

Ciencia e Investigación

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



EL ESTRÉS Y LOS MECANISMOS
MÚLTIPLES QUE LLEVAN DESDE
SUS ESTÍMULOS HASTA SUS
CONSECUENCIAS

■ Carlos Pedro Lantos

MECANISMOS NEUROENDOCRINOS
DE RESPUESTA DURANTE EL
ESTRÉS Y LA CARGA ALOSTÁTICA

■ Alejandro F. De Nicola

REGULACION DE LA RESPUESTA AL
ESTRÉS POR LA INMUNOFILINA FKBP51

■ Mario D. Galigniana

COMPROMISO

con el bienestar de todos

HACEMOS
ENERGÍA
NUCLEAR



NUCLEOELÉCTRICA ARGENTINA S.A.

ATUCHA I / ATUCHA II / EMBALSE

Despejá tus dudas sobre la energía nuclear en: www.na-sa.com.ar



Ministerio de
Planificación Federal,
Inversión Pública y Servicios
Presidencia de la Nación

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Editora

Dra. Nidia Basso

Editores asociados

Dr. Gerardo Castro

Dra. Lidia Herrera

Dr. Roberto Mercader

Dra. Alicia Sarce

Dr. Juan R. de Xammar Oro

Dr. Norberto Zwirner

**CIENCIA E
INVESTIGACIÓN**

Primera Revista Argentina
de información científica.

Fundada en Enero de 1945.

Es el órgano oficial de difusión de
La Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias.

A partir de 2012 se publica en dos
series, Ciencia e Investigación
y Ciencia e Investigación Reseñas.

Av. Alvear 1711, 4° piso,
(C1014AAE) Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (+54) (11) 4811-2998
Registro Nacional de la
Propiedad Intelectual
N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o
anunciantes, en los artículos o
en los avisos publicados es de
exclusiva responsabilidad de los
mismos.

Ciencia e Investigación se
edita on line en la página web
de la Asociación Argentina
para el Progreso de las
Ciencias (AAPC)
www.aargentinapciencias.org

*El Dr. Carlos Lantos en la 6ta.
Conferencia sobre la Corteza
Suprarrenal, Lake Murray Resort,
Ardmore, Oklahoma, EEUU,
setiembre de 1994.*



SUMARIO

EDITORIAL

Dr. Carlos P. Lantos

Alejandro F. De Nicola 3

ARTÍCULOS

El estrés y los mecanismos múltiples que llevan desde sus
estímulos hasta sus consecuencias

Carlos Pedro Lantos..... 7

Mecanismos neuroendocrinos de respuesta durante el estrés y la
carga alostática

Alejandro F. De Nicola 17

Regulación de la respuesta al estrés por la inmunofilina FKBP51

Mario D. Galigniana..... 29

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 41

*... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre
los trabajadores científicos que cultivan disciplinas
diversas y órgano de expresión de todos aquellos que
sientan la inquietud del progreso científico y de su
aplicación para el bien.*

Bernardo A. Houssay

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

Presidente
Dr. Miguel Ángel Blesa

Vicepresidente
Dr. Eduardo H. Charreau

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dr. Marcelo Vernengo

Protesorero
Dra. Lidia Herrera

Presidente Anterior
Dra. Nidia Basso

Presidente Honorario
Dr. Horacio H. Camacho

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dr. Máximo Barón
Dr. Gerardo D. Castro
Dra. Alicia Fernández Cirelli
Ing. Arturo J. Martínez
Dr. Alberto Pochettino
Dr. Carlos Alberto Rinaldi
Dr. Alberto C. Taquini (h)
Dr. Juan R. de Xammar Oro

Miembros Institucionales
Sociedad Argentina de Cardiología
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial
Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica
Sociedad Argentina de Investigación Clínica
Unión Matemática Argentina

Miembros Fundadores
Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo – Ing. Enrique Butty
Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde
Ing. Lorenzo Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli – Dr. Juan C. Vignaux – Dr.
Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC
Avenida Alvear 1711 – 4º Piso
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Argentina
www.aargentinapciencias.org

DR. CARLOS P. LANTOS

■ Alejandro F. De Nicola

Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA

alejandronicola@gmail.com

Fue un ejemplo de la universalidad en el conocimiento.. Tanto el relato de los avatares de su vida personal como su poliglotismo siempre nos dejaba asombrados: hablaba alemán, húngaro, francés, inglés y castellano. En su vida fue un apasionado científico que explicó la estrecha relación entre la estructura de las moléculas esteroides y su función. Siempre insistía en que la acción de las moléculas sodiorretentoras y las glucogénicas se explicaba mejor por las representaciones tridimensionales que mediante las estructuras planas. Su extrema capacidad deductiva lo llevó a esclarecer la repercusión que sobre la fisiología general y comparada tenían la fisicoquímica, la química orgánica, la bioquímica y la farmacología, sobre todo aplicada a los mecanismos operantes durante del estrés. Fue un verdadero maestro y docente de varias generaciones. Los que tuvimos el privilegio de conocerlo en las diversas etapas de su vida extrañamos y valoramos su amistad, ayuda en el laboratorio y discusiones sobre los temas generales de la ciencia y de la vida que siempre nos brindó.

Este número que debió editar el Dr. Lantos lo dedicamos a su memoria y asumimos como propia la nota emitida con motivo de su fallecimiento.

NOTA DIVULGADA POR EL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BIOLÓGICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES CON MOTIVO DEL FALLECIMIENTO DEL DR. LANTOS.

Frente a la triste noticia del fallecimiento del Dr. Carlos Lantos, quien fuera Profesor de nuestro departamento desde el año 1971 y actualmente Profesor Titular Consulto, les hacemos llegar a modo de reconocimiento a su tarea y dedicación a QB el texto de justificación como candidato al premio Consagración al que fuera postulado por decisión del Codep y la dirección.

Justificación y valorización de la obra realizada por el candidato al premio Consagración 2014 de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Área Química.

El Dr. Carlos Lantos fue Farmacéutico y Bioquímico, recibido en la Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (1950 y 1953) y Doctor en Farmacia y Bioquímica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires en 1964. Fue presidente del Centro de Estudiantes de Farmacia y Bioquímica en la primera mitad del decenio 1950.

Su carrera prosiguió tanto en el CONICET como en la UBA, en cuya Facultad de Ciencias Exactas y Naturales donde escaló todas las posiciones por concurso a partir de Profesor Asociado ad honorem hasta titular

con dedicación parcial y las del CONICET, hasta investigador principal y codirector del Programa de Regulación Hormonal y Metabólica (PRHOM).

Es hoy profesor titular consulto e investigador principal ad honorem de CONICET.

Hizo la Tesis Doctoral con el doctor Juan Tramezzani titulada "Área preóptica y equilibrio endócrino en la rata" en el Laboratorio de Neurobiología. Instituto de Biología y Medicina Experimental, Buenos Aires que fue defendida a su regreso de los EE.UU. y Canadá, en 1964.

En 1964 fue Miembro de la Worcester Foundation for Experimental Biology, Shrewsbury, Massachusetts y entre 1964-1965, Asociado de Investigaciones, McGill University, Montreal, Canadá.

Profesor del Departamento de Química Biológica desde 1963. Dictó clases en Química Biológica y organizó la materia Química Fisiológica dictada aún en el departamento.

Carlos Lantos es uno de las personas que más sabe sobre esteroides, regulación homeostática, glándula suprarrenal y todo lo que comprendía el famoso eje hipotálamo, hipófisis, suprarrenal y mecanismos del estrés.

Carlos Lantos tiene y tuvo siempre las máximas condiciones intelectuales para alcanzar metas científicas innovadoras pero también una exquisita sensibilidad humana, generosidad, humildad, desprendimiento y tiempo inagotable para guiar generaciones de jóvenes científicos que son orgullo para las Ciencias y para el país. Realizando estudios químicos y fisiológicos de la molécula de la 18-hidroxycorticosterona, tema que aún en la actualidad lo encuentra en actividad.

Fue Director o Codirector de 7 Tesis doctorales: Borrue! Miguel, Dr. en Medicina, UBA, 1974; Aragonés Alcira Dra. en Ciencias Químicas, UBA, 1978; Damasco María C. Dra. en Medicina, UBA, 1981; Cozza, Eduardo N. Dr. en Ciencias Químicas, UBA, 1986; Galigniana, Mario D. Dr. en Bioquímica, UBA codirector, 1996; Vicent, Guillermo P. Dr. de la UBA (Biología) codirector, 1998; Ceballos, Nora R. Dra. de la UBA (Biología), 1999. Entre los discípulos y colaboradores a lo largo de su carrera docente y de investigación se incluyen también a los Dres. Gerardo Burton, Graciela Piwien-Pilipuk, Patricia Borrue!, Adriana Veleiro, Adali Pecci, Laura Matkovic, Mateo Chekherdeman, Adolfo Kalinov, Alicia Roldán, María Elisa Otero, Alberto Ghini, Eduardo Charreau y Alejandro F. de Nicola.

Sus estudios sobre los esteroides que integran 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, dieron lugar a 3 Patentes por convenio entre Serono S.A, el CONICET y la Universidad de Buenos Aires, junto a Gerardo Burton y Adriana Veleiro.

- "21-Hydroxy-6,19-oxidoprogesterone (21OH-6OP) and its use as a medicament for treating excess of glucocorticoids". Gerardo Burton y Carlos P. Lantos (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) EP 1033990 B1 (concedida 03/04/2002). Familia de patentes: AT215373T T (15/04/2002), AU 738522 B2 (concedida 20/09/2001), CA 2303817, DE69804659T T2 (2/10/2002),
- DK1033990T T3 (8/07/2002), ES2172937T T3 (1/10/2002), IL135232D D0 (20/05/2001), JP2003502270T T (21/01/2003), PT1033990T T (31/07/2002), US 6303591 B1 (concedida 16/10/2001), WO 9915181 A1 (01/04/2000), ZA9808674 A (concedida 28/06/1999).
- "Method for the preparation of 21-hydroxy-6,19-oxidoprogesterone (21OH-6OP)". Gerardo Burton, Carlos P. Lantos y Adriana S. Veleiro
- (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) WO 0222646, (publicada A2 21/03/2002, A3 06/06/2002, B9 10/07/2003). Familia de patentes: AU 1817902 A (26/03/2002), CA2419960 A1 (21/03/2002), EP1325022 A2 (09/07/2003), IL154776D D0 (31/10/2003), JP2004509131T T (25/03/2004), US7071328 B2 (concedida 04/07/2006).

- “Sulphur analogues of 21-hydroxy-6,19-oxidoprogesterone (21OH-6OP) analogues for treating excess of glucocorticoids”. Gerardo Burton , Carlos P. Lantos y Adriana S. Veleiro (Applied Research Systems ARS Holding N.V.) WO 0222647 A1, (publicada 21-03-2002). Familia de patentes AU8988901 A (26/03/2002), CA2419887 A1 (21/03/2002), EP1330468 A1, (publicada 30-07-2003), IL154775D D0 (31/10/2003), JP2004509132T T (25/03/2004), US7053228 B2 (concedida 30/05/2006).
- Posee 81 Trabajos Científicos-Tecnológicos publicados en revistas internacionales con referato estricto, 4 capítulos de libros y 10 trabajos de divulgación
- Los 5 trabajos más representativos son:

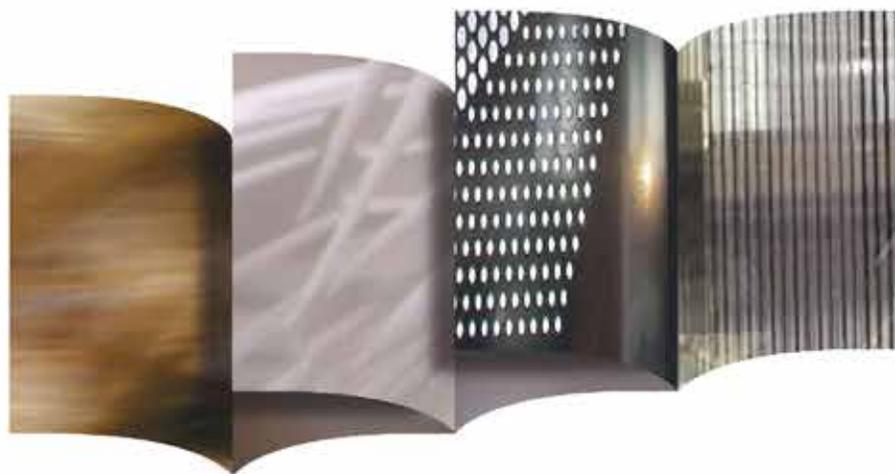
Regulatory effects of 5 β -reduced steroids. A Aragonés, CB González, NC Spinedi and CP Lantos. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 39: 253-263, 1991

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). NR Ceballos, CH Shackleton, M Harnik, EN Cozza, E Gros and CP Lantos. Biochem. J. 292:143-147, 1993.

Mechanism of action of the potent sodium-retaining steroid 11,19-oxidoprogesterone. Galigniana MD, Vicent GP, Piwien-Pilipuk G, Burton G, Lantos CP. Mol Pharmacol. 58 (1): 58-70, 2000.

Molecular mechanism of activation and nuclear translocation of the mineralocorticoid receptor upon binding of pregnanosteroids. M.D. Galigniana, G. Piwien-Pilipuk, K. C. Kanelakis, G. Burton, C. P. Lantos. Molecular and Cellular Endocrinology 217: 167-174, 2004.

New lead compounds in the search for pure anticorticoids and the dissociation of antiglucocorticoid effect. Pecci A, Alvarez LD, Veleiro AS, Ceballos NR, Lantos CP, Burton G. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Jan 9. 113, 155-162 (2009)



Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

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

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

CONTACTO:
www.funintec.org.ar

Fundación
Innovación
y Tecnología

FUNINTEC

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN



EL ESTRÉS Y LOS MECANISMOS MÚLTIPLES QUE LLEVAN DESDE SUS ESTÍMULOS HASTA SUS CONSECUENCIAS

■ Carlos Pedro Lantos

■ ORIGEN Y SIGNIFICADO DEL ESTRÉS

En estas décadas en las que el mundo se enfrenta con una dolencia cada vez más frecuente que compromete la salud física y psíquica de millones de personas, es ya casi común que las presiones laborales y las experiencias traumáticas concurrentes originen un estado que afecta el normal desarrollo y funcionamiento del organismo. En la actualidad tal estado se diagnostica bajo el nombre de **estrés** y si bien el término es controvertido en su uso cotidiano, los especialistas parecen haber llegado al acuerdo de asociarlo con respuestas a estímulos tanto sorpresivos como crónicos, sobre todo traumáticos aunque también neutros.

Mucho de este acuerdo se debe a Hans Selye (1907-1982) quien, siendo estudiante de medicina, notó

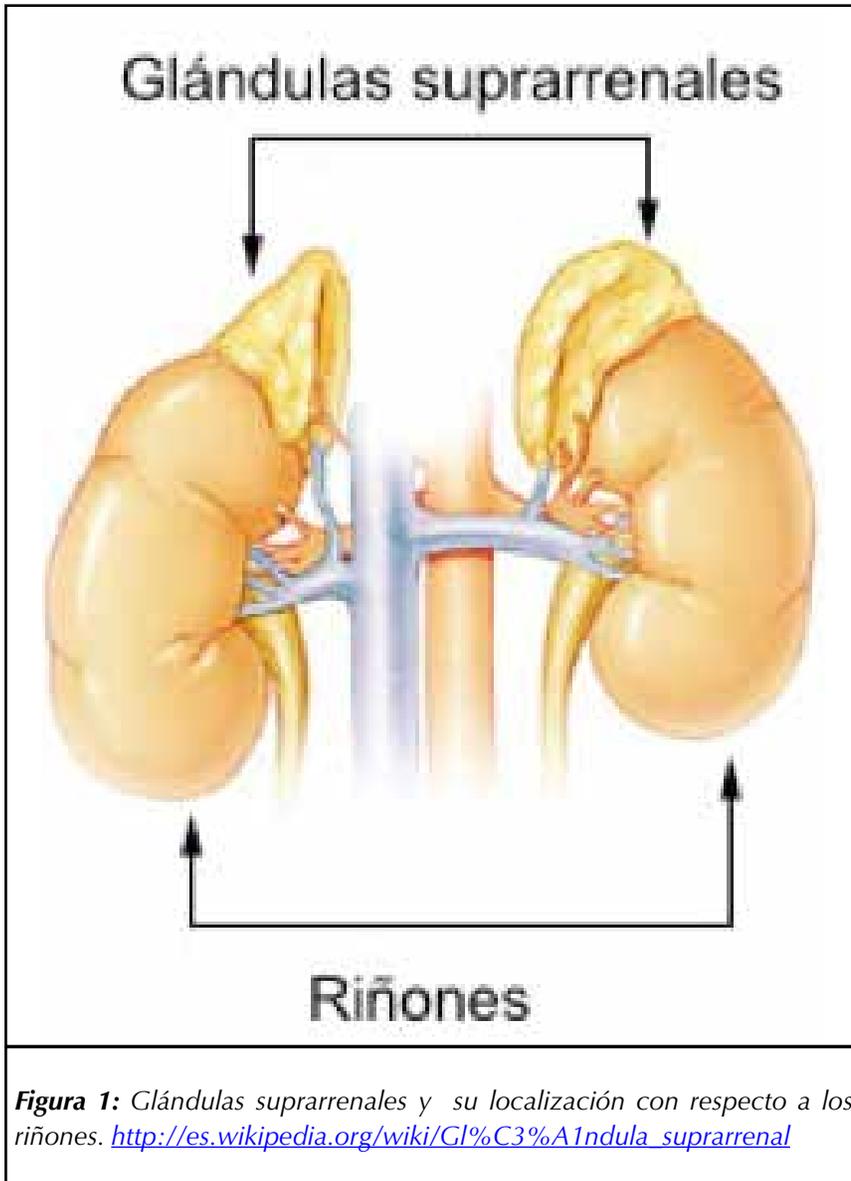
que pacientes con enfermedades muy diferentes mostraban en forma estereotipada algunos síntomas comunes, aleatorios e inespecíficos. En la década de 1940, recordada como una de las más dramáticas de la humanidad, esta observación lo llevó a describir los síntomas más representativos de lo que se denominó "Síndrome General de Adaptación". Unos años antes, Selye había definido este síndrome como "la suma de todas las respuestas *inespecíficas* del organismo a una exposición larga y continua al *estrés*". Según cuenta la historia, Selye de origen austro-húngaro, hizo referencia por primera vez a esta palabra en Canadá, su país de adopción, acuñándola a partir de *strain*, término utilizado en física para referirse a la fatiga de los materiales.

Las manifestaciones del estrés responden a una larga lista de estos síntomas, entre otros: disminu-

ción de las defensas, retención de líquidos, aumento de azúcares en sangre y problemas metabólicos consiguientes que desembocan en obesidad; además de alteraciones en el comportamiento como depresión, pérdida de memoria y falta de orientación. Estos síntomas fueron asociados ya por el mismo Selye con la función de una pequeña glándula de secreción interna sumamente importante para nuestra vida, la *glándula suprarrenal*, que debe este nombre a la localización sobre los riñones en el ser humano (Figura 1).

■ EL BALANCE INTERNO Y EL CONCEPTO DE HOMEOSTASIS

Se conoce como homeostasis a la aptitud de un organismo de mantenerse estable ante las variaciones de ambiente, compensando los cambios que se producen en su entorno mediante el intercambio re-



segregadas principalmente por glándulas endócrinas de mayor tamaño, (testículos y ovarios respectivamente), pero que están relacionadas con funciones reproductivas y de mantenimiento del embarazo.

En los mamíferos encontramos dos glándulas suprarrenales. Cada suprarrenal consta de dos tejidos concéntricos, uno externo o *corteza*, formado por tejido endócrino, secretor de esteroides, químicamente parecidos al colesterol (y que también se encuentra en su origen metabólico) y de otro central o *médula*, formado por tejido nervioso secretor de catecolaminas. (Figura 2)

■ LOS CORTICOIDES

La corteza suprarrenal (a la cual nos referimos anteriormente), está compuesta a su vez por tres zonas también concéntricas, productoras de un tipo de esteroides en particular: los corticoides. Son éstos los esteroides que juegan un papel en el mantenimiento de funciones vitales, regulando la inflamación y evitando su expresión infecciosa, el funcionamiento del sistema inmune, el metabolismo de los azúcares y los niveles y composición de sales en sangre.

gulado de materia y energía con el exterior. Un ejemplo es la capacidad de los animales de sangre caliente de mantener su temperatura corporal constante frente a las variaciones climáticas.

De acuerdo con aquellas ideas juveniles de Selye, ante un estímulo aleatorio un organismo puede reaccionar con una o dos respuestas alternativas; compensación homeostática o enfermedad de adaptación.

■ LAS GLÁNDULAS ENDÓCRINAS: CASO ESPECIAL DE LA SUPRARRENAL

La característica común de las glándulas de secreción interna o *glándulas endócrinas*, es la de secretar *hormonas*, sustancias volcadas a la circulación sanguínea que regulan funciones celulares en órganos o tejidos distantes. Algunas hormonas secretadas por la glándula suprarrenal -como los *corticoides*, de los que hablaremos más adelante- son esenciales para la vida. Por el contrario existen otras hormonas químicamente semejantes a éstos, los andrógenos y estrógenos, producidas y

Todos los esteroides tienen, como vimos, un origen químico común, la molécula del colesterol. En el caso de los corticoides existen dos familias, cuyas fórmulas moleculares son muy parecidas: los *mineralocorticoides*, como la aldosterona y los *glucocorticoides*, como el cortisol y la corticosterona.

Los glucocorticoides actúan en la mediación estímulo-respuesta homeostática general empleando una gran variedad y heterogeneidad de mecanismos aleatorios. Los mineralocorticoides lo hacen en forma ya un poco más limitada, mediando el balance de líquidos que regula

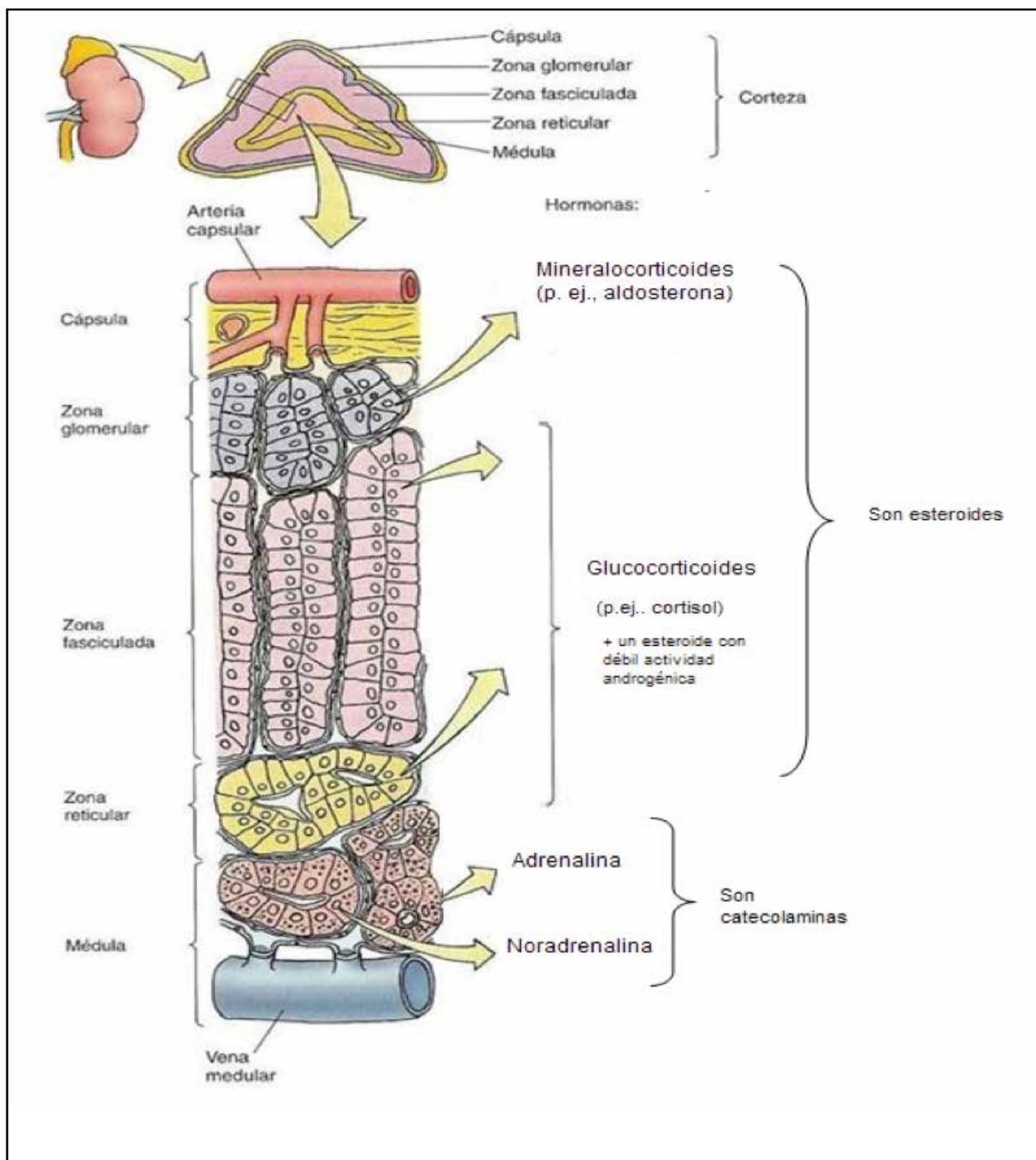


Figura 2. Esquema de la glándula suprarrenal (adrenal) en mamíferos, sus zonas histo-citológicas y secreciones. Adaptado de: Guadalupe E. Beltran Rosas http://www.porcicultura.com/porcicultura/home/articulos_int.asp?cve_art=667

la correcta hidratación a través de la retención de sales antes mencionada y su eliminación por la orina. De las dos familias, los mineralocorticoides están involucrados en el mantenimiento de la tensión arterial adecuada más que en otras fun-

ciones homeostáticas. Pero en este campo, como en tantos otros vitales, toda afirmación es relativa, ninguna verdad es absoluta.

■ LA RESPUESTA DE LOS GLUCOCORTICOIDES AL ESTRÉS

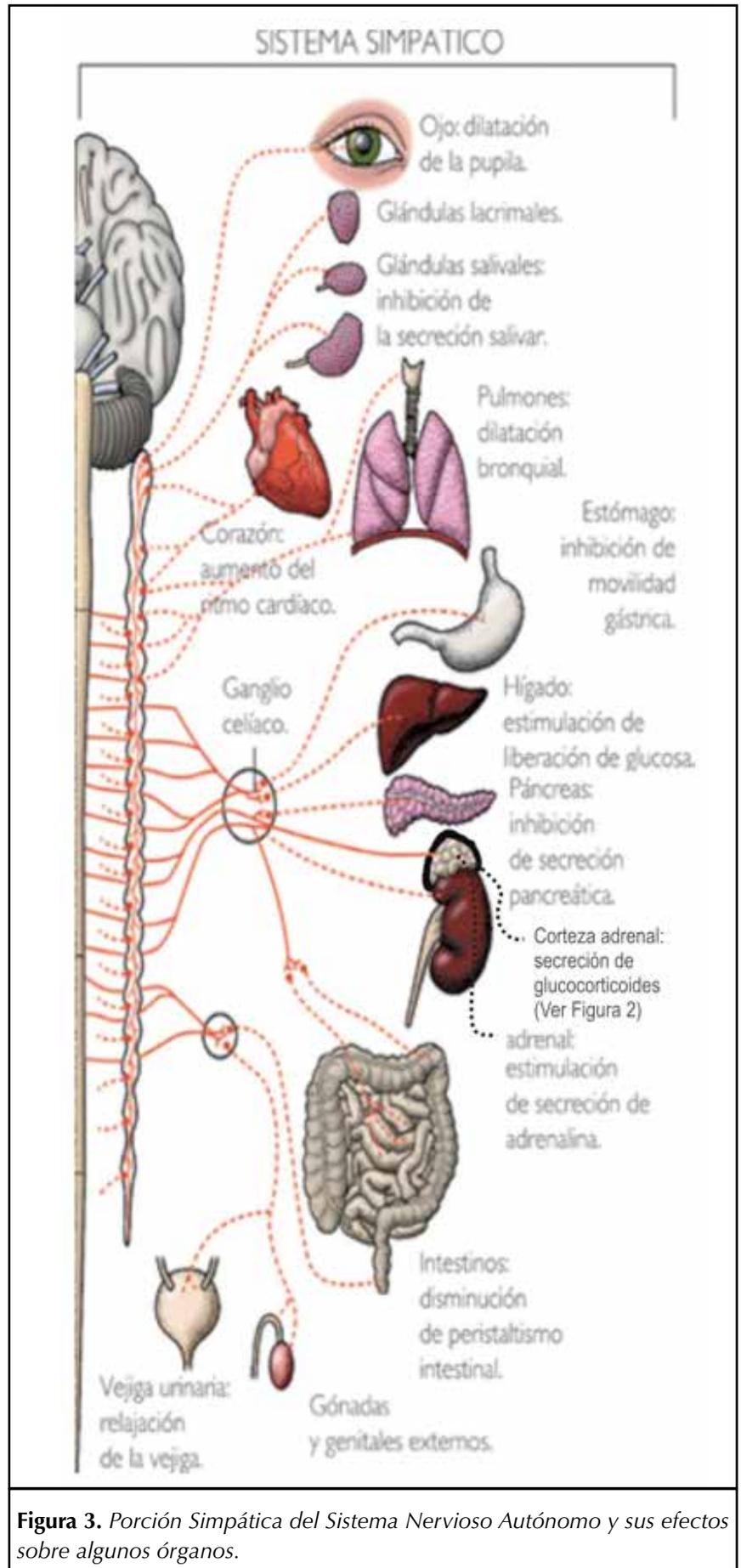
El esquema clásico un poco reduccionista, de respuesta glucocorticoidea, empieza por una causa externa tal como dolor, sorpresa,

cansancio o una demanda de esfuerzo inmediato de todo el organismo. Este factor provoca una señal nerviosa, que conduce a la primera respuesta endócrina consistente con la formación de hormonas intermedias. Tal señal nerviosa se produce en el llamado sistema nervioso autónomo cuyo funcionamiento, no depende de nuestra voluntad. La parte de este sistema autónomo que más nos interesa se denomina sistema *simpático*, cuya contraparte -la porción parasimpática del sistema nervioso autónomo- es más lenta y reflexiva. Los efectos de ambos son compensatorios y entre ambos regulan el equilibrio homeostático. La homeostasis adquiere así una nueva definición más anátomo-fisiológica.

■ RESPUESTAS INVOLUNTARIAS

Heredamos la regulación autónoma de nuestros antepasados. Así, si repasamos nuestra filogenia podemos observar que en nuestros ancestros se seleccionaron ciertas funciones las cuales, en momentos precisos de su evolución, les permitieron sobrevivir como individuos y dejar en su descendencia rasgos que quedaron impresos a través de las generaciones. Las respuestas involuntarias al calor, frío, dolor, susto o sorpresa neutra, todos ellos estímulos estresantes, fueron rasgos que se seleccionaron en algún momento: por ello ahora vivimos bajo el funcionamiento automático de estas respuestas.

De esta forma, contraer involuntariamente las pupilas ante la incidencia repentina de un rayo luminoso o llorar de dolor o tristeza son ejemplos de compensaciones homeostáticas por el sistema nervioso autónomo que se mantienen ajenas a nuestra voluntad. La actitud de *lucha y huida* ("fight and flight") -tan estudiada por los zoólogos con respecto a las reacciones dispares



de especies diferentes frente a un mismo peligro- pertenece indudablemente a esta línea. "Lucha y Huida" se denomina la reacción casi instantánea, innata y específica, que exhibe cada especie animal frente al ataque. El tigre ataca, mientras que el gorrión huye ante el esbozo de una agresión. Esto se reproduce sin experiencia previa. Esta observación fue descrita repetidamente y dio lugar a teorías en cuanto a orígenes y mecanismos.

La figura 3 muestra algunas de estas relaciones para lo que llamamos la porción simpática del sistema nervioso autónomo, sistema que, de acuerdo con estos razonamientos, puede redefinirse como aquél que mantiene al cuerpo en situación de alerta dictada por los instintos.

El sistema simpático está muy ligado a estructuras del cerebro que en conjunto se denominan "limbo".

El sistema límbico comprende el hipocampo, la amígdala cerebral y el hipotálamo (Figura 4). En los mamíferos se trata de estructuras por debajo de la corteza cerebral que funcionan como asientos de movimientos emocionales ya comentados en este artículo, tales como el dolor y la agresión. En el limbo del ser humano se sitúan los centros de la afectividad que le hacen expresar penas, angustias y alegrías intensas. El papel de la amígdala como centro de procesamiento de las emociones, por ejemplo, es hoy incuestionable: pacientes con amígdala lesionada tienen dificultad en reconocer si una persona está contenta o triste. Por otra parte, los monos a los que se extirpó la amígdala manifiestan un comportamiento social en extremo alterado. Pierden la sensibilidad para las complejas reglas del comportamiento en su manada y se perjudica su comportamiento maternal y relaciones afectivas.

■ EL MODELO LINEAL COMO UNO DE LOS MODELOS DE RESPUESTA AL ESTRÉS

El traspaso de la transmisión del mensaje de estimulación desde la vía nerviosa a la endocrina ocurre a nivel de hipotálamo: después de un estímulo nervioso desde estructuras límbicas, el hipotálamo secreta CRH que por vía sanguínea llega a las células productoras de ACTH del lóbulo anterior de la hipófisis. La ACTH formada, una vez volcada a la sangre, es transportada a la corteza suprarrenal donde estimula la formación y secreción de corticoides (Figura 5).

En cuanto a la co-regulación de los glucocorticoides, advertimos ya en la figura 5 una serie de arcos negativos que representan el enunciado de Selye acerca del mantenimiento de la homeostasis por ellos mismos (se autocontrolan). En realidad, ciertas concentraciones de hormonas glucocorticoideas regulan negativamente varios eslabones del eje, tratando de mantenerlo en equilibrio homeostático.

■ MULTIPLICIDAD DE MECANISMOS ENTRE ESTRÉS Y SUS CONSECUENCIAS

Tal esquema lineal, sin embargo, no permitiría comprender la complejidad al principio expresada, originada por la gran cantidad de factores mediadores en cada paso del diagrama presentado, ni tampoco permitiría estudiar su interacción tanto al nivel anatómico como fisiológico y molecular.

Si consideramos los eventos biológicos en sí, nos damos cuenta por consiguiente que la unión entre estímulo estresante y respuesta, su origen y su final no es una recta solitaria; a sus costados aparecen varias líneas alternativas y todas ellas sólo

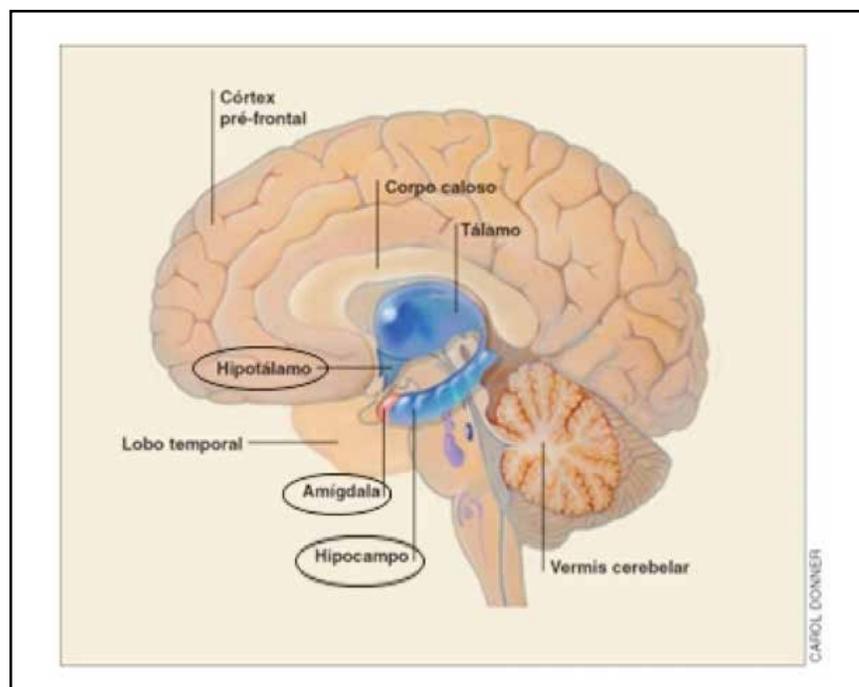


Figura 4: Estructuras del cerebro que conforman el sistema límbico (marcadas por los círculos negros). Ver texto, sobre todo lo referente a la duda que se tiene en este sentido con respecto al hipotálamo. Adaptado de Juan Cruz González http://diotocio.blogspot.com.ar/2011_12_01_archive.html

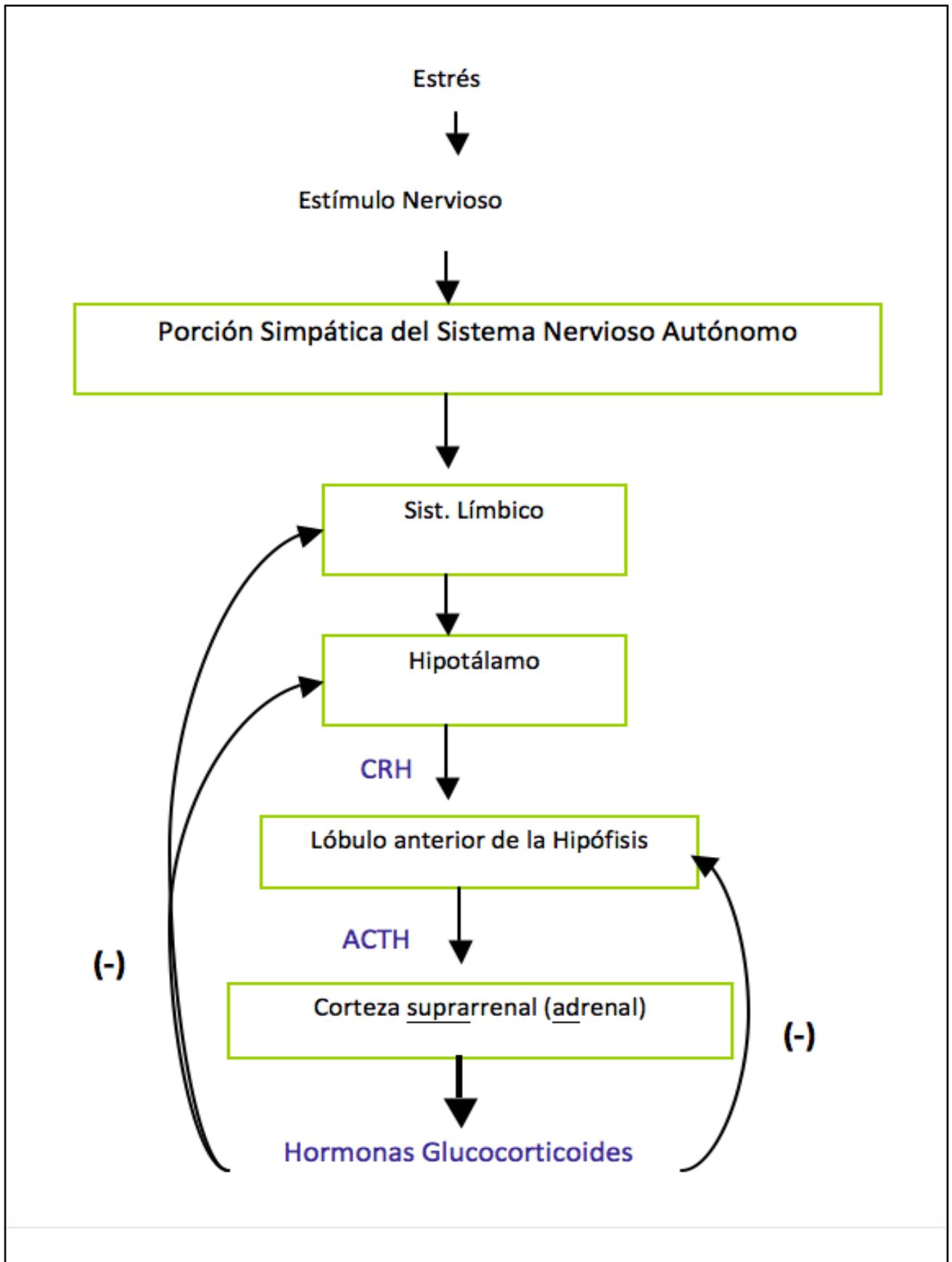


Figura 5. Esquema simplificado de una de las vías parciales de respuesta al eje del estrés

coinciden en el complejo origen aleatorio del estímulo estresante así como en la dualidad de su respuesta definitiva.

La mejor representación geométrica para esta situación compleja es tridimensional: sólo en ella los numerosísimos mecanismos mediadores pueden situarse equidistantes y ser unidos en algunos casos por factores comunes. Lo que resulta de esta representación es un globo con dos polos y múltiples meridianos (figura 6). Éstos representan los diversos mecanismos que, desde un estímulo estresante, llevan a la posibilidad de dos respuestas: adaptativa homeostática o enfermedad de adaptación.

En cada nivel de los meridianos pueden existir interconexiones fisiológicas simbolizadas por líneas paralelas. La figura 7 demuestra con un ejemplo la realidad biológica: cómo los estímulos aleatorios generan los mismos síntomas por vías distintas.

Es así como la parte inferior de la figura 7 señala una doble vía tomada por los glucocorticoides para cumplir con su rol:

1. Las vías descendentes (meridianos) actúan para cumplir su cometido en el organismo: ofrecerle azúcares sencillos para quemarlos valiéndose del oxígeno de la respiración. Todo termina ahí en dióxido de carbono, agua y, lo que realmente importa, energía.
2. En la segunda vía que, a través de una paralela se conecta con la adrenalina, los glucocorticoides activan la formación de esta neurohormona cuya repentina descarga en situaciones de estrés ya ha invadido hace tiempo nuestra imaginación y el lenguaje lego con el grito de: "¡pura adrenalina!

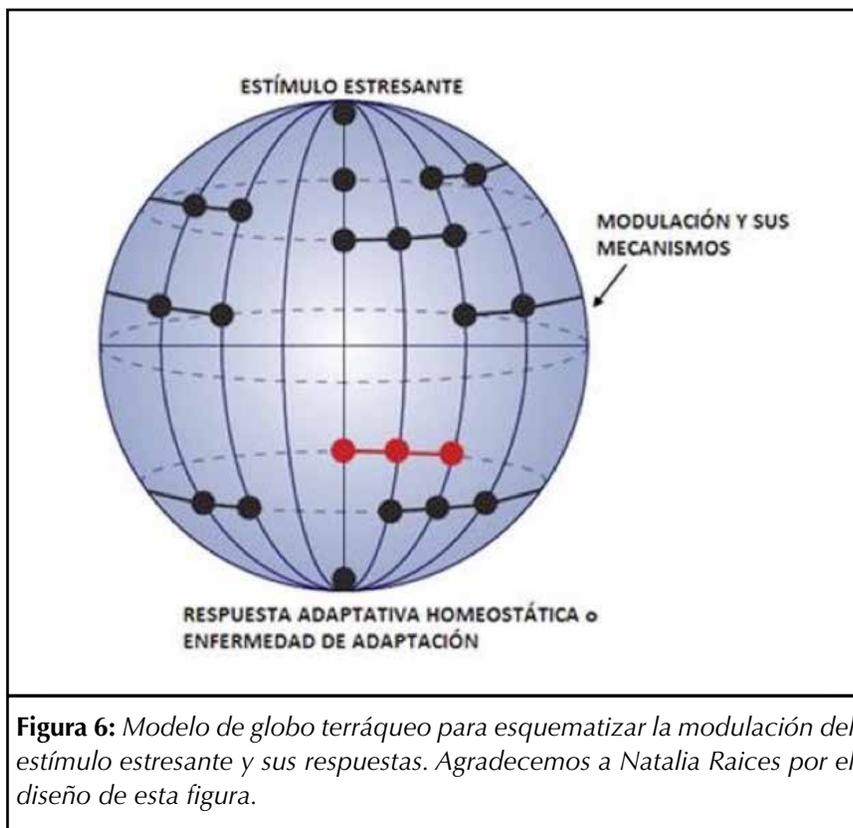


Figura 6: Modelo de globo terráqueo para esquematizar la modulación del estímulo estresante y sus respuestas. Agradecemos a Natalia Raices por el diseño de esta figura.

na!". El papel de los glucocorticoides en esta paralela colateral, es activar a la enzima PNMT (Phenylethanolamine N-methyltransferase). Esta activación significa aumentar la velocidad de dos reacciones químicas opuestas hasta llegar a su equilibrio requerido por la fisiología.

■ LÍNEAS FINALES

Después de complejas disquisiciones, quizás lo que más se acerca a la realidad biológica cuando uno describe el estrés, es una observación un tanto pesimista que hemos oído decir al Dr. Bernardo Houssay tras una medulosa conferencia de un invitado extranjero sobre un tema endocrino: "no es tan sencillo". No lo es la disrupción de la homeostasis, como tampoco lo es la lucha contra ella, ni los mecanismos intervinientes, ni la descripción de cualquier otra manifestación vital, menos todavía la vida misma.

Este trabajo trata de ser un resumen de aspectos fisiológicos del estrés, del estrés traumático y no-traumático, de etapas secuenciales en su producción y sobre todo de lo complejo y plural de los factores convergentes que llevan desde sus orígenes aleatorios hacia su respuesta dual en el organismo. No es fácil generar un modelo con tantos propósitos. Quizás, lo que se haya conseguido es abrir un camino.

■ LECTURA SUGERIDA

Selye H. (1946) The General Adaptation Syndrome and the Disease of Adaptation. *The Journal of Clinical Endocrinology*. 6; 117-196.

De Kloet ER, Karst H, Joels M. (2008). Corticosteroid hormones in the central stress response: Quick-and-slow. *Science Direct* 268-727

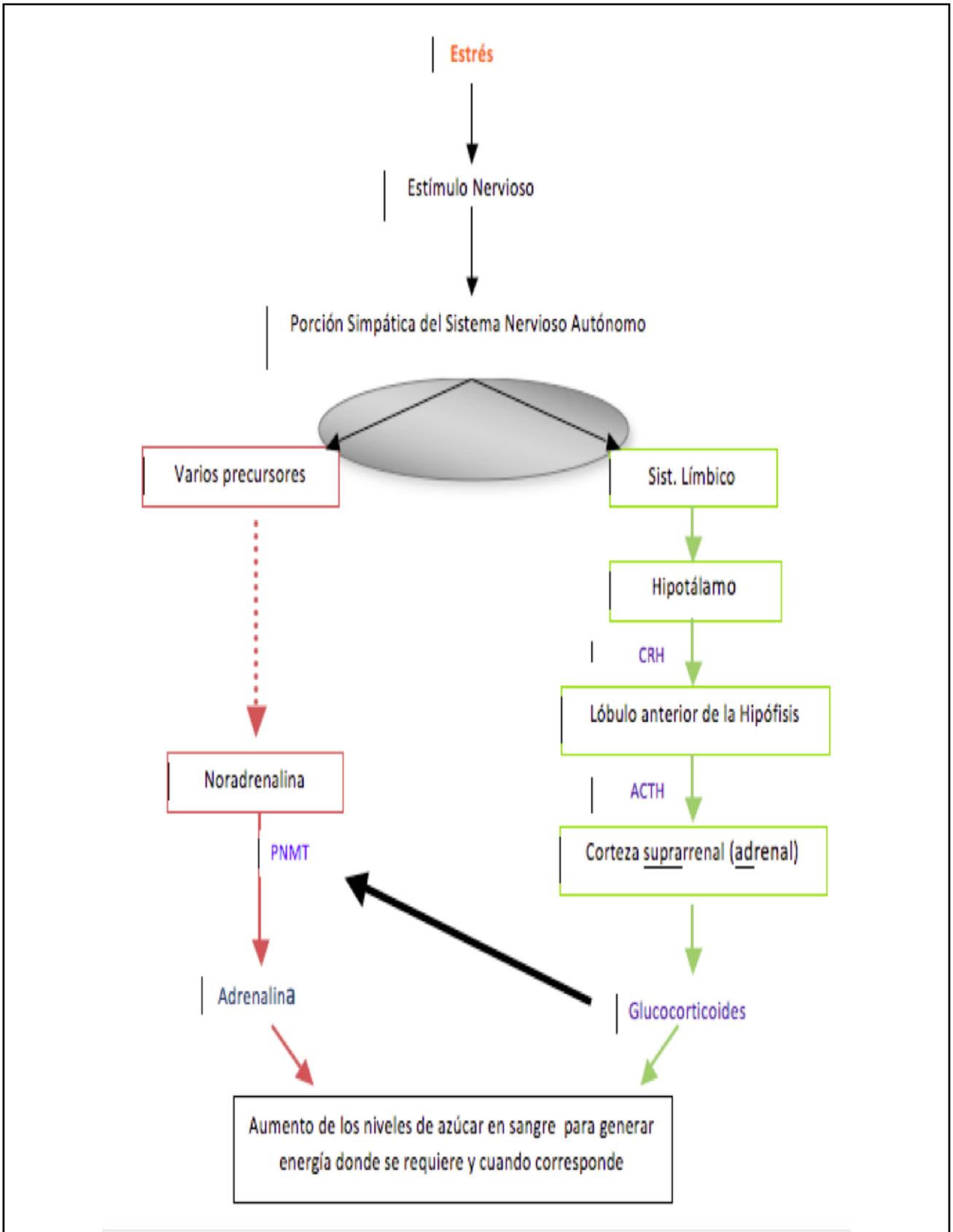


Figura 7: Ejemplos de dos de los meridianos que forman parte del esquema del globo que representa los mecanismos de respuesta a estímulos estresantes. Ambas vías tienen como principal efecto el aumento de azúcares en sangre.

Recuperación de tecnologías ancestrales y sustentables en Jujuy

La vicuña como modelo de producción sustentable

Ciencia e historia se unen para preservar a la vicuña

*Cazando vicuñas anduve en los cerros
Heridas de bala se escaparon dos.*

*- No caces vicuñas con armas de fuego;
Coquena se enoja, - me dijo un pastor.*

*- ¿Por qué no pillarlas a la usanza vieja,
cercando la hoyada con hilo punzó ?*

*- ¿Para qué matarlas, si sólo codicias
para tus vestidos el fino vellón ?*

Juan Carlos Dávalos, Coquena

Lo primero es pedir permiso a la Pachamama. Porque a ella, en la cosmovisión andina, pertenecen las vicuñas que se extienden por el altiplano de Perú, Bolivia, Chile y Argentina. Una ceremonia ancestral, unida a la ciencia moderna, permite que comunidades y científicos argentinos exploten de manera sustentable un recurso de alto valor económico y social.

La vicuña es una especie silvestre de camélido sudamericano que habita en la puna. Hasta 1950-1960 estuvo en serio riesgo de extinción debido a la ausencia de planes de manejo y conservación. Desde la llegada de los españoles se comenzó con la caza y exportación de los cueros para la obtención de la fibra, que puede llegar a valer U\$600 por kilo, lo que llevo a la casi desaparición de estos animales. Por ese entonces, la población de vicuñas en América era cercana a los 4 millones de ejemplares, en 1950 no eran más de 10.000.

A fines de la década del 70 Argentina, Bolivia, Chile, Perú y Ecuador firmaron un Convenio para la conservación y manejo de la vicuña que permitió recuperar su población hasta contar en la actualidad con más de 76 mil ejemplares en nuestro país.

En Santa Catalina, Jujuy, a 3.800 metros sobre el nivel del mar, investigadores de CONICET, junto a comunidades y productores locales, han logrado recuperar una tecnología prehispánica sustentable para la obtención de la fibra de vicuña. Se trata de una ceremonia ancestral y captura mediante la cual se arrean y esquilan las vicuñas silvestres para obtener su fibra. Se denomina chaku y se realizaba en la región antes de la llegada de los conquistadores españoles. Según Bibiana Vilá, investigadora independiente de CONICET y directora del grupo Vicuñas, Camélidos y Ambiente (VICAM) *"Hoy podemos pensar en volver a hacer ese chaku prehispánico sumado a técnicas que los científicos aportamos para que las vicuñas pasen por toda esa situación sufriendo el menor stress posible. Las vicuñas vuelven a la naturaleza, la fibra queda en la comunidad, y nosotros tomamos un montón de datos científicos."*

El chaku

El chaku es una práctica ritual y productiva para la esquila de las vicuñas. Durante el imperio inca, las cacerías reales o chaku eran planificadas por el inca en persona. En esta ceremonia se esquilaba a las vicuñas y se las liberaba nuevamente a la vida silvestre. La fibra obtenida era utilizada para la confección de prendas de la elite y su obtención estaba regulada por mecanismos políticos, sociales, religiosos y culturales. Se trata de un claro ejemplo de uso sustentable de un recurso natural. Hugo Jacobaccio, zoológico e investigador principal de CONICET, explica que *"actualmente el chaku concentra hasta 80 personas, pero durante el imperio inca participaban de a miles. Hoy las comunidades venden esa fibra a acopiadores textiles y obtienen un ingreso que complementa su actividad económica principal, el pastoreo de llamas y ovejas"*.

El proceso comienza con la reunión de todos los participantes, luego toman una soga con cintas de colores reunidos en semicírculo y arrean lentamente a las vicuñas guiándolas hacia un embudo de red de 1 km de largo que desemboca en un corral. Cuando los animales están calmados se los esquila manipulándolos con sumo cuidado para reducir el stress y se los libera. Hoy, 1500 años después del primer registro que se tiene de esta ceremonia, la ciencia argentina suma como valor agregado: el bienestar animal y la investigación científica. En tiempo del imperio Inca, el chaku se realizaba cada cuatro años, actualmente se realiza anualmente sin esquila a los mismos animales *"se van rotando las zonas de captura para que los animales renueven la fibra"* explica Jacobaccio. Según Vilá *"es un proyecto que requiere mucho trabajo pero que demuestra que la sustentabilidad es posible, tenemos un animal vivo al cual esquilamos y al cual devolvemos vivo a la naturaleza. Tiene una cuestión asociada que es la sustentabilidad social ya que la fibra queda en la comunidad para el desarrollo económico de los pobladores locales."*

Yanina Arzamendia, bióloga, investigadora asistente de CONICET y miembro del equipo de VICAM, explica que se

esquilan sólo ejemplares adultos, se las revisa, se toman datos científicos y se las devuelve a su hábitat natural. Además destaca la importancia de que el chaku se realice como una actividad comunitaria *“en este caso fue impulsada por una cooperativa de productores locales que tenían vicuñas en sus campos y querían comercializar la fibra. Además participaron miembros del pueblo originario, estudiantes universitarios y científicos de distintas disciplinas. Lo ideal es que estas experiencias con orientación productiva tengan una base científica.”*

Paradojas del éxito.

La recuperación de la población de vicuñas produjo cierto malestar entre productores ganaderos de la zona. Muchos empezaron a percibir a la vicuña como competencia para su ganado en un lugar donde las pasturas no son tan abundantes. En este aspecto el trabajo de los investigadores de CONICET fue fundamental, según Arzamendia *“el chaku trae un cambio de percepción que es ventajoso para las personas y para la conservación de la especie. Generalmente el productor ve a las vicuñas como otro herbívoro que compite con su ganado por el alimento y esto causa prejuicios. Hoy comienzan a ver que es un recurso valioso y ya evalúan tener más vicuñas que ovejas y llamas. Nuestro objetivo es desterrar esos mitos”,* concluye.

Pedro Navarro es el director de la Cooperativa Agroganadera de Santa Catalina y reconoce los temores que les produjo la recuperación de la especie: *“Hace 20 años nosotros teníamos diez, veinte vicuñas y era una fiesta verlas porque habían prácticamente desaparecido. En los últimos años se empezó a notar un incremento y más próximamente en el último tiempo ya ese incremento nos empezó a asustar porque en estas fincas tenemos ovejas y tenemos llamas”. Navarro identifica la resolución de estos problemas con el trabajo del grupo VICAM: “Yo creo que como me ha tocado a mí tener que ceder en parte y aprender de la vicuña y de VICAM, se puede contagiar al resto de la gente y que deje de ser el bicho malo que nos perjudica y poder ser una fuente más productiva.”*

La fibra de camélido

Además de camélidos silvestres como la vicuña o el guanaco, existen otros domesticados como la llama cuyo manejo es similar al ganado, para impulsar la producción de estos animales y su fibra, el Estado ha desarrollado dos instrumentos de fomento. En la actualidad se encuentran en evaluación varios proyectos para generar mejoras en el sector productor de fibra fina de camélidos que serán financiados por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Se trata de dos Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial destinados a la agroindustria y al desarrollo social que otorgarán hasta \$35.000.000 y \$8.000.000 respectivamente. Los proyectos destinados a la Agroindustria son asociaciones entre empresas y organismos del sector público con el objetivo de mejorar la calidad de la fibra de camélido doméstico a partir del desarrollo de técnicas reproductivas, mejoramiento genético e innovaciones en el manejo de rebaños; incorporar valor a las fibras a partir de mejoras en la materia prima o el producto final; permitir la trazabilidad de los productos para lograr su ingreso en los mercados internacionales y fortalecer la cadena de proveedores y generar empleos calificados.

La convocatoria Desarrollo Social tiene como fin atender problemas sociales mediante la incorporación de innovación en acciones productivas, en organización social, en el desarrollo de tecnologías para mejorar la calidad de vida de manera sostenible y fomentar la inclusión social de todos los sectores. Otorgará hasta \$8.000.000 por proyecto que mejore las actividades del ciclo productivo de los camélidos domésticos, la obtención y/o el procesamiento de la fibra, el acopio, el diseño y el tejido, el fieltro y la confección de productos.



MECANISMOS NEUROENDOCRINOS DE RESPUESTA DURANTE EL ESTRÉS Y LA CARGA ALOSTÁTICA

Palabras clave: glucocorticoides, mineralocorticoides, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hipocampo, estrés.
Key words: glucocorticoids, mineralocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hippocampus, stress.

El término estrés se relaciona con la respuesta de nuestro organismo a los factores externos, internos o psicológicos que modifican el equilibrio homeostático en el cual nos desenvolvemos. Posteriormente, la noción de estrés ha sido ampliada introduciendo el concepto de alostasis o sea como nos estabilizamos frente a los cambios. Mientras el manejo ineficiente de los estresores convierte a la alostasis en una carga y conduce al desarrollo de neuropatologías, el escape de los estresores permite un giro hacia respuestas favorables, lo que se denomina “resiliencia”. Los corticoides suprarrenales juegan un papel fundamental en la alostasis, carga alostática y resiliencia mediante acciones rápidas que ocurren sin intervención de los genes o por acciones genómicas luego de su unión a receptores altamente sensibles como el receptor de mineralocorticoides (MR) o menos sensibles, como el receptor de glucocorticoides (GR). Los MR y GR localizados en la región cerebral conocida como el hipocampo y los GR localizados en el hipotálamo e hipófisis actúan en forma coordinada regulando la respuesta temporal al estrés. El exceso de corticoides circulantes o el estrés oxidativo que prima en el sistema nervioso patológico o los cambios degenerativos del hipocampo por envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas, diabetes, hipertensión, entre otras, modifican el sistema de freno que imponen los mismos corticoides sobre los centros nerviosos e hipófisis. La falla del freno produce la sobre activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), originando variadas neuropatologías orgánicas y psiquiátricas. Para subsanar estos inconvenientes, la farmacología brinda una respuesta paliativa. Se han desarrollado antagonistas del GR que inhiben estos receptores, constituyéndose en potenciales agentes terapéuticos para las patologías relacionadas con la respuesta exagerada al estrés .

Alejandro F. De Nicola

Laboratorio de Bioquímica Neuroendocrina, Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET, Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, UBA

alejandronicola@gmail.com

The concept of stress relates to the response of the body to external, internal or psychological threats that modify the homeostasis of the organism. Recently, the significance of stress has been reconsidered after introducing the term allostasis, meaning the maintenance of stability at the time of change. Ineffective processing of stressors leads to an allostatic load and development of neuropathologies, whereas the effective avoidance of stressors is favourable, a process known as “resilience”. Adrenal corticoids play a substantial role in allostasis, allostatic load and resilience, by employing rapid mechanisms of action not involving the genetic apparatus, or after binding to highly sensitive mineralocorticoid receptors (MR) or less sensitive glucocorticoid receptors (GR). Both receptors employ a genomic mechanism of action. The MR and GR found in the brain region known as “hippocampus” and GR found in the hypothalamus and pituitary are co-ordinately stimulated during stress. However, high levels of circulating corticoids, raising levels of oxidative stress in a pathological environment, and hippocampus degeneration caused by aging, neurodegenerative diseases, diabetes, hypertension, among others, modify the corticoid negative feedback exerted upon central structures. The activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is increased, and is no longer suppressed by high circulating levels of corticoids. The lack of brake is the starting point for organic and psychiatric pathologies. However, a wave of optimism emerges from the pharmaceutical development of GR antagonists. Thus, the antagonism of GR constitutes a novel therapeutic option for the pathologies associated with an exaggerated response to stress.

■ COMO DEFINIMOS ESTRÉS, ALOSTASIS, RESILIENCIA: Y VULNERABILIDAD.

Habitualmente el termino estrés

se relaciona con la sobrecarga debida a factores externos o internos (traumatismos, toxinas, infecciones, hemorragia, enfermedades metabólicas, etc) o psicológicos (ansiedad,

miedo, depresión, etc) que modifican el equilibrio homeostático en el cual se desenvuelve nuestro organismo. Según Hans Selye, la sumatoria de todas las reacciones no-es-

pecíficas que siguen a la exposición crónica a distintos estresores lleva al denominado “Síndrome General de Adaptación” (en inglés General Adaptation Syndrome o GAS). Este síndrome se caracteriza por cambios morfológicos y funcionales, siendo los más prominentes la hipertrofia de la corteza suprarrenal, la involución del timo y otros órganos linfáticos, las úlceras gastrointestinales, los cambios metabólicos por ejemplo de la glucemia y las variaciones en la resistencia del organismo en respuesta a los distintos estresores (Selye, 1946).

La hipótesis de Selye sostenía que la exposición continua al estrés se desarrolla en tres etapas: primero la reacción de alarma, segundo el estado de resistencia y finalmente el estado de agotamiento. En la actualidad, se ha propuesto el término “alostasis” para explicar el mantenimiento de la estabilidad del organismo mediante la adaptación a los cambios impuestos por los estresores. En este sentido, el sistema neuroendocrino, el sistema nervioso simpático y el sistema inmune actúan como mediadores de la adaptación a los factores que nos confrontan en nuestra vida diaria. Entre estos mediadores figuran los glucocorticoides de la corteza suprarrenal, la adrenalina de la médula suprarrenal y las citoquinas (factores proinflamatorios) producidos por las células del sistema inmune (McEwen, 2012). Los tres tipos de mediadores poseen moléculas conocidas como “receptores” en órganos y tejidos que los reconocen y fijan fuertemente. Los mediadores conducen a una adaptación momentánea, pero pueden causar daño si no se apagan a tiempo por resultar innecesarios. En este último caso, hablamos de “carga alostática” que implica el desarrollo de un proceso patológico debido a la sobreactivación o manejo ineficiente de los tres tipos de

mediadores que juegan cada uno su papel en la respuesta alostática. En cambio, cuando el sistema reacciona favorablemente, minimizándose el daño al organismo, hablamos de “resiliencia” o sea escape a los estresores. Si falla la resiliencia, entonces hablamos de vulnerabilidad. Estos conceptos se adaptan especialmente al sistema nervioso central, ya que en definitiva actúa como el regulador de la respuesta al estrés, la alostasis y la resiliencia. Asimismo, el sistema nervioso central es altamente vulnerable a los factores externos o internos perturbadores de la alostasis. En este trabajo nos ocuparemos exclusivamente de los esteroides de la corteza suprarrenal y sus receptores, sin dejar de reconocer la importancia para el estrés de otros factores ya mencionados como las citoquinas del sistema inmune o la adrenalina proveniente de la médula suprarrenal.

■ EL EJE SISTEMA NERVIOSO-HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL.

La estimulación de la secreción de los esteroides de la corteza suprarrenal se debe a la adrenocorticotrofina (ACTH), un polipéptido sintetizado y secretado por el lóbulo anterior de la hipófisis. La ACTH posee receptores específicos que pertenecen a la familia de las melanocortinas, con elevada expresión en la corteza suprarrenal. El receptor de ACTH se encuentra en la zona fascicular o media de la corteza suprarrenal. El ACTH estimula la síntesis y secreción del principal glucocorticoide del humano, llamado cortisol. Para ello, se necesita que el colesterol, la sustancia madre de todos los esteroides, viaje desde el citoplasma de las células de la zona fascicular a la mitocondria, una de las partículas intracelulares dispersas en el protoplasma celular, también llamado citoplasma, donde se encuentran

las primeras enzimas (proteínas que intervienen en la velocidad de una reacción reversible bioquímica) y que convierten al colesterol a precursores del cortisol. El ingreso del colesterol a la mitocondria no es pasivo, sino que emplea dos proteínas que lo transportan: una se denomina STAR (steroidogenic acute regulatory protein), que ingresa el colesterol intracelular a la membrana mitocondrial y la otra TSPO (translocator protein) que transporta este colesterol de la membrana externa a la interna de la mitocondria. Una vez en la mitocondria, el colesterol se transforma mediante varios pasos metabólicos que culminan con la síntesis y posterior secreción del cortisol en humanos y corticosterona en roedores. La suprarrenal contiene, además de la zona fascicular que sintetiza cortisol, una capa externa, llamada glomerulosa, que sintetiza aldosterona el principal mineralocorticoide del humano. El nombre de estos esteroides proviene de su función, ya sea reguladora de los hidratos de carbono –también conocidos como glúcidos-(glucocorticoide para el cortisol) o del metabolismo de los metales sodio y potasio (mineralocorticoide para la aldosterona). Mientras que el ACTH gobierna la síntesis y secreción del cortisol, la de aldosterona se gobierna por otra hormona, conocida como angiotensina II, y por iones como el sodio y el potasio.

La secreción de ACTH hipofisaria no ocurre en forma espontánea, sino por la acción de dos factores liberadores localizados en el hipotálamo, una estructura que se encuentra en la parte inferior del cerebro. Estos factores liberadores se denominan (1) hormona liberadora de ACTH (CRH o corticotrophin releasing hormone en inglés) y arginina vasopresina (AVP). El CRH se sintetiza en la región de células pequeñas del

núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo y la AVP en la región de células grandes o magnocelular. Las secreciones de ACTH, CRH y AVP se hallan reguladas también por la concentración de cortisol en la sangre. Por ejemplo, la administración prolongada de corticoides sintéticos de origen farmacéutico como la dexametasona, betametasona, o metilprednisolona, provoca atrofia e hipofunción de la suprarrenal, al inhibir la secreción de ACTH a nivel hipofisario, y la de CRH y AVP a nivel hipotalámico. El hipotálamo no es la vía final reguladora del ACTH, ya que otra estructura localizada mas arriba en el cerebro y denominada hipocampo juega un rol inhibitorio sobre el hipotálamo como veremos mas adelante. Se lo ha denominado hipocampo porque anatómicamente se parece a un "caballo de mar o hippocampus". El freno que ejerce el cortisol a nivel de la hipófisis, hipotálamo e hipocampo para suprimir como via final la síntesis y secreción de ACTH, se conoce como "retroalimentación negativa". Temporalmente los mecanismos de retroalimentación pueden ser rápidos, mediados por la unión de los esteroides a receptores que los reco-

nocen a nivel de la membrana celular, o mecanismos lentos, donde intervienen los receptores clásicos para los glucocorticoides (GR) y receptores para mineralocorticoides (MR) que actúan a nivel de los genes, suprimiendo la transcripción genética del ACTH y de los factores liberadores hipotalámicos.

Una característica del funcionamiento del eje HPA es presentar ritmos. En el caso del cortisol, se presentan dos ritmos, llamados ultradiano y circadiano. Los ritmos ultradianos se deben a la secreción pulsátil o episódica, que sigue a un ritmo semejante al de ACTH, con pulsos seguidos de valles. El ritmo circadiano acompaña a los cambios de la luz y oscuridad, al despertar y la cercanía de alimento. Se debe al reloj biológico situado en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El ritmo circadiano del humano presenta un pico antes del despertar, con suave declinación hacia la noche, mientras que en roedores el pico ocurre antes del anochecer con un mínimo durante las primeras horas de la mañana coincidentes con la actividad diurna o nocturna de ambas especies. Los ritmos están

presentes en situaciones fisiológicas, mientras que se pierden en la vejez, depresión, síndrome de Cushing y diabetes mellitus. Podríamos concluir que la presencia de ritmos es fisiológicamente adecuada para la acción del cortisol porque permite el ingreso y egreso de este esteroide de las células donde actúa, mientras que la falta de ritmo es sinónimo de patología, dado que en esas condiciones la presencia del cortisol es permanente y afecta negativamente la función de los tejidos blanco.

■ CARACTERISTICAS DE LOS RECEPTORES PARA MINERALOCORTICOIDES (MR) Y GLUCOCORTICOIDES (GR)

Ambos MR y GR pertenecen a la familia de receptores cuya acción se ejerce en el núcleo regulando en forma positiva o negativa la transcripción de los genes. En principio la localización de MR y GR es citoplasmática, y luego viajan unidos a sus esteroides específicos (cortisol para GR y aldosterona y cortisol para MR) hacia el núcleo donde interactúan con el aparato genético situado en regiones específicas denominadas elementos respondedores (ER)

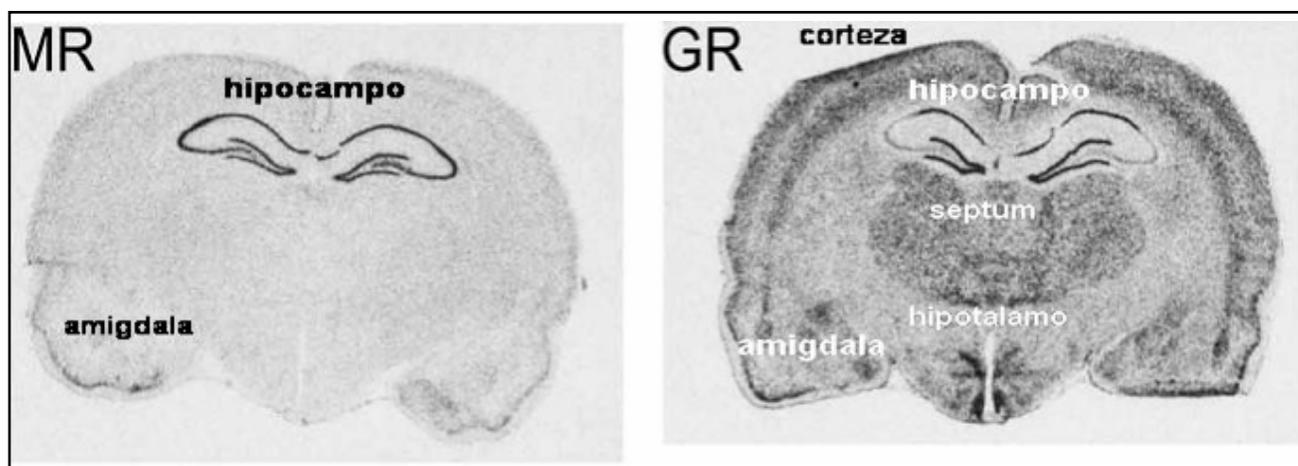


Figura 1: Distribución de los receptores para mineralocorticoides (MR) y glucocorticoides (GR) en el cerebro de rata. Se observa la fuerte expresión del MR en todas las regiones del hipocampo. También se visualiza MR en la amígdala. En cambio, el GR presenta una expresión más generalizada, ya que se lo encuentra en el septum, hipotálamo, hipocampo, amígdala y corteza cerebral. Las microfotografías representan el ARNm de ambos receptores obtenidos por el método de hibridación *in situ*. (Modificada de Yau y Seckl, 2012).

de los genes blancos. Curiosamente, los ER son similares para el MR y GR, mientras que las acciones biológicas que resultan de la unión del cortisol al GR y aldosterona y cortisol al MR son muy distintas. Esta divergencia se explica porque los ER sirven para anclar el receptor al gen blanco, mientras que otras partes del receptor, que es una proteína, no relacionadas con el anclaje serían las verdaderamente encargadas de regular la transcripción genética.

El MR presenta en el cerebro una localización más restringida que el GR (**Figura 1**). El MR se expresa mayoritariamente por neuronas del hipocampo, y en zonas cerebrales reguladoras de la presión arterial y de la ingesta de sal. El MR une fuertemente tanto a mineralocorticoides (aldosterona) como a los glucocorticoides naturales corticosterona y cortisol, por la que se lo considera un receptor promiscuo. En el caso del hipocampo, el MR se ocupa preferentemente por el cortisol, el que circula en una concentración mucho mayor a la de aldosterona. ¿A que se debe que el MR una paradójicamente al cortisol? En órganos donde debe actuar la aldosterona reabsorbiendo sodio, como el riñón, existe una enzima que destruye al cortisol, permitiendo entonces que la aldosterona ejerza su acción mineralocorticoide uniéndose al MR. En cambio, el hipocampo carece de esta enzima destructora, por lo que el cortisol circulante, que supera en 200 veces a la aldosterona, ocupa primero MR y cuando su concentración se eleva durante el estrés o en el pico del ritmo circadiano, también ocupa GR.

La localización del MR ha sido estudiada a nivel de la hipófisis, hipotálamo, e hipocampo. Aunque la hipófisis anterior expresa MR, su función aquí no está bien definida. En el hipotálamo, Chen y col.

(2014) ubicaron al MR en ciertas neuronas que pertenecen al sistema nervioso simpático, con terminales que inervan a la médula espinal. La función de la aldosterona unida al MR en estas neuronas del hipotálamo consiste en la regulación de la actividad cardíaca y presión arterial por activación del sistema nervioso simpático. Esto explicaría en parte la aceleración del ritmo cardíaco y el aumento de la presión arterial que ocurre durante el estrés. En cambio, en el hipocampo la función del MR –además de estar relacionado con procesos de memoria y aprendizaje– sería la mediación de los efectos del cortisol (o corticosterona en roedores) en el mantenimiento del tono basal de la actividad del eje HPA. Esto ocurre en los valles del ritmo circadiano o al principio del estrés, cuando los valores de cortisol (o corticosterona en los roedores) no se encuentran todavía muy elevados.

En contraste con el MR, el GR presenta una localización más generalizada (**Figura 1**), porque se encuentra tanto en células de la neuroglia como en neuronas. Como ya dijimos, tiene poca sensibilidad y une glucocorticoides naturales y sintéticos pero no mineralocorticoides. Los GR relacionados con la retroalimentación negativa se localizan en las células productoras de ACTH de la hipófisis, en las neuronas parvocelulares del PVN y en el hipocampo. En el hipocampo, se ha detectado GR en las espinas dendríticas, donde mediarían los efectos agudos de los glucocorticoides sobre estas espinas. Las espinas del hipocampo son los sitios de contacto entre neuronas y juegan un papel en la génesis de memoria y el aprendizaje (Jafari y col., 2012). Cuando el cortisol se eleva exageradamente, se atrofian las espinas y disminuye la memoria y el aprendizaje. En la hipófisis, la estimulación del GR inhibe la producción de ACTH, mientras

que a nivel del hipotálamo se inhibe la producción del CRH

■ ACCIONES COORDINADAS DE MR Y GR DURANTE EL RITMO CIRCADIANO Y EL ESTRÉS.

La activación del eje HPA durante el estrés produce elevaciones rápidas del cortisol o corticosterona, los cuales comienzan a unirse a los MR debido a su alta sensibilidad y ocupan progresivamente a los GR debido a su menor sensibilidad. (**Figura 2**) En los primeros minutos, se ha sugerido que los glucocorticoides actúan sobre MR de membrana, resultando esta acción en la excitación de las neuronas del hipocampo (de Kloet y Sarabdjitsingh, 2008). Por lo tanto, los MR de membrana comandarían la respuesta inicial al estrés. Seguidamente se incorporan los MR que actúan sobre el genoma presente en el núcleo celular, manteniendo la estabilidad e integridad del sistema. En el medio comienzan a jugar su papel los GR que son ocupados progresivamente, produciéndose finalmente el freno a la respuesta al estresor empleando mecanismos lentos a nivel genómico. En esta situación los MR se encuentran totalmente ocupados (**Figura 2**).

Pero todo tiene su precio. El hipocampo, por su enriquecimiento en MR y GR, está bajo la amenaza constante de algunos aminoácidos que se comportan como neurotóxicos. El aminoácido glutamato actúa fisiológicamente como un neurotransmisor estimulante del sistema nervioso pero, cuando se encuentra en exceso, produce toxicidad. El glutamato se libera por acción de los glucocorticoides, jugando ambos un papel importante en la neurotoxicidad observada durante el estrés prolongado, isquemia, vejez patológica, epilepsia y traumatismos. En estos casos, los niveles de expresión del GR en hipocampo se correlacionan

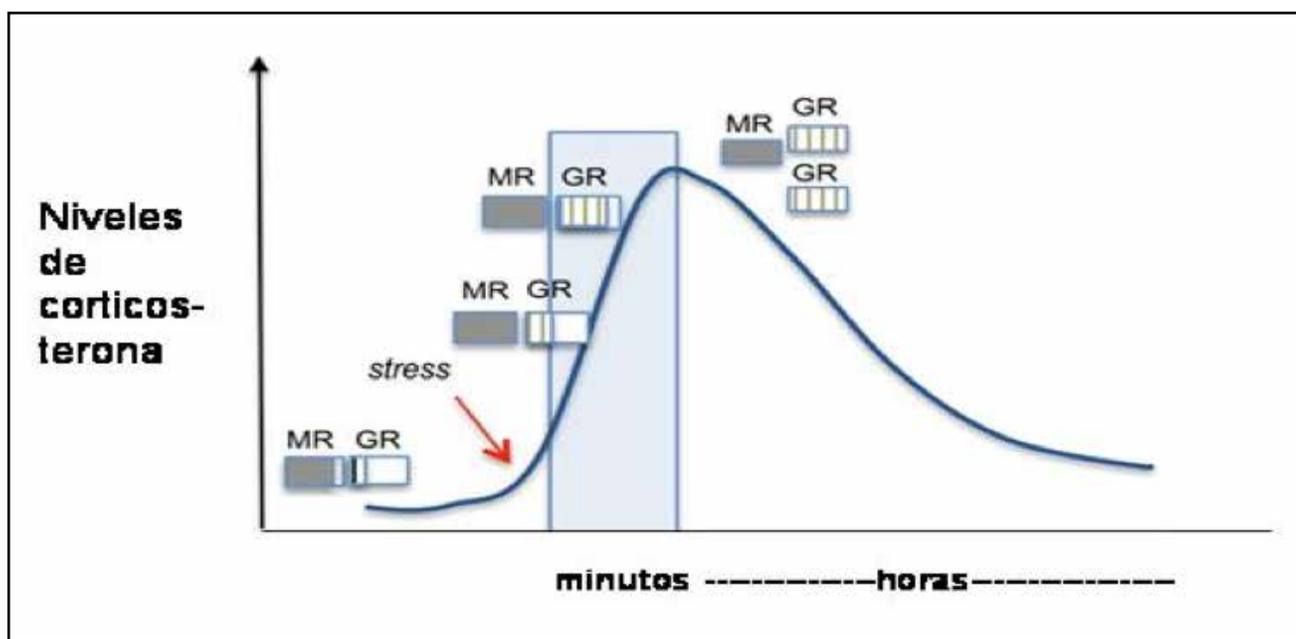


Figura 2: Ocupación temporal de MR y GR durante el estrés. La estimulación de la secreción de corticosterona luego de activarse por estrés el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) comienza por ocupar totalmente al MR y gradualmente al GR. La ocupación inicial del MR ocurre en minutos por lo que se supone la intervención de un MR de membrana de naturaleza excitatoria. Los niveles de corticosterona o cortisol, que se unen tanto a MR como GR en el hipocampo, llegan a un pico y luego comienzan a disminuir a las 2 horas debido a la retroalimentación negativa que ejercen los MR y GR empleando mecanismos genómicos. La retroalimentación también ocurre a nivel de hipotálamo e hipófisis a través de la ocupación de GR en estas estructuras (Modificada de Yau y Seckl, 2012).

con la sensibilidad a la retroalimentación negativa y con la respuesta del eje HPA al estrés (Seckl y Meaney, 2004). Esto es, cuanto mayor sea la concentración de GR, mayor el freno, disminuyendo la activación del eje HPA. Por el contrario, la falta de GR aumenta la sensibilidad al estrés y se estimula el eje HPA. Por ejemplo, en ratas donde se remueve el hipocampo por ablación quirúrgica, se activa exageradamente la respuesta al estrés debido a la falta del freno por ausencia de GR y MR en el hipocampo (Magariños y col., 1987). En un estudio empleando ratones heterocigotos que expresan solamente 50% del contenido normal de GR (GR+/-), se ha descrito la sobre-estimulación del eje HPA por falta de freno, mientras que en ratones con elevada expresión de GR, mejora la retroalimentación negativa del eje HPA (Ridder y col., 2005). El

hipocampo es altamente vulnerable ya que, bajo el impacto de niveles elevados y crónicos de cortisol circulante, se lesionan sus neuronas y atrofian sus dendritas y espinas disminuyendo la efectividad de la retroalimentación negativa. Por consiguiente, la retracción dendrítica con pérdida de las espinas dendríticas, debida en parte al exceso de liberación del glutamato, es la contraparte morfológica de la elevación crónica de los glucocorticoides circulantes, proceso que también aplana al ritmo circadiano. La vulnerabilidad del hipocampo por exceso de cortisol (y glutamato) se ha observado en el envejecimiento, depresión, diabetes mellitus, estrés crónico, síndrome de Cushing y en el desorden debido al estrés post-traumático. En todos estos casos, se ha observado el menor tamaño del hipocampo. Al principio, se consideraba que los gluco-

corticoides producidos en exceso provocaban la muerte de las neuronas del hipocampo. Hoy en día, se habla de "vulnerabilidad del hipocampo", porque existe reversión de las anomalías como son la atrofia de las dendritas. Esto es, los glucocorticoides aumentan la vulnerabilidad del hipocampo ante los cambios metabólicos o tóxicos imperantes en el tejido (Conrad, 2008).

■ EL MR COMO OTRO DE LOS POSIBLES "MALOS DE LA PELÍCULA".

Las acciones centrales de los mineralocorticoides incluyen ciertas variables fisiológicas pero también son causantes de patologías. Entre las últimas figuran la inducción del apetito exagerado por la sal, el daño vascular, la estimulación de sistemas conducentes al desarrollo o agrava-

miento de la hipertensión arterial, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación, mayor incidencia del accidente cerebrovascular y la aceleración del envejecimiento cerebral. En 1989, el grupo de De Kloet (Ratka y col., 1989) demostró, mediante el empleo de antagonistas del MR y antagonistas del GR en ratas, que ambos aumentaban la secreción de corticosterona y la respuesta al estrés. Postularon que el bloqueo de MR mejoraba la respuesta al estresor mientras el antagonismo del GR impedía la terminación de la respuesta al estrés. Estos estudios pioneros dieron lugar posteriormente al concepto sobre la acción coordinada de MR y GR, los que actuando en distintas etapas temporales del estrés, son responsables de la retroalimentación negativa.

Posteriormente, se encontraron nuevos roles para el MR. Bajo la influencia del estrés oxidativo con producción de radicales libres del oxígeno como ocurre en el caso de neuropatologías, el envejecimiento y la encefalopatía hipertensiva, el MR se sobre-estimula y se convierte en un "receptor de muerte" (Funder, 2007). También se ha descrito la sobre-estimulación del MR en ausencia de cortisol o aldosterona, por acción del estrés oxidativo imperante en los tejidos (Funder, 2007). En ratas espontáneamente hipertensas, un modelo muy empleado de hipertensión esencial, se expresa exageradamente el MR del hipocampo (Pietranera y col., 2012). Curiosamente, estas ratas se caracterizan por su exquisita sensibilidad al estrés, por lo que sugerimos un nuevo papel patogénico del MR en el sistema nervioso central, en parte relacionándolo con las alteraciones del eje HPA producidas por la hipertensión arterial.

■ QUE SIGNIFICADO TIENE LA NEUROGÉNESIS HIPOCAMPAL CON LOS CAMBIOS DEL EJE HPA.

Además de actuar sobre la remodelación de las dendritas, el estrés crónico también modifica el nacimiento de nuevas neuronas en una zona del hipocampo conocida como el "giro dentado". El giro dentado es una de las dos zonas del cerebro donde se ha detectado el nacimiento de nuevas neuronas (neurogénesis) en el adulto. Los progenitores de las nuevas neuronas del giro dentado pasan por diversos estadios como la proliferación, migración, diferenciación e integración, emitiendo dendritas y axones. Se conectan con las neuronas piramidales de la región CA3 por medio de sus axones llamados fibras musgosas (Figura 3). Este proceso sufre el impacto de varias hormonas, algunas en forma positiva, como los estrógenos, y otros en forma negativa, como el exceso de glucocorticoides y el estrés. El estrés crónico no solamente produce la atrofia de las dendritas de la región CA3 sino que también suprime la neurogénesis. Esto es posible porque las células progenitoras en algún momento de su migración y diferenciación expresan MR y GR (Wong y Herbert, 2005).

La neurogénesis es extremadamente sensible a los glucocorticoides circulantes. Por ejemplo, se eleva luego de la falta de glucocorticoides debido a la ablación quirúrgica de las suprarrenales, mientras que se inhibe cuando suben estos esteroides (Meyer y col., 2014). Nosotros comprobamos que la administración de corticosterona a ratones disminuye la neurogénesis, mientras que este proceso se revierte al administrar un antagonista del GR llamado CORT108297. Como las nuevas neuronas se integran al circuito del hipocampo, nosotros habíamos postulado su rol en los mecanismos de

retroalimentación negativa (De Nicola y col., 2006). Es decir, los cambios producidos en las células recientemente nacidas e incorporadas al giro dentado, por su conexión con la región CA3 y esta última con la CA1 serían necesarios para el freno central (retroalimentación negativa) de los glucocorticoides. Esta hipótesis fue avalada posteriormente por Schloesser y col. (2009) en ratones con supresión de la neurogénesis. Estos ratones mostraron un aumento de la respuesta del eje HPA luego de aplicar un estrés. Los datos nuestros y de otros autores sugieren que los mecanismos de retroalimentación negativa requieren la integridad del circuito hipocampal, que comienza por las nuevas neuronas originadas en el giro dentado (Figura 3)

■ ESTRÉS, FALLAS DE LA RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA Y SU RELACIÓN CON LA NEUROPAATOLOGÍA.

¿Como opera la retroalimentación negativa de los corticoides? Este mecanismo es muy importante por cuanto pone un freno al disparo fisiológico de cortisol o corticosterona durante el pico del ritmo circadiano, o bien cuando los niveles de esteroides circulantes se elevan como consecuencia del estrés. La inhibición ocurre a nivel hipofisario e hipotalámico luego del estrés o post-administración de dosis elevadas de glucocorticoides, al unirse el cortisol o corticosterona al GR. Ello inhibe la salida del ACTH a nivel hipofisario y de CRH y la AVP a nivel hipotalámico. Es a nivel del hipocampo donde el MR y GR operan en forma coordinada (De Kloet, y Sarabdjitsingh, 2008). Cuando los niveles de corticoides circulante son bajos ~1µg/100 ml, como ocurre en situaciones basales y por la tarde en el humano, la ocupación del MR es del 70% y la del GR 20%. Cuando los valores de corticoides aumentan

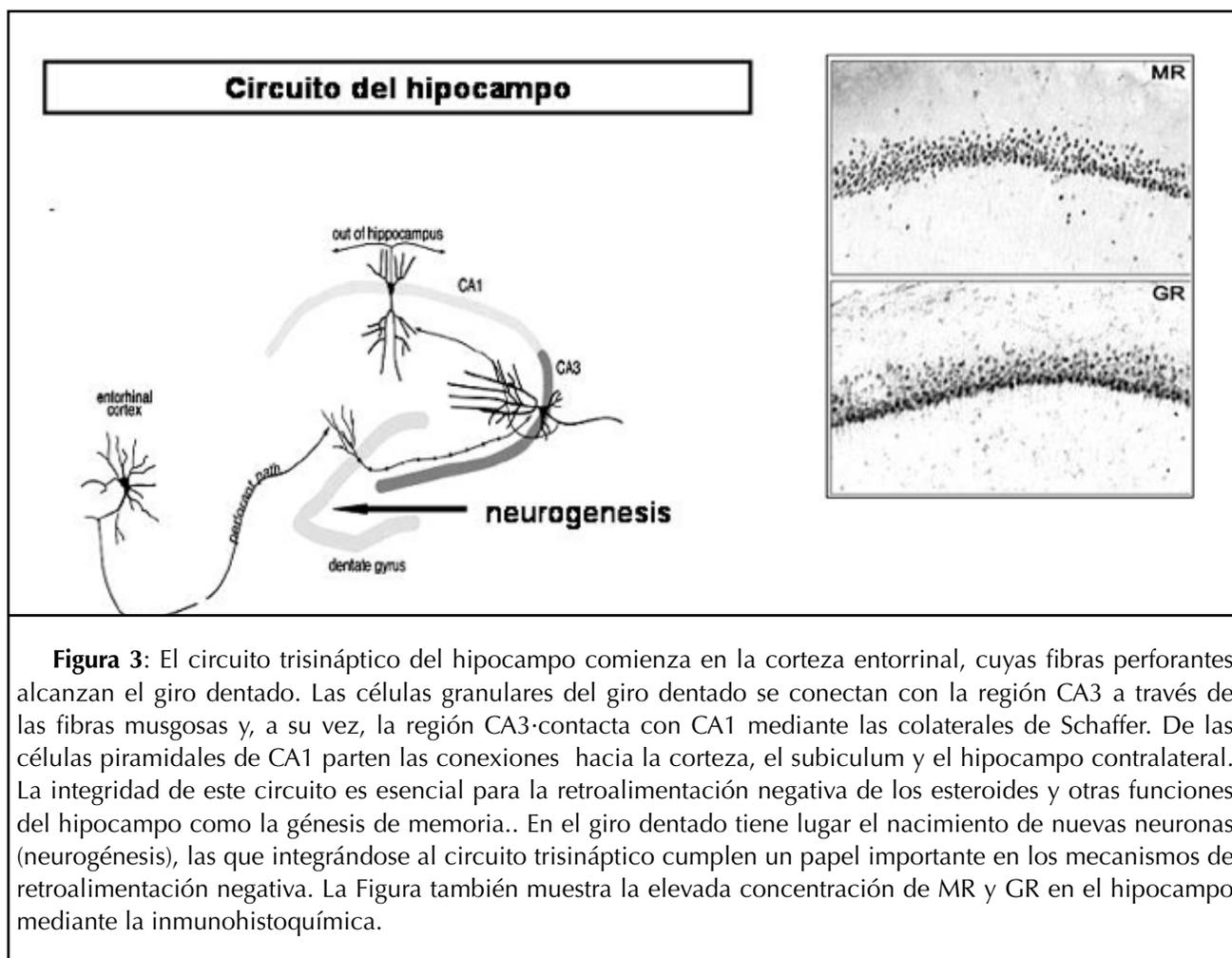


Figura 3: El circuito trisináptico del hipocampo comienza en la corteza entorrinal, cuyas fibras perforantes alcanzan el giro dentado. Las células granulares del giro dentado se conectan con la región CA3 a través de las fibras musgosas y, a su vez, la región CA3-contacta con CA1 mediante las colaterales de Schaffer. De las células piramidales de CA1 parten las conexiones hacia la corteza, el subiculum y el hipocampo contralateral. La integridad de este circuito es esencial para la retroalimentación negativa de los esteroides y otras funciones del hipocampo como la génesis de memoria.. En el giro dentado tiene lugar el nacimiento de nuevas neuronas (neurogénesis), las que integrándose al circuito trisináptico cumplen un papel importante en los mecanismos de retroalimentación negativa. La Figura también muestra la elevada concentración de MR y GR en el hipocampo mediante la inmunohistoquímica.

a niveles de $\sim 35\text{--}50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, como por ejemplo en el pico del ritmo circadiano o en el estrés, ambos MR y GR quedan totalmente ocupados. De esta manera, la retroalimentación a través de los MR del hipocampo opera cuando los niveles de glucocorticoides son bajos. En cambio, la finalización de la respuesta al estrés, que se correlaciona con niveles de esteroides elevados, corre por cuenta del freno debido a la ocupación de los GR.

Existen comprobadas evidencias que el hipocampo ejerce un tono inhibitorio sobre el hipotálamo, el cual se ve incrementado por la ocupación de MR y GR. La acción combinada de MR y GR del hipocampo, sumada a la ocupación de GR en el hipotálamo e hipófisis, actúa concertadamente para frenar la

liberación y síntesis de CRH / AVP hipotalámicos, la de la ACTH hipofisaria y finalmente la de corticoides suprarrenales. Se ha sugerido que el hipocampo ejerce una regulación "fina" del eje HPA porque es sensible mediante sus MR a los niveles iniciales de glucocorticoides, mientras que el hipotálamo e hipófisis poseen un mecanismo más grosero de retroalimentación negativa por expresar al GR, un receptor menos sensible a los cambios del cortisol circulante. Cuando los niveles circulantes de glucocorticoides suben a niveles patológicos como ocurre en el estrés crónico, se estimula en forma inapropiada el GR, lo cual lleva a su regulación en baja (Tornello y col., 1982). Este efecto es debido a la represión del gen que codifica para este receptor. (Herman y col., 1989). Es de destacar que la retroa-

limentación negativa desaparece en varias patologías que muestran en común altos niveles de cortisol circulante. Entre ellas figuran la enfermedad de Alzheimer, depresión endógena, vejez, diabetes mellitus y estrés crónico. En estas condiciones el mecanismo fisiopatogénico consistiría en la regulación en baja de los GR / MR del hipocampo y la supresión de la neurogénesis, con la subsiguiente desregulación y posterior estimulación del eje HPA (De Nicola y col., 2006).

■ MECANISMOS MOLECULARES QUE DAÑAN EL HIPOCAMPO DURANTE EL ESTRÉS CRÓNICO Y POR DIFERENTES NEUROPATOLOGÍAS

La premisa que las enfermedades representan a nivel clínico las enfermedades de moléculas, se aplica

perfectamente al detrimento de la función neural por exceso de glucocorticoides. Un resumen de los datos de la literatura brinda suficiente soporte para la comprensión de las patologías asociadas a la depresión, el síndrome de Cushing, el envejecimiento, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, las enfermedades neurodegenerativas, la epilepsia descontrolada, los traumatismos, etc. Estas condiciones originan la hiperfunción del eje HPA: Las bases moleculares de estas alteraciones implican múltiples factores, entre ellos (a) el exceso de liberación del aminoácido glutamato que lesiona el hipocampo (Krugers y col., 2010); (b) las alteraciones de las mitocondrias en las neuronas (Du y col., 2009); (c) la disminución de factores tróficos que alimentan el funcionamiento neuronal (Magariños y col., 2011); (d) el aumento del estrés oxidativo, con producción de radicales libres del oxígeno que dañan a las mitocondrias neuronales (Zhou y col., 2011).

Una hipótesis que podría unificar las acciones de estos factores negativos de la función neuronal sería la siguiente: El exceso crónico de glucocorticoides como se ve en el estrés y las enfermedades ya mencionadas aumenta la neurotoxicidad del glutamato al ser liberado en exceso. El exceso de glutamato aumenta el estrés oxidativo, dañando a las mitocondrias. Picard y col. (2014) han avanzado el concepto de "carga alostática mitocondrial" para definir los cambios estructurales y moleculares de esta partícula celular en respuesta a la excesiva exposición a los glucocorticoides.

■ EL ESTRÉS ES EVITABLE: EJEMPLOS DEL VALOR TERAPÉUTICO DE ANTAGONISTAS GR PARA IMPEDIR SUS CONSECUENCIAS INDESEABLES.

Uno de los antagonistas GR mejor estudiado y empleado fue el RU486, también conocido como Mifepristona. Teniendo en cuenta la hiperfunción del eje HPA en la depresión psicótica mayor, los enfermos tratados durante 7 días con Mifepristona mejoraron sus síntomas (Belanoff y col., 2002). Como era de esperar, la Mifepristona fue un éxito total en el tratamiento del síndrome de Cushing (Chu y col., 2001).

La Mifepristona también se ha considerado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, porque estos pacientes presentan además de los trastornos de memoria, signos de disfunción del eje HPA. En un modelo animal que simula la enfermedad de Alzheimer, por introducción de genes anormales del humano en un ratón, la Mifepristona redujo los depósitos del beta amiloide, que es un péptido que juega un papel importante en los trastornos de memoria que aquejan a estos enfermos. (Baglietto-Vargas y col., 2013).

Un problema de la Mifepristona es que no antagoniza selectivamente al GR sino también al receptor de progesterona. Debido a ello, se diseñaron antiglucocorticoides más selectivos. Nosotros ya explicamos que el antagonista GR CORT108297 revierte la reducción de la neurogénesis en ratones tratados con corticosterona (Meyer y col., 2014), mientras que otros autores demostraron lo mismo en ratas (Zalachoras y col., 2013). Este antagonista previene la respuesta exagerada al estrés al que fueron sometidas estas ratas. Un antiglucocorticoide muy específico sintetizado en la Argentina es la 21-hidroxi-6, 19-oxidoprogesterona, la que carece de actividad mi-

neralocorticoide (no retiene sodio) o glucocorticoide, y no puede unirse a los MR o receptores de progesterona (Vicent y col., 1997). Será importante validar su eficacia para impedir las alteraciones del hipocampo aquí descritas.

En su conjunto, los resultados muestran el potencial terapéutico de compuestos farmacológicos para impedir o atenuar el desarrollo de disfunciones del hipocampo y otras estructuras centrales dependientes de GR. Como conclusión podemos decir que el manejo del estrés, la carga alostática y varias neuropatologías ha sido posible por el aporte de las ciencias básicas a la medicina.

■ REFERENCIAS

- Baglietto-Vargas D., Medeiros R., Martinez-Coria H., LaFerla F.M., Green K.N. (2013) Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology. *Biol Psychiatry*. 74,357-336.
- Belanoff J.K., Rothschild A.J., Cassidy F., DeBattista C., Baulieu E.E., Schold C., Schatzberg A.F. (2002) An open label trial of C-1073 (mifepristone) for psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 52,386-392.
- Chen J., Gomez-Sanchez C.E., Penman A., May P.J., Gomez-Sanchez E. (2014) Expression of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in preautonomic neurons of the rat paraventricular nucleus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 306,R328-340.
- Chu J.W., Matthias D.F., Belanoff J., Schatzberg A., Hoffman A.R., Feldman D. (2001) Successful long-term treatment of refractory

- Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab.* 86, 3568-3573.
- Conrad C.D. (2008) Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Rev Neurosci.* 19,395-411.
- de Kloet E.R., Sarabdjitsingh R.A. (2008) Everything has rhythm: focus on glucocorticoid pulsatility. *Endocrinology.* 149,3241-3243.
- De Nicola A.F., Saravia F.E., Beauquis J., Pietranera L., Ferrini M.G. (2006) Estrogens and neuroendocrine hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Front Horm Res.* 35,157-168.
- Du J., Wang Y., Hunter R., Wei Y., Blumenthal R., Falke C., Khairova R., Zhou R., Yuan P., Machado-Vieira R., McEwen B.S., Manji H.K. (2009) Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106,3543-3548.
- Funder J.W. (2007) Mineralocorticoid receptor activation and oxidative stress. *Hypertension* 50,840-841.
- Herman J.P., Patel P.D., Akil H., Watson S.J. (1989) Localization and regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor messenger RNAs in the hippocampal formation of the rat. *Mol Endocrinol.* 11,1886-1894.
- Jafari M., Seese R.R., Babayan A.H., Gall C.M., Lauterborn J.C. (2012) Glucocorticoid receptors are localized to dendritic spines and influence local actin signaling. *Mol Neurobiol.* 46,304-315.
- Krugers H.J., Lucassen P.J., Karst H., Joëls M.C. (2010) Chronic stress effects on hippocampal structure and synaptic function: relevance for depression and normalization by anti-glucocorticoid treatment. *Front Synaptic Neurosci.* 12:2-24.
- Magariños A.M., Li C.J., Gal Toth J., Bath K.G., Jing D., Lee F.S., McEwen B.S. (2011) Effect of brain-derived neurotrophic factor haploinsufficiency on stress-induced remodelling of hippocampal neurons. *Hippocampus.* 21,253-264.
- Magariños A.M., Somoza G., De Nicola A.F. (1987) Glucocorticoid negative feedback and glucocorticoid receptors after hippocampectomy in rats. *Horm Metab Res.* 19,105-109.
- McEwen B.S. (2012) Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109,(Suppl 2)17180-17185.
- Meyer M., Gonzalez Deniselle M.C., Hunt H., Kloet ER., De Nicola A.F. (2014) The selective glucocorticoid receptor modulator CORT108297 restores faulty hippocampal parameters in Wobbler and corticosterone-treated mice. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 143,40-48.
- Picard M., Juster R.P., McEwen B.S. (2014) Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol.* 10,303-310.
- Pietranera L., Brocca M.E., Cymerlyng C., Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E., Roig P., Lima A., De Nicola A.F. (2012) Increased expression of the mineralocorticoid receptor in the brain of spontaneously hypertensive rats. *J Neuroendocrinol.* 24,1249-1258.
- Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, de Kloet ER (1989) On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology.* 50:117-123.
- Ridder S., Chourbaji S., Hellweg R., Urani A., Zacher C., Schmid W., Zink M., Hörtnagl H., Flor H., Henn F.A., Schütz G., Gass P. (2005) Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *J Neurosci.* 25,6243-6250.
- Schloesser R.J. Manji H.K., Martinowich K. (2009) Suppression of adult neurogenesis leads to an increased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response. *Neuroreport.* 20,553-557.
- Seckl J.R., Meaney M.J. (2004) Glucocorticoid programming. *Ann N Y Acad Sci.* 1032,63-84.
- Selye H. (1946). The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 6,117-230.
- Tornello S., Orti E., De Nicola A.F., Rainbow T.C., McEwen B.S. (1982) Regulation of glucocorticoid receptors in brain by corticosterone treatment of adrenalectomized rats. *Neuroendocrinology.* 35,411-417.
- Vicent G.P, Monteserín M.C., Veleiro A.S., Burton G., Lantos C.P., Galigniana M.D. (1997) 21-Hydroxy-6,19-oxidoprogesterone: a novel synthetic steroid with specific antiglucocorticoid properties in the rat. *Mol Pharmacol.* 52,749-753.

- Wong E.Y.H., Herbert J: (2005) Roles of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the regulation of progenitor proliferation in the adult hippocampus. *Eur J Neurosci* 22, 785-79.
- Yau J.L., Seckl J.R. (2012) Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Front Aging Neurosci*. 29,4-24.
- Zalachoras I., Houtman R., Atucha E., Devos R., Tijssen A.M., Hu P., Lockey P.M., Datson N.A., Belanoff J.K., Lucassen P.J., Joëls M., de Kloet E.R., Roozendaal B., Hunt H., Meijer O.C. (2013) Differential targeting of brain stress circuits with a selective glucocorticoid receptor modulator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110,7910-7915.
- Zhou Q.G., Zhu L.J, Chen C., Wu H.Y., Luo C.X., Chang L., Zhu D.Y. (2011) Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by downregulating glucocorticoid receptor. *J Neurosci*. 31,7579-7590.



**34 CENTROS DE INVESTIGACIÓN PROPIOS, ASOCIADOS,
VINCULADOS O EN RED**

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

- CARRERA DEL INVESTIGADOR CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
- CARRERA DEL PERSONAL DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
- PROGRAMA DE BECAS
 - Becas de entrenamiento para alumnos universitarios
 - Becas de estudio
 - Becas de perfeccionamiento
- SUBSIDIOS
 - Para la Realización de Reuniones Científicas y Tecnológicas y Asistencia a Reuniones
 - Para Publicaciones Científicas y Tecnológicas
 - Para Proyectos de Investigación de Interés Provincial

**INNOVACIÓN, TRANSFERENCIA TECNOLÓGICA Y CULTURA
EMPREDEDORA**

- PROGRAMA DE MODERNIZACIÓN TECNOLÓGICA
- PROGRAMA EMPRECIC
- CRÉDITO FISCAL
- PROGRAMA DE FORMACIÓN DE FORMADORES EN EMPRENDEDORISMO

**Ciencia
Tecnología
Innovación**

 *comisionedeinvestigaciones.
cientificas*

www.cic.gba.gov.ar

El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publicoprivado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.

Programa +VALOR.DOC

Sumar doctores al desarrollo del país

A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral

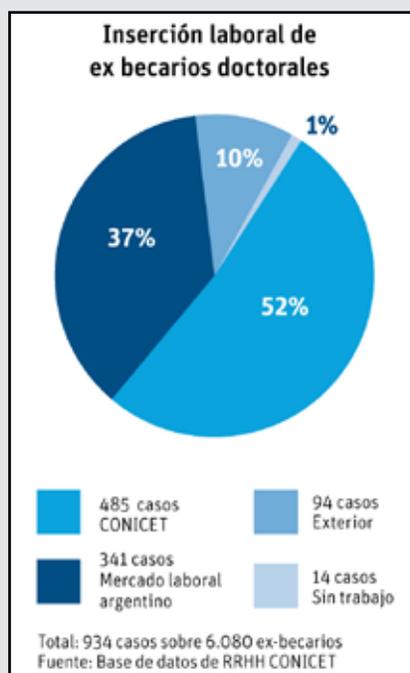
El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa www.masVALORDoc.conicet.gov.ar.



REGULACION DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS POR LA INMUNOFILINA FKBP51

Palabras clave: chaperona molecular; Inmunofilina; HSF; FKBP51; Glucocorticoides.
Key words: Molecular chaperones; Immunophilins; HSF; FKBP51; Glucocorticoids.

Podemos definir al estrés como la respuesta defensiva del organismo ante una situación amenazante o desbordante que podría poner en riesgo la salud física o mental del individuo. La respuesta al estrés es un mecanismo fisiológico normal de adaptación a la situación adversa que, si bien es cierto podría generar con el tiempo ciertos trastornos derivados de mantenerse la constancia de ese estado de alerta, de ninguna manera es una patología en sí misma. La llave maestra que activa las respuestas al estrés es una proteína llamada HSF (del inglés, Heat-Shock Factor) que se activa casi instantáneamente frente a una situación de estrés de cualquier tipo. Ello conduce a su transporte al núcleo de las células en donde regula la expresión de una familia de proteínas llamadas chaperonas moleculares. Las mismas tienen a su cargo la protección de otras proteínas cuyas funciones son esenciales para el normal funcionamiento de la célula previniendo así su alteración ante una situación adversa (p.ej.: calor, tóxicos, radiación, metales, oxidantes, etc.). La reacción general del organismo se caracteriza por modificaciones neuroendocrinas que involucran principalmente al eje conformado por el hipotálamo (una especie de centro cerebral que organiza las conductas y emociones), la glándula hipófisis que responde río abajo a los estímulos hipotalámicos y las glándulas suprarrenales, una especie de centro de reactividad a los estímulos generados en la hipófisis que producen las hormonas esteroides que son críticas para la modulación de la respuesta adaptativa al estrés, los glucocorticoides. En las células-blancas, los glucocorticoides ejercen sus efectos al ser reconocidos por su receptor específico, GR (del inglés, Glucocorticoid Receptor), cuya actividad es a su vez modulada por aquellas chaperonas moleculares que son inducidas por la proteína HSF. Entre estas chaperonas, hay una de ellas llamada FKBP51 (del inglés, FK506-Binding Protein 51) que le confiere a GR (y por ende a la respuesta al estrés) propiedades particulares, habiéndose observado que la existencia de determinadas variantes de expresión (o isoformas) de FKBP51 muestran una estrecha relación con cuadros psiquiátricos como el síndrome de estrés post-traumático, depresiones severas o el trastorno bipolar. En este artículo se analizará la raíz biológica de estos síndromes y sus eventuales consecuencias en la salud psicofísica del individuo.

Mario D. Galigniana

Laboratorio de Receptores Nucleares del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET). Laboratorio de Biología Molecular y Celular del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

[mgaligniana@conicet.gov.ar](mailto:maligniana@conicet.gov.ar)

Stress could be defined as the defensive response of an organism against threatening or aggressive situations that could affect the physical or mental condition of an individual. The stress response is a normal physiological adaptation mechanism, which could become dangerous in the long term generating health disorders as a consequence of the constant persistence of alert conditions, but such response is not itself a pathology. The key factor that initiates this defensive biological response is the activation of the Heat-Shock Factor (HSF), a protein that turns on very rapidly upon the onset of any stressing situation. Primarily located in the cytoplasm of the cell, HSF translocates to the nucleus and stimulates the expression of a set of proteins specialized in protecting the cell against stress, the so called molecular chaperones. They are able to protect other proteins from degradation or aggregation when various types of harmful stimuli threaten the cell (such as heat, toxics, radiation, metals, oxidants, etc.). The overall reaction of the organism is characterized by the neuroendocrine responses that involve the hypothalamus (a sort of brain center able to organize our behavior and emotions), the pituitary gland, which is under the command of the hypothalamus and the adrenal glands, a center that responds to those stimuli sent by the pituitary gland producing a class of steroid hormones that are critical for the adaptive biological response to stress, i.e.: the glucocorticoid hormones. In the target cells, glucocorticoids are recognized by a specific receptor, the glucocorticoid receptor (GR). In turn, the biological activity of GR is regulated by the same type of molecular chaperones induced by HSF. Among them, the FK506-Binding Protein 51 (FKBP51) affects GR function and, consequently, the stress response. There are expression variants of FKBP51 (named isoforms) that have been related to psychiatric disorders such as the post-traumatic stress disorder, severe depression syndrome or bipolar disorder. In this article, the biological reasons for this syndrome will be analyzed, as well as the consequences on the psychophysical condition of the individual.

“El miedo tiene una gran sombra, pero una estatura muy pequeña” (Ruth Gendler)

■ LAS PRIMERAS EVIDENCIAS FISIOLÓGICAS Y MOLECULARES

Se asigna el primer uso del término estrés al fisiólogo Walter Canon en 1911 [1]. En sus trabajos, Canon usaba esta palabra para referirse a la reacción fisiológica generada por la percepción de una situación adversa o amenazante. Accidentalmente descubrió la influencia de factores emocionales en la secreción de adrenalina y desarrolló en los siguientes 20 años el concepto de la *reacción de lucha o de huida* como respuesta básica del organismo a toda situación peligrosa, en la que desempeña un cometido esencial la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) por la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas simpáticas. En 1936, el endocrinólogo Hans Selye postuló su modelo de síndrome general de adaptación al estrés o GAS (*General Adaptation Syndrome*), popularizando así el concepto relacionado a la respuesta fisiológica inapropiada ante cualquier contingencia adversa generada por un agente dado, al que llamó “estresor”. Como ya se mencionó en el resumen, las situaciones de estrés que afectan a un individuo durante su vida pueden ser de naturaleza muy variada, pero Selye postuló que todas ellas generan una respuesta similar que involucra una reacción aguda de alarma preventiva [2], la secreción de cortisol además de la de catecolaminas, con lo cual provee un entorno de suficiente disponibilidad de energía para el organismo. Sin embargo, si este proceso se repitiera y esa energía no fuera utilizada en actividad física, podría tener efectos dañinos. En una segunda etapa, cuando el pro-

blema primario ya fue resuelto, todo parece volver a la normalidad, pero las defensas del organismo pueden quedar exhaustas y, de repetirse un estímulo, hay cierto grado de resistencia a responder como antes. Finalmente desemboca en el paso de la extenuación del organismo a la aparición de patologías de variada índole. La exposición constante a elevados niveles hormonales genera deterioro orgánico, especialmente de naturaleza cardiovascular, el individuo se inmunodeprime, le resulta más difícil sobrellevar otras patologías preexistentes o adquiridas, muestra trastornos psicosomáticos y, a nivel psicológico, los trastornos pueden ser tan extremos que las personas se tornan incapaces de actuar en absoluto.

Desde el punto de vista molecular, las primeras evidencias de los mecanismos elementales en una célula para responder al estrés fueron

descriptas en células de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) sometidas a cambios térmicos [3]. Debe aclararse que no es sólo la temperatura la que activa esta respuesta sino una gran variedad de situaciones. Hay estímulos de naturaleza química, como la exposición a compuestos tóxicos orgánicos o inorgánicos, metales, condiciones de extrema acidez o alcalinidad, etc. Pueden ser fenómenos físicos como el exceso de exposición al sol, calor, frío, ruidos, luz ultravioleta, contusiones mecánicas, etc. También pueden ser estímulos conductuales o la resultante de nuestra relación con el entorno social y comunitario, los que afectan a nuestra psiquis tal como es el caso de tensión nerviosa extrema y/o constante, acoso psicológico, experiencias traumáticas de vida (guerras, violaciones, robos, abusos, angustias), etc. En todos los casos, el organismo responderá tratando de minimizar los riesgos que

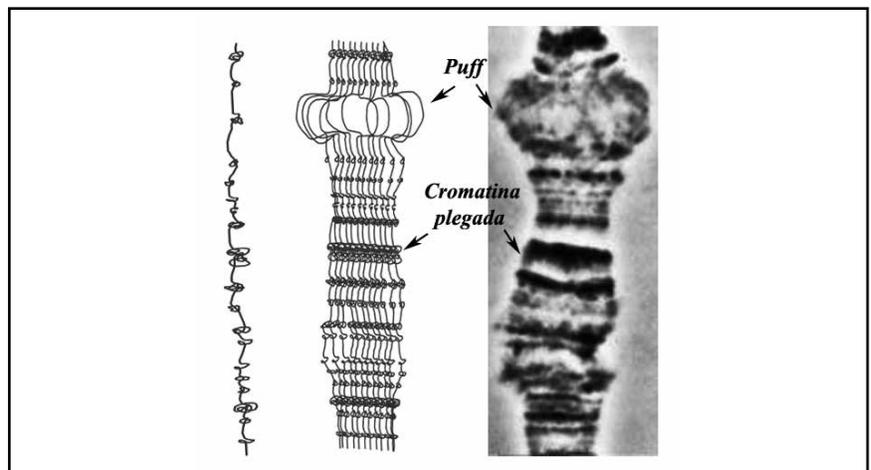


Figura.1. Apariencia de los “puffs” de los cromosomas al ser generados por choque térmico. La cromatina está formada por ADN (portador del código genético) y proteínas asociadas, muchas de ellas son chaperonas. Se pliega sobre sí y forma fibras (imagen de la izquierda), las que en el cromosoma se organizan en fascículos que dan lugar a las cromátidas o brazos (esquema central). Notar que como todas las fibras individuales se pliegan igual y se superponen, toman la apariencia de nodos o bandas transversales en la cromátida. La fotografía de la derecha representa una cromosoma real con la parte expandida señalada como “puff”, la que se sabe es transcripcionalmente activa (se transcribe el código del gen a ARN).

acompañan a esas situaciones no deseadas previniendo o atenuando los efectos nocivos de las mismas sobre las funciones celulares básicas de cualquier tejido del organismo, con lo que se protege a su vez al organismo como un todo.

Como ocurre con frecuencia, estos mecanismos biológicos defensivos fueron descubiertos con la ayuda del azar, aunque también gracias a la curiosidad del investigador quien siempre debe ayudar a su buena suerte. A fines de los años '50, el científico italiano Ferruccio Ritossa se encontraba estudiando la síntesis de ácidos nucleicos en células de glándula salival de *Drosophila* las que, a diferencia de las células de mamíferos que crecen a 37°C, lo hacen mejor a una temperatura óptima de 24°-26°C. Estas células de insecto son altamente especializadas y se caracterizan por sufrir ciclos repetidos de replicación de su ADN, sin que ello se acompañe de división celular, con lo que logran aumentar su volumen celular grandemente al contar con múltiples copias de genes que les permiten tener un alto nivel de expresión génica de una variedad dada de proteínas. Sus cromosomas son gigantes (politénicos) y resultan de varias rondas de replicación de las cromátidas (o "brazos" del cromosoma), las que permanecen siempre unidas. Un colega del Dr. Ritossa, por descuido, incrementó la temperatura de la estufa a 37°C al poner sus cultivos. Aún fastidiado, el Dr. Ritossa decidió no descartar sus células y notó que sus cromosomas politénicos presentaban ahora ensanchamientos frecuentes y pronunciados, conocidos en la jerga como "puffs" (ver Figura 1). Estos puffs son típicos de zonas de activa transcripción de genes (es decir, el pasaje de la información codificada en el ADN a moléculas de ARN, las que luego salen del núcleo y son traducidas a proteínas en los ribosomas

citoplasmáticos). Esta observación contradecía el dogma que decía que durante el estrés la síntesis de proteínas estaba arrestada. Hoy sabemos que hay un grupo de genes que no sólo se sigue expresando sino que lo hace de manera exacerbada, tal que genera grandes cantidades de ARN en los primeros 2-3 minutos que siguen al estímulo estresante. Son los genes que codifican para las proteínas que luego se llamaron proteínas de choque térmico (*Heat-Shock Proteins*, o *Hsp*) y que tienen como función actuar como chaperonas de otras proteínas protegiéndolas de la inactivación, agregación o degradación.

Pero, ¿qué es una chaperona? Desde una perspectiva social, el término chaperona se refiere a una persona, usualmente una matrona, quien tenía la responsabilidad de supervisar el comportamiento apropiado y decoroso de jóvenes, especialmente señoritas, cuando se encontraban en un entorno social en el que no estaban presentes sus padres. Esta práctica fue frecuente hasta la primera mitad del s.XX, especialmente en la sociedad aristocrática anglo-sajona. Por extrapolación, se

llamaron chaperonas moleculares a aquellas proteínas inducidas en situaciones de estrés y cuya función es preservar las propiedades de sus "proteínas-cliente". En situaciones normales, las chaperonas son responsables del plegamiento correcto de las proteínas celulares y de la estabilidad con que lo mantienen en situaciones adversas. Notar que todas las proteínas de choque térmico son chaperonas, pero no todas las chaperonas son necesariamente proteínas de choque térmico ya que no se inducen por calor.

Como ocurre usualmente, la importancia de la observación fortuita de Ferruccio Ritossa no fue enteramente valorada en su momento. Fue así que la primera y más clara demostración hasta hoy de que cambios en el entorno de un organismo afectan la expresión de genes, fuera sistemáticamente rechazada en sus primeros intentos de publicación (principios de 1960). Los editores de las más prestigiosas revistas científicas no dudaron en rechazar el trabajo aduciendo siempre el mismo argumento: si bien es una observación interesante, carece de significación biológica. Paradójicamente, el estu-

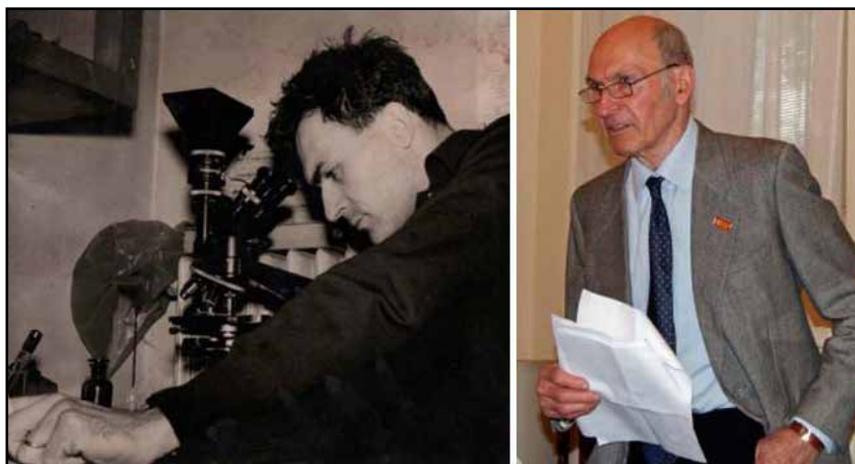


Figura 2. Dr. Ferruccio Ritossa, hombre de ciencia y escultor. La fotografía de la izquierda data de la época de su descubrimiento; la de la derecha corresponde a cuando la Cell Stress Society International le otorgó el *Medallion for Career Achievement* en 2010.

dio de las chaperonas moleculares se convirtió al presente en uno de los campos más prolíficos de la Biología Molecular y Celular al punto que no hay rama de estudio que no involucre a estas proteínas. El Dr. Ritossa (Figura 2), luego de su observación "carente de valor biológico", se retiró a fines de los '80 para dedicarse a su otra pasión, la escultura, mientras las mismas revistas que habían rechazado sus trabajos publicaban centenares de artículos al año relacionados a las proteínas de choque térmico y surgieron revistas que están exclusivamente dedicadas a investigaciones en este campo. En 2010, el Dr. Ritossa recibió el *Medallion for Career Achievement* de parte de la Cell Stress Society International, de la cual el autor de este artículo tiene el honor de ser miembro fundacional. Pocos años después, en enero de 2014, el científico y escultor Don Ferruccio, nos dejó, pero habiéndonos legado una de las observaciones más trascendentes de la Biología y siendo reconocido por todo el mundo científico.

■ BASES MOLECULARES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Desde el punto de vista molecular, el evento primario a cualquier situación de estrés es la activación de un factor de transcripción llamado HSF (por *Heat-Shock Factor*) [4]. Existen cuatro clases de HSF [5]. HSF-1 y HSF-2 se expresan en todos los vertebrados, HSF-3 es exclusivo de aves y HSF-4 de mamíferos. HSF-1 es el factor mejor caracterizado, el más abundante y el primero en ser identificado como mediador de la respuesta a estrés, por lo que se lo considera como el prototipo de la familia. Comparte dominios estructurales con los receptores de esteroides, incluyendo el dominio de unión al ligando, el que en los receptores de esteroides es ocupado por la hormona esteroide. Sin embargo,

al presente no se conoce si existe algún ligando endógeno capaz de activar a HSF. Los ratones HSF-1 K.O. (es decir, aquéllos a los que se le anuló por manipulación genética la expresión del gen que codifica para HSF-1) muestran problemas de insuficiencia placentaria, retardo de crecimiento, falla de respuesta de linfocitos T y muy baja tasa de fertilidad, pero no tienen problemas de supervivencia a menos que se los someta a condiciones de estrés, en cuyo caso el índice de letalidad es muy grande aún frente a estímulos menores [6,7].

En su estado inactivo, HSF-1 existe como una proteína soluble en el citoplasma de todas las células. HSF-1 forma complejos con otras proteínas de la familia de las chaperonas moleculares, en particular con la *Heat-Shock Protein* de 90-kDa, Hsp90. La cantidad de Hsp90 asociada a HSF-1 disminuye cuando este último se activa, por lo que se piensa que Hsp90 es un regulador negativo de HSF-1 manteniéndolo inactivo [8]. En línea con esta hipótesis, la inhibición farmacológica de la funcionalidad de Hsp90 ejerce un efecto similar.

A pesar de la variada naturaleza de estímulos, se piensa que todos ellos convergen en la acumulación de proteínas en estado intermediario o inestable, lo que es una señal para que se active HSF-1 y se generen más chaperonas capaces de contrarrestar ese efecto. Es así que la microinyección de proteínas desnaturalizadas en el citoplasma de las células (y no la de proteínas nativas) activa a HSF-1 [9]. La molécula de HSF-1 sufre una primera modificación cuando se activa, se fosforila y las formas fosforiladas del HSF-1 se homotrimerizan y se localizan en el núcleo, no ya asociadas a Hsp90, la que parece retener a HSF-1 en el citoplasma, sino asociados a otra *Heat-Shock Protein*,

Hsp70, la que está presente durante la actividad transcripcional de HSF-1 [4]. HSF-1 también regula y es regulado por procesos metabólicos tanto en células normales como en tumorales. La activación de las señales dependientes de insulina ejerce efectos inhibitorios sobre HSF-1, lo cual es concordante con dos efectos que parecen ser complementarios sobre el envejecimiento y la supervivencia del individuo, una dieta con restricción calórica (baja señal de insulina y por ende menor inhibición de HSF-1) y la falta de HSF-1 es un factor negativo al punto que la falla en su expresión lleva a la muerte por situaciones no traumáticas de estrés.

Como las hormonas glucocorticoides participan en la respuesta fisiológica al estrés (ver luego), se estudió la correlación que podría haber entre la activación del HSF-1 y el receptor de glucocorticoides (GR), a través del cual estas hormonas transmiten la señal al interior de las células, siendo también el mismo un factor de transcripción primariamente citoplasmático, asociado a chaperonas moleculares, que transloca al núcleo al activarse con la hormona esteroide (ver luego Figura 4). Se vio que ambos factores de transcripción, HSF-1 y GR, actúan de manera coordinada potenciando su acción. Es así que frente a situaciones de estrés en las que HSF-1 está activado, las respuestas generadas por GR superan largamente la respuesta máxima que se logra por estimulación hormonal en condiciones normales [10,11].

■ EL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-ADRENAL (HHA)

Desde el punto de vista fisiológico, cuando un individuo se ve agredido por situaciones adversas del entorno o bien orgánicas responde de manera autónoma e inmediata

involucrando un conjunto de respuestas que actúan de manera coordinada con el mismo fin: proteger al organismo de tal agresión. No obstante, si esa respuesta al estrés no se encuentra apropiadamente regulada puede causar daño ya que, una vez lograda la adaptación momentánea, los mediadores fisiológicos deberían cesar o atenuar sus funciones en tiempo y forma. Este mecanismo de control es llamado resiliencia y cuando esta respuesta falla y no es suficiente para protegernos hablamos de vulnerabilidad. La respuesta exagerada, no regulada y por ende

patológica, es conocida como respuesta alostática [12]. Los actores que permiten la resiliencia pertenecen al sistema neuroendócrino, al sistema inmune y al sistema nervioso autónomo, siendo sus mediadores las hormonas glucocorticoides producidas en la corteza adrenal, las citoquinas y la adrenalina [13].

En la Figura 3 se esquematiza la regulación de la respuesta al estrés mediada por el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (o eje HHA) [14]. En el núcleo paraventricular del hipotálamo adyacente al 3er ventrículo

cerebral (de ahí deriva su nombre) existe un grupo de neuronas que responden rápidamente ante estímulos estresantes vía HSF-1 y GR, produciendo un neuropéptido relativamente pequeño de 191 aminoácidos que actúa como preprohormona. Frente al estímulo, el mismo es procesado por enzimas proteolíticas que lo cortan en secuencias específicas y es liberado a la circulación como un péptido de 41 aminoácidos: el CRF (*Corticotropin-Releasing Factor*), o factor liberador de corticotrofina. El CRF es transportado hacia el lóbulo anterior de la hipófisis

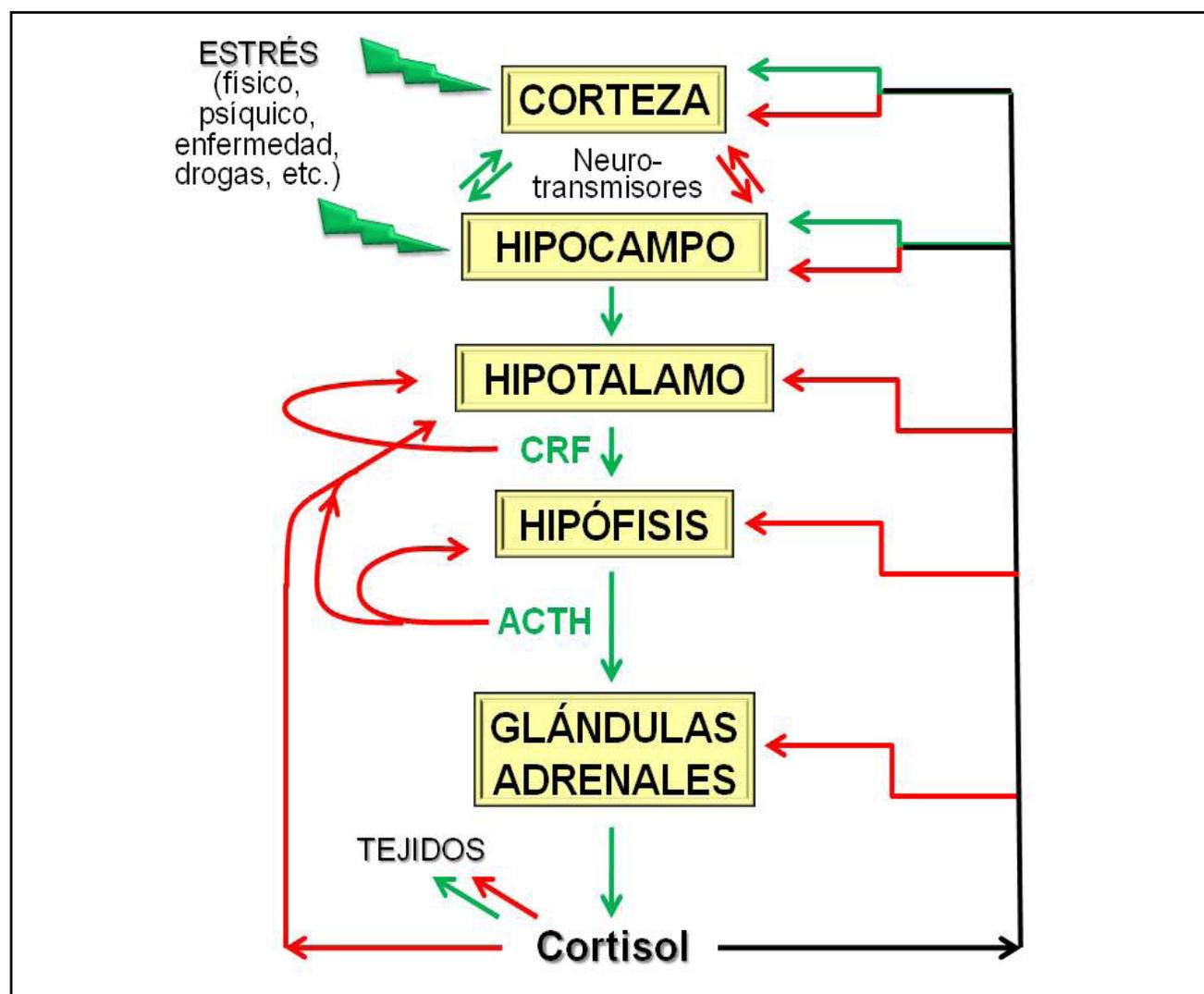


Figura 3. El Eje Hipotálamo-Hipófiso-Adrenal. Los estímulos estresantes convergen en la liberación de CRF hipotalámico, el que estimula la secreción de ACTH en la hipófisis y ésta, a su vez, la secreción de cortisol en las glándulas adrenales. Los circuitos estimulantes se grafican con líneas verdes, en tanto que los circuitos de retroalimentación negativa o inhibitorios se muestran con líneas rojas.

en donde existen, entre otras, células adenocorticotropas productoras de la hormona peptídica ACTH (*Adenocorticotropic Hormone*). CRF es reconocido por los receptores CRH-1 asociados a la membrana de las células corticotropas y promueve el procesamiento y secreción de ACTH, un oligopéptido de tan sólo 39 aminoácidos. Al igual que el CRF, la ACTH también es producida como preprohormona, la preopiomelanocortina (POMC), la que durante su procesamiento proteolítico también origina a opiáceos endógenos como las endorfinas y encefalinas, la lipotrofina o LPH (estimula la lipólisis y la esteroideogénesis) y la melanotrofina o MSH (asociada a la pigmentación de la piel). Una vez en circulación, la ACTH alcanza su órgano-blanco por excelencia: las glándulas suprarrenales, cuyas células tienen receptores específicos de membrana los que, vía la activación de la enzima adenilato ciclasa acoplada a ellos, produce como segundo mensajero al AMP cíclico. Como resultado final de la cascada de eventos intracelulares gatillados por la unión de ACTH a su receptor, se induce la secreción de hormonas esteroideas presintetizadas y almacenadas en vesículas lipídicas en el citoplasma de las células que se localizan en la fracción más externa de la glándula, la corteza, en particular el cortisol (principal glucocorticoide) y en menor medida, aldosterona (la que cuenta además otros circuitos para su secreción), así como la lipoproteína LDL que transporta colesterol y lo deposita en los tejidos. Como respuesta mediata a la ACTH, se activa e induce la síntesis de citocromos involucrados en la biosíntesis de esteroideas así como la de la enzima hidroximetilglutaril-CoA-sintetasa que es la limitante en la biosíntesis endógena de colesterol (fuente de los esteroideas), así como también se induce la proteína transportadora de colesterol a la mito-

condria, StAR (*Steroidogenic Acute Regulator*). La vida media plasmática de la ACTH es muy corta (~10 min), su secreción es pulsátil y sigue un ritmo circadiano, alcanzando su máximo a la mañana aproximadamente una hora antes del despertar para luego decaer paulatinamente hasta niveles mínimos durante las horas nocturnas de sueño. El desfase de este ciclo circadiano es el principal responsable del malestar físico y psíquico que tiene lugar al alterarse el sueño, en particular cuando se cambia de husos horarios en los viajes [15].

Hay dos tipos de receptores con capacidad de unir glucocorticoides, el ya mencionado GR, al que podemos considerar específico para cortisol, y el receptor de mineralocorticoides (MR), el que une aldosterona y puede unir según el contexto celular a los glucocorticoides [12]. Evolutivamente, MR apareció de manera más tardía que GR (del cuál se supone que deriva y por ende, guarda alta homología con él). De manera paralela también, en la evolución aparece el complejo enzimático responsable de la síntesis del ligando natural de MR, la aldosterona [16]. Dado el alto parentesco entre GR y MR, los glucocorticoides conservaron la capacidad de unirse con afinidad equivalente a ambos tipos de receptores. La especificidad de acción viene dada por la existencia de una enzima llamada 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa que metaboliza al cortisol a cortisona sacándolo de competencia por MR, el que queda entonces disponible para unir a su hormona esteroide específica, la aldosterona. En los tejidos de origen mesodérmico como el renal o la mayoría de las glándulas y en los núcleos paraventriculares y en áreas circumventriculares, esta actividad enzimática evita que los altos niveles de cortisol circulantes (que pueden ser entre

100 y 1000 veces mayores que los de aldosterona) activen permanentemente a MR, el que es regulado específicamente por aldosterona y tiene como efecto la regulación del equilibrio hidrosalino. Sin embargo, en el hipocampo coexisten ambos receptores, GR y MR, y dicha actividad enzimática es casi nula, por lo que en condiciones normales es el cortisol el que regula la actividad de MR, el que actuaría entonces como una primera línea de defensa basal del hipocampo en la prevención de disturbios homeostáticos. GR recién se ocuparía a niveles de cortisol más elevados, promoviendo la recuperación de funciones cuando la homeostasis ya fue alterada. La primera fase de la respuesta al estrés involucra respuestas rápidas del orden de los segundos que aumentan la secreción de catecolaminas por el sistema nervioso simpático, la secreción de CRF en el hipotálamo, hormona que gracias al sistema porta hipotálamo-hipofisario, llega a la hipófisis con la subsecuente secreción rápida (en muy pocos segundos) de ACTH por parte de las células corticotropas.

Los efectos biológicos del cortisol son pleiotrópicos y dependen del tipo de órgano o tejido en cuestión, pudiendo en algunos casos hasta ser opuestos. En general, el cortisol regula el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, incrementando la glucemia por degradación del glucógeno extrahepático y por generación de glucosa (gluconeogénesis) a partir de la degradación de lípidos. En el hígado, por el contrario favorece la deposición de glucógeno (glucogenogénesis). Producen neutrofilia aguda (aumento de glóbulos blancos polimorfonucleares a expensas de las reservas extravasculares), pero en el largo plazo generan leucopenia. Tiene efectos inmunosupresores, acción anti-inflamatoria inhibiendo la producción y liberación de citoquinas, y favorece

la apoptosis de linfocitos circulantes y la falta de maduración de aquéllos que se encuentran en los órganos linfoides. No obstante ello, en paralelo es también un factor trófico para otras células como por ejemplo, los fibroblastos uterinos.

Una característica importante de circuitos como el del eje HHA esquematizado en la Figura 3 es que se retroalimenta regulándose a sí mismo. Es así que CRF, ACTH y cortisol tienen efectos inhibitorios sobre su propia secreción (retroalimentación corta) o bien sobre el factor que estimula su secreción (retroalimentación larga). Este mecanismo de autorregulación es esencial para mantener la homeostasis de este sistema esencial, siendo los receptores de hormonas esteroides quienes cargan con la mayor responsabilidad de la misma.

■ AFECCIONES PSIQUIÁTRICAS

La primera evidencia escrita acerca de las reacciones humanas frente a la vivencia de situaciones estresantes o traumáticas la encontramos en La Ilíada de Homero (s. VIII a.C.: *“Menelao estaba poseído de terror y no conseguía que el sueño se posara en sus párpados temiendo que les ocurriese algún percance a los aqueos que por él habían llegado a Troya atravesando el vasto mar y promovido por tan audaz guerra.”*

La retroalimentación negativa del eje HHA parece jugar un rol crítico en el balance total de la respuesta al estrés ya que existen evidencias que la persistencia excesiva de los procesos de activación antes mencionados conduce a patologías. En la mayoría de los casos la vía de “resistencia parcial” a los glucocorticoides por constante represión de la respuesta a GR y MR se relacionan con desórdenes de ansiedad y de comportamiento [17,18]. Como

consecuencia de los mecanismos de retroalimentación mostrados en la Figura 3, se puede predecir que la administración exógena de un glucocorticoide sintético (p.ej., dexametasona) debería reducir la capacidad de la glándula adrenal de producir cortisol endógeno así como la del hipotálamo de producir ACTH. Éste no es el caso en pacientes que sufren depresión crónica, indicando que sus altos niveles de cortisol plasmático son el resultado de una falla en el mecanismo regulatorio. Observaciones similares tanto para los parámetros bioquímicos como para el caso del comportamiento se hicieron con ratones K.O. a los que se les inhibió la capacidad de sintetizar GR [19].

Los receptores esteroidales como GR y MR existen como heterocomplejos con chaperonas moleculares (Hsp90, Hsp70, Hsp40, p23, etc.), las que regulan su funcionalidad [20,21]. Muy especialmente, la presencia de Hsp90 es esencial para que estos receptores tengan muy alta afinidad por el esteroide. En los años '90 se descubrieron unas proteínas llamadas inmunofilinas que son integrantes de tal heterocomplejo [22]. El término inmunofilina hace referencia a que estas proteínas (las que también tienen propiedades de chaperonas) tienen la capacidad de unir drogas inmunosupresoras, por lo que en un primer momento se pensó erróneamente que podían mediar los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides gracias a su asociación con GR. Hoy sabemos que no es así, las drogas inmunosupresoras ejercen sus efectos por activación de otras proteínas no relacionadas con los receptores esteroidales y los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides no guardan relación con tales inmunofilinas del complejo [22]. En el mecanismo molecular de acción normal de los receptores (Figura 4),

la inmunofilina llamada FKBP51 (del inglés, *FK506-Binding Protein of 51-kDa*) está presente en los heterocomplejos del receptor vacío (sin hormona). Al unirse el esteroide, FKBP51 se disocia del complejo y se reemplaza por otra inmunofilina que presenta muy alta homología con ella, FKBP52 [20]. La presencia de FKBP52 recluta a su vez a una proteína motora llamada dineína, la cual es responsable de transportar su carga (en este caso, el heterocomplejo del receptor esteroide) hacia el núcleo con gasto de energía (ATP) y utilizando la red de microtubulos como “vías” [23,24]. FKBP51 carece de la capacidad de interaccionar con el complejo motor de dineína, así como le hace perder afinidad al receptor por su hormona y además, actúa como un inhibidor transcripcional del receptor cuando éste está en el núcleo [25,26]. Acorde con estas observaciones, se observó que la sobreexpresión endógena (genéticamente determinada) de FKBP51 genera hipercortisolemia en monos ardilla (*Saimiri boliviensis*) que viven en las zonas altas de la selva boliviana y peruana. La falta de respuesta apropiada a los glucocorticoides también puede ser reproducida en el laboratorio por sobreexpresión exógena al transfectar células con el gen que codifica para FKBP51, produciéndose la inhibición de la respuesta a GR [25] y MR [26] de manera concentración-dependiente.

Tomadas en su conjunto, estas observaciones explican la razón biológica por la que la inmunofilina FKBP51 debe disociarse del receptor cuando la célula necesita una respuesta hormonal dada. FKBP51 se muestra como impedimento a todo nivel. Recordemos además que GR ve potenciada su acción por la activación de HSF-1. Para cerrar el circuito, debemos hacer notar que uno de los blancos de la respuesta a GR es precisamente el gen que codifica

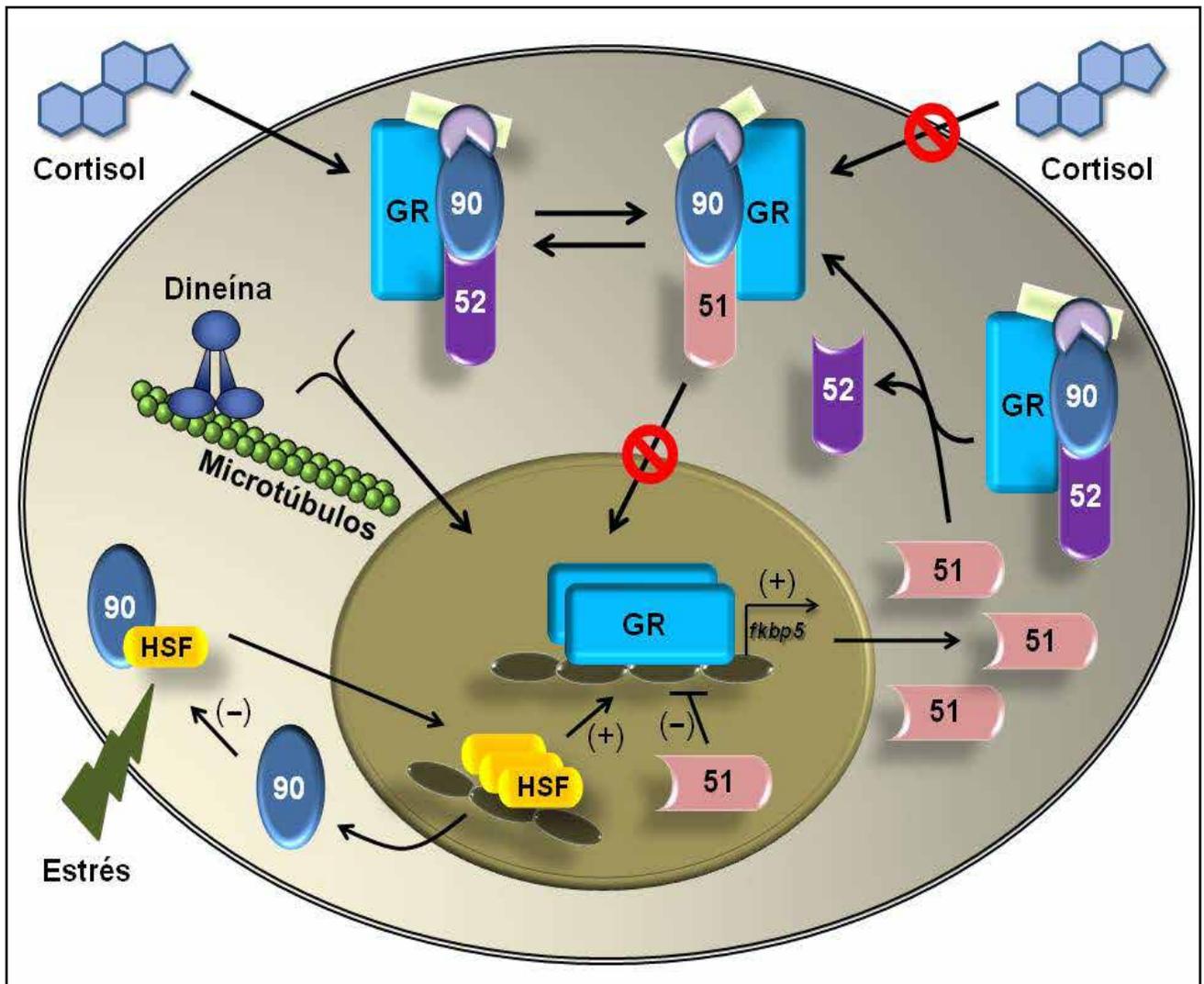


Figura 4. Mecanismo Celular de Activación de HSF-1 y GR. La forma citoplasmática de GR está asociada a varias chaperonas, entre ellas Hsp90 y FKBP51 y FKBP52. Al unirse el esteroide (cortisol), casi toda la población celular de GR vira su equilibrio hacia las formas unidas a FKBP52, la que al asociarse con la proteína motora dineína transloca a GR al núcleo. GR se disocia de las chaperonas y se une como dímero a secuencias específicas del ADN. Entre sus genes-blancos, se cuenta a *fkbp5*, el que codifica para FKBP51. Una vez inducida esta inmunofilina, reemplaza a FKBP52 dificultando la activación y transporte de GR. El HSF-1 también es citoplasmático y se asocia a Hsp90. Estímulos de estrés lo activan por fosforilación disociando a Hsp90, lo que favorece su localización nuclear. Allí se une a secuencias específicas de ADN como un homotrímero, favoreciéndose la inducción de Hsp90 que cierra el circuito. Los símbolos (+) y (-) indican activación o inhibición, respectivamente.

para FKBP51, por lo que esta inmunofilina ve incrementada su expresión en la célula luego del estímulo hormonal, autolimitando entonces la respuesta biológica del receptor activado por el esteroide [27].

■ VARIANTES POLIMÓRFICAS DE FKBP51 SE RELACIONAN CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Se denomina polimorfismo genético a las variaciones dentro de los individuos de una población de la secuencia del ADN que codifica para un gen. Puede ocurrir que la secuencia afectada genere cambios

importantes en la estructura de la proteína o en su mecanismo de regulación de la expresión, lo cual se traduce en diferentes fenotipos (por ejemplo, el color del cabello o de los ojos). Otras son silentes. La modificación puede consistir en la sustitución de una única base nitrogenada en la secuencia del gen o bien puede ser más complejo

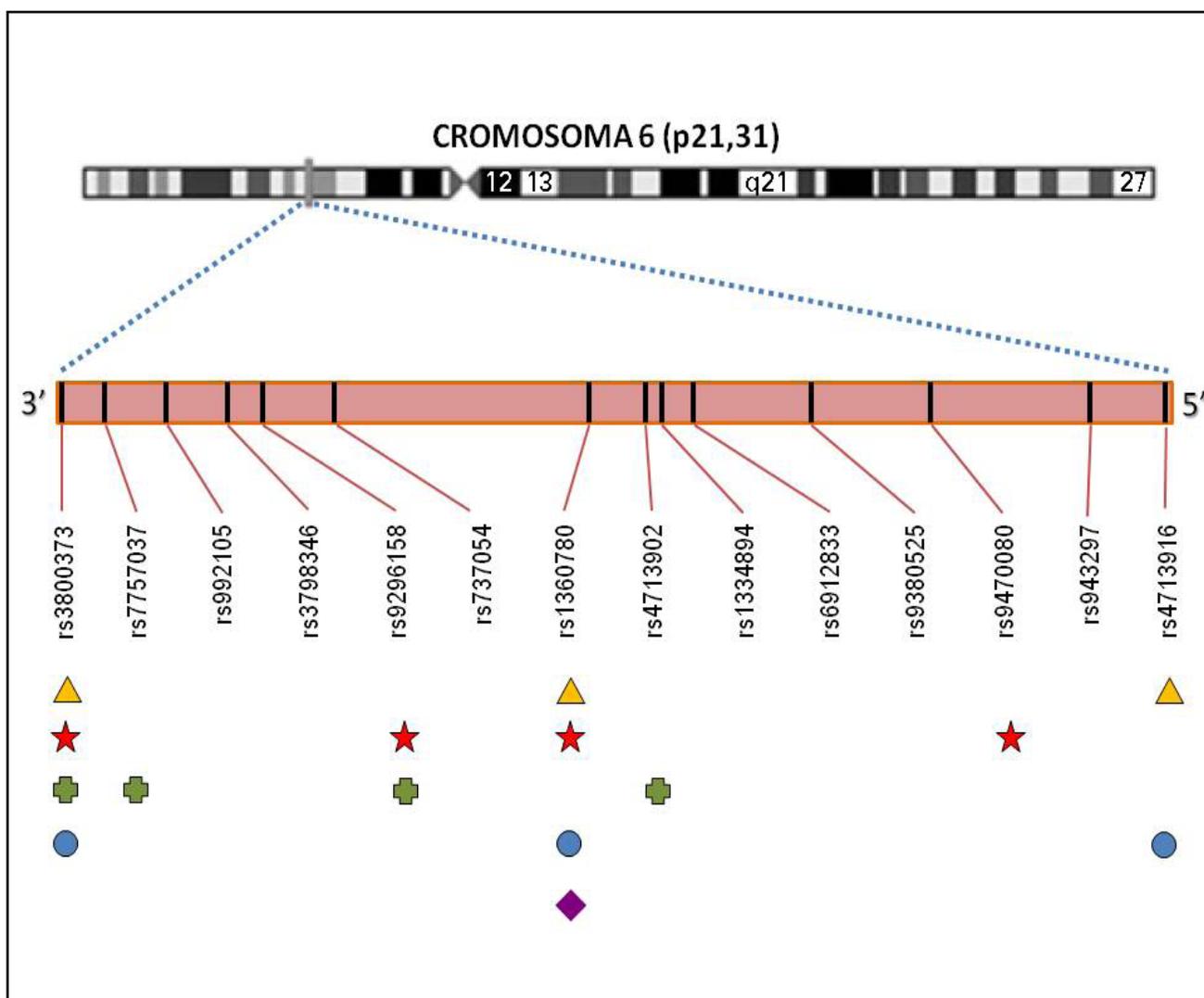


Figura 5. Esquema de las variaciones únicas de nucleótidos en el gen que codifica para FKBP51. El esquema superior representa al cromosoma 6. Notar la constricción (centrómero) que separa al brazo corto izquierdo del largo a la derecha. En el brazo corto, se localiza el gen llamado *fkbp5*, el cual codifica para la inmunofilina FKBP51. El mapa de este gen se muestra expandido debajo del cromosoma indicándose las posiciones en las que se han demostrado polimorfismos en un único nucleótido, las que guardan relación con los siguientes cuadros psiquiátricos: (Δ) asociados con la respuesta a antidepresivos; (\star) síndrome de estrés post-traumático precedido por episodios traumáticos previos, (\oplus) asociados con el trastorno bipolar; (\bullet) respuestas exageradas en los ensayos bioquímicos del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal para la evaluación del estrés social (o Ensayo de Trier) (\blacklozenge) asociados a cuadros de depresión mayor.

(por ejemplo, la repetición variable en diferentes individuos de una secuencia de ADN). Se encontró que el gen que codifica para FKBP51 presenta polimorfismos individuales (de una sola base) los que fueron directamente relacionados con ciertas patologías relacionadas a trastornos post-traumáticos [28]. Una pregunta que todos nos hacemos es por qué

individuos que han sufrido un episodio traumático pueden seguir con una vida normal ante la repetición de esos problemas y otros no. Una posible explicación parcial es la existencia de estos polimorfismos de FKBP51 que regulan la respuesta a GR y MR de manera diferente y semejan situaciones en las que el organismo queda desprotegido fren-

te a situaciones reiteradas de estrés.

La pre-exposición a un evento traumático es un requisito para que un desorden mental dado sea clasificado como síndrome de estrés post-traumático. Los trastornos psiquiátricos se observan en individuos que fueron expuestos a situaciones de estrés extremas como es el caso

de veteranos de guerra, residentes en áreas de violencia política, social y militar, abusados sexualmente, sobrevivientes de catástrofes traumáticas, etc. Es el eje HHA el que se encuentra desregulado ante un nuevo evento traumático, el que incluso puede ser de mucha menor magnitud o importancia que el original, pero que es suficiente para desencadenar algún tipo de trastorno psiquiátrico como este síndrome. En el mismo se ve grandemente afectada la respuesta mediada por GR [29,30], siendo tal susceptibilidad dependiente de las isoformas del gen que codifican para FKBP51 y que predisponen para la aparición de esta patología. La Figura 5 muestra de manera esquemática las variaciones más frecuentes asociadas a diferentes patologías neurológicas. El grado de sobreexpresión del ARN mensajero para FKBP51 en células sanguíneas mononucleares a las pocas horas de haber expuesto al individuo a una situación traumática se correlacionó muy bien con el desarrollo del síndrome de estrés post-traumático cuatro meses más tarde [31]. Notar que en la Figura 5 se notan dos genotipos (rs3800373 and rs1360780) que se encuentran alterados en casi todas las patologías psiquiátricas, al punto que se los considera como factores de predicción bastante certeros en cuanto a predecir la ocurrencia de alguno de estos fenómenos. Estos pacientes muestran resistencia a los ensayos en los que se inyecta el glucocorticoide sintético dexametasona y se evalúa la respuesta del eje HHA, implicando resistencia del mecanismo regulatorio mediado por GR.

Un caso similar de sensibilidad diferencial se observa en casos de depresión, en los que hay extrema sensibilidad en las respuestas de GR al rol regulatorio de FKBP51, mientras que existe resistencia a la acción de GR en los individuos saludables

[32,33]. En pacientes homocigotas para la expresión de los alelos (formas alternativas de un mismo gen que se diferencian en su secuencia) altamente inducibles de FKBP51, muestran una respuesta a ACTH por CRF y dexametasona muy atenuada y en individuos enfermos de SIDA que presentan cuadros depresivos, la expresión de FKBP51 está muy incrementada, pero no por la infección con el virus HIV (grupo control) per se, sino por el cuadro depresivo, particularmente cuando se analizó el lóbulo frontal del cerebro en estudios realizados post-mortem [34].

Varios estudios se han focalizado también en la relación entre el grado de expresión de FKBP51 y la terapia con antidepresivos. Individuos homocigotas para los alelos de alta expresión de FKBP51 respondieron a antidepresivos de manera más rápida y eficiente que los otros genotipos, un efecto que se muestra independiente del tipo de droga empleada [28].

■ CONSIDERACIONES FINALES

La sobreexpresión de la inmunofilina FKBP51 que resulta de estímulos de cortisol en situaciones de estrés puede llevar a que se inhiba la respuesta de retroalimentación que regula la respuesta y de esta manera elevar de manera más permanente los niveles de cortisol. Ello puede llevar a que los individuos sufran enfermedades psiquiátricas, estados depresivos, cuadros de estrés post-traumático y trastornos bipolares. Dado que FKBP51 regula la respuesta vía GR, modificaciones genéticas o epigenéticas que alteren la respuesta del eje HHA se relacionan con estos cuadros patológicos. El desarrollo de drogas que usen a FKBP51 como blanco y que sean capaces de modular su actividad biológica de manera selectiva está en el buen camino. En un trabajo muy re-

ciente [35] se describe un compuesto llamado SAFit capaz de reconocer específicamente a FKBP51. Debe ensayarse aún su capacidad para modular las respuestas psiquiátricas relacionadas a episodios traumáticos por afectación de la función de GR, pero es el primer caso que permitiría analizar los efectos de otros compuestos (p.ej. antidepresivos) en asociación con agentes terapéuticos que tengan como blanco exclusivo a esta inmunofilina.

■ REFERENCIAS

1. Gonzalez de Rivera JL (1994) Estrés, homeostasis y enfermedad; A.Seva, editor. A. Seva Ed.; Zaragoza, vol. XLV p.1-17.
2. Selye H, Fortier C (1949) Adaptive reactions to stress. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 29: 3-18.
3. Ritossa F (1962) A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila. Experientia 18: 571-573.
4. Anckar J, Sistonen L (2011) Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease. Annu Rev Biochem 80: 1089-1115.
5. Voellmy R (2004) On mechanisms that control heat shock transcription factor activity in metazoan cells. Cell Stress Chaperones 9: 122-133.
6. Christians ES, Zhou Q, Renard J, Benjamin IJ (2003) Heat shock proteins in mammalian development. Semin Cell Dev Biol 14: 283-290.
7. Christians ES, Benjamin IJ (2006) Heat shock response: lessons from mouse knockouts. Handb Exp Pharmacol: 139-152.

8. Zou J, Guo Y, Guettouche T, Smith DF, Voellmy R (1998) Repression of heat shock transcription factor HSF1 activation by HSP90 (HSP90 complex) that forms a stress-sensitive complex with HSF1. *Cell* 94: 471-480.
9. Morimoto RI (1998) Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators. *Genes Dev* 12: 3788-3796.
10. Li DP, Li Calzi S, Sanchez ER (1999) Inhibition of heat shock factor activity prevents heat shock potentiation of glucocorticoid receptor-mediated gene expression. *Cell Stress Chaperones* 4: 223-234.
11. Li DP, Periyasamy S, Jones TJ, Sanchez ER (2000) Heat and chemical shock potentiation of glucocorticoid receptor transactivation requires heat shock factor (HSF) activity. Modulation of HSF by vanadate and wortmannin. *J Biol Chem* 275: 26058-26065.
12. de Kloet ER (2014) From receptor balance to rational glucocorticoid therapy. *Endocrinology* 155: 2754-2769.
13. Franklin TB, Saab BJ, Mansuy IM (2012) Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron* 75: 747-761.
14. Engelmann M, Landgraf R, Wotjak CT (2004) The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited. *Front Neuroendocrinol* 25: 132-149.
15. Wingenfeld K, Wolf OT (2011) HPA axis alterations in mental disorders: impact on memory and its relevance for therapeutic interventions. *CNS Neurosci Ther* 17: 714-722.
16. Baker ME, Funder JW, Kattoula SR (2013) Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137: 57-70.
17. Pariante CM, Miller AH (2001) Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49: 391-404.
18. Binder EB (2009) The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology* 34 Suppl 1: S186-195.
19. Barden N, Stec IS, Montkowski A, Holsboer F, Reul JM (1997) Endocrine profile and neuroendocrine challenge tests in transgenic mice expressing antisense RNA against the glucocorticoid receptor. *Neuroendocrinology* 66: 212-220.
20. Galigniana MD, Echeverria PC, Erlejman AG, Piwien-Pilipuk G (2010) Role of molecular chaperones and TPR-domain proteins in the cytoplasmic transport of steroid receptors and their passage through the nuclear pore. *Nucleus* 1: 299-308.
21. Pratt WB, Galigniana MD, Harrell JM, DeFranco DB (2004) Role of hsp90 and the hsp90-binding immunophilins in signalling protein movement. *Cell Signal* 16: 857-872.
22. Erlejman AG, Lagadari M, Galigniana MD (2013) Hsp90-binding immunophilins as a potential new platform for drug treatment. *Future Med Chem* 5: 591-607.
23. Galigniana MD, Radanyi C, Renoir JM, Housley PR, Pratt WB (2001) Evidence that the peptidylprolyl isomerase domain of the hsp90-binding immunophilin FKBP52 is involved in both dynein interaction and glucocorticoid receptor movement to the nucleus. *J Biol Chem* 276: 14884-14889.
24. Galigniana MD, Erlejman AG, Monte M, Gomez-Sanchez C, Piwien-Pilipuk G (2010) The hsp90-FKBP52 complex links the mineralocorticoid receptor to motor proteins and persists bound to the receptor in early nuclear events. *Mol Cell Biol* 30: 1285-1298.
25. Wochnik GM, Ruegg J, Abel GA, Schmidt U, Holsboer F, et al. (2005) FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *J Biol Chem* 280: 4609-4616.
26. Gallo LI, Ghini AA, Piwien-Pilipuk G, Galigniana MD (2007) Differential recruitment of tetratricopeptide repeat domain immunophilins to the mineralocorticoid receptor influences both heat-shock protein 90-dependent retrotransport and hormone-dependent transcriptional activity. *Biochemistry* 46: 14044-14057.
27. Galigniana MD (2012) Steroid receptor coupling becomes nuclear. *Chem Biol* 19: 662-663.
28. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, et al.

- (2004) Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 36: 1319-1325.
29. Schmidt U, Holsboer F, Rein T (2011) Epigenetic aspects of posttraumatic stress disorder. *Dis Markers* 30: 77-87.
30. Yehuda R, Schmeidler J, Labinsky E, Bell A, Morris A, et al. (2009) Ten-year follow-up study of PTSD diagnosis, symptom severity and psychosocial indices in aging holocaust survivors. *Acta Psychiatr Scand* 119: 25-34.
31. Segman RH, Shefi N, Goltser-Dubner T, Friedman N, Kaminski N, et al. (2005) Peripheral blood mononuclear cell gene expression profiles identify emergent post-traumatic stress disorder among trauma survivors. *Mol Psychiatry* 10: 500-513.
32. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, et al. (2008) Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 299: 1291-1305.
33. Ising M, Depping AM, Siebertz A, Lucae S, Unschuld PG, et al. (2008) Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *Eur J Neurosci* 28: 389-398.
34. Tatro ET, Everall IP, Masliah E, Hult BJ, Lucero G, et al. (2009) Differential expression of immunophilins FKBP51 and FKBP52 in the frontal cortex of HIV-infected patients with major depressive disorder. *J Neuroimmune Pharmacol* 4: 218-226.
35. Gaali S, Kirschner A, Cuboni S, Hartmann J, Kozany C, et al. (2015) Selective inhibitors of the FK506-binding protein 51 by induced fit. *Nat Chem Biol* 11: 33-37.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Revista CIENCIA E INVESTIGACION

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías, obituarios y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión en versión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo podrá presentarse vía correo electrónico, como documento adjunto, escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, en hoja tamaño A4, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y su correspondiente traducción en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia sobre el trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas en forma correlativa independiente de las figuras (Ej. Tabla 1). En el caso de las ilustraciones que no sean originales, éstas deberán citarse en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura... o Tabla..., en negrita y tamaño de letra 14). Es importante que las figuras y cualquier tipo de ilustración sean de buena calidad. La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, año de publicación entre paréntesis, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen y página. Ej. Benin L.W., Hurste J.A., Eigenel P. (2008) The non Lineal Hypercycle. Nature 277, 108 – 115.

Se deberá acompañar con una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación (conteniendo correo electrónico y teléfono) y remitirse a cualquiera de los siguientes miembros del Colegiado Directivo de la AAPC: abaladi@dna.uba.ar - nidiabasso@yahoo.com - miguelblesa@yahoo.es – xammar@argentina.com - sarce@cnea.gov.ar y con copia a secretaria@aargentinapciencias.org

Quienes recepcionen el trabajo acusarán recibo del mismo y lo elevarán al Comité Editorial. Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobados para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) deberá ser nuevamente enviada por los autores.

