

DE LA MEDICINA RURAL A LA FASCINACIÓN POR LA ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

Palabras clave: IBYME, ciencia e investigación, esteroides.
Key words: IBYME, science and research, steroids.

■ Ricardo S. Calandra

Laboratorio de Endocrinología Molecular de la Reproducción
Instituto de Biología y Medicina Experimental
(IBYME – CONICET – FIBYME)

ricardoscalandra@gmail.com

■ MI PRIMEROS ESTUDIOS

La Escuela Primaria la realicé en el Colegio Marista de la ciudad de La Plata, siguiendo la tradición de mi padre y mis tíos que habían sido alumnos en el mismo Colegio. Los Hermanos Maristas eran en su mayoría españoles, ellos eran quienes impartían la enseñanza y sólo dos laicos, el Profesor de Música y el de Ejercicios Físicos, eran argentinos. Una característica de destacar era que el Colegio becaba a los alumnos de menores recursos, resultando de este modo un clima de camaradería entre los alumnos que no distinguía orígenes sociales o económicos. En el Colegio, había un fuerte desarrollo deportivo y musical, que siempre se coronaba en noviembre con un Acto de fin de Curso, en el Teatro Coliseo Podestá. Allí, la zarzuela, los ejercicios gimnásticos y el coro, hacían la complacencia de nuestras familias, que tronaban en aplausos con nuestras primeras actuaciones en público.

Debido a mi condición de asmático crónico y a que la limitada terapia existente en esos tiempos, no arrojaba siempre resultados positivos, mis Padres decidieron ir en busca de un microclima oxigenador y pasar parte del invierno, en una Hostería en Traslasierras, al pie del Cerro Champaquí, en la Provincia de Córdoba, bordeando el límite con la Provincia de San Luis (*más adelante volveré a este sitio cordobés-puntano*). Allí, junto a mi madre y hermano, llegué a pasar meses del invierno y concurrir todas las tardes en burro, a las clases particulares que me impartía el Maestro Hernández. Un compañero de grado, quien también padecía el mismo problema de salud y luego resultó ser colega en la profesión médica, fue mi compañero en esas clases.

Transcurrido el tiempo y observando mi mejoría, mis padres construyeron una casa de campo que denominaron “Doña Carmen”, en homenaje a mi abuela Carmen Ca-

landra, piedra angular de la familia paterna. La abuela era una mujer fuerte de carácter y espíritu que se había sobrepuesto a las muchas dificultades que la vida le había signado como una viudez prematura, con ocho hijos, la mayoría casi adolescentes. Su estirpe criolla por su descendencia de Facundo Quiroga, la caracterizaban “muy especial” a los ojos de sus nietos por su temple, picardía y fortaleza.

En esas circunstancias, los Hermanos Maristas permitían dichas “escapadas” a la montaña y sugirieron a mis Padres que rindiera un grado libre. Así fue, como al llegar al sexto y último grado era el menor del curso. Gran pena resultó para todos los alumnos no poder continuar el secundario en el mismo Colegio, debido a que la Congregación en aquellos tiempos solo impartía la enseñanza primaria. No obstante las amistades forjadas en el Colegio han sido intensas, al punto que periódicamente nos reunimos y disfrutamos

al recordar aquellos tiempos.

Un cambio importante en mi vida, se produjo cuando mis Padres decidieron que el nivel Secundario, lo realizara en un Colegio Normal Nacional, al contrario de la mayoría de mis compañeros cuyos Padres optaron por el Colegio Nacional de la UNLP. Los cinco años del Secundario, resultaron muy particulares en todo sentido. Por un lado, el Colegio era mixto, con un ciclo básico de tres años y en los últimos dos años, se podía optar entre el Magisterio ó Bachillerato. Los alumnos eran de muy diverso origen, al punto que tenía compañeros que provenían de un Instituto de Menores de la Provincia, otros eran ex Cadetes del Liceo Militar o Escuela Naval y otros tantos como yo, veníamos de diferentes escuelas y ambientes educativos. Todo ello implicaba el despertar a una sociedad que ya mostraba grandes diferencias y a la que asomaba en mi adolescencia con total ingenuidad.

En aquellos años, el país transitaba por momentos de crisis política, al punto que cursando el 5to Año (1955), se produjo la caída del Gobierno Constitucional del General Juan D. Perón. Por ese entonces, en las Escuelas Secundarias, la ingerencia política era manifiesta, con gran influencia por parte del Partido de Gobierno, al extremo que luego del deceso de Eva Perón, se introdujo como materia obligatoria la asignatura "Cultura Ciudadana", cuyo texto de estudio era el libro "La Razón de mi vida", escrito por la esposa del Presidente de la República. Otra de las políticas activas que se habían introducido en la educación secundaria, fue la creación la Unión de Estudiantes Secundarios (UES), con representantes en cada división de los Colegios públicos. Estas agrupaciones eran dirigidas por jóvenes líderes partidarios que fueron bene-

ficiados con las preciadas motonetas Siambretta. Desde luego, estas manifestaciones políticas, incentivaron en los Colegios Secundarios, divisiones entre los alumnos que al producirse el derrocamiento del gobierno, florecieron con ímpetu.

Nuestro Colegio no fue la excepción y como en tantos otros, se produjeron cambios sustanciales en el currículo estudiantil y se benefició a los Profesores que habían sido cesanteados por no pertenecer al Oficialismo derrocado.

■ ESTUDIANTE DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNLP, 1956-1961

El paso siguiente, y con diez y seis años ingresé en la Universidad. Esta etapa implicaba algo muy especial y largamente anhelado en mi vida, debido a que desde el ingreso al secundario, había tomado la decisión de ser Médico. Quizás, en buena parte, tan temprana vocación, fue estimulada por la profesión de Médico de mi padre y también de mi tío Jorge Calandra (Médico Pediatra, Docente Universitario, hábil wing izquierdo internacional de Estudiantes de La Plata, que fuera además el autor del Himno de nuestro Club, que interpretaba magistralmente Jorge Sobral). Estas últimas connotaciones, dieron de lleno en mis ambiciones juveniles, porque, tanto Jorge como mi Padre, me marcaron fuerte en aspectos deportivos, como en la vocación médica con el sentido humanístico con que mi padre ejerció su profesión.

El ingreso a la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional de La Plata, ocurrió en marzo de 1956, luego de casi 10 años de gobierno peronista y en medio de reivindicaciones político-partidarias, Asambleas estudiantiles, enjuiciamiento a Profesores, e intento de inicio de un proceso democrático, que se con-

cretaría en 1957 con la elección del Dr. Arturo Frondizi a la presidencia de la Nación.

La etapa universitaria fue plena, ya que intentaba estudiar las materias previamente a cada cursada y así progresivamente transcurrían de manera regular las distintas asignaturas. Llegó el momento en que me aprestaba a iniciar el Segundo año con tres materias pilares de la carrera como Fisiología, Bioquímica y Biofísica.

En la Facultad de Medicina, de la UNLP, el cursar estas asignaturas del Segundo año, constituía en esos momentos, algo trascendente, debido a que recién había iniciado su actividad una nueva concepción en el dictado de dichas materias. En efecto, esto se debía a que por asesoramiento del Premio Nóbel de Medicina, Profesor Dr. Bernardo H. Houssay, se había dado el paso inicial con la creación en la Facultad del Instituto de Fisiología, y al mismo tiempo se incorporaban docentes-investigadores como los Dres. Ricardo Rodríguez, Rodolfo Brenner, Antonio Frumento, Julio Martin, Antonio Bottino, etc., con una dedicación laboral a tiempo pleno.

Al promediar la cursada de Fisiología, fue invitado a dar una clase especial el Prof. Houssay y con el Aula Magna a pleno, el impacto resultó grande. Como consecuencia de ello, un grupo de alumnos decidimos invitar al Prof. Houssay a que volviera a la ciudad y en un local cedido por el abuelo de uno de los integrantes del grupo, logramos casi lo imposible, es decir, que Houssay aceptara la invitación y disponer del salón sin costo de alquiler. Esto significó que durante toda una jornada, alguno de los autores del libro de *Fisiología Humana* de Houssay, disertaran en sus temas respectivos. Así fue como nos deleitamos en es-

cuchar a los Profesores Enrique Del Castillo, Enrique Braun Menéndez, Federico Leloir y al propio Dr. Hous-say.

Al finalizar la cursada y aprobar los finales de las tres materias, los Profesores a cargo del Instituto de Fisiología, invitaron a diez alumnos a integrarse como Auxiliares Docentes Alumnos a alguna de las tres asignaturas. En mi caso, elegí Bioquímica con el Dr. Brenner y todo el tiempo que permanecí en el Instituto fui auxiliar docente en la Cátedra de Bioquímica. Más allá de cursar las asignaturas, el Director del Instituto (Rodríguez), iba motivando a algunos de los alumnos de aquel grupo a contemplar la posibilidad en ir desarrollando algún tema de investigación básica para plasmarlo más tarde en una posible Tesis. Es conveniente explicar, que en esos momentos, se egresaba de la Facultad con el título de Doctor en Medicina, para lo cual se debía cumplimentar un trabajo de Tesis. En la mayoría de los casos, los recién Graduados solicitaban en general, a algún Profesor de las materias Clínicas, un tema relacionado a la Clínica y con la bibliografía actualizada presentaban una *Tesis*. Por lo tanto, la elaboración de la Tesis implicaba un paso muy distante al real significado de la misma.

En nuestro caso y debido a la concurrencia al Instituto de Fisiología, se nos invitaba a desarrollar un trabajo de Tesis sobre un tema básico y especialmente comprendía el desarrollo de un tema experimental a nivel personal. Debido a la experiencia del Director del Instituto, adquirida durante su Tesis Doctoral en el *Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME)*, junto al Dr. Houssay, el tema principal era la Diabetes Mellitus, si bien otros tópicos se iban perfilando como el metabolismo de los lípidos y la fisiología cardiovascular. A partir de

allí, en mis tiempos extras de estudio, cursadas, docencia y la práctica del rugby en el Club Los Tilos, lentamente inicié el estudio del Metabolismo de los Hidratos de Carbono en la Paloma. La elección del tema se debió a que un grupo francés, había descrito en las aves, en particular en el pato, que al extirparse el páncreas, en lugar de desencadenarse una hiperglucemia, el ave moría en hipoglucemia. Fue tal mi entusiasmo al iniciar explorar en detalle tal situación en la paloma, que Rodríguez decidió construir un palomar en el patio del Instituto y de esa manera me evitaba ir plaza por plaza a conseguir palomas de manera *non santa*. En un ritmo ordenado, según los espacios de tiempo disponibles, iba poco a poco desarrollando el trabajo de Tesis con innumerables tropiezos, en especial quirúrgicos, debido que tanto la pancreatectomía como la extracción venosa en las aves, en la vena marginal del ala, es dificultosa y a veces frustrante por el grado de complicaciones.

A los pocos meses, en el tercer año, y entrar por primera vez, en contacto con el paciente de Hospital, dos Profesores, también nos "sedujeron" a concurrir a la Sala tiempo extra. Estos docentes resultaron ser los Profesores Dres. Luis Felipe Cieza Rodríguez y Bernardo Manzino, ambos extraordinarios Semiólogos que construyeron escuela dentro y fuera de la Facultad.

Era tal el entusiasmo que estos docentes despertaban, que los domingos a la mañana, en el Aula de la Sala, y una vez al mes en la casa de Manzino, al atardecer, se realizaban Seminarios-Ateneos sobre temas diversos, presentados por un grupo de alumnos interesados. Como colofón, al finalizar, Manzino, nos invitaba a cenar en un conocido Restaurant platense.

Dentro de la vida hospitalaria de aquella época, el *Practicantado* era una etapa muy importante y en especial lo ideal era poseer un buen promedio y rendir un mejor examen, y así estar en condiciones de elegir un reconocido Servicio de Guardia. En mi caso, y en función de ambas cosas, pude elegir y de ese modo pase a integrar la Guardia del Hospital Policlínico, de los días lunes. En dicha Guardia, su Jefe el Dr. Horacio Dorado, era un Cirujano con una sólida formación clínica y aptitud docente. Esto nos llevó a que fuera posible balancear adecuadamente la clínica y la cirugía, lo que permitía ir adquiriendo una muy buena formación integral y en especial con el sustento semiológico que se había aprendido junto a los Maestros Semiólogos Cieza Rodríguez y Manzino.

En el grupo de alumnos que alternábamos, el inicio en la investigación básica, docencia, actividad hospitalaria en la Sala y la Guardia, cursada y estudio, nos interesaban también de manera definida, los aspectos filosóficos, culturales y humanísticos. Así, era habitual que invitáramos a disertar a personalidades en dichas áreas y un nexo importante para su concreción fue siempre el Endocrinólogo Prof. Dr. Reforzo Membrives. De manera frecuente, algunas de estas reuniones se llevaban a cabo en la Facultad de Humanidades, de la UNLP, y nuestros compañeros Alfredo F. Guerrini y Francisco Molinuevo, resultaron ser los impulsores principales

■ TESIS DOCTORAL, FACULTAD DE MEDICINA, UNLP, 1962

A todo esto, el desarrollo del Plan que luego iría a integrar mi Tesis, iba viento en popa y frecuentemente a la noche tomaba el tranvía 25 en dirección a Berisso, para ir a la Facultad, a realizar extracciones de sangre a

las palomas, inyectar hormonas ó controlar su estado post-pancreatectomía. Una cooperación valiosísima fue la brindada por el Prof. Dr. Heriberto Prieto Díaz, quién dictaba Histología y Embriología y disponía de largas horas analizando mis preparados histológicos. Aproximadamente seis meses luego de rendir mi última asignatura, que fue Clínica Médica, finalicé la Tesis y obtuve el título de Doctor en Medicina.

Recuerdo que el día que rendí el examen final, era 28 de diciembre, y cuando volví a mi casa y le conté a mi Madre, no lo podía creer, ya que argumentaba que no había notado nada en especial en mi accionar los días previos y en particular porque coincidía con el día de los Inocentes.

■ MÉDICO RURAL, PROVINCIA DE BUENOS AIRES, 1962- 1963

Por variadas razones, hacia mitad del año 1962, decidí trasladarme a ejercer la profesión, al sudoeste de la Provincia de Buenos Aires, al pueblo de Bonifacio, con una población de aproximadamente 2500 habitantes y donde ejercía un colega entrado en experiencia. En vista de esta decisión, tres meses antes de mi partida al interior de la Provincia, me dediqué a mejorar mi formación práctica en Obstetricia y atención de Recién Nacidos. Con tal fin, concurría diariamente al Servicio de Obstetricia de la Maternidad del Hospital Policlínico y al Servicio de Neonatología del Hospital de Niños, dirigido por el Prof. Dr. Vicente Climent. Con una actividad práctica realizada en ambos lugares, se me facilitó de manera muy especial la aplicación de dichos conocimientos en la Medicina Rural.

El lugar elegido, está ubicado en la zona de las Lagunas Encadenadas (Guaminí, Cochicó y Alsina), las que

por aquel entonces, estaban totalmente secas y de esa manera podía ir a ver pacientes en distintas estancias, cruzando en auto a través del lecho de las Lagunas.

Al llegar al pueblo, hablé con el colega del lugar respecto al estado de abandono total de la Sala de Primeros Auxilios. Luego de intercambiar opiniones, me concedió libertad si era mi intención recuperar dicha Sala; en vista de ello y en muy corto tiempo se reclutaron fondos y apoyo logístico del Ministerio de la Provincia y la Municipalidad y así se recicló en un todo la Sala, puso en funcionamiento el quirófano para realizar una cirugía limitada, adaptó dicha Sala para la atención de partos y establecieron días de atención en Consultorio Externo, con una Bioquímica, que concurría a realizar las extracciones y Especialistas, que viajaban desde Pigüé, Guaminí, Capital o La Plata.

Entre tantas otras vivencias, recuerdo, un día domingo, cuando me llamó el Mayordomo de una de las Estancias, quien refería que uno de los peones estaba inconsciente en grave estado en el galpón. Afortunadamente llegué a tiempo, pues el paciente era un diabético que presentaba una hipoglucemia severa por una sobredosis de insulina. Al terminar con éxito mi cometido, intenté retirarme atravesando el galpón, por el medio de la "cuadra", donde el resto de los compañeros, por ser domingo estaban de celebración y me invitaban a compartir un asado. Luego de saborear el asado, y recibir los chistes socarrones de los peones, me enteré que el menú al asador, había sido realizado con mulitas a las que había saboreado convencido de haber comido un magnífico lechón.

Este tipo de situaciones eran comunes en la zona rural, como tam-

bién compartir un café y una mesa de truco los domingos a la mañana en el Club Vecinal.

Debo reconocer que en el campo vivía a pleno el ejercicio de la medicina, las veinticuatro horas del día y era escaso el tiempo para disfrutar de mis dos hijos pequeños ya que el trabajo iba *in crescendo*. Entre otras actividades, había sido uno de los impulsores en reorganizar los Ateneos Médicos en la Asociación Médica del lugar y así se desarrollaban los mismos una vez al mes, rotando en Guaminí, Casbas, Garré o Bonifacio.

Durante mi residencia en Bonifacio, periódicamente y cuando era factible, concurría a Cursos o Congresos en Buenos Aires y así lentamente iba madurando la idea que la Medicina que anhelaba era otra, sin cuestionar la etapa de la Medicina Rural. Por el contrario, dicha etapa resultó muy positiva en mi formación médica y en especial en la integración personal.

■ BECA EN INVESTIGACIÓN, 1964-1965

En uno de estos Congresos, tuve oportunidad de conocer a un colega, Dr. Jorge M. Rosner, que volvía del exterior con una formación sólida en Endocrinología y el Laboratorio de Hormonas. De esa manera, me informé que el Prof. Dr. B. Houssay disponía de una Beca por dos años, para llevar adelante un proyecto de investigación y bien podía ser inicialmente realizada en el Centro Nacional de Endocrinología, sitio en el cuál este colega disponía de un Laboratorio.

Desde luego, tenía que dejar un lugar seguro en cuanto a fuente laboral, con gran demanda de trabajo, alta recompensa monetaria y un esfuerzo permanente. Pero la posi-

bilidad de iniciarme en la investigación en el área de la Endocrinología que me atraía desde hacía tiempo, resultaba una decisión difícil por el evidente desajuste económico que implicaba. Era consciente que la experiencia clínica rural fue importante en mi formación médica asistencial, pero era mayor mi interés por la investigación y el desafío futuro que esta implicaba. Por tanto, la balanza se inclinaba sin dudas en pos de la investigación.

Luego de decidir postularme a dicha Beca y obtenerla, retorné a la ciudad de La Plata y los tiempos que sucedieron fueron difíciles, especialmente el incursionar en el ámbito científico que comprendía, trabajar en la Capital, asistir a Sociedades Científicas de la especialidad, generalmente a la noche, realizar Cursos (por ejemplo, el Curso Intensivo de Radiosótopos, que se dictaba en la CNEA) e intentar las primeras publicaciones. Estas se relacionaron con el estudio sobre los caminos biosintéticos de los *esteroides*, en especial los andrógenos, en ovarios provenientes de pacientes portadoras del Síndrome de Ovario Poliquístico, donde se demostró en este Síndrome, un nuevo camino metabólico con la formación de androstenediol y un defecto enzimático en la enzima delta 5- β ol-dehidrogenasa (Rosner y col, 1966). También en estudios *in vivo* e *in vitro*, se estudió en tejido suprarrenal de un Síndrome de Cushing Autónomo, la caracterización de distintos pasos metabólicos en la biosíntesis esteroidea (Rosner y col, 1966). Al mismo tiempo que desarrollaba mi tarea en el Laboratorio, concurría semanalmente a los Consultorios de la especialidad en el Instituto Roffo y al recién inaugurado Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, con el propósito de mantener el conocimiento clínico y realizar la aplicación de técnicas radioisotópi-

cas. De esta manera, fue como luego, apoyé la creación de un primer Servicio de Medicina Nuclear, en el Hospital Italiano de La Plata.

■ MEDICAL RESEARCH COUNCIL AND QUEEN'S UNIVERSITY, ONTARIO (CANADÁ)

En aquel tiempo, las posibilidades para hacer investigación en el país, no eran las mejores (Gobierno de la Revolución Argentina, General Onganía, 1966), por ello y según la información recibida de uno de los Profesores del Instituto de Fisiología, en mi etapa de estudiante de Grado, que había migrado a Canadá (Dr. Julio M. Martin, quién trabajaba en investigación en el Research Institute, *The For Sick Children Hospital*, Toronto), me presenté a una Beca de Estudios del Consejo de Investigaciones Médicas Canadiense (*Medical Research Council*).

De esa manera, y habiendo obtenido la Beca, a mediados de 1967 me encontraba trabajando como *Research Fellow* en la *Clinical Investigation Unit* (CIU), del *St Michael's Hospital*, en Toronto, junto al Prof. Dr. Alick Little.

Fue éste, un año muy positivo desde el punto de vista de la Endocrinología Clínica y el laboratorio y así durante un año alterné la mesada del laboratorio y la clínica, en especial en la CIU.

La publicación importante en esa corta etapa, se refirió al estudio de dos pacientes con Feocromocitoma, un paciente con tumor benigno y el otro maligno. Se observó que el aumento de catecolaminas (A y NA) originó un incremento en los niveles de ácidos grasos no saturados, intolerancia a los hidratos de carbono y una inusual respuesta a la sobrecarga de glucosa en términos de Hormona de Crecimiento (GH). Sin

embargo, solo el paciente con tumor maligno presentó niveles descendidos de insulina. Luego de la cirugía, el paciente con tumor benigno normalizó sus determinaciones, mientras que el que presentó un tumor maligno, la presencia de metástasis, hizo que la secreción de catecolaminas no permitiera la normalización. El estudio indicó que según la catecolamina que se secrete (A o NA), se producirán efectos definidos sobre la síntesis y secreción de insulina (Calandra y col, 1970).

De todas maneras, mi interés se iba perfilando nuevamente hacia el campo de las *hormonas esteroideas sexuales* y entonces apunté a ingresar en el Laboratorio de los Prof. Dres. Charlie Bird y Albert Clark, en la *Queen's University*, Kingston, Ontario, quienes hacia corto tiempo se habían instalado en esa Universidad.

Estos Investigadores, aportaban experiencia muy positiva recogida con el grupo de Samuel Solomon en *Mc Gill University*, Montreal y la *Worcester Foundation*, Shrewsbury, Boston, respectivamente. El Proyecto implicaba estudiar en hombres y mujeres la disponibilidad hormonal, valiéndose de lo que en esos momentos constituía un *Gold Standard* en el campo de los *esteroides* en humanos, como era la realización de estudios por medio de las técnicas de infusión continúa con doble dilución isotópica ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$), *protein binding* y biodisponibilidad hormonal. Luego de casi tres años en dicho Laboratorio, puedo decir que me sentía muy cómodo, el grupo era de muy buen nivel temático, con un perfil humano significativo y una producción científica en progreso. Se me asignó un *office* que compartía con un colega polaco, quién estaba realizando su experiencia en Nefrología y con quien luego de un tiempo compaginamos una real

amistad, que me llevó a ser testigo de su casamiento. Al mismo tiempo, había iniciado la asistencia a Simposios y Congresos de la especialidad, siendo la reunión anual de *The Endocrine Society*, en USA, una de las más atrayentes.

El Laboratorio en el cual trabajaba tenía un enorme ventanal que estaba a escasos metros del río St Lawrence. A través de esos vidrios, en época invernal (temperatura -5 a -20C), era singular poder contemplar sus aguas congeladas, en la otra orilla divisar la costa americana y cercano a mi punto de observación, detectar algún entusiasta pescador sentado en su taburete intentando, en un agujero en el hielo, pescar en la tranquila tarde.

Los estudios de cinética hormonal los llevaba a cabo en el edificio contiguo que era ni más ni menos que el viejo *Kingston General Hospital*. Mi producción científica en esa etapa, en su totalidad, se refería a estudios en mujeres y hombres en quienes con el fin de establecer el grado de actividad biológica hormonal, se determinaban las tasas de secreción y producción de *esteroides sexuales*, la depuración metabólica, interconversión de esteroides, la unión de la testosterona y dihidrotestosterona a la *sex-hormone binding globulin* (SHBG), etc. y su correlato con distintas patologías endócrinas y tumores hormono-dependientes previo/durante tratamiento. Los estudios se publicaron en *Clinical Biochemistry* (Clark y col, 1971), *Acta Endocrinologica* (Bird y col, 1971), *Journal of Steroid Biochemistry* (Clark y col, 1972), *Acta Endocrinologica Panamericana* (Calandra y col, 1971), etc.

En 1981, junto a mi esposa, volví al Laboratorio de la *Queen's University* a dar un Seminario. El encanto del paisaje nevado seguía siendo tan

atractivo como siempre, sumado a que en el Laboratorio, el empuje canadiense para solventar la investigación clínica y básica, se mantenían intactos e *in crescendo*.

■ CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO

Luego de transcurrir tres inviernos, decidí por distintas razones, retornar a Argentina, habiendo previamente establecido contacto con el Prof. Houssay, quién por mediación de Eduardo Charreau, asintió a que me incorporará al Grupo del *Laboratorio de Esteroides* en el *IBYME*.

Este Grupo estaba constituido por distintos colegas, algunos originarios del propio Instituto (Jorge Blaquier y Guillermo Wassermann) y otros que provenían de diferentes Instituciones (Eduardo Charreau, Alejandro De Nicola, Alberto Baldi) y Carlos Lantos (IDNEU). De todos modos, cada uno de ellos, retornaba al país luego de exitosas estadías en el exterior y con el decidido apoyo del Prof. Dr. Houssay, representaban la avanzada en el campo de las *hormonas esteroideas*. Así fue, como me incorporé al Laboratorio de Jorge Blaquier, quién tuvo la generosidad de brindarme todo a su alcance y luego de un paso breve por la Carrera del Investigador Científico, en la Comisión de Investigaciones de la Provincia de Bs. As, ingrese en 1973, de manera definitiva en el CONICET donde alcancé la Categoría de Investigador Superior en el año 1999.

Durante 7 años en dicho Laboratorio, tuve la oportunidad de interactuar en trabajos de colaboración con el Grupo de Eduardo Charreau y fuera del Instituto con Marco Rivarola y Ernesto Podestá, en el CEDIE, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez.

La producción científica correspondiente al área y a pesar de las

graves restricciones presupuestarias, era de muy buen nivel. Tal es así que los alcances logrados en la *Endocrinología Molecular*, se publicaban en las mejores Revistas y uno de los trabajos publicado con Jorge Blaquier (1973), sobre la descripción y caracterización del receptor nuclear de andrógenos, según el *Current Contents*, alcanzó el mayor número de citas, en publicaciones provenientes de países del Tercer Mundo.

Es oportuno considerar que esta labor, bien puede sustentarse de acuerdo a las ideas sostenidas por el filósofo Mario Bunge (Cápsulas, 2003), quién expresa que es posible realizar ciencia de primer nivel en países del Tercer Mundo ó subdesarrollo, pero que sólo pocas personas logran hacerla de manera sostenida (Calandra, 2000).

Otros estudios relacionados a la andrógeno-dependencia de órganos sexuales accesorios, tuvieron recepción en Revistas tales como *Steroids* (Calandra y col, 1974) *Biochemical and Biophysical Research Communication* (Calandra y col, 1975), *Endocrinology* (Podestá y col, 1975), *Journal of Steroid Biochemistry* (Rivarola y col, 1975). Del mismo modo y de manera conjunta, con los Investigadores mencionados e integrantes de ambos Grupos (Mónica Cameo, Carlos Sananes, Monique Royer y otros), logramos Premios de la Academia Nacional de Medicina, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, etc., sobre la Fisiología del Epidídimo y los primeros trabajos referentes a la utilización de los receptores hormonales en el Cáncer de Mama y Endometrio (Calandra y col, 1980; 1984; C. Sananes, Tesis Doctoral, 1986).

Dentro de las actividades Societarias que desarrollé, es interesante recordar que corto tiempo atrás, había sido creado, el *Club de Esteroi-*

des, entidad que convocaba a profesionales en la investigación y la clínica, con diferentes capacitaciones, pero que en común exhibían su interés en los estudios sobre *hormonas esteroideas*. De esa manera, una vez al mes, se realizaban sesiones con la presentación de un conferencista ó bien se intercambiaban ideas sobre problemas técnicos y avances metodológicos. Durante el período 1973-74 tuve la satisfacción en presidir dicho Club junto a Marco Rivarola.

■ UNIVERSITY OF OSLO, RIKSHOSPITALET (NORUEGA)

En el año 1975, muy apremiados por la situación económica, donde un sueldo de la Carrera del Investigador del CONICET, en promedio oscilaba entre 80 a 100 USD, decidimos con mi esposa emigrar al menos por un tiempo. Sobre la base de las investigaciones referidas, se concretó una interesante posibilidad, vía la Universidad de Oslo y la *World Health Organization* (WHO), que consistía en continuar los estudios sobre los mecanismos de acción de las hormonas esteroideas sexuales, con el Grupo de Vidar Hansson en Oslo, Noruega.

En esos momentos, uno de los principales objetivos en el área reproductiva, era aislar y realizar la caracterización físico-química de una posible proteína específica (ABP) transportadora de andrógenos, secretada por las células de Sertoli testiculares, con llegada al epidídimo, tanto en roedores como en el humano y establecer su posible influencia en la espermatogénesis.

En tal sentido, se habían montado en ese Laboratorio noruego, en un cuarto frío, dos enormes columnas de Sephadex y otras, se realizaban corridas diarias de gradientes de ultracentrifugación y geles y disponía de toda la maquinaria y me-

todología molecular vigente en ese momento. Recuerdo que hacíamos turnos durante las 24 horas, con el propósito de alcanzar con prioridad los objetivos y así en corto tiempo fue factible concretar tanto a nivel experimental como en el humano, publicaciones pioneras en el área, y que se publicaron en: (*Vitamins & Hormones*, 1976), (*Nature*, 1977), (*J. of Andrology*, 1978), etc. Este Laboratorio era parte del "trípode" integrado por Frank French en Chapel Hill, USA y Martin Ritzén, en el Instituto Karolinska, Suecia, y ellos eran en esos momentos, uno de los Grupos Líderes en los avances en Reproducción Masculina. En nuestras vidas, la etapa nórdica resultó espléndida y en lo científico muy productiva.

En un momento determinado y ante la necesidad prioritaria de concretar rápido un avance técnico, se avizoró la necesidad de intentar una cooperación internacional. De esa manera, junto a Hansson, logramos convencer a Eduardo Charreau, que interrumpiera sus vacaciones de verano en el Delta y se trasladara por un corto tiempo al Fiordo de Oslo, con el propósito de llevar a cabo experimentos puntuales que involucraban la marcación de hormonas peptídicas como LH, FSH y Prolactina. El objetivo fue alcanzado a pleno y se lograron una serie de excelentes publicaciones pilares en el tema del mecanismo de acción de las hormonas peptídicas e interacción con los andrógenos en el testículo y los órganos sexuales accesorios (Charreau y col, 1977). Del mismo modo, se inició una línea de investigación original que llevó a describir la presencia de receptores de estrógenos y andrógenos en la corteza suprarrenal y la influencia de los andrógenos y antiandrógenos sobre la secreción suprarrenal y los niveles de la proteína transportadora de glucocorticoides (CBG) (Purvis y col, 1977;

Calandra y col, 1978; 1978; 1980).

Los últimos seis meses de la estadía decidimos con mi esposa dejar la confortable casa que alquilábamos en las colinas de Rislokka, para trasladarnos a vivir con nuestros dos hijos pequeños, a un departamento del área de las Nurses del *Rikshospitalet*. De esta manera, pudimos ahorrar y acelerar el levantamiento de la hipoteca de nuestra vivienda en La Plata. En esos meses, las noticias provenientes del país eran muy preocupantes aunque no habíamos tomado real dimensión de las mismas. Fueron los tiempos en que el gobierno militar (Junta Militar, 1976) había tomado el Poder y las persecuciones, desapariciones y muertes de un lado y otro se acentuaban día a día.

La necesidad de preservar nuestros puestos de trabajo en Argentina y los lazos familiares, fueron factores determinantes para retornar. No obstante el tiempo transcurrido en el extranjero y la idea sobre los problemas existentes en el país eran bastante difusos. Por esto el impacto a nuestro regreso en relación a la situación del país, fue tremenda y por ello, la mayoría de nuestros amigos nos cuestionaban el retorno.

Retomando mi labor en el IBYME (1978), se me otorgó el Laboratorio que pertenecía a Guillermo Wasserman, quién se ausentaba del país. Así, con gran esfuerzo y tenacidad, se fue lentamente montando el mismo, que incluyó asistencia por parte del Dr. Luis F. Leloir y la Fundación Lucio Cherny. Breve tiempo después, logré convocar a la Licenciada en Química Isabel A. Lüthy (hoy Investigadora Principal del CONICET), egresada de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA, quién fue la primera Tesista Doctoral del Laboratorio. A principios de 1978, por invitación del Grupo noruego

y en calidad de *Profesor Visitante*, fue posible volver al Laboratorio del *Rikshospitalet*, durante un breve tiempo y así también colaborar en la organización del Primer *European Testis Workshop* en Geilo (Noruega), eventos estos, que a partir de allí y hasta el presente, son una serie permanente de Reuniones en toda Europa.

■ ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR A PLENO

Al retornar, la actividad en el Instituto y el Laboratorio era intensa, y no obstante la grave situación política-económica, decidí insertarme lo mejor posible en el medio científico. En esa misma línea, una de las actividades que me llevó tiempo y entusiasmo, fue la organización y realización del V Congreso Argentino de Endocrinología y Metabolismo, en 1979 en Bariloche. Este Congreso, precedido de un Simposio (Simposio de Endocrinología Molecular "Bernardo Houssay"), con las mismas personalidades invitadas al Congreso, entre los cuales estaban Jessie Roth, Bert O'Malley, Vidar Hansson, María Duffau, Kevin Catt, Lutz Birnbaumer, Héctor Torres, Philip Gorden, María Birbaumer, Julio M Martin, etc., se llevó a cabo en la Academia Nacional de Medicina. Son recordados ambos eventos como "bisagras" en la firme puesta en escena de la *Endocrinología Molecular* en el país.

Por ese entonces, y sobre la base de ideas que se fueron fraguando en las madrugadas heladas de Noruega, surgió la idea de llevar al libro la Fisiología Endocrina clásica, pero desde un ángulo biológico-bioquímico-molecular e intentar encontrar el "camino" para poder transferir a la escritura los avances notables en la especialidad.

Al decir hoy, en una muy reciente Conferencia de Jessie Roth, la *Endocrinología Molecular* "invadió" la Biología y la Medicina (*Endocrinization of Biology and Medicine: Twins Revolutions in our time; The Endocrine Society, USA, 2013*). Así fué que en 1978 y luego en 1985, gracias al extraordinario aporte de 16 y 28 expertos, respectivamente, en cada uno de los temas, fue posible coordinar junto a Alejandro De Nicola, el libro de *Endocrinología Molecular* (Calandra-De Nicola, 1980 y 1985), con Prólogo de los Dres Luis F. Leloir y Virgilio G. Foglia y la Introducción del Dr. Reforzo Membrires. Esta obra ha sido ampliamente difundida en todos los países de habla hispánica y portuguesa, siendo editada por la editorial El Ateneo.

A partir del año 2004, en colaboración con los Dres. Mario Pisarev y Guillermo Juvenal, hemos editado una serie de 18 Fascículos en Endocrinología y con la participación total de 50 expertos en cada uno de los temas. Los mismos son los contenidos de la Maestría en Fisiopatología Endocrinológica y se han editado hasta el año 2008 [Pisarev MA, Calandra RS (Directores). Fisiopatología Endocrina: Bioquímica y Métodos Diagnósticos, Buenos Aires].

Con el mismo espíritu de propulsar la difusión del conocimiento en una especialidad como la Endocrinología, donde los avances eran significativos y la interacción con especialidades como la Inmunología y Neurociencias, entre otras, era cada vez más evidente, por solicitud de las autoridades de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo, junto a Alejandro De Nicola, diseñamos el Primer *Curso de Especialista en Endocrinología*, que con modificaciones, continúa a la fecha.

■ MAX PLANCK INSTITUT MUNICH (ALEMANIA)

A principios de 1981, y con un funcionamiento y productividad razonable en el Laboratorio, me trasladé por tres meses al *Max Planck Institut* en Munich, Alemania, junto a Isabel Luthy y el Becario externo del Laboratorio, José Lino S. Barañao, a realizar investigaciones conjuntas con el Prof. Dr. Karl Pirke, en calidad de *Profesor Invitado*. El propósito era llevar a cabo estudios sobre el metabolismo de los esteroides en áreas del sistema nervioso central, en un modelo de ratas en ayuno, que intentaba remedar, en parte, la Anorexia Nervosa (Pirke y col, 1982). Resultó interesante la experiencia recogida y dicha estadía nos permitió, en un momento crítico del país, con los primeros pasos para reencauzarse en la vida democrática, poder trabajar sin limitaciones. En simultáneo concurrimos con un poster que exhibía parte de nuestros estudios en Buenos Aires, sobre el rol de la prolactina en el metabolismo de los andrógenos en el testículo y órganos sexuales accesorios (Barañao y col, 1981; Barañao y col, 1982) a la *Second Innsbruck Winter Conference on Biochemistry in Clinical Medicine* (Enero 1981). El evento tuvo lugar en Innsbruck-Igls, Suiza y el poster fue seleccionado para ser expuesto en forma oral y el expositor fue Lino Barañao.

Más adelante me extenderé, en detalle, sobre una mayor cooperación con Alemania.

■ CONICET Y EL PROCESO DEMOCRÁTICO. MISCELÁNEAS

Con el retorno de la democracia en 1983 y cambios sustanciales en la vida del país, tanto en la actividad científica (CONICET), como en la académica (Universidad), las nuevas

autoridades en Ciencia y Tecnología, convocaron a numerosos científicos en la tarea de normalización del Sistema Científico.

De esta manera integré junto a otros Investigadores, un equipo cuya tarea consistía en concurrir al CONICET, por la tarde, tres veces a la semana, y estudiar expedientes que incluían a Investigadores, Personal de Apoyo y Becarios, cesanteados ó desaparecidos, desde 1976 a 1982.

De esta forma, debíamos ante cada situación particular, hallar la verdad, proponer una respuesta y encontrar una solución en lo posible favorable a los científicos. Es interesante recordar que hubo numerosos casos de Becarios que al quedar afuera del sistema y habiendo pasado su tiempo científico, debían reincorporarse al sistema. Para facilitar dicha vuelta, se diseñó un tipo de Becas de Actualización.

Esta tarea, se prolongó aproximadamente por dos años y podemos señalar que el trabajo en equipo y la satisfacción que alcanzamos los integrantes de la Comisión, que por entonces dirigía el Neurofisiólogo Enrique Segura, era muy grande cuando se concretaban las reinserciones de los involucrados, sin discriminación de ningún color político.

Durante 1984 fui convocado a integrar la *Comisión Asesora de Ciencias Médicas del CONICET*, la que estaba compuesta entre 20-22 expertos en cada una de las áreas. Lo complejo de los trámites que el plenario de Comisión abordaba, hizo que en los primeros tiempos, durante buena parte de la mañana, se elaboraban pautas y diseños de gestión que posibilitarían ir progresivamente transitando hacia un nuevo camino de funcionamiento democrático.

Así, varios años después de aquellos trascendentes momentos y recordando esa actividad, sigo sosteniendo que “con la pérdida de los caminos de la República, se van desdibujando los rumbos del crecimiento sustentado en el conocimiento científico y su aplicación en el aparato productivo del país” (Calandra, 1999).

Del mismo modo, resaltaba que “con la recuperación de las Instituciones democráticas, el sistema organizacional de Ciencia y Técnica sufrió los cambios necesarios para facilitar la participación de los miembros de la Comunidad Científica, con el objeto de comenzar a recorrer el dificultoso camino de la democratización participativa con reformulación Institucional y de objetivos”

Al corto tiempo que coincidió con la renovación de los integrantes de la Comisión, fui elegido por votación de mis pares, nuevo Coordinador de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas. Grande fue la responsabilidad asumida, en vista de la complejidad y diversidad de los temas. Por ello, solicité a mis Pares compartir la Coordinación con otros dos colegas, los que también se debían elegir por votación. De esa manera, tuve el honor de llevar a cabo la labor durante casi dos años junto a los Dres. Patricio Garrahan y Eduardo Soto.

En este contexto, en lo científico-académico, las modificaciones que se introdujeron fueron muy importantes y significativas para el *Sistema de Ciencia y Técnica*, que durante años había operado en un marco lleno de privilegios y arbitrariedades. A solo título de un simple recuerdo se pueden enumerar algunos de los siguientes logros:

- Visitas y evaluaciones a Centros, Institutos o Programas, que en algunos casos habían funcionado largo tiempo y en todo el país, bajo la tutela de un beneficio indiscriminado y ostentoso en términos presupuestarios y de recursos humanos
- Instauración de un sistema transparente en la evaluación por Pares y donde exclusivamente lo científico-técnico, dentro de un marco ético, resultará la premisa principal
- Puesta en vigencia, por primera vez, del sistema de Proyectos de Investigación a largo plazo (3 años, con fondos del Presupuesto del Tesoro y el BID) y donde los Directores de los Proyectos realizarían su propia administración y distribución de los fondos, sin intervención de los Directores de las Unidades Ejecutoras
- Primeros pasos que llevarían más tarde a la automatización del Sistema de Ciencia y Técnica, etc.
- Concursos abiertos en el ingreso de Becarios, Personal de Apoyo y Carrera del Investigador, siguiendo pautas democráticas.

Recordando estos primeros pasos dentro de la restauración democrática, al decir de Hilda Sabato (2013), “no se debe desconocer el intenso proceso de reconstrucción del CONICET iniciado en 1983”.

Al tiempo del trabajo que la Comisión venía realizando simultáneamente con el desarrollo de la labor que cada uno de nosotros realizaba en sus Laboratorios, la tarea se vio bruscamente desequilibrada cuando se produce en julio de 1986, el denominado escándalo *Crotoxina* (ver

Rafael Braun, Crotoxina, "Ciencia Hoy", 1989).

A partir de allí, nuestra tarea fue ardua, debido a que el tema excedió el marco institucional del Ministerio de Salud y Acción Social, el CONICET y los Colegios Médicos. Las autoridades del CONICET, conscientes de la convulsión que había desencadenado el tema y que personal científico y técnico, integrantes del Organismo, estaban de una manera u otra comprometidos con la producción del compuesto, decidieron que se suspendiera la provisión del producto y que los tres Coordinadores de la Comisión Asesora de Ciencias Médicas, un Abogado, el Dr. José L Santomé (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA), experto en síntesis proteica y una Comisión integrada por los Dres José Mordoh (Instituto Campomar), Alberto Baldi (IBYME) y Samuel Finkielman (Instituto Lanari), estudiara toda la información disponible y emitiera opinión sobre la Monografía titulada "Complejo Crotoxina A y B en el tratamiento del cáncer".

No obstante, hasta una resolución de los expertos, el Ministerio de Salud y Acción Social, autorizó no sólo la continuación del uso del compuesto sino que también a quién lo requiriese. Esta decisión tuvo por un lado razones humanitarias, pero a la vez respondió a presiones políticas. En línea con esta disociación también se dio la aprobación favorable de Recursos de Amparo en la primera instancia Judicial.

La Comisión con labor a tiempo pleno fue tratando de desentrañar e identificar las distintas etapas del proceso de aislamiento, purificación y supuesto estudio experimental y clínico del neurotóxico.

Luego de analizar cuidadosamente la información incorporada,

se dudó en relación a evidencias presentadas, que la referida Monografía presentada al ANMAT en el Ministerio de Salud y Acción Social, podría ser la resultante de una muy grave defraudación.

En efecto, en una de esas noches nos trasladamos a la Facultad de Farmacia y Bioquímica y bajo la impresión del Dr. Santomé, se comprobó cómo Figuras de dicha Monografía, que intentaban mostrar el efecto lítico anticancerígeno de la crotoxina, no eran ni más ni menos, que fotografías plagiadas e invertidas, tomadas del libro ubicado en la Biblioteca de la Facultad, correspondiente a A.T.Tu, sobre *Venoms Chemistry and Molecular Biology*, del año 1977, correspondiente a un artículo ajeno al tema y donde venenos diferentes producían la destrucción de células normales. En función de las características y complejidad que se iba perfilando en el tema, junto a la creciente demanda por el producto y los distintos cuestionamientos a su efectividad, el CONICET decidió integrar una nueva Comisión convocando a prestigiosos expertos en Oncología Básica y Clínica y a Clínicos e intentar analizar diferentes casos clínicos que estaban bajo tratamiento con el compuesto único o bien tratamientos combinados.

Es conveniente recordar que los frascos de crotoxina A y B, correspondían a Veneno de cobra y veneno de cascabel en su primer paso de purificación, respectivamente, y no como se aludía en su información a que se administraban complejo A y B purificados. Este análisis de los casos clínicos, no pudo demostrar resultados positivos o favorables en pacientes en que se podían deslindar efectos específicos del compuesto de efectos debidos a otras terapias simultáneas. De esa manera, se informó la finalización del ensayo y prohibió la utilización del compues-

to crotoxina.

En realidad, la crotoxina no había pasado por las etapas que todo nuevo producto debe sortear, como son los ensayos experimentales y clínicos en sus distintas fases y sí constituyó un ensayo clínico clandestino a todas luces. Más aún, los supuestos Consentimientos Informados que registraban los pacientes exhibían un logo de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, Casa de estudios que nunca había sido notificada de la existencia del compuesto.

A posteriori, un Comité Asesor ad-hoc designado por el CONICET e integrado por los Dres. Arturo Agrest, Eduardo D. de Robertis, Mauricio B Rosenbaum y Samuel Taleisnik, evaluó los aspectos éticos y académicos de los responsables científicos del compuesto.

El Comité Asesor concluyó afirmando que los Investigadores habían cometido faltas graves de orden ético y académico y solo un miembro se excusó al considerar que el CONICET carecía de una reglamentación específica, para el juzgamiento y menos aún para una sanción a los Investigadores involucrados.

■ ACTIVIDAD DOCENTE- UNIVERSIDAD (UNLP)

En el año 1988, la mayoría de las Universidades Nacionales, normalizando su situación en cuanto a Concursos de cargos docentes regulares, efectuaban llamados a concursos de oposición y antecedentes. Fue ésta una oportunidad para presentarme a un cargo de Profesor Titular, con dedicación, en el Departamento de Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP. En mi caso me presenté en la especialidad Endocrinología en el área de Bioquímica Clínica de la Carrera de Bioquímica. Luego de la confirma-

ción de haber obtenido el Concurso, inicie la actividad docente en la nueva Cátedra, donde elaboré tanto el Programa teórico-práctico como la búsqueda y obtención de espacio la misma. Tal como es habitual en nuestras Facultades frente a la incorporación de un docente "externo", la tarea resultó laboriosa.

A partir del año 1989 y hasta el 2005, se desarrolló en la Cátedra, la actividad de Grado y un Curso Anual de Post-Grado, con invitados externos, expertos en los temas de la especialidad. A partir de 1999 y junto a los Dres Mario Pisarev y Guillermo Juvenal (CNEA), diseñamos una *Maestría en Endocrinología*, con una duración de 2 años y Tesis Final, la cual fue Acreditada y Calificada por la CONEAU, en la categoría A (Excelente). En esos momentos solo otras tres Maestrías de la UNLP exhibían la máxima calificación

El cargo de Profesor Titular Regular, lo revalidé en dos ocasiones. De manera simultánea, mi labor en la investigación la continué desarrollando en el IBYME, dado que en la Facultad no estaban dadas las condiciones mínimas. Sin embargo, además de la actividad docente de Grado y Postgrado, colaboré plenamente con las actividades de la Facultad integrando el Consejo Departamental, Comisiones Asesoras, Jurados, Consejo Académico por el Claustro de Profesores, etc.

Ante la falta de un funcionamiento democrático en el Consejo Académico y no obstante haber sido elegido como Consejero por la lista que ganó en el Claustro de Profesores, me formulé un profundo replanteo de mi actividad en la Universidad Pública y Reformista, a la cual siempre había reivindicado. Por esta razón, decidí retirarme de la Cátedra, con el sabor amargo de ver incumplidos los verdaderos principios

de la Reforma Universitaria, que tan caros eran en mí, dado que desde siempre había defendido los mismos ideales, por los que mi Padre había luchado en su juventud (1918).

■ IBYME - LABORATORIO DE ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR DE LA REPRODUCCIÓN

Entre los años 1980 y 2002, el Laboratorio a mi cargo y con jóvenes Becarios (Isabel Luthy, Silvia González-Calvar, María O. Suescun, Marcelo de las Heras, Beatriz Campos, Susana Rulli, Mónica Frungieri) e Investigadores (Mónica Ritta, Sara Chiocchio, Jorge Medina, Daniel Calvo), quienes iban transcurriendo su etapa de Becarios y completando sus Tesis Doctorales ó como Investigadores en colaboración, respectivamente, fue posible describir en ratas, la presencia de receptores de esteroides sexuales y prolactina en la corteza suprarrenal, la andrógeno dependencia de la síntesis de poliaminas en el epidídimo y la detección e importancia fisiológica de distintos neurotransmisores [noradrenalina, adrenalina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y serotonina] y benzodiazepinas, en la interacción auto y paracrina en el testículo, su influencia directa sobre la actividad de las células de Leydig y la repercusión en la espermatogénesis, (Luthy y col, 1985), (de las Heras y col. 1987), (Ritta y col, 1987), (Ritta y col, 1989), (Campos y col, 1990), (Calvo y col, 1990), (Ritta y col, 1991). De igual manera la descripción y funcionalidad de los neurotransmisores también se detalló en el testículo de hámster (Mayerhofer y col, 1991), (Frungieri y col, 1996), (Frungieri y col, 1999, 2002). En el caso del GABA, a posteriori, con Frungieri y González-Calvar y en colaboración con el Grupo de Mayerhofer (Munich, Alemania), hemos descrito en las células de Leydig humanas, distintos tipos de recepto-

res de GABA, las enzimas GAD65 y 67, y la expresión del transportador vesicular de aminoácidos (Geigerseider y col, 2003).

En colaboración con la Dra Livia Lustig y su grupo y con estudios a cargo de la Dra. María O. Suescun, se exploró la capacidad esteroideogénica de las células de Leydig de ratas con una Orquitis Autoinmune Inducida. Este modelo presenta una alteración significativa en el túbulo seminífero con grave repercusión en la espermatogénesis (Suescun y col, 2001; 2003).

Por otro lado, señalamos el origen testicular de la serotonina y su relación con la presencia de mastocitos en el intersticio gonadal y la pared tubular, en colaboración con los Dres. Livia Lustig y Modesto Rubio (Frungieri y col, 1999). Así, en biopsias testiculares y por técnicas inmunohistoquímicas, se observó un nítido aumento en el número de mastocitos en muestras de pacientes portadores del cuadro de Arresto Germinal ó bien el Síndrome de Sertoli Solo (Síndrome de Del Castillo, Trabucco y de la Balze). En relación a esto, hemos descrito que estos mastocitos contienen triptasa, PAR2, COX2, 15d-PGJ2 y PPAR γ , elementos involucrados en una acción fibroproliferativa, que es parte de la lesión que presentan las patologías referidas. Estos estudios en humanos con la Dra. Frungieri, se realizaron en colaboración con el Dr Oscar Levalle, Hospital C. Durand y los Dres. Elisa Puigdomenech y Claudio Terrada, Prifer y el Dr. Roberto Ponzio, Facultad de Medicina, UBA. (Matzkin y col, 2010).

Luego del traslado del Dr Marco Rivarola al nuevo Hospital de Pediatría Dr. J. Garrahan, nuestro Laboratorio ha continuado hasta la fecha llevando a cabo fructíferas colaboraciones con Investigadoras

del CEDIE, Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez, y con la participación de las Dras. González-Calvar, Suescun, Rulli, Frungieri, María E. Matzkin, Soledad Rossi. En tal sentido, con el Grupo de la Dra. Selva Cigorraga, concretamos estudios sobre el rol de la prolactina y ciertos aspectos de la funcionalidad en cultivo de las células de Leydig y Sertoli (González-Calvar y col, 1990; Schteingart y col, 2002; Matzkin y col, 2012) y con el de la Dra. Stella Campo, la caracterización de las distintas isoformas hipofisarias de la FSH, el rol de los andrógenos / antiandrógenos en su síntesis y bioactividad y la influencia del entorno hormonal sobre la actividad y expresión génica de Sialil-transferasas hipofisarias, respectivamente (Rulli y col, 1995; Rulli y col, 2003; Ambao y col, 2009).

En el año 1986, fui invitado a integrar el *Advisory Board* del *First Endocrinology and Malignancy: Basic and Clinical Issues*, en Roma, junto a expertos en el campo de las hormonas esteroideas como Emile E Baulieu (Francia), William L McGuire (USA), Enrico Stefani (Italia) y otros. El título de la disertación se relacionó a la correlación entre los receptores de estrógenos vaginales y la respuesta a estímulos hormonales (por ejemplo poliaminas y enzimas relacionadas), estudió que se realizó con los Dres. Marcelo de las Heras, Graciela Fernández Alonso y Deborah Tasat. (de las Heras y col, 1986)

En esa misma línea de trabajo, nos interesó el estudio sobre Estrógenos y Factores relacionados con la proliferación celular en la Enfermedad Macroquística Mamaria Humana (Enriori y col, 2003; 2006).

■ SOUTHERN ILLINOIS UNIVERSITY, DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY (EE.UU.)

Como resultante del fortaleci-

miento del Grupo de trabajo en el IBYME y debido a que en esos momentos (1988), el Laboratorio del Prof. Andrzej Bartke, en la *Southern Illinois University*, EE.UU., disponía de un singular modelo experimental, en cuanto a déficit genético de la hormona prolactina (*adult Ames dwarf mice*), decidí realizar un año sabático en su Laboratorio en calidad de *Profesor Visitante*.

Fue así como nos trasladamos con mi esposa y dos hijos adolescentes. Esta Universidad, está ubicada en una región de praderas, lagos y Parques Nacionales del Estado de Illinois. La estadía fue muy placentera dentro de un escenario gratificante. Es interesante referir que el área donde se ubica esta Universidad, es próxima al río Mississippi, al sur de la ciudad de St. Louis, plena en numerosos y antiguos asentamientos franceses (Prairie Du Rocher, Ste. Genevieve, etc), que se originaron cuando los exploradores franceses descendían desde el Canadá francés y merodeaban el lugar en busca de las apreciadas pieles que poseían los indígenas de la zona.

El grupo de Bartke, quien era Jefe del Departamento de Ciencias Fisiológicas, resultó ser muy hospitalario. A través de la utilización de dicho modelo genético y una concepción fisiológica de los experimentos, fue factible demostrar de manera elegante (por ejemplo, homotransplante hipofisario), el rol biológico de la prolactina en el desarrollo y funcionalidad de los órganos sexuales accesorios en roedores (González-Calvar y col, 1991).

La experiencia en el Laboratorio de Bartke resultó atractiva, al punto que entre 1993 y 1994, reitere una nueva estadía por un período sabático similar al previo. En la nueva ocasión en el Departamento, tuve oportunidad de interactuar con

otros colegas, pero debo resaltar especialmente a tres. Uno fue el Prof. Lonnie Russell, patólogo-andrólogo, uno de los más brillantes expertos en la especialidad y con Susana Rulli, concretamos la publicación de un interesante trabajo referido al controvertido rol diferencial de la FSH y la testosterona sobre el inicio y mantención de la espermatogénesis en un modelo de rata prepúber hipofisectomizada. Utilizando FSH-recombinante, fue posible identificar las células target de FSH (Russell y col, 1998).

El otro colega que estaba con el Grupo de Russell resultó ser el Profesor Dr. Luiz R. Franca, procedente de Belo Horizonte, Brasil, y con quién forjamos una amistad y cooperación laboral, que nos ha llevado, a posteriori, a elaborar convenios y publicaciones conjuntas (Giobambattista y col, 2003; Franca y col, 2006, etc.).

El tercer colega en el Departamento de Fisiología de la Southern Illinois University, era el Profesor Dr. Artur Mayerhofer, procedente de la *Ludwig-Maximilian University* en Munich, Alemania, quien ha sido hasta el presente un permanente compañero de ruta en el quehacer científico bilateral, y que nos estimuló a incluir en las investigaciones en el IBYME, los estudios Moleculares en Reproducción Masculina, con una renovada metodología que comprende la obtención de células gonadales aisladas por Microdissección por Captura Laser. La importancia de esta colaboración se puede apreciar, junto a Frungieri y González-Calvar, en que desde hace casi 10 años se han logrado Convenios Bilaterales, entre Organismos alemanes (DAAD) y nacionales (Secretaría de Ciencia y Tecnología, CONICET, MINCYT), posibilitado la pasantía de jóvenes investigadores de ambos Laboratorios (IBYME, Dras.

Frungieri, González-Calvar, Matzkin y Rossi) y describir una serie de hallazgos significativos, que se han concretado hasta la fecha en publicaciones destacadas en: Calandra y col, 2006; Matzkin y col, 2010; Matzkin y col, 2009 ; Frungieri y col, 2005 y 2006 ; Matzkin y col, 2011 y 2013; Rossi y col, 2012, etc.

En el año 2001 y como parte del intercambio con el Grupo alemán, fui invitado a participar en la estada invernal, en un refugio en las montañas bávaras, de la *Winter School*, de la *Maximilians University*, durante 2 días completos. Allí diserté sobre el *Scientific System in Europe and Latin-America*, armonizado todo por buena música bávara y cerveza tirolesa.

Los diferentes tipos celulares en el testículo (células de Leydig, Sertoli, germinales, mastocitos y macrófagos) y sus distintos productos de secreción (neurotransmisores, CRF, melatonina, citoquinas, prostaglandinas, etc.), han llevado a que nos involucráramos de manera creciente, en los mecanismos finos moleculares (señales intracelulares) que intervienen en la regulación local de la gónada. Entre los hallazgos más salientes se pueden mencionar los estudios que han incorporado nuevos conceptos en los mecanismos bioquímicos y moleculares involucrados en las interacciones entre los distintos factores endógenos intratesticulares, su correlato sobre la esteroidogénesis e impulsado el desarrollo de protocolos enfocados a la optimización de la actividad reproductiva en especies fotoperiódicas de relevancia ganadera (por ejemplo oveja, cabra) según los ciclos de luz y oscuridad, en correlato con las distintas estaciones.

Por otro lado, en los estudios realizados en muestras humanas permitirán desarrollar variantes en

el tratamiento de patologías de etiología desconocida que involucran cuadros clasificados en la actualidad, como Infertilidad Idiopática Masculina (por ejemplo, Síndrome de Sertoli Solo, Hipoespermatogénesis, Arresto Germinal) (Frungieri y col, 2002).

Recientemente, los estudios llevados a cabo por Frungieri, Matzkin y Rossi, en colaboración con el grupo de Mayerhofer, describen las concentraciones intratesticulares en humanos de melatonina así como su síntesis gonadal y la función moduladora de esta neurohormona sobre el sistema oxidativo, vía mastocitos, siendo anti-oxidante a bajas concentraciones y pro-oxidante a niveles altos (Rossi y col, 2013). Más aún, se han presentado evidencias que indican un posible nexo en patologías con niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS) y alteraciones de la espermatogénesis (Kampfer y col, 2012). Esta línea de investigación en hámsteres, ha sido premiada junto al Grupo de Alemania y las Dras Frungieri, González-Calvar, Zitta y Pignataro, en el IV Congreso Argentino de Andrología (2003) y las Dras. Frungieri y González-Calvar en el XIV *European Testis Workshop*, en Bad Aibling, Alemania (2006).

Estudios en ratones transgénicos que sobreexpresan las subunidades α/β de hCG evidencian una hiperplasia/hipertrofia de las células de Leydig en la prepubertad. En el Laboratorio se presentaron evidencias demostrando diferencias génicas, en la expresión proteica de ALK1 y ALK5 y de endoglina (González C. y col, 2010). En la misma línea de investigación en células de Leydig de ratones normales, se observó que la progesterona y TGF- β 1 aumentan el volumen de dichas células y estimulan la fosforilación de Smat 1/5. Por otro lado, progesterona en presencia

o ausencia de TGF- β 1 disminuye la relación Bax/Bcl-2 (González C. y col, 2010).

Recientemente, se ha descrito que TGF- β 1 regula la expresión de los factores de transcripción egr-1 y KLF-14. En la línea de células de Leydig TM3, demostramos el efecto proliferativo de la progesterona, que TGF- β 1 aumenta la expresión de p15 (un inhibidor del ciclo celular), y que este efecto es bloqueado por la progesterona. Además, la progesterona induce la expresión génica de endoglina y este co-receptor podría ser inducido por KLF14 (González C. y col, 2013).

La Infertilidad Testicular Primaria es cerca de un 1% de la patología global y en un 10% de los hombres que consultan para evaluar su fertilidad. En los pacientes con Azoospermia No Obstructiva, los dos cuadros más comunes son: Síndrome de Sertoli Solo (SCO) e Hipoespermatogénesis. Es interesante que se ha observado, en estudios llevados por la Dra. S.I. González-Calvar, junto a la Dra. Candela González, que un alto porcentaje de estos pacientes presentan hiperplasia de las células de Leydig. Estudiando estos pacientes hemos descrito, la expresión de TGF- β RII, TGF- β , sus receptores específicos (TGF- β RI), el co-receptor endoglina y las proteínas Smad y p-Smad. La expresión génica de TGF- β 1, ALK-1 y endoglina resultaron elevadas en pacientes con Hiperplasia comparado a los pacientes sin Hiperplasia. Del mismo modo, hay una correlación positiva y significativa entre ALK-1 y expresión de endoglina (González y col, 2010). En la actualidad se está intentando correlacionar la actividad aromatasa y los receptores RE α y RE β .

En el estudio de la fotoperiodicidad, el modelo del Hámster Dorado también permitió realizar

otras investigaciones referidas a la morfología y función de las células lactotropas hipofisarias, que luego se complementaron con los estudios de caracterización de las distintas isoformas de la prolactina, en colaboración con los Dres. Gloria Cónsole, César Gomez Dumn y Mónica Carino, de la Facultad de Medicina, UNLP (Cónsole y col, 2002)

La Dra. Rulli luego de sus estudios postdoctorales con el Grupo del Dr. Ilpo Huhtaniemi, en la Universidad de Turku, Finlandia, realiza su reinserción en el Laboratorio y desarrolla el modelo de ratones transgénicos hipersecretores de hCG simples (portadores del gen de la subunidad β de hCG) y dobles portadores de los genes de las subunidades α y β de hCG. De esta manera, se estudian los efectos gonadales y extragonadales de la hCG, elevados de manera endógena en forma crónica y el impacto en las distintas funciones endócrinas y reproductivas. Este modelo obtenido por la metodología transgénica, es una herramienta interesante para estudiar desde el embrión al envejecimiento, las alteraciones del eje reproductivo femenino y masculino. La colaboración con el Grupo finlandés es activa y como producto se han originado Tesis Doctorales y publicaciones (González y col, 2011; Ratner y col, 2012, etc.).

A modo de síntesis, es oportuno destacar que en el Laboratorio del IBYME he dirigido 12 Tesis Doctorales y 2 Tesis de la Especialidad y por parte de los integrantes se han dirigido 4 Tesis Doctorales, 2 de Maestría y otras 4 de la Especialidad, lo que indica que el Laboratorio ha contribuido a la dirección total de 16 Tesis Doctorales, 2 de Maestría y 6 de la Especialidad, con un Total de 24 Tesis. También se obtuvieron diversos Subsidios a la Investigación provenientes de distintos patrocinadores nacionales e internacionales

tales como: UBA, UNLP, Fundación A. J. Roemmers, ANPCYT, CONICET, Fundación Antorchas, WHO, PLACIRH, TWAS. En la labor del Laboratorio es intención también expresar mi reconocimiento a la Sra. Marta Gianotti, por la valiosa y muy precisa asistencia llevada a cabo a nivel de Secretaria durante más de diez años.

■ DOCENCIA DE POST-GRADO EN ENDOCRINOLOGÍA MOLECULAR

En el año 1998 llegó hasta el Laboratorio en el IBYME, el Decano de la Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Profesor Dr. Arturo Puchmuller, de la Universidad Nacional de San Luis (UNSL) y luego Rector de esa Universidad, invitando al grupo del Laboratorio a organizar y dictar la *Especialidad en Endocrinología*, en su Facultad.

Luego de analizar la invitación y con el decidido apoyo de las Dras. González-Calvar y Suescun, integrantes del Laboratorio, y los Dres. Luis Aguado, Ana María Rastrilla y Myrian Forneris de la UNSL, decidimos aceptar el desafío.

De ese modo y en calidad de *Profesor Visitante* de la UNSL, nos trasladábamos a la capital puntana, cada 15 días, retornando por avión desde Mendoza, luego de recorrer 300 Km en auto desde la ciudad de San Luis. La Especialidad, se dictaba dos veces al mes y se completaron dos cohortes, con la colaboración de distinguidos colegas locales, de la Ciudad de Buenos Aires y La Plata. *Si bien el esfuerzo fue importante, resultó muy reconfortante haber podido llegar en esta actividad docente a la capacitación de 70 profesionales que concurrían con gran esfuerzo, desde diversas Provincias tales como Mendoza, San Juan, La Pampa, Córdoba e incluso Entre Ríos. Un dato interesante es el que*

indica como derivación de dicha actividad docente de post-grado, la presentación de un total 25 Tesis de la Especialidad en su mayoría con Proyectos aplicados. La misma fue acreditada por la CONEAU y en el año 2004 razones de índole presupuestaria, llevaron a la suspensión del dictado de la misma.

En el año 2005, el Prof. Dr. César Bergadá, ex Investigador del CONICET, Director del CEDIE (Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez) y Decano-Fundador en esos momentos en la nueva Facultad de Ciencias Biomédicas, de la Universidad Austral (Sede Pilar), me invitó a trasladar a dicha Facultad, la Maestría que se dictaba en la UNLP. Aceptamos el reto y junto a los Dres. Mario Pisarev, Guillermo Juvenal e Ignacio Bergadá, dimos los pasos iniciales para la concreción de una *Maestría en Fisiopatología, Bioquímica y Clínica Endocrinológica*, con un mayor énfasis clínico que la que dictáramos en la UNLP.

A posteriori, se incorporaron los Dres. Marta Barontini y Rodolfo Rey (CEDIE; Hospital de Niños Dr. R. Gutiérrez), con quienes estamos completando en la actualidad la Cohorte # 4 (total aproximado de 120 alumnos) habiendo la Maestría acreditado ante la CONEAU.

■ UN LUGAR : TRASLASIERRA, PROVINCIA DE CÓRDOBA

De manera breve, retomaré al tema de la casa de campo en Traslasierra, tal como he mencionado al inicio. El rancho cordobés, como le llamaban mis padres, fue construido en 1947 y con el paso del tiempo fue deteriorándose. A su vez, las razones económicas regionales determinaron que por décadas la zona de Traslasierra (sierras de los Comechingones) quedara rezagada en relación al progreso y desarrollo que se fue produciendo en otras regiones

de la Provincia de Córdoba. Recién en la última década comenzó a retornar el turismo a la región y con ese impulso se fue implementando una mejor infraestructura de servicios esenciales que nos permitieron lograr un mayor confort en nuestra casa. Así, hoy *Doña Carmen*, luego de un proceso de reciclado constituye, tanto en invierno como en verano, un remanso que nos brinda la naturaleza, donde la familia y los amigos acudimos con frecuencia a descansar, gozar del microclima y llevar a cabo largas caminatas, con perfume a peperina, por los senderos de pie de sierra que traen reminiscencias de mi infancia cordobesa.

Asimismo en algunas oportunidades, acompañado de mis hijos y un baqueano de la zona, en mula y/o a caballo, hemos alcanzado la cima de las sierras (2600 m). Es difícil describir lo majestuoso del paisaje cuando se llega a la cumbre y poder contemplar desde la altura, el valle con sus arroyos serpenteantes llenos de remansos y cascadas. La vida en la cumbre serrana es dura y difícil, no obstante los "cumbranos" nunca niegan un mate o una ayuda a quienes se atreven alcanzar la cima de las sierras.

En Las Chacras (así se denomina el pueblo), no hay médico, y la más cercana asistencia médica está en el Pueblo de La Paz (a 4 km) o en Merlo (San Luis, a 14 km). Por ello, circunstancialmente he debido asistir a enfermos o accidentados imposibilitados de asistencia inmediata; también he tratado de orientar a algún paciente que por ignorancia o distancia ha recurrido a mi casa. Esto me refresca aquellos años de la Medicina Rural en el inicio de mi actividad y el poder dar cumplimiento al alcance social de la profesión médica.

■ DIRECCIÓN DEL INSTITUTO IMBICE

En el año 2005 me presenté y obtuve por concurso el cargo de Director del Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE, dependiente del CONICET y CIC), en la ciudad de La Plata. Este Instituto, fundado y dirigido durante casi 25 años por su creador el Dr. Néstor Bianchi, e interinamente por casi 2 años por el Dr. Eduardo Spinedi, significó de mi parte durante los cinco años en la función directiva, la posibilidad de puesta en valor del equipamiento técnico y edilicio del Instituto, como la reinserción en el nuevo Sistema de Ciencia y Técnica, mediante los Centros Científicos Tecnológicos (CCT-CONICET-La Plata), dejando las puertas abiertas para el inicio de una nueva etapa. Además conjuntamente a otros Directores de Institutos, participé en la creación del CCT-CONICET-La Plata y también la actualización del Comité de Ética de la Institución fue concretada.

Durante dicho período, se realizó en el IMBICE, entre otros, un Convenio con el Dr. Franca de Brasil, que nos permitió realizar investigaciones conjuntas con el Grupo del Dr. Spinedi, sobre el rol de la leptina en la función reproductiva masculina y realizar publicaciones en *Neuroendocrinology* (2003) y *Endocrinology* (2006). También como parte del Convenio, se dictó un Curso de Post-Grado sobre Endocrinología Molecular en la Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil, junto a miembros del IMBICE. La permanencia en Brasil, nos permitió reconocer *in situ* el potencial humano en el país hermano y la magnitud del apoyo gubernamental para el desarrollo científico y académico, mostrando a las claras la brecha que nos separa con un país latinoamericano en desarrollo.

■ ESTÍMULO A LA ÉTICA BIOMÉDICA

Las falencias en los aspectos éticos que ofrecía el Sistema de Ciencia y Técnica, que se hicieron evidentes durante la producción del compuesto crotoxina, me indujeron a partir del año 1995 a la profundización y estudio de la *Bioética* aplicada debido a su inserción en el desarrollo científico-tecnológico. Así, toda vez que resultaba ostensible de manera creciente, la presentación de Proyectos de investigación que incluían y/o estudiaban material biológico proveniente de seres humanos.

Con ese fin, decidí realizar cursos, asistir a reuniones de especialización en Bioética y especialmente realizar el curso intensivo sobre el tema que se llevó a cabo en Viña del Mar, Chile, en el año 1998, organizado por la WHO. Con tal sustento, en el año 1999 y siendo Presidente de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC), organicé en Mar del Plata, en calidad de Pre-Congreso, un Primer Simposio sobre *Ética y Ciencia: Elementos Inseparables del Quehacer Investigativo*, con el apoyo de la WHO. El mismo tuvo una duración de dos días y disertaron como invitados Eticistas e Investigadores de Chile, Colombia, Suiza y Argentina.

En el año 1999 se inicia en el CONICET, de manera incipiente, la labor de una Comisión integrada por Investigadores, entre los que me contaba, con el propósito de ir considerando los aspectos Bioéticos en los Proyectos de investigación que sustenta el Organismo. Sin embargo, dicha actividad recién toma impulso en el año 2004, bajo la Presidencia del Dr. Eduardo Charreau (creación del *Comité de Ética*, Resolución # 1806/04), quién convoca a nuevos miembros e incluye a expertos externos al Organismo.

Entre los convocados por la Presidencia del CONICET, se incorporó al Dr. Eduardo Rabossi, quién fuera integrante en la redacción de lo que hoy se conoce como *Marco Ético de Referencia para Investigaciones en Ciencias Biomédicas y en Ciencias Sociales y Humanidades*. Mi participación en dicho Comité continúa hasta la fecha.

Del mismo modo, en el año 2000, iniciamos con un equipo de colegas y con la participación destacada del Dr. Enrique Segura, la actividad del Comité de Ética en el IByME. Este Comité, ha tenido sucesivas renovaciones habiendo sido acreditado por el Registro Central de Comités de Ética en Investigación (CIE) de la CABA, en 2012.

La relevancia de esta tarea, está en línea con el requisito vigente que exige que todo proyecto de investigación que involucre personas ó material humano en Hospitales de la CABA, debe ser aprobado previamente por un Comité de Ética acreditado ante el Registro Central. Actualmente el Comité del IByME está integrado por miembros de la Institución y expertos externos, entre los que se encuentran representantes de tres diferentes religiones.

Al tiempo de escribir estas líneas, debo destacar que a partir del año 2008, un grupo de Investigadores Activos y Pasivos, nos nucleamos con el propósito de organizar una Asociación de Investigadores (APETECID) en pos de lograr la plena vigencia de la Ley 22.929, que comprende a todos los Organismos de Ciencia y Tecnología (CONICET, INTA, CNEA, INTI, entre otros).

El proceso demandó tiempo y esfuerzo y finalmente en el año 2010 se constituyó la primera Comisión Directiva, que obtuvo su Personearía Jurídica. En la actualidad, se en-

cuentra en funciones la tercera renovación de autoridades, con integrantes en las distintas Comisiones que han brindado y brindan su tiempo en aras del bien común de la comunidad científica.

■ COLOFON

Luego de ir desgranando el curso de estos años, puedo observar y recordar con serenidad, del mismo modo que se pueden contemplar desde la "Cumbre de los Comechingones" los recodos de la vida, los cursos serpenteantes de la actividad científica y los torrentes de los nuevos hallazgos y conocimientos en un movimiento sin fin.

Han transcurrido treinta y cinco años desde los inicios del Laboratorio de Endocrinología Molecular de la Reproducción en el IByME (ex Laboratorio de Esteroides), donde se han formado y construido su carrera científica numerosos discípulos y colegas de diversas disciplinas (Médicos, Químicos, Biólogos, Bioquímicos, Biólogos Moleculares).

En el camino, de una manera u otra, muchos de ellos han alcanzado sus Objetivos con Pasantías, Becas, Ingreso a la Carrera del Investigador, Promoción en la Carrera del Investigador, Cargos Docentes Universitarios, Laboratorio propio en la Institución o exterior, Tesis de Licenciatura, Tesis de Maestría, Tesis Doctorales, Personal de Apoyo, Aprendizaje de Técnicas, Intercambio con Centros en el país y en el exterior, etc.

Por sobre todo, me reconforta saber que más allá de las publicaciones, las Tesis ó los Convenios de colaboración, se ha comprendido que lo trascendente ha sido compartir con alegría los conocimientos y las incógnitas que la investigación nos plantea. Así, lo aprendido por cada uno de los discípulos, en su

breve o prolongada estadía en el Laboratorio, ha sido una etapa de vida enmarcada en el respeto, la solidaridad, la ética y la amistad. Si este estilo de convivencia científica puede perdurar al ser transmitida por cada uno de ellos a sus futuros discípulos compruebo al fin, que los temores que me provocaron los primeros escauceos con la ciencia, han sido sorteados.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Ambao V., Rulli S.B., Carino M.H., Cónsole G., Ulloa-Aguirre A., Calandra R.S., Campo S. (2009). *Hormonal regulation of pituitary FSH sialylation in male rats*. *Molecular and Cellular Endocrinology* **309**, 39-47.
- Baraño J.L., Legnani B., Chiauzzi V.A., Bertini L., Suescun M.O., Calvo J.C., Charreau E.H., Calandra R.S. (1981). *Effects of prolactin on androgen metabolism in androgen target tissues of immature rats*. *Endocrinology* **109**, 2188-2195.
- Baraño J.L.S., Tesone M., Calvo J.C., Lüthy I.A., González S.I., Charreau E.H., Calandra R.S. (1982). *Prolactin effects on the prepubertal male rat*. En: D'Agata R., Lipsett M.B., van der Molen H.J. (eds). *Recent advances in the male reproduction: molecular bases and clinical implications*. New York, Raven Press, 305-312.
- Bird C.E., Green R.N., Calandra R.S., Connolly J.C., Clark A.F. (1971). *Kinetics of ³H-testosterone metabolism in patients with carcinoma of the prostate: effects of oestrogen administration*. *Acta Endocrinologica (Kbh)* **67**, 733-739.
- Blaquier J.A., Calandra R.S. (1973). *Intranuclear receptor for andro-*

- gens in rat epididymis*. *Endocrinology* **93**, 51-60.
- Braun, R. (1989) *Crotoxina*, *Ciencia Hoy* **1**, 70-73.
- Bunge M. (2003). *Cápsulas*, Gedisa editorial
- Calandra R.S., Clark A.F., Bird C.E. (1971). ³H-Testosterone metabolism in normal men: effect of oral medroxyprogesterone acetate on urine metabolites. *Acta Endocrinologica Panamericana* **2**, 135-144.
- Calandra R.S., Antar M., Plautz M., Little J.A., Martin J.M., Johnson G.E. (1970). *Hormonal and metabolic studies in pheochromocytoma*. *Canadian Medical Association Journal* **192**, 1369-1372.
- Calandra R.S., Podestá E.J., Rivarola M.A., Blaquier J.A. (1974). *Tissue androgens and androphilic proteins in rat epididymis during sexual development*. *Steroids* **24**, 507-518.
- Calandra R.S., Blaquier J.A., Castillo E.J. del, Rivarola M.A. (1975). *Androgen dependency of the androgen receptor in rat epididymis*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **67**, 97-102.
- Calandra R.S., Naess O., Purvis K., Attramadal A., Djose land O., Hansson V. (1978). *Estrogen receptors in rat adrenal gland*. *Journal of Steroid Biochemistry* **9**, 957-962.
- Calandra R.S., Purvis K., Naess O., Attramadal A., Djose land O., Hansson V. (1978). *Androgen receptors in rat adrenal gland*. *Journal of Steroid Biochemistry* **9**, 1009-1015.
- Calandra R.S., Lüthy I.A., Finocchiaro L.M.E., Cheb-Terrab R. (1980). *Influence of sex and gonadectomy on sex steroid receptors in rat adrenal gland*. *Journal of Steroid Biochemistry*, **13**, 1331-1335.
- Calandra R.S., Charreau E.H., Royer de Giaroli M., Baldi A., Calvo J.C., Pujato D., Arrighi L. (1980). *Receptores para esteroides y prolactina en carcinomas mamarios humanos*. *Medicina*, **40**: 718-726.
- Calandra R.S., De Nicola A.F. (eds) (1980). *Endocrinología Molecular: sus bases biológicas*. Buenos Aires-Madrid: El Ateneo.
- Calandra R.S., De Nicola A.F. (eds) (1985). *Endocrinología Molecular*. (2ª edición) Buenos Aires-Madrid: El Ateneo.
- Calandra R.S. (1999). *Si yo fuera Presidente del CONICET*. *Medicina (Buenos Aires)* **59**, 393-397.
- Calandra R.S. (2000). *Competitividad en Ciencia. Hoy, mañana y siempre*. *Medicina (Buenos Aires)*, **60**, 401-409.
- Calandra R.S., Charreau E.H., Royer de Giaroli M., Baldi A. (1984). *Incidence of estrogen, progesterone and prolactin receptors in human breast cancer*. En: Gurpide E., Calandra R.S., Levy C, Soto R.J. (eds). *Hormones and Cancer*. New York: Alan R. Liss, **142**, 97-108.
- Calandra R.S., González-Calvar S.I., Frungieri M.B. (2006). *Interactions and influence of serotonin, corticotropin releasing hormone (CRH) and melatonin on Leydig cell function in the Golden hamster*. *Animal Reproduction* **3**, 163-165.
- Calvo D.J., Ritta M.N., Calandra R.S., Medina J.H. (1990). *Peripheral type benzodiazepine receptors are highly concentrated in mitochondrial membrane of rat testicular interstitial cells*. *Neuroendocrinology* **52**, 350-353.
- Campos M.B., Vitale M.L., Calandra R.S., Chiocchio S.R. (1990). *Serotonergic innervation of the rat testis*. *Journal of Reproduction and Fertility*, **88**, 475-479.
- Clark A.F., Calandra R.S., Bird C.E. (1971). *Binding of testosterone and 5 α -dihydrotestosterone to plasma proteins in humans*. *Clinical Biochemistry* **4**, 89-103.
- Clark A.F., Bird C.E., Calandra R.S. (1972). *Kinetics of (³H)-Testosterone metabolism in normal young men: effects of medroxyprogesterone acetate (Provera) administration*. *Journal of Steroid Biochemistry*, **22**, 337-342.
- Cónsole G.M., Jurado S.B., Petrucelli M., Carino M., Calandra R.S., Gómez Dumm C.L.A. (2002). *Influence of Photoinhibition on the morphology and function of pituitary lactotropes in male Golden Hamsters*. *Neuroendocrinology* **75**, 316-325.
- Charreau E.H., Attramadal A., Torjesen P.A., Purvis K., Calandra R.S., Hansson V. (1977). *Prolactin binding sites in rat testis: specific receptors in interstitial cells*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **6**, 303-307.
- de las Heras M.A., Calandra R.S. (1987). *Androgen-dependence of ornithine decarboxylase in the rat epididymis*. *Journal of Reproduction and Fertility*, **79**, 9-14.
- de las Heras M.A., Tasat D.R., Fernández Alonso G., Calandra R.S.

- . (1986). *Correlation between vaginal oestrogen receptors and biological response to hormonal stimulus*. En: Baulieu E.E., Iacobelli S., McGuire W.L. (eds). *Endocrinology and malignancy: basic and clinical issues*. Lancaster: Parthenon Publ., 43-55.
- Enriori P.J., Fischer C.R., Gori J.R., Etkin A.E., Calandra R.S., Luthy I.A. (2003). *Augmented serum levels of the IGF-1 / IGF-binding protein-3 ratio in pre-menopausal patients with type I breast cysts*. European Journal of Endocrinology **148**, 177-184
- Enriori P.J., Vázquez S.M., Chiauzzi V., Pérez C., Fischer C.R., Etkin A.E., Charreau E.H., Calandra R.S., Luthy I.A. (2006). *Breast cyst fluids increase proliferation of breast cell lines in correlation with their content of hormones and growth factors*. Clinical Endocrinology **64**, 20-28
- França L.R., Suescun M.O., Miranda J.R., Giovambattista A., Perrelló M., Spinedi E., Calandra R.S. (2006). *Changes in Testis Morphology and Function in a Non-Genetic Hyperadipose Rat Model over Development*. Endocrinology **147**, 1556-1563
- Frungieri M.B., González-Calvar S.I., Chandrashekar V., Rao J.N., Bartke A., Calandra R.S. (1996). *Testicular gamma-aminobutyric acid and circulating androgens in Syrian and Djungarian Hamsters during sexual development*. International Journal of Andrology **19**, 164-170.
- Frungieri M.B., González-Calvar S.I., Rubio M., Ozu M., Lustig L., Calandra R.S. (1999). *Serotonin in Golden Hamster testes. Testicular levels, immunolocalization and its role during sexual development and photoperiodic regression-recrudescence transition*. Neuroendocrinology **69**, 299-308.
- Frungieri M.B., Zitta K., Pignataro O., González-Calvar S.I., Calandra R.S. (2002). *Interactions among testicular serotonergic, catecholaminergic and CRF systems modulate the cAMP and testosterone production in the Golden hamster*. Neuroendocrinology **76**, 35-46.
- Frungieri M.B., Mayerhofer A., Zitta K., Pignataro O.P., Calandra R.S., González-Calvar S.I. (2005). *Direct effect of melatonin on Syrian Hamster testes: Mel1a Receptors, Inhibition on Androgen Production, and Interaction with the Local Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) System*. Endocrinology **146**, 1541-1552
- Frungieri M.B., González-Calvar S.I., Parborell F., Albrecht M., Mayerhofer A., Calandra R.S. (2006). *Cyclooxygenase-2 and Prostaglandin F2a in Syrian Hamster Leydig cells. Inhibitory role on luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin-stimulated testosterone production*. Endocrinology **147**, 4476-4485.
- Frungieri M.B., Calandra R.S., Lustig L., Meineke V., Kohn F.M., Vogt H.J., Mayerhofer A. (2002). *Macrophages in the testes of infertile men: number, distribution pattern and identification of expressed genes by laser microdissection and RT-PCR analysis*. Fertility and Sterility **78**, 298-306.
- Gates R.J., Geigerseder Ch., Doepner R., Thalhammer A., Frungieri M.B., Gamel-Didelon K., Calandra R.S., Kohn F.M., Mayerhofer A. (2003). *Evidence for a GABAergic system in Rodent and Human Testis: local GABA production and GABA receptors*. Neuroendocrinology **77**, 314-323.
- Giovambattista A., Suescun M.O., Nessralla C.C.D.L., Franca L.R., Spinedi E., Calandra R.S. (2003). *Modulatory effects of leptin on Leydig cell function of normal and hyperleptinemic rats*. Neuroendocrinology **78**, 270-279.
- González B., Ratner L., Di Giorgio N.B., Poutanen M., Huhtaniemi I.T., Calandra R.S., Lux V.A.R., Rulli S.B. (2011). *Endogenously elevated androgens alter the developmental programming of the hypothalamic-pituitary axis in male mice*. Molecular and Cellular Endocrinology **332**, 78-87.
- González C.R., González B., Rulli S.B., Huhtaniemi I., Calandra R.S., González-Calvar S.I. (2010). *TGF- β 1 system in Leydig cells. Part I: Effect of hCG and progesterone*. Journal of Reproduction and Development **56**, 389-395.
- González C.R., González B., Rulli S.B., dos Santos M.L., Mattos Jardim Costa G., França L.R., Calandra R.S., González-Calvar S.I. (2010). *TGF- β 1 system in Leydig cells. Part II: TGF- β 1 and progesterone, through Smad1/5, are involved in the hyperplasia/hypertrophy of Leydig cells*. Journal of Reproduction and Development **56**, 400-404.
- González C.R., Matzkin M.E., Frungieri M.B., Terradas C., Ponzio R., Puigdomenech E., Levalle O., Calandra R.S., González-Calvar S.I. (2010). *Expression of the TGF-beta1 system in human testicular pathologies*. Reproductive Biology and Endocrinology **8**, 148-158.

- Gonzalez C.R., Vallcaneras S.S., Calandra R.S., Gonzalez Calvar S.I. (2013). *Involvement of KLF14 and egr-1 in the TGF-beta1 action on Leydig cell proliferation*. Cytokine **61**, 670-675.
- González S.I., Cigorraga S.B., Suescun M.O., Calandra R.S. (1990). *Prolactin effects on testicular interstitial cells in primary cultures*. Acta Physiologica et Pharmacologica Latinoamericana, **49**, 65-79.
- González S.I., Chandrashekar V., Shire J.G.M., Lüthy I.A., Bartke A., Calandra R.S. (1991). *Effects of hyperprolactinemia on ornithine decarboxylase activity and polyamine levels in seminal vesicles of genetically prolactin-deficient adult dwarf mice*. Biology of Reproduction **44**, 321-326.
- Hansson V., Calandra R.S., Purvis K. (1976). *Hormonal regulation of spermatogenesis*. En: Munso PL, Diczfalusy E, Glover J, Olson RE (eds). Vitamins and Hormones. New York: Academic Press, 187-214
- Kampfer C., Spillner S., Spinnler K., Schwarzer J.U., Terradas C., Ponzio R., Puigdomenech E., Levalle O., Köhn F.M., Matzkin M.E., Calandra R.S., Frungieri M.B., Mayerhofer A. (2012). *Evidence for an adaptation in ROS scavenging systems in human testicular peritubular cells from infertility patients*. Int. J. of Androl. **35**, 793-801.
- Lüthy IA, Tesone M, Oliveira-Filho RM, Somoza GM, Charreau EH, Libertun C, Calandra RS. (1985). *Effect of median eminence lesions and hormonal replacement on the prolactin receptors in the adrenal gland and Langerhans islets from ovariectomized adult rats*. Journal of Receptor Research, **5**:105-119.
- Matzkin M.E., González-Calvar S.I., Mayerhofer A., Calandra R.S., Frungieri M.B. (2009). *Testosterone induction of cyclooxygenase 2 (COX2) expression and prostaglandin F2α (PGF α) production in hamster Leydig cells*. Reproduction **138**, 163-175.
- Matzkin M.E., Mayerhofer A., Rossi S.P., González B., González C.R., González-Calvar S.I., Terradas C., Ponzio R., Puigdomenech E., Levalle, O, Calandra R.S., Frungieri M.B. (2010). *Cyclooxygenase-2 (COX-2) in testes of infertile men: evidence for the induction of prostaglandin (PG) synthesis by interleukin-1β (IL-1β)*. Fertility and Sterility **94**, 1933-1936
- Matzkin M.E., Ambao V., Carino M.H., Rossi, S.P., González L., Turyn D., Campo S., Calandra R.S., Frungieri M.B. (2011). *Prolactin (PRL) induction of cyclooxygenase 2 (COX2) expression and prostaglandin (PG) production in hamster Leydig cells*. Molecular and Cellular Endocrinology **348**, 33-46.
- Matzkin M.E., Pellizzari E.H., Rossi S.P., Calandra R.S., Cigorraga S.B., Frungieri M.B. (2012). *Exploring the cyclooxygenase 2 (COX2) / 15d-Δ^{12,14}PGJ₂ system in hamster Sertoli cells: regulation by FSH/testosterone and relevance to glucose uptake*. General and Comparative Endocrinology. **179**, 254-264.
- Matzkin M.E., Lauf S., Spinnler K., Rossi S.P., Köhn F.M., Kunz L., Calandra R.S., Frungieri M.B., Mayerhofer A. (2013). *The Ca²⁺-activated, large conductance K⁺ channel (BKCa) is a player in the LH/hCG signaling cascade in testicular Leydig cells*. Molecular and Cellular Endocrinology **367**, 41-49.
- Mayerhofer A., Calandra R.S., Bartke A. (1991). *Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) does not mediate the stimulatory action of norepinephrine on testosterone production by the testis of the Golden Hamster*. Life Sciences, **48**, 1109-1114.
- Pisarev M.A., Calandra R.S. (Directores). (2004-2008). *Fisiopatología Endócrina: Bioquímica y Métodos Diagnósticos*. XVIII Fascículos, Buenos Aires.
- Pirke K.M., Baraño J.L., Calandra R.S., Lüthy I.A., Spyra B. (1982). *Influence of starvation on the dihydrotestosterone-luteinizing hormone feedback in the male rat*. Journal of Steroid Biochemistry, **16**, 403-410.
- Podestá E.J., Calandra R.S., Rivarola M.A., Blaquier J.A. (1975). *The effects of castration and testosterone replacement on specific proteins and androgen levels of the rat epididymis*. Endocrinology, **95**, 399-405.
- Purvis K., Calandra R.S., Hansson V. (1977). *Adrenal secretion and plasma CBG levels in the immature male rat: effects of 5α-reduced androgens and antiandrogens*. Journal of Steroid Biochemistry, **8**, 1121-1124.
- Purvis K., Calandra R.S., Sander S., Hansson V. (1978). *Androgen binding proteins and androgen levels in the human testis and epididymis*. International Journal of Andrology, **1**, 531-548.
- Purvis K., Calandra R.S., Naess O., Attramadal A., Torjesen P.A., Hansson V. (1977). *Do andro-*

- gens increase Leydig cell sensitivity to LH?* Nature, **265**, 169-170
- Ratner L.D., González B., Di Giorgio N.P., Poutanen M., Lux Lantos V.A.R., Huhtaniemi I.T., Calandra R.S., Rulli S.B. (2012). *Short-term pharmacological suppression of the hyperprolactinemia of infertile hCG overproducing female mice persistently restores their fertility.* Endocrinology. **153**, 5980-5992.
- Ritta M.N., Campos M.B., Calandra R.S. (1987). *Effect of GABA and benzodiazepine on testicular androgen production.* Life Sciences, **40**, 791-797
- Ritta M.N., Calandra R.S. (1989). *Testicular interstitial cells as targets for peripheral benzodiazepines.* Neuroendocrinology, **49**, 262-266.
- Ritta M.N., Campos M.B., Calandra R.S. (1991). *Coexistence of GABA_A and GABA_B receptors in testicular interstitial cells.* Journal of Neurochemistry **56**, 1236-1240.
- Rivarola M.A., Podestá E.J., Chemes H.E., Calandra R.S. (1975). *Androgen metabolism and concentration in the seminiferous tubules at different stages of development.* Journal of Steroid Biochemistry, **6**, 365-369
- Rosner J.M., Nicholson R., Calandra R.S., Balatti J.J., Vilanova D. (1966). *Biosíntesis de andrógenos en ovarios normales y de Stein-Leventhal a partir de dehidroepiandrosterona-4-C¹⁴.* Revista Argentina de Endocrinología Metabólica **11**, 11-17.
- Rosner J.M., Calandra R.S., Perazzo D., Banke L., Hass L. (1966). *Síndrome de Cushing autónomo debido a un carcinoma hipofisario indiferenciado.* Revista Argentina de Endocrinología Metabólica **12**, 234-243
- Rossi S.P., Matzkin M.E., Terradas C., Ponzio R., Puigdomenech E., Levalle O., Calandra R.S., Frungieri M.B. (2012). *New insights into melatonin / CRH signaling in hamster Leydig cells.* General and Comparative Endocrinology **178**, 153-163.
- Rossi SP, Windschuetti S, Matzkin ME, Terradas C, Ponzio R, Puigdomenech E, Levalle O. Calandra RS, Mayerhofer A, Frungieri M. (2013). *Melatonin Modulates Mast Cell Oxidative State in the Human Testis.* 95th The Endocrine Society Annual Meeting, USA
- Rulli S.B., González-Calvar S.I., Campo S., Calandra R.S. (1995). *Effects of two non-steroidal anti-androgens on testicular function in prepubertal rats.* Journal of Andrology **16**, 225-232.
- Rulli S.B., Zitta K., Calandra R.S., Campo S. (2003). *Effect of dihydrotestosterone on pituitary FSH isoforms in adult male rats treated with a GnRH antagonist.* Neuroendocrinology **78**, 280-286.
- Russell L.D., Kershaw M., Borg K.E., El Shennawy A., Rulli S.B., Calandra R.S. (1998). *Hormonal regulation of spermatogenesis in the hypophysectomized rat: FSH maintenance of cellular viability during pubertal spermatogenesis.* Journal of Andrology **19**, 308-318.
- Sábato. H. (2013). *La épica del relato llegó a la Ciencia.* La Nación, 19 de septiembre, p 2
- Schteingart H.F., Cigorraga S.B., Calandra R.S., González-Calvar S.I. (2002). *Modulation by polyamines of g-glutamyl transpeptidase activity and lactate production in cultured Sertoli cells from immature and adult regressed Golden Hamster.* Endocrine Research **28**, 239-255.
- Suescun M.O., Lustig L., Calandra R.S., Groome N.P., Campo S. (2001). *Correlation between inhibin secretion and damage of seminiferous tubules in a model of experimental autoimmune orchitis.* Journal of Endocrinology **170**, 113-120.
- Suescun M.O., Rival C., Theas M.S., Calandra R.S., Lustig L. (2003). *Involvement of TNF- α in the pathogenesis of Autoimmune Orchitis in Rats.* Biology of Reproduction **68**, 2114-2121.