

UNA RESEÑA DISTINTA. ¿VIDA O SUPERVIVENCIA?

Palabras clave: : Viajes, idiomas, guerra, estudios, docencia, investigación.
Keywords: Travel, languages, war, studies, teaching, research.

■ Carlos Pedro Lantos

Laboratorio de Esteroides. Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

carloslantos@fibertel.com.ar; clantos@qb.fcen.uba.ar

La redacción de Ciencia e Investigación me propuso hacerle llegar una reseña sobre mi vida racional, proposición a la que accedí con placer y orgullo por motivos que quizás los lectores entenderán mejor al final del artículo, aunque con cierto temor. Por ahora les pido que tengan paciencia y sepan entender lo difícil que es para mí “viajar por el espacio virtual” (como se dice actualmente, si no me equivoco) a través de mis ochenta y cinco menos seis años que aquella vida sumamente algebraicamente.

Para algunos, quizás, tuve un pasado apasionante que me permitió emular, salvando las distancias, la vida de los grandes viajeros científicos tales como Bougainville, Humboldt y por supuesto Charles Darwin. Todos ellos, como bien se sabe, en su doble calidad de viajeros y naturalistas.

Lo que difiere en esta reseña tanto de las mencionadas como de las de muchos de mis amigos que describen trayectorias, digamos así, más normales son las condiciones y condicionamientos ambientales. Para entender resumo la mía en dos

períodos arbitrarios que se superponen ampliamente, esto sí, como en el resto de los mortales.

■ ESTUDIOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS: UNA VIDA COMPLI-CADA EN PARTE DEL MUNDO EN CRISIS

Al cumplir 6 años de edad, en 1934, inicié mis estudios primarios, en idioma alemán, con el primer grado en la *Volksschule* (escuela elemental pública) del distrito municipal XIX de Viena, Capital de la República de Austria, país empobrecido que había perdido su grandeza imperial después de ser derrotado en la primera guerra mundial.

Completé estos estudios en la misma escuela en 1938. En 1939, el fallecimiento de mi madre y otras circunstancias nos obligaron a migrar a Belgrado, Capital del entonces Reino de los Eslavos del Sur (*Kraljevina Jugoslavija*), donde inicié mis estudios secundarios al tiempo de aprender el idioma local (serbo-croata), en que se dictaban. Entre tanto estalló la segunda guerra mundial. Razones complejas requirieron que mi padre se trasladara con su

familia en 1940, a un año de iniciado este horrible conflicto, a París en plena derrota temporal de las fuerzas aliadas ante la Alemania nazi.

Abordamos entonces en Belgrado el último *Simplon Orient Express*, perteneciente a una línea tradicional a la que varias (en ese momento ocho) naciones habían destinado en años de paz duradera a unir Constantinopla (*Istambul*) y la mayor parte del sur de Europa con Londres. El viaje fue el último de este *Express* antes de que Italia entrara en guerra y nuestro destino como seres humanos, arriesgado en forma creciente.

En París alcancé a cursar la “*Classe de Sixième*” en idioma francés que, entretanto, había aprendido. Fue en el *Lycée Hoche*, en el suburbio Saint Cloud. Todo esto antes de haber cumplido 12 años.

En 1940 la familia consiguió abandonar la Francia ocupada y trasladarse a Madrid donde cursé en el Liceo Francés (*Lycée Français*) de esta ciudad, en idioma francés, con fuertes requerimientos de aprender el español, los dos cursos secundarios anuales siguientes: las “*classe de*

cinquième " y "*classe de quatrième*" respectivamente. En 1942, partiendo del puerto de Cádiz, cruzamos en el trasatlántico español "Cabo de Buena Esperanza" el océano Atlántico. Fue un viaje de aventuras en un momento histórico, si uno quiere dramatizar las cosas con un poco de romanticismo de Jules Verne pero, de nuevo, con riesgos a los que ningún adolescente de catorce años debería estar expuesto. Una breve descripción para no sobrecargar estas páginas: a poco de zarpar, el capitán informa "habernos cruzado anoche con una importante flota de guerra aliada (norteamericana y británica) con destino a Casablanca en el Marruecos Francés" (entonces en poder del gobierno títere de Pétain, casi-aliado de los Alemanes). Apparentemente se trataba de los adelantos al tránsito de la armada comandada por el general estadounidense Dwight Eisenhower, verdadero inicio de la etapa final de la segunda guerra mundial que terminó con el poder de las fuerzas del Eje en occidente. A los pocos días, un submarino alemán hizo arrestar las máquinas en plena noche para lo que, nos contó el capitán después, fue "un acto de rutina, destinado a ver si nos dejaba seguir, al que no escapaba la posibilidad de hundirnos por equivocación, si así se lo ordenaban". El viaje incluía una estadía de una semana en Puerto España (*Port of Spain*) capital de la (entonces) colonia británica de Trinidad-Tobago, bien lejos de un trayecto más directo de aquéllos que en épocas menos excepcionales abundan. No nos dejaron desembarcar. Recibimos en cambio la visita diaria de empleados y empleadas de oficiales militares y civiles al servicio de la corona que interrogaban a pasajero por pasajero y a navegante por navegante sobre sus experiencias y posibles encuentros con enemigos.

Llegamos a Argentina, país de mi nacionalidad por opción, el 14 de noviembre de 1942 o sea a mi edad de catorce años. Ni bien llegado y con la intención de inscribirme en el Colegio del Salvador de Buenos Aires rendí un examen de admisión *ad hoc* en el Colegio Nacional Gral. Belgrano al cual ese colegio estaba "incorporado". Rendí las materias de primer año en forma "libre" y luego pude rendir en forma regular los denominados "tercero, cuarto y quinto año del Nacional" en el Colegio del Salvador durante 1944, 1945 y 1946, es decir que a los 18 años de edad me recibí de Bachiller Nacional. Una especie de resumen con palabras-clave lo describiría en mi caso como un *Título Normal en un Tiempo Anormal de Estudios con un Contenido Disperso en Circunstancias Anormales*.

■ ESTUDIOS UNIVERSITARIOS. MI ESCASA VIDA PROFESIONAL. PRINCIPIOS DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA BÁSICA

Atraído por igual por las disciplinas relacionadas con la química y la biología, especialmente por todo lo relacionado con hormonas, empezaron entonces mis estudios universitarios. No me había decidido en esa etapa por una carrera pura científica, analítica, clínica u otra con perspectivas de futuro industrial-tecnológico centrada en la estructura química de medicamentos nuevos. Como muchos de mis coetáneos, tampoco había pensado seriamente en mi porvenir material. En esa época abundaban los jóvenes ilusos sin riqueza ni fondos asegurados, pero con una exagerada fe en si mismos para contribuir desinteresadamente, en este orden, a las ciencias básicas y a la felicidad y progreso del universo.

En 1947 ingresé a la (entonces) Escuela de Farmacia y Bioquímica

de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires. Poco antes de recibirme de Farmacéutico (1950) gané un concurso como Practicante de Farmacia del Hospital de Clínicas, un cargo muy codiciado en esa época debido, entre otros, al prestigio de su jefe, el Dr. Bandoni. Razones extracurriculares me obligaron a dejar este cargo.

Los años 50 trajeron novedades en casi todos los frentes. En el universitario, mi graduación como Farmacéutico.

En 1952, siguiendo un aviso en los diarios y después de un examen-entrevista por un equipo mixto argentino-estadounidense, fui admitido como laboratorista en el laboratorio de control de productos farmacéuticos de Johnson & Johnson de Argentina.

Dejé el cargo en Johnson & Johnson por motivos económicos para cargos mejor renumerados y de mayor responsabilidad en empresas más pequeñas, motivos con los que tuvieron mucho que ver mi casamiento en 1957 y el nacimiento de Sebastián (1958), María Pía (1960) y Ángeles (1961). Con cierto éxito en los Laboratorios Lostaló, bajo el patronazgo muy activo de Don Rosendo Lostaló, un empresario catalán que empezó bien de abajo, desarrollé técnicamente un antitusígeno, especialidad medicinal bajo forma de cápsulas que aún se consigue en las farmacias.

Esto, en cuanto a mi corta actividad profesional que me ayudó a sobrevivir en una etapa crítica.

Paralelamente, un ex condiscípulo del Salvador, Juan Tramezzani, docente en el Instituto de Histología y Embriología del Dr. Eduardo De Robertis, me propuso dirigir mi tesis doctoral sobre lesiones cerebrales

en la rata que afectaban la biosíntesis y secreción de *hormonas esteroideas* vitales por la corteza suprarrenal (ver más adelante), así como la función tiroidea. Mi actividad fue *ad honorem* la única posible para un joven con mucho entusiasmo pero sin antecedentes ni experiencia en el campo. Tengo que mencionar que la investigación científica fue una meta que me interesaba desde la infancia, tendencia que fue estimulada con entusiasmo durante mis estudios secundarios, por algunos de los Padres Jesuitas en el Colegio del Salvador.

La tesis¹ iba a versar sobre "Area Preóptica y Equilibrio Endócrino en la Rata" y se realizaría para optar al título de Doctor en Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. (Ver después).

Y aquí sí, se puede hablar, gracias a la ayuda de Juan y de todo el grupo que luego se trasladó al Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) del Dr. Houssay, de una segunda etapa netamente científica, que, con las limitaciones de mi edad: 85 años, aún perdura. Cumpliendo con la tesis aprendí muchas técnicas y hasta pude hacer pequeñas modificaciones en algunas de las técnicas químicas para llegar a medir cantidades picomolares, es decir pequeñísimas, de hormonas en las poco voluminosas muestras de sangre que podíamos recoger. Empecé a familiarizarme con un grupo de pequeñas moléculas, que regulaban una gran variedad de funciones fisiológicas, algunas de ellas vitales. Se trataba de los *esteroides*, de los cuales los producidos por la corteza suprarrenal, los *corticoides*, son esenciales para la supervivencia. La purificación de los esteroides aislados de la suprarrenal de rata fue, por consiguiente, requisito crucial.

La tesis puso énfasis en la corteza suprarrenal y sus corticoides en relación a su control por el cerebro. Existían en ese momento muy pocos grupos en el mundo que trabajaban en el mismo campo. Uno de ellos era el de Marion Birmingham en Montreal, con el cual me relacioné. La colaboración con Marion fue fundamental en mi vida de investigador y, me atrevo a decir, en interpretaciones comunes. Marion, los esteroides y las particularidades vitales de los corticoides fueron esenciales para mi propio aprendizaje primero y luego en mi actuación científica y docente^{2,3,4}. En cuanto a la aquí presentada "reseña de mi vida", decidí finalmente repetir conceptos y explicaciones todas las veces que sea necesario, a medida que los relatos de la reseña progresan exigiendo nuevos criterios de disciplina científica. Considero esto como deber hacia el lector.

Aunque terminada en los últimos años del decenio 1950, la tesis fue juzgada recién a mi vuelta de los EE.UU. y Canadá, en 1964, y me otorgó el último título de Doctor en Farmacia y Bioquímica.

■ INVESTIGACIONES QUE AÚN PERDURAN

Retrocedamos un poco: por consejo de mi director y muchos en Obligado 2490, me presenté a una beca del *U.S. Public Health Service*, equivalente a un Ministerio de Salud, de los Estados Unidos. Todos en Buenos Aires, me apoyaban y me otorgaban amplia libertad de elección, en caso favorable, del lugar de trabajo. Después de titubeos me decidí por una región que impactaba por la densidad de centros de investigación y sobre todo la interdisciplinariedad de las publicaciones, la Nueva Inglaterra, especialmente el estado de Massachusetts. Hubo fuertes rumores, y un poco más que

tales, sobre el perfeccionamiento de píldoras anticonceptivas en cuya investigación se destacaban los investigadores Gregory Pincus en aspectos básicos y Celso Ramón García en los clínicos⁷.

Un tercer investigador, Ralph Dorfman, trabajaba, igual que Pincus, en la ciudad de Worcester a 74 km de Boston. Ambos fueron directores de la *Worcester Foundation for Experimental Biology*. Pero a Dorfman se lo conocía fuera de ese ambiente no sólo por trabajos en anticoncepción, sino también por otros de menor aplicación inmediata, de la familia de los esteroides.

Pequeños cambios de estructura de estas moléculas producen notables diferencias de funcionalidad biológica. A medida que aumenta la concentración de algunos de ellos pueden causar patologías, incluyendo la inversión en los progestágenos de la protección del feto. De todos modos, sólo la corteza suprarrenal produce corticoides y entre todos los esteroides, sólo los corticoides con todos sus defectos, son esenciales para la supervivencia.

Con el Dr. Dorfman y sus adjuntos (que venían de todo el universo) aprendí mucho sobre nuevas metodologías, tales como trabajar con esteroides radiactivos.

Indudablemente, fueron técnicas caras, sobre todo por el costo de éstos como él del instrumental. Pero la ola de proyectos anticonceptivos ayudaba a comprar o por lo menos a que los proveedores nos prestaran aparatos que estábamos utilizando con fines distintos. Con la invitación "úsalo el tiempo que quieras, y avísanos cuando requieras otro equipo con ventajas sobre éste" traían y llevaban aparatos desde y hacia sus cercanos lugares de concentración o producción, dejándolos el tiempo

necesario en la *Worcester Foundation*. Un hecho anecdótico es el primer intento de "buscar" testosterona en orina de un niño en edad preescolar. El niño era mi hijo Sebastián, entonces de cinco años, que (aún) no daba muestras de biosintetizar testosterona⁸. En aquella etapa de mi vida sucedió un hecho luctuoso: el asesinato del presidente Kennedy. Su muerte nos sacudió no sólo por inesperada, sino porque había nacido en Boston, Massachusetts de una familia de inmigrantes irlandeses de largo arraigo en la ciudad. Parte de sus estudios se realizaron allí y varios de nuestros instructores lo conocieron en algunos de sus años en su Massachusetts natal.

El destino quiso que, justo en esa época, mis trabajos de investigación se centraran en cuatro líneas, todas ellas relacionadas al *estrés*. El tema será tratado con mayor profundidad en otra oportunidad. Aquí me limitaré a señalar algunas particularidades relacionadas con nuestro grupo interdisciplinario y conmigo como primero entre pares.

Arriba resumí la metodología en el tema de mi tesis y mencioné brevemente varios trabajos y mi contribución al desarrollo de ciertas técnicas en ellos. Hasta qué punto las condiciones ambientales, incluyendo las ligadas al terrible magnicidio del Presidente, influyeron en la elección y elaboración de temas o, por lo menos, en la preferencia de continuar con algunos más que otros, es motivo de dudas.

Una corta reseña de estos trabajos se centraría en aprender algo más acerca de la secuencia: Estrés → Sistema Nervioso Central (SNC) → Hipotálamo → Hipófisis → Corteza Suprarrenal que en aquel momento constituía el eje del conocimiento secuencial integrado: nervioso, neuroendócrino, endócrino y biológico

de la acción del estrés. Lógicamente se incluían patologías provenientes del exceso o defecto de corticoides en condiciones patológicas o farmacológicas, que llevaron a acuñar las palabras "homeostasis", "síndrome de adaptación" y "enfermedad de adaptación", debidas a Selye⁹ y a Cannon¹⁰, términos, ahora, de conocimiento común.

Lo que no abundaba en la misma endocrinología eran experimentos que llevaran a una interpretación más holística de ataduras de cabos entre varios mediadores. Estos mediadores no son sólo receptores y enzimas, sino también otras macromoléculas que parten de un mismo estímulo e integran el todo a través de mecanismos diferentes, tanto interconectados como simplemente confluentes hacia el mismo destino. En otras palabras, como si los mediadores, unidos por paralelas o independientes, fueran meridianos que parten de un polo geográfico superior hacia otro inferior (Figura 1).

Los trabajos de Gerardo Burton y la tesis de Mario Galigniana así como los estudios de Guille Vicent con Mario^{11,12,13,14,15} y resultados publicados¹⁶ hablan a favor de esta multiplicidad y, significativamente para futuras investigaciones, de la relación de la misma con estructuras tridimensionales de los esteroides (Ver detalles al final).

Numerosos experimentos en Buenos Aires trataron hasta ahora de conciliar entre ellas: *exclusividad para la corteza suprarrenal y esencialidad para la vida*, en mamíferos. En lo que coinciden los corticoides con otras hormonas esteroideas es en la pluralidad de meridianos conductentes.

Inmediatamente surgen preguntas tales como: ¿Depende la esencialidad vital de esta glándula sólo de los corticoides? ¿Depende la esencialidad vital de los corticoides sólo de receptores específicos? ¿Existen grupos de átomos aislados

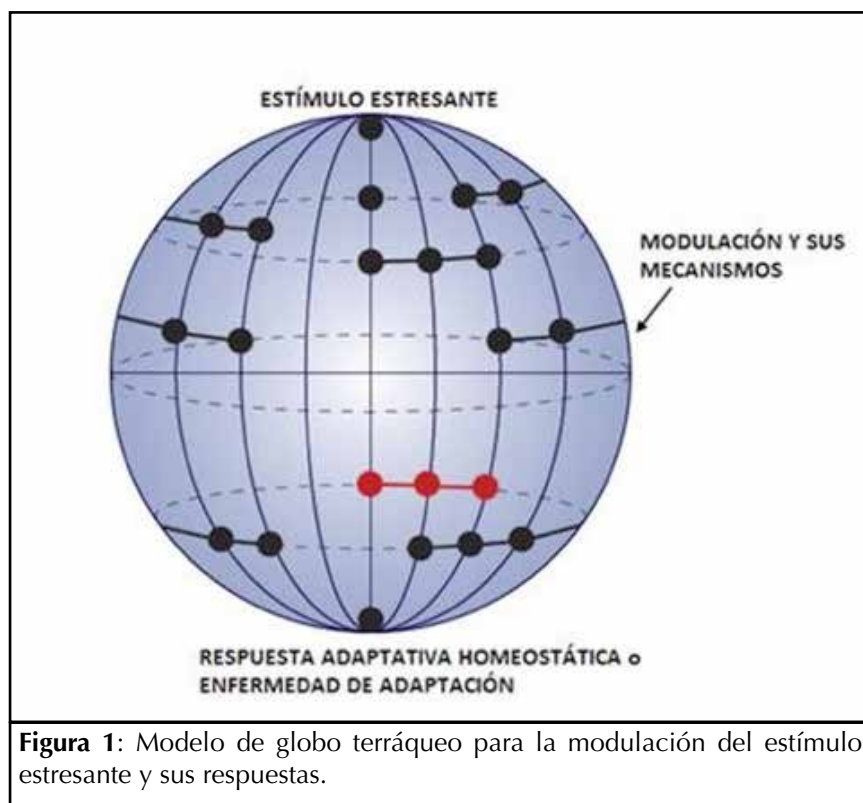


Figura 1: Modelo de globo terráqueo para la modulación del estímulo estresante y sus respuestas.

esenciales para la supervivencia o sólo es esencial el conjunto de ellos? ¿En general: cómo se explican lógicamente algunas actividades fisiológicas dispares entre esteroides de aparente estructura molecular similar? ¿Lo que ocurre en nosotros se puede extrapolar al resto de los vertebrados? ¿Rige para la vida, todo lo que rige para el estrés? Y sobre todo surge la doble pregunta que repetiremos varias veces durante esta reseña: ¿Es suficiente representar moléculas esteroideas en forma plana o se requiere de una representación tridimensional que permita caracterizar acciones biológicas específicas? ¿Debe ser rígida o flexible esta representación? Entre los pocos grupos que en aquella época hablaban de la relación conformación 3D del esteroide con afinidad por receptores específicos estaba el de William L Duax y su mentor de entonces el Dr. Charles M. Weeks pero estos autores no contemplaban explícitamente mecanismos múltiples para la ligazón mutua¹⁷.

Desde el Dpto. de Química Orgánica, Eduardo Gros, quien dejó una herencia imborrable en el mismo, supo integrar un equipo interdisciplinario que ayudó a responder a varias de estas preguntas y a otras pudimos responder a lo largo de los años siguientes. Quiero señalar sobre todo a Gerardo Burton, pero también, en otros entornos, a María Cristina Damasco, Alcira Aragonés, Mario Galigniana, Graciela Piwien-Pilipuk, Miguel Borrue, Patricia Borrue, Adriana Veleiro, Laura Matkovic, Mateo Chekherdemian, Adolfo Kalinov, Alicia Roldán, Guillermo Vicent, María Elisa Otero y Alberto Ghini. Dos de mis discípulos de entonces se destacaron notablemente en investigación y docencia universitaria y ocuparon después lugares significativos en ambas categorías, tanto en la Argentina como en Nor-

teamérica: Eduardo Charreau y Alejandro de Nicola.

Por otra parte, de acuerdo con lo dicho y si se analizan referencias bibliográficas, se verá que entre los conceptos de *secuencia* y *variabilidad* del globo se debe incluir el *evolutivo*. Si bien, cronológicamente esta rama de nuestra investigación corresponde a un período muy posterior en el cual “nos acordamos” de lo que siempre habíamos imaginado, fue recién en los años 90 que nos encontramos con la personalidad adecuada para encararlo. Nora Ceballos, que realizó una meritoria tesis interdisciplinaria en este laboratorio, es actualmente profesora titular de endocrinología comparada. Es así como la diversidad de “meridianos” -para conseguir la regulación del equilibrio: “hidratación-desecación” también fue estudiada en nuestro grupo interdisciplinario de Buenos Aires por dicha investigadora quien, como bióloga, los relacionaba con aspectos filogenéticos. Trabajando con tejido interrenal de *Rhinella arenarum*, tejido de anfibio equivalente a la corteza suprarrenal en mamíferos, con Nora encontramos un nuevo camino bio-sintético hacia la aldosterona, el corticoide sodiorretentor más potente del reino animal, que en nuestro sapo, como en muchos otros anfibios resultó ser un esteroide muy abundante¹⁸. Para entender la importancia biológica de este hallazgo hay que tener presente las fórmulas moleculares de los eslabones en ambos caminos (Figura 2). En el camino de la derecha (Δ_4) la corticosterona actúa, por lo menos en mamíferos, como glucocorticoide aún siendo al mismo tiempo metabolito secuencial en el camino biosintético de la aldosterona. En el camino de la izquierda (Δ_5) aparentemente no existirían metabolitos secuenciales de actividad biológica alternativa glucocorticoidea. El mismo compuesto N, factor clave en la

demostración del nuevo camino metabólico, tiene sólo propiedades sodiorretentoras, aunque mucho más débiles que los de la aldosterona. La presencia de grandes concentraciones de los esteroides del camino de la derecha, sin alternativa, puede ser innecesaria o aún patológica para el organismo. Sin embargo los caminos Δ_5 y Δ_4 exhiben, según Pozzi y Ceballos, localizaciones subcelulares diferentes que, así y todo, llevan a los fines útiles^{19,20} evitando así dicho inconveniente.

En ésta como en otras investigaciones contamos con la colaboración del Instituto Tecnológico de Tel Aviv, especialmente la del Dr. Marcel Harnik de la institución israelí. Asimismo, la del Dr. C.H. Shackleton, trabajando en esa etapa en el Children`s Hospital del *Oakland Research Institute, Calif.*

El hallazgo y su interpretación merecieron un comentario elogioso del Dr. Derek Barton, investigador inglés que había sido laureado en 1969 con el Premio Nobel por sus contribuciones al desarrollo del concepto de conformación y sus aplicaciones en química.

Volví a Buenos Aires con mi familia en 1972, después de haber rechazado ofrecimientos varios, por ejemplo el de Marion Birmingham en cuyo laboratorio en el *Allan Memorial Institute of Psychiatry* de la Universidad McGill me quedé por un año tras de mi estadía en la *Worcester Foundation*. Ofrecimientos y rechazos tuvieron sus razones opuestas no, en última instancia, la de contar con un cargo importante más estable y de mejor remuneración que la que recibía en aquel momento, patrocinado por el Ancient and Accepted Scottish Rite, y, por otro lado, la palabra de honor dada a Don Bernardo de volver a la Argentina en un momento muy críti-

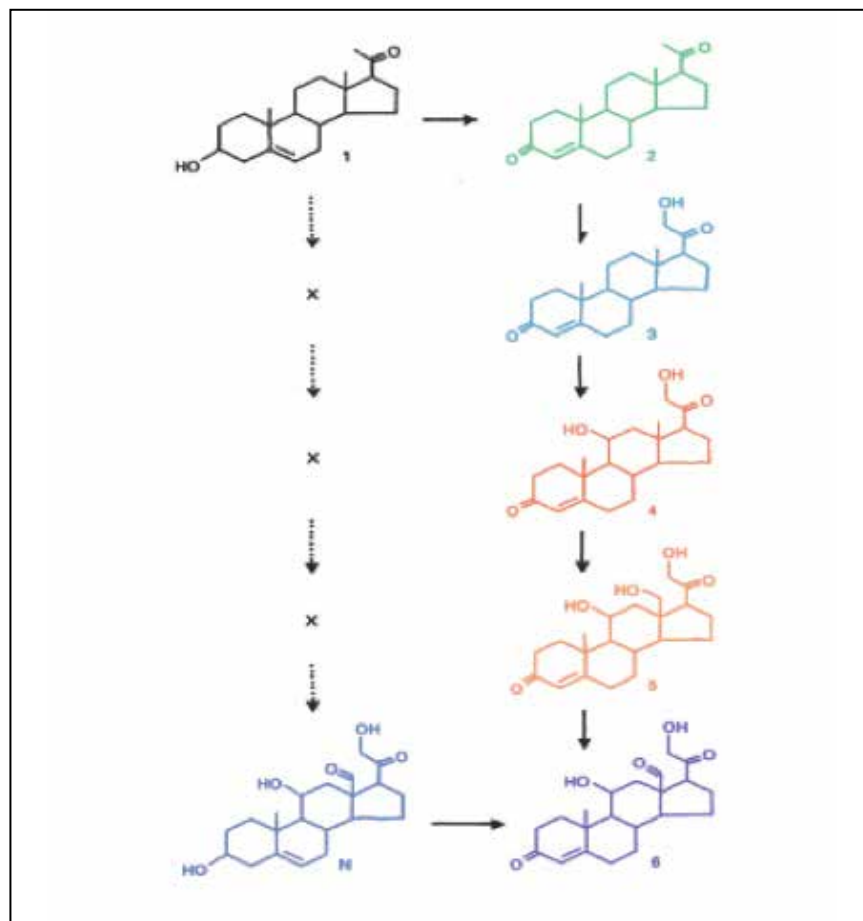


Figura 2: Se indican los siguientes intermediarios en el camino convencional (Δ_4): 1, pregnenolona; 2, progesterona; 3, desoxicorticosterona; 4, corticosterona; 5, 18- hidroxí-corticosterona y 6, aldosterona. El compuesto N ($3\beta,11\beta,21$ -trihidroxi- 20-oxo-5-pregnen-18-al) es el intermediario final en el camino correspondiente " Δ_5 ". Los colores representan las siguientes actividades biológicas finales en mamíferos: Negro, sin efecto conocido; Verde, progestágeno; Celeste y azul, predominantemente sodiorretentor (mineralocorticoide); Rojo, antiestrés e inmunosupresor (glucocorticoide); Naranja, regulatoria de muchos parámetros del medio interno según condiciones ambientales (ver texto: Pág. 42, 43 y 44).

co en que convenios internacionales requerían su ayuda para que no me obligaran a volver sin demora a una patria aún escasamente preparada para una repatriación inmediata. Opté por la segunda razón: cumplí con mi palabra.

De todos modos, mi carrera prosiguió tanto en el CONICET como en la UBA, en cuya Facultad de Ciencias Exactas y Naturales escalé todas las posiciones por concurso a partir de profesor asociado *ad honorem* hasta titular con dedicación parcial y las del CONICET, hasta in-

vestigador principal y codirector del Programa de Regulación Hormonal y Metabólica (PRHOM). En 1993 me acogí a los designios de una ley especial para jubilados científicos.

■ MOLÉCULAS HORMONALES (DE ACCIÓN BIOLÓGICA FINAL), MOLÉCULAS INTERMEDIARIAS EN LOS CAMINOS METABÓLICOS, MOLÉCULAS CON DOBLE CARÁCTER

Retrocediendo un poco consideraré, en cambio, que haya sido intelectualmente muy productivo,

antes de jubilarme, el año 1981. Fue el año en que el grupo en Buenos Aires pudo asignar el verdadero sentido del doble carácter, intermediario y hormona, a varios eslabones y la confluencia en globo, unidos o independientes, de varios meridianos. Ya vimos que Eduardo Gros, tesisistas comunes y otros de sus discípulos e integrantes de nuestro grupo me abrieron muchos horizontes sobre cómo las *propiedades espaciales (tridimensionales) de los sustituyentes-esteroides* en las secuencias del estrés podían ser tanto o más importantes para la actividad biológica que la composición atómica de estos grupos esteroideos en sí²¹.

Cuando en 1952 analizamos la concentración de esteroides en sangre de la vena suprarrenal de ratas con lesiones en el área preóptica cerebral (ver antes) encontramos un esteroide cuyas propiedades correspondían a *18-hidroxi-11 desoxicorticosterona*¹, luego abreviado en la literatura como "18 OH DOC". Aproximadamente en la misma época, el compuesto fue separado *in vitro* a partir de incubaciones con tejido adrenal de rata y luego identificado por Marion Birmingham en Montreal⁵ y otros investigadores en Norteamérica y Europa⁶. La denominación química del nuevo compuesto quizás suene a primera vista un poco anodina para el no-especialista, si no fuera porque abre el horizonte hacia una nueva manera de correlacionar estructuras moleculares con actividad biológica final. Dos esteroides llamados en lenguaje semi-químico 18 OH DOC (18-hidroxidesoxicorticosterona) y 18 OH B (18-hidroxí-corticosterona) integran, en efecto, uno de los grupos de moléculas que permiten al mamífero regular su hidratación corpórea a través de la retención sódica, así como disponer de energía para otras funciones vitales tales como la resistencia al estrés.

La larga saga de la existencia de estos “esteroides 18-hidroxilados” no es ajena a lo que aquí antecede sobre confluencias de varios meridianos hacia ambos polos. Mientras la 18 OH DOC ocupa un lugar importante como hormona sodiorretentora en algunas especies mamíferas, la 18 OH B es un paradigma para moléculas de acción cambiante según los requerimientos de la fisiología y las circunstancias ambientales a las que está expuesto el mamífero portador.

El primer ejemplo lo tuvimos, hace ya más de cuatro decenios, cuando conseguimos que un buque de la marina transportara a Miguel Borrueal a la base argentina Almirante Brown de la Antártida para estudiar allí la foca de Weddell. En experimentos *in vitro* con suprarrenales de foca, la 18-hidroxicorticoesterona resultó ser el tercer corticoide en importancia cuantitativa producida por la corteza adrenal de este mamífero marino⁽²²⁾. Tratando de correlacionar requerimientos con circunstancias, postulamos ya en aquella época un mecanismo por el cual la 18 OH B podría cambiar de estructura molecular en medio ácido vs medio alcalino o neutro y, consecuentemente, de acción fisiológica (ver importancia del medio ácido en publicaciones de la época^{23,24} y reciente²⁵). Esto sería importante en la lucha de los mamíferos marinos contra la intoxicación por falta de eliminación del dióxido de carbono. Personalmente completé en un viaje siguiente la toma de muestras realizadas por Miguel.

■ UNA NUEVA ACTUALIZACIÓN EXTRACURRICULAR

Hasta aquí, la parte curricular de esta segunda etapa de mi vida activa. La extra-curricular tiene mucho de actuación gremial y política. Por ejemplo, la de haber sido vicepresi-

dente del Centro de Estudiantes de Farmacia y Bioquímica en la primera mitad del decenio 1950, periodo del cual guardo un muy buen recuerdo en cuanto al aprendizaje práctico de democracia colaborando con mis compañeros que pensaban distinto. También, el de haber estado preso cuando grupos de inadaptados pretendían, y consiguieron, quemar iglesias en Junio de 1955. Lo intentaron también con la Catedral de Buenos Aires pero falló el intento. Los que la defendimos fuimos llevados directamente en un camión celular desde la Catedral a la cárcel de Villa Devoto cuando había disminuido la intensidad del episodio y al querer salir de la iglesia. Todo esto es historia reciente pero historia al fin que no vale la pena ser refrescada.

Esta reseña quizás excesivamente larga carece aún de la descripción de tareas docentes que, por su importancia no limitada, dejaré para otra oportunidad. A grandes rasgos: en la docencia asigné mucha importancia a invitar docentes-investigadores de antecedentes variados, desde el estructural-molecular expuesto por los físicoquímicos y los químicos orgánicos, hasta los estrictamente fisiólogos, por estudiosos de fisiología general y comparada que apuntan directamente a las condiciones de supervivencia y destacan la multiplicidad de meridianos conducentes. No siempre conseguí este objetivo complejo.

■ IDEAS FINALES

Es indudable más que probable que, a pesar de tratarse de temas muy discutidos, la sucesión en el camino Δ_4 (figura 2 y 3) de eslabones alternativos predominantemente sodiorretentores o glucocorticoides (glucogénica, antiestrés inmunosupresores) se explica mejor mediante representaciones 3D que mediante las clásicas anteriores. Muchos ex-

perimentos del grupo^{11,12,13,14,15} lo confirman. Por razones de practicidad limito la explicación a la figura 3. En su **lado izquierdo** se muestra la existencia de hormonas sodiorretentoras (rodeadas de triángulos), glucogénicas (rodeadas de cuadrados) y de función mixta o aún poco definida, tales como la 18 OH B (rodeadas de círculos). También muestra que casi todos estos compuestos son intermediarios de biosíntesis de otro u otros. En el **lado derecho de la figura 3** se representan las estructuras tridimensionales de tres de estas moléculas [desoxicorticoesterona (a), corticoesterona (b) y aldosterona (c)*] en las que se respetan los ángulos de las valencias de los átomos de carbono en el espacio y las consecuencias de la representación para la molécula resultante. En la imagen se destaca la posición del Carbono 18 (punto de flecha roja) cuya importancia fisiológica y biosintética vimos con anterioridad.

Debemos señalar que el concepto de la tridimensionalidad de estructuras ha sido mejorado últimamente con el de dinámica molecular que contempla flexibilidad de las moléculas, incluyendo la flexibilidad del anillo A con respecto al esqueleto total¹⁴. La importancia del esquema radica sobre todo en su proyección al futuro (evolución hasta mamíferos).

La relevancia que asigno a los hallazgos de los años 70 en la Base Almirante Brown, sobre todo a los relacionados con la 18-hidroxicorticoesterona (“18 OH B”), radica en la gran producción biosintética de este esteroide por la suprarrenal de la foca y en sus propiedades químicas y biológicas. Empecemos por hablar de una evidencia y de una serie de hipótesis de trabajo. La evidencia es que la 18 OH B aumenta la excreción de ácidos por la orina del mamífero rata no *necesariamente*

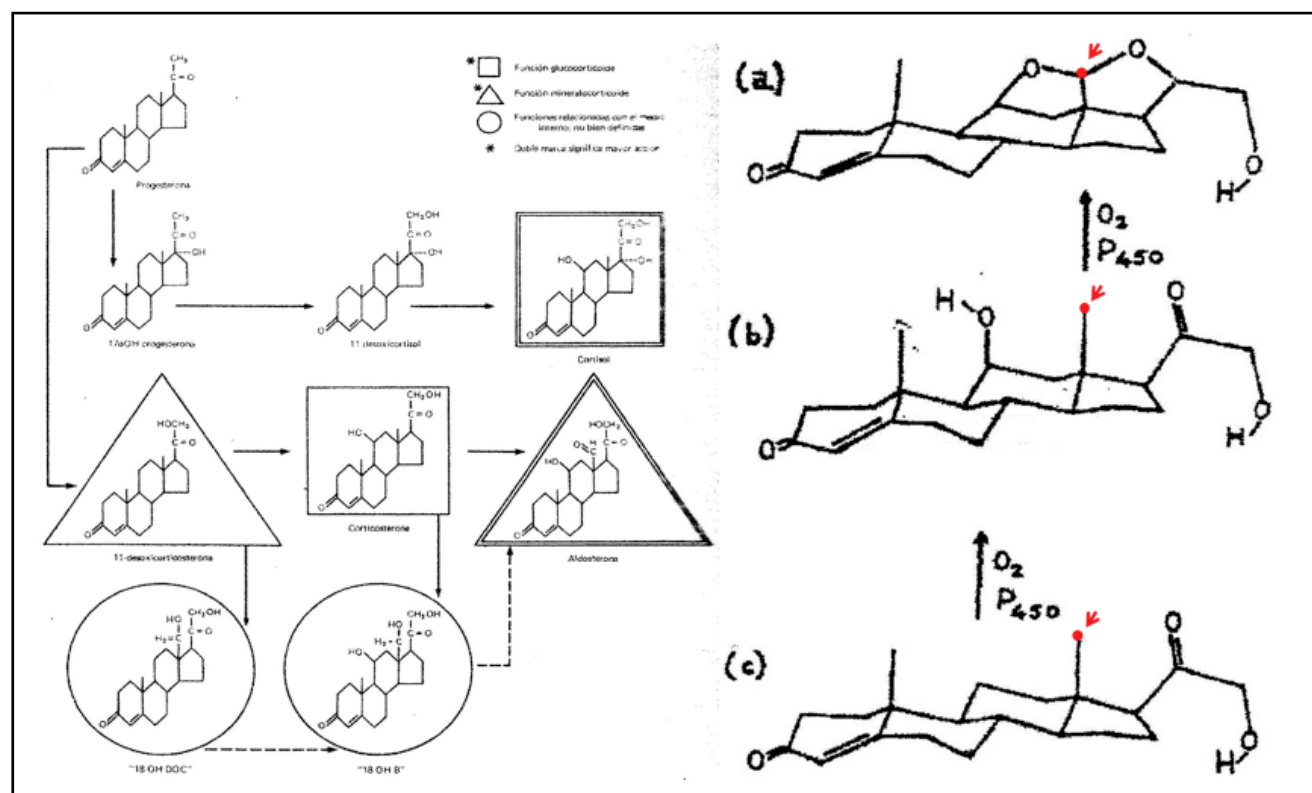


Figura 3: Algunos pasos de la biosíntesis de corticosteroides hormonales activos en los cuales se ve que existen compuestos con la doble función de hormonas y precursores de otras hormonas. Las flechas continuas indican caminos biosintéticos importantes; las interrumpidas indican caminos ocasionales bajo circunstancias específicas. Es de hacer notar que sólo en la representación tridimensional los esteroides a y c, mineralocorticoides, muestran estructuras más planas que el esteroide b, un glucocorticoide. En el glucocorticoide corticosterona (b), el primer anillo se inclina con mayor ángulo. Adaptado de varios trabajos del grupo (ver texto) incluyendo la tesis para optar al título de Doctora en Ciencias Químicas de Alcira Aragonés.

acompañada de retención sódica según publicado por Damasco et al. ya en 1979⁽²³⁾. Las hipótesis de trabajo se refieren a los mecanismos que intervienen en esta acidificación que parecen ser varios^(24,25,26) reabriendo así para este aspecto regulatorio el modelo del globo terráqueo con varios meridianos confluyentes.

No puedo terminar sin agradecer el trabajo intelectual que en la divulgación de esta reseña desempeñaron con mucha iniciativa propia y discusiones inteligentes mis colaboradores recientes: Tamara Heer, Mijal Distler, Marilina Raices y Victoria Bazzano.

Y, por supuesto, a seis personalidades que tanto me han ayudado desde todo punto de vista:

El Dr. Luis Federico Leloir, por su amistad y aliento.

El Dr. Carlos Eugenio Cardini, su compañero en todo, por las mismas causas.

La Dra. Nidia Basso por su calidad humana que abarca el esfuerzo de editar estas reseñas.

El Dr. Jesús A. Fernández Tresguerres Hernández por todo lo que nos estimularon fructíferas conversaciones científicas y personales, en medio de sus visitas de jerarquía internacional.

El Dr. J. Lino Barañao por su interés en nuestros temas comunes, en medio de grandes responsabilidades políticas de divulgación científica.

El Dr. Juan Carlos Calvo, por su empeño en ayudar a mi memoria y el trabajo que esto significa.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Lantos, C.P. (1962). Tesis para optar al título de Dr. en Farmacia y Bioquímica. Universidad de Bs.As.: Area preóptica y equilibrio endócrino de la rata.
- [2] Lantos C.P., Birmingham M. and Traikov H. (1966) ACTH action on a reductive pathway in the quartered rat adrenal.. Acta Physiol. Latinoamer., 16: 278-281.
- [3] Kraulis I., Traikov H., Lantos C.P. and Birmingham. M.K. (1968). The reduction of SU-

- 4885 by adrenal glands and other tissues and inhibition by ACTH. *Can. J. Biochem.* 46: 463-469.
- [4] Lantos C.P., Traikov H. and Birmingham M.K. (1968). In vitro biosynthesis of steroids by the adrenals of *Macacca Mulatta*. *Steroids*, 11:733-748.
- [5] Birmingham, M.K., Ward P.J. (1961). The identification of the Porter-Silber chromogen secreted by the rat adrenal. *J. Biol. Chem.* 236: 1661-1667.
- [6] Cortés J.M., Perón F.G., Dorfman R. I. (1963). Secretion of 18-hydroxideoxy-corticosterone by the rat adrenal gland. *Endocrinology*, 73: 713-720.
- [7] Pincus G., García C.R., Rock J., Paniagua M., Pendeltone A., Larraque E., Nicolas R., Borno R., Pean V. (1959), Effectiveness of an oral contraceptive. Effects upon fertility, menstrual phenomena and health. *Science* 130, 81-83.
- [8] Futterweit W., McNiven N., Drosdowsly M., Lantos C.P., Dorfman R. (1963) Gas Chromatographic determination of testosterone in human urine. *Steroids*, 1: 628-642.
- [9] Selye H. (1946) The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 6:118-195.
- [10] Cannon W. B. (1932). *The Wisdom of the Body*. Edición actualizada Norton Company 1963.
- [11] Galigniana M.D., Piwien-Pilipuk G., Kanelakis C., Burton G., Lantos C. P. (2004). Molecular mechanism of activation and nuclear translocation of the mineralocorticoid receptor upon binding of pregnanestroids. *Molecular and Cellular Endocrinology* 217: 167-174.
- [12] Burton G., Galigniana M.D., de Lavallaz S., Brachet-Cota A.L., Sproviero E.M., Ghini A.A., Lantos C.P. and Damasco M.C. (1995). Sodium retaining activity of some natural and synthetic 21-deoxysteroids. *Molecular Pharmacology* 47: 535-543.
- [13] Galigniana M.D., Vicent G.P., Piwien-Pilipuk G., Burton G., Lantos C.P. *Mol. Pharmacol* (2000). Mechanism of action of the potent sodium-retaining steroid 11,19-oxidoprogesterone. 58 (1): 58-70
- [14] Brookes J.C., Galigniana M.D., Harker A.H., Stoneham A.M., Vinson G.P. (2012). System among the corticosteroids: specificity and molecular dynamics. *J. R. Soc. Interface* 9, 43-53.
- [15] Vicent G.P., Pecci A., Ghini A., Piwien Pilipuk G., Burton G., Lantos C.P. and Galigniana M.D. (1999). The glucocorticoid properties of the synthetic steroid pregnan-1,4-diene-11 ol-3,20-dione (δ HOP) are not entirely correlated with the steroid binding to the glucocorticoid receptor. *Molec and Cell Endocrinology* 149(1-2): 207-219.
- [16] Brookes, J.C., Horsfield, A.P. and Stoneham, A.M.R. (2009). Odour character differences for enantiomers correlate with molecular flexibility. *J. R. Soc. Interface*. 6, 75-86.
- [17] Weeks, C.M, Duax W.L., Wolff M. E. (1973). A comparison of the Molecular Structures of Six Corticosteroids. *J .Am . Chem .Soc.* 95(9): 2865-2868.
- [18] Ceballos N.R., Shackleton C.H., Harnik M., Cozza E.N., Gros E. and Lantos C.P. (1993). Corticosteroidogenesis in the Toad *Bufo arenarum* H: Evidence for a precursor role for an aldosterone 3 β -hydroxy-5-ene analogue (3 β ,11 β ,21-trihydroxy-20-oxo-5-pregnen-18-al). *Biochem. J.* 292:143-147.
- [19] Pozzi A.G., Lantos C.P. Ceballos N.R. (1996). Mitochondrial localization of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 5-ene isomerase in interrenals of the toad *Bufo arenarum* H. *General and Comparative Endocrinology* 103, 176-181.
- [20] Pozzi A.G., Lantos C.P. and Ceballos N.R. (2002). Effect of salt acclimatisation on 3 -hydroxysteroid dehydrogenase activity in the interrenal of *Bufo arenarum*. *Gen. Comp. Endocrinology*, 126, 68-74.
- [21] Lantos C. y Gros E. (1985). Capítulo 2: Estructura y función de las hormonas esteroideas del libro *Endocrinología molecular* 2da edición.. Librería El Ateneo, editorial.
- [22] Borrueal M., Borrueal P., Damasco M.C., and Lantos C.P. (1974). The in vitro investigation of four radioactive corticosteroid in the Antarctic Seal (*Leptonychotes weddellii*). *Gen. Comp. Endocr.* 22: 1-12.
- [23] Damasco M.C., Diaz F., Ceñal J.P. and Lantos C.P. (1979). Acute effect of three natural corticosteroids on the acid-ba-

se and electrolyte composition of urine in adrenalectomized rats. *Acta Physiol. Latinoamer.* 29: 305-316.

[24] Igarreta P., Lantos C.P., Paladini A.A., Damasco M.C. (1998). Dose-Dependence of the Effects of Corticosterone and the Non-Glucocorticoid 18-Hydroxycorticosterone on

the Brush Border Na⁺/H⁺ Exchanger. *Endocrine Research*, 24, 3-4:601-605.

[25] Salhi A., Lamouroux C., Pestov Nikolay B., Modyanov N.N., Doucet, A. Crambert, E. G. (2013). A link between fertility and K⁺ homeostasis: role of the renal H,K-ATPase type 2. *Pflügers Archiv - Eu-*

ropean Journal of Physiology 465:1149–1158.

[26] Malnic G., Ansaldo M., Lantos C.P., Damasco M.C. (1997) Regulation of nephron acidification by corticosteroids. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 30 :479-486.

¡¡Oferta!!
Pipetas y Artículos Plásticos

ThermoLabsystems

Nikon

ThermoSorvall

ThermoSorvall

ThermoForma

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

microlat
instrumental científico

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

Nikon Thermo TMC FOTODYNE conviron HITACHI TELEVINE (CO) Molecular Devices

buscamos la publicidad

Oferta promocional: Pipetas especiales de pipetas, Frenopista y artículos plásticos. Validad: 30/04/2012.