entre otras propiedades, los esteroides atenúan el daño traumático del sistema nervioso, previenen las encefalopatías asociadas al envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas e inflamatorias. Teniendo en cuenta estas características, empleamos modelos que reproducen las neuropatologías humanas, pensando que es la manera más rápida de trasladar la medicina experimental a la clínica, lo que se conoce hoy en día como medicina translacional.

Desde que regresamos a la Argentina, publicamos alrededor de 175 trabajos en revistas indexadas, que agregados a los publicados durante nuestras estadías en el exterior suman 195 según PUB-MED y 205 de acuerdo a Scopus. Sería tedioso enumerar todas las áreas en las que trabajamos, por lo que me referiré únicamente a las actuales: 1) estudios sobre la progesterona como factor protector en las neuropatologías; 2) estudios sobre los mecanismos de neurotoxicidad de los mineralocorticoides; y 3) estudios sobre los estrógenos como agentes protectores para las enfermedades asociadas al envejecimiento.

1) Estudios sobre la progesterona como factor protector en las neuropatologías. En esta área empleamos tres modelos: un modelo de lesión de la medula espinal, un modelo inducido de esclerosis múltiple y un modelo genético de degeneración de motoneurona. Dos recientes revisiones brindan mayores detalles sobre el rol protector de la progesterona (De Nicola y col., 2009; Schumacher y col., 2008).

Como resultado de una lesión de la médula espinal en la rata, las motoneuronas del asta ventral degeneran por un proceso denominado cromatólisis, por el cual la sustancia de Nissl (ribonucleoproteínas) se agolpa en la membrana plasmática dándole a la neurona un aspecto atigrado. La cromatólisis cursa con disminución de la expresión de moléculas fundamentales para el funcionamiento neuronal, incluyendo factores neurotróficos, enzimas de la neurotransmisión y la bomba de sodio que mantienen el potencial de membrana. Asimismo, se descontrola la actividad de la glia, ya que los astrocitos y la microglia se vuelven reactivos y producen factores proinflamatorios tóxicos para las neuronas y las células productoras de la mielina llamados oligodendrocitos. La lesión medular desnuda los axones por pérdida de la mielina, lo que empeora la transmisión del impulso nervioso y causa deficiencias motoras. Nosotros demostramos que la administración *in vivo* de progesterona a ratas lesionadas por períodos entre 3 a 21 días revierte todas estas anomalías. Por ejemplo, disminuye la cromatólisis neuronal, estimula la síntesis de mielina, y se inhibe la proliferación inadecuada de astrocitos y microglía. De esta manera, la progesterona se constituye en un arma terapéutica importante para las lesiones de la médula espinal.

Las acciones anti-inflamatorias e inmunomodulatorias de la progesterona se evidencian en modelos animales de enfermedades autoinmunes. Estos estudios se basaron en observaciones clínicas realizadas en mujeres embarazadas que padecían de esclerosis múltiple (EM). La EM es una enfermedad autoinmune que ataca la mielina, y en mujeres embarazadas las recaídas de la enfermedad remiten en el 3° trimestre, cuando circulan en la sangre altos niveles de esteroides sexuales. Para

explicar este hallazgo clínico, se ha empleado un modelo experimental denominado encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), en el cual ratones son inmunizados con un péptido de la mielina. Estos ratones desarrollan signos clínicos tales como pérdida de la tonicidad de la cola, espasticidad y parálisis de miembros posteriores. A nivel neuroquímico, la médula espinal se infiltra por células del sistema inmune, que liberan factores tóxicos causantes de la pérdida de mielina y que originan trastornos motores de los miembros posteriores. El pretratamiento con progesterona de estos animales fue altamente beneficioso, retardando la aparición de la enfermedad, atenuando los grados clínicos, disminuyendo la pérdida de la mielina, evitando la infiltración de las células del sistema inmune y la expresión de sustancias pro-inflamatorias. Los datos resultan importantes por su aplicación a la clínica. En este sentido, un estudio multicéntrico europeo (POPART-MUS) emplea actualmente la progesterona, para prevenir las recaídas pos-parto de mujeres que padecen de EM.

El rol protector de la progesterona lo hemos extendido a un modelo de neurodegeneración de motoneurona, que apoyan su valor estratégico para la terapéutica de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La ELA es una enfermedad crónica que afecta las motoneuronas espinales y bulbares, siendo la sobrevivencia inferior a los 5 años. Nuestro modelo de ELA es el ratón mutante Wobbler, cuyas neuronas espinales degeneran debido al estrés oxidativo. Varias moléculas claves para la función de la motoneurona se ven afectadas, entre ellos los factores tróficos. El tratamiento con progesterona de los ratones Wobbler disminuyó la degeneración de motoneuronas, elevó la expresión de factores tróficos, disminuyó la reactividad de los astrocitos y aumentó

la población de oligodendrocitos maduros productores de mielina.

Considerando las acciones neuroprotectoras de progesterona en el Wobbler, evaluamos la utilidad de la misma en pacientes con ELA. El dosaje de esteroides en sangre de estos pacientes demostró que la sobrevivencia era mayor en aquellos pacientes que mostraban niveles más elevados de progesterona. Asimismo, en forma preliminar demostramos que la terapia con progesterona mostró una tendencia a prolongar la sobrevivencia de los enfermos de ELA con baja probabilidad de efectos adversos.

2) Estudios sobre los mecanismos de neurotoxicidad de los mineralocorticoides.

Fisiológicamente, las funciones de los mineralocorticoides en el sistema nervioso son muy importantes para mantener la memoria, el balance iónico, la ingesta de fluidos, la tensión arterial y para moderar la hiperestimulación del sistema nervioso durante el estrés. En consonancia con los postulados de Hans Selye, la elevación patológica de mineralocorticoides (endógena o exógena) es contraproducente. Actuando a nivel del hipotálamo y regiones extrahipotalámicas, los mineralocorticoides aumentan el apetito exagerado por la sal, la producción de sustancias hipertensoras coadyuvando a la iniciación de hipertensión arterial de origen nervioso. Nosotros trabajamos con una cepa de ratas con hipertensión arterial de origen genético, que semeja la hipertensión esencial humana (ratas SHR). Estos animales son hipersensibles al estrés y también a los mineralocorticoides, que actuarían como agentes coadyuvantes de los factores endógenos desencadenantes de la hipertensión. La expresión del receptor para mineralocorticoides está muy elevada en el cerebro de SHR, produciendo efectos deletéreos. Se lo ha consi-

derado un "receptor mortal" por el daño que ocasiona a las neuronas y a la microcirculación cerebral. La encefalopatía de las ratas SHR se traduce por dilatación de los ventrículos, daño a los vasos sanguíneos, baja neurogénesis (esto es, menor producción de nuevas neuronas por el hipocampo), atrofia neuronal con desconexión, mayor producción de vasopresina -una sustancia hipertensora-, menor síntesis de factores tróficos, etc. Estas deficiencias, que afectan la memoria y el aprendizaje y elevan la presión arterial, son semejantes a las encontradas en animales ancianos o diabéticos. El papel del receptor para mineralocorticoides en la hipertensión se ve claramente reflejado por la disminución de la hipertensión cuando los bloqueamos mediante la administración intracerebral de un antagonista. También demostramos que las alteraciones cerebrales de las ratas SHR no son irreversibles, ya que pueden normalizarse por tratamiento con esteroides neuroprotectores (De Nicola y col., 2012).

3) Estudios sobre los estrógenos como agentes protectores para las enfermedades asociadas al envejecimiento.

Los estrógenos juegan un rol protector en las enfermedades neurodegenerativas que aparecen durante el envejecimiento (Azcoitia y col. 2011), entre las que se hallan las encefalopatías de la hipertensión arterial y la diabetes. Ya comentamos que la hipertensión arterial en el humano es causante no solamente de accidentes cerebrovasculares, sino también se asocia a una importante encefalopatía, que afecta al hipocampo. Estos cambios revierten luego del tratamiento con estradiol administrado in vivo (más detalles se pueden leer en una reciente revisión: De Nicola y col., 2012). Como ya explicamos, existen numerosos

cambios hipocampales en ratas espontáneamente hipertensas (SHR), tales como disminución de la génesis de nuevas neuronas, alta reactividad de los astrocitos y disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro en el hipocampo. Estos cambios revierten luego del tratamiento

con 17b-estradiol. Como este compuesto no puede ser administrado al sexo masculino y solamente con reservas al sexo femenino, estudiamos el 17a-estradiol, un isómero óptico del 17b-estradiol, pero que actúa con mucho menor potencia sobre los receptores estrogénicos

CV Resumido del Dr. Alejandro F. De Nicola	
Fecha	Descripción
1961	Médico, Facultad de Medicina de la UBA con Diploma de Honor
1962-1964	Becario de la UBA y CONICET
1964 - 1966	Becario en EEUU
1966-1970	Becario y posteriormente Profesor Asistente de la McGill University, Montreal, Canada
1968	Primera publicación de un trabajo científico
1971	Ingreso al Instituto de Biología y Medicina Experimental y a la Carrera del Investigador del CONICET
1979	Guggenheim Memorial Fellow
1976 a 2012	Director de 18 tesis doctorales
1987	Profesor Titular de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA
1987	Investigador Superior del CONICET
1990	Miembro del Directorio del CONICET
1994	Vicepresidente 1ro. del CONICET
1998	Académico de la Academia de Ciencias Médicas de Córdoba
2002-2007	Director del Instituto de Biología y Medicina Experimental
2008 a 2012	Miembro del Consejo Directivo del IBYME-CONICET
2003	Premio Houssay a la Trayectoria, SECYT
2003	Premio al Mérito de la Fundación Konex
2003	Premio de Platino de la Fundación Konex
2003	Profesor Consulto, UBA
2004	Profesor Emérito UBA
2007	Presidente de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica
2009	Miembro de la Academia Nacional de Medicina
2011	Premio Reconocimiento a la Excelencia en la Investigación, Facultad de Medicina, UBA
2012	Miembro del Consejo Directivo del IMEX-CONICET
Hasta 2012	Coautor de 195 publicaciones científicas

(ER) lo que eliminaría sus acciones feminizantes o cancerígenas. Se han descrito acciones neuroprotectoras del 17 α -estradiol sobre el sistema nervioso central. Empleamos ratas macho SHR y sus controles normotensos Wistar Kyoto (WKY) los cuales fueron tratados con 17 α -estradiol durante dos semanas. El tratamiento con 17 α -estradiol fue capaz de revertir muchos de los cambios hipocampales que ocurren en las ratas SHR. La importancia del uso de un compuesto que no es feminizante pero que actúa como neuroprotector cerebral radica en que podría ser útil en hombres y animales machos, y para evitar los efectos secundarios de los estrógenos en ambos sexos.

Dentro de esta misma línea de investigación, observamos la atrofia del árbol dendrítico del hipocampo de ratas SHR. Este cambio incide sobre procesos de memoria y aprendizaje adjudicados al hipocampo.

En este sentido, el cerebro de la rata SHR semeja al cerebro senil, que presenta atrofia neuronal con retracción de procesos neuríticos e hipofunción neuronal. Los parámetros estudiados en el hipocampo de SHR reflejan que la atrofia neuronal ocurre precozmente (16 semanas de vida), sugiriendo que la hipertensión no controlada adelanta considerablemente el envejecimiento del encéfalo. Hemos observado que los estrógenos mejoran la morfología neuronal de las ratas SHR, lo cual unido a los efectos beneficiosos ya mencionados, posicionan a los estrógenos como terapias estratégicas para evitar el daño cerebral de la hipertensión.

■ 11. CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS

Las investigaciones realizadas por nuestro Laboratorio de Bioquímica Neuroendócrina han emplea-

do modelos animales de neuropatologías para posibilitar la transferencia de resultados a la clínica humana. Para ello, fue fundamental contar con un elenco multidisciplinario incluyendo médicos, bioquímicos, químicos y biólogos que con sus aportes especializados llevaron a feliz término las investigaciones.

Creo que hemos logrado derivar los conocimientos de las ciencias básicas hacia sus aplicaciones biomédicas. Si nos preguntaran cual fue nuestro principal objetivo, la respuesta sería prevenir o atenuar el daño ocasionado por las enfermedades neurológicas mediante estrategias terapéuticas basadas en las hormonas esteroides.

Estos objetivos se han logrado gracias a los méritos de los miembros del laboratorio que me acompañaron y de los actuales como se visualiza en la Figura 1.



Figura 1-Miembros actuales del Laboratorio de Bioquímica Neuroendócrina del IBYME. Fila delantera de izquierda a derecha: Dra. Luciana Pietranera, Dra. Gisella Gargiulo-Monachelli, Dr. De Nicola, Dra. Claudia Gonzalez Deniselle, Técnica Profesional Paulina Roig y Dra. Maria Meyer. Fila trasera: Bioq. Elvira Brocca, Dra. Laura Garay, Dra. Florencia Labombarda, Estudiante Ignacio Jure y Técnica Profesional Analia Lima.

■ BIBLIOGRAFÍA

Azcoitia I., Arevalo M.A., De Nicola A.F., Garcia-Segura L.M. (2011) *Neuroprotective actions of estradiol revisited. Trends in Endocrinology and Metabolism* **22**, 467-473.

De Nicola A.F., Brocca M.E., Pietranera L., Garcia-Segura L.M. (2012) *Neuroprotection and sex*

steroid hormones: evidence of estradiol-mediated protection in hypertensive encephalopathy. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry **12**, 1081-1089.

De Nicola A.F., Labombarda F., Gonzalez Deniselle M.C., Gonzalez S.L., Garay L., Meyer M., Gargiulo G., Guennoun R., Schumacher M. (2009) *Progesterone neuroprotection in trauma-*

tic CNS injury and motoneuron degeneration. Frontiers in Neuroendocrinology **30**,173-187.

Schumacher M., Sitruk-Ware R., De Nicola A.F. (2008) *Progesterone and progestins: neuroprotection and myelin repair. Current Opinions in Pharmacology* **8**, 740-746.



buscamente publicidad.



Oferta promocional. Precio especiales de pipetas y artículos plásticos hasta el 30-04-2007.

Para encontrar todas las soluciones en instrumental, no hace falta investigar.



Carlos Pellegrini 755 - Piso 9 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel/Fax: 4326 5205 - 4322 6341 - www.microlat.com.ar

