

# UN CAMINO SINUOSO HACIA LA BIOMEDICINA

**Palabras clave:** biomedicina, hipófisis, neuroendocrinología molecular, tumores, RSUME.  
**Key words:** biomedicine, pituitary gland, molecular neuroendocrinology, tumors, RSUME.

## ■ Eduardo Arzt

Instituto de Investigación en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA, CONICET – Partner Institute of the Max Planck Society)

earzt@ibioba-mpsp-conicet.gov.ar

### ■1. SIEMPRE ES DIFÍCIL ESCRIBIR O HABLAR SOBRE UNO MISMO.

Uno se sienta frente a la computadora y se pregunta si comenzar por mi paso por el colegio, o por mi trabajo, si escribir en una escala temporal o en otro registro. Entonces releo las notas que se publicaron antes en esta revista (todas muy buenas) y me siento nuevamente enfrente de la computadora, sin saber todavía por dónde empezar.

Así que arranquemos por el principio.

Nací en 1953, en el seno de una familia inmigrante. Mis familias paternas y maternas llegaron a la Argentina escapando del genocidio nazi, y por suerte nunca tuve un mandato vocacional, así que se podría decir que desde un principio pude elegir lo que más me gustaba: el camino hacia la ciencia.

En el Colegio Nacional Buenos Aires teníamos excelentes docentes, y como tenía facilidad para las matemáticas, la física y la química, me anoté en Bioquímica y en Ingeniería Química en la UBA. A la segunda la dejé, y seguí cursando en Farmacia y Bioquímica. Cuando recibí el título de farmacéutico me tuve que ir del

país.

Acá llega una de las primeras paradojas profesionales que tuve: quería ser bioquímico pero sin embargo, las circunstancias sociopolíticas de la Argentina en 1978 llevaron a que me fuera primero a Venezuela y después a México.

Fue allí que finalmente pude orientar mi vocación, y realicé una maestría en Biología Experimental en la Universidad Autónoma Metropolitana. Durante la carrera había descubierto mi pasión por la biología a partir de materias como histo-

logía y biología celular. Recuerdo que mientras estudiaba había leído un especial de *Scientific American* que me inspiró muchísimo “La porfiria y el Rey Jorge”, donde los autores explicaban retrospectivamente esta enfermedad, cómo había afectado al monarca e incluso a sus familiares.

Sentí que mi camino estaba allí: en la genética, en la asociación de los genes con los procesos que ocurren en un estado patológico. Con el tiempo, la neuroendocrinología molecular se convirtió en mi campo profesional. Específicamente,



Discurso durante la entrega del Premio Bunge y Born (2008).

me gusta determinar qué funciones cumplen los nuevos genes que se descubren y entender cómo están alterados en determinadas patologías.

Pero volvamos a la época en México. Además de la maestría, daba clases en la Universidad y empezaba a interiorizarme en temas de genómica. Era un mundo que me fascinaba, y recuerdo las largas noches leyendo *papers* y todas las revistas científicas que llegaban a mis manos para saber qué se estaba estudiando en otras partes.

## ■ 2. VUELTA A LA ARGENTINA (PARTE 1)

Adelantemos un poco la historia. Volví al país en 1983, con el regreso de la democracia. Había venido de visita y conocí a Tulia, mi mujer. Ya estaba decidido a quedarme.

¿Por qué relato esto tan rápido? Para llegar al 'Por qué'. Lo que conté hasta ahora es el 'Cómo': como llegué a irme, a volver, a encontrar mi camino. Con el retorno a la Argentina empezó la etapa del 'Por qué': por qué volver, por qué neurobiología, por qué la ciencia.

La UBA siempre fue mi casa académica y comencé a dar clases allí en 1985 como Jefe de Trabajos Prácticos. Hoy sigo dando clases, ya como profesor Titular Plenario (el tiempo pasa, las vocaciones quedan).

Ese mismo año ingresé como becario al CONICET e hice mi doctorado en el Instituto Lanari bajo la dirección de Víctor Nahmod -mi mentor- y Samuel Finkielman. Durante cuatro años trabajé en el tema que fue el centro de mi trayectoria científica por ese entonces: la relación entre el sistema inmune y el sistema nervioso.

En 1990 obtuve una Beca de Investigación de la Fundación Max Planck para un proyecto de investigación en el Instituto Max Planck de Psiquiatría de Múnich, Alemania. Por esa misma época también ingresé a la Carrera de Investigador Científico del CONICET, donde soy actualmente Investigador Superior.

Acá es necesario hacer un alto y adelantar la historia bastante para abordar el que para mí es el meollo de este artículo. Cuando comencé a escribir, la primera pregunta que me

surgió fue: ¿Cuáles son mis principales logros profesionales? ¿Aquellos conseguidos como científico o la fundación del Instituto Max Planck Argentina?

Es muy difícil definir ese punto, porque como científico el descubrimiento de nuevos genes, haber podido determinar en qué procesos fisiológicos y patológicos están involucrados sus productos y que esa información pueda ser usada a futuro para tratar alguna patología me llena de orgullo. Y eso se mezcla



*Arriba: foto grupal en ocasión del primer concurso para la selección de un grupo Max Planck para el futuro Instituto IBioBA. En la foto están presentes el Embajador de Alemania, autoridades científicas argentinas, el Vicepresidente y Directores de la Sociedad Max Planck, investigadores argentinos del jurado, y jóvenes participantes del concurso (2008). Abajo a la izquierda: visita del Presidente de la Sociedad Max Planck. En la foto junto a autoridades alemanas y científicas de Argentina (2009). Abajo a la derecha: con Florian Holsboer, recorriendo las obras del Polo (2010).*



*El equipo de trabajo de Günter Stalla en el Instituto Max Planck de Psiquiatría de Múnich, Alemania (1991).*

íntimamente con mi segundo logro: haber creado el Instituto de Investigaciones en Biomedicina de Buenos Aires (IBioBA), de doble dependencia entre el CONICET y la Sociedad Max Planck de Alemania.

### ■ 3. DOS AÑOS EN EUROPA

Y mientras que mi carrera científica comenzó en México, en Alemania arrancaron las relaciones -primero profesionales, después personales- que con el tiempo dieron origen al IBioBA. Así pues, los que considero mis dos grandes logros profesionales tuvieron sus orígenes en otros países.

Al llegar a Múnich en 1990 comenzó un nuevo camino. El Instituto Max Planck de Psiquiatría es uno de los más prestigiosos del mundo y allí -como en todos los Institutos Max Planck- 'el conocimiento precede a la aplicación'. Se hace ciencia básica. Son lugares que dan a los científicos una inmensa libertad para estudiar lo que más les interesa, con recursos y saberes únicos a disposición. Los debates, seminarios y conferencias en los que allí participé dieron el toque final a mi vocación,

y las neurociencias, la neuroendocrinología, fueron mi segundo hogar.

A partir de ese momento, y a lo largo de los años, en los grupos en los que trabajé (y luego en mis laboratorios) descubrimos una serie de nuevos mecanismos involucrados en la señalización de citoquinas (moléculas involucradas en la comunicación entre células), las diferentes acciones de las hormonas y su relación con los procesos de los tumores de la hipófisis (una glándula ubicada en el cerebro) (Arzt *et al.*, 1992; Arzt, 2001).

Y, 'como el conocimiento precede a la aplicación' (un lema que mantuve toda mi vida) con el tiempo esos conocimientos que generamos permitieron no sólo entender esos procesos básicos sino también encontrar nuevos blancos terapéuticos en modelos animales y en pacientes.

Una anécdota familiar ilustra la magnitud de lo que la experiencia en el Instituto Max Planck significó. Tulia hablaba poco alemán y un día le contó al panadero que yo estaba haciendo un posgrado en el Max

Planck. A partir de ese momento nos empezaron a tratar como si fuera Maradona, porque en Alemania trabajar en ciencia -y en especial en un instituto Max Planck- es muy valorado.

### ■ 4. VUELTA A LA ARGENTINA (PARTE 2)

Cuando nos fuimos, con Tulia sabíamos que queríamos volver. Me voy a adelantar un poco en la historia: este regreso a la Argentina fue de afianzamiento. Con los años fui parte y formé grupos de investigación cuyas publicaciones me llenan de orgullo. Hemos trabajado en los aspectos biológicos y moleculares de la neurobiología, e incluso hemos desarrollado protocolos clínicos para el tratamiento de condiciones médicas.

Un ejemplo es el del ácido retinoico, que empezamos a estudiar en Alemania y seguimos trabajando desde Argentina, a mi regreso. Comenzamos a investigar sus mecanismos moleculares de acción en un tipo de tumor de la hipófisis, la Enfermedad de Cushing (Giacomini *et al.*, 2015). Con el tiempo generamos en un estudio clínico con Víctor Castillo, de la Facultad de Veterinaria de la UBA, un tratamiento para perros que sufren esta enfermedad (Castillo *et al.*, 2006). Gracias al éxito que tuvo ahora estamos trabajando, con médicos del Hospital Durand de Buenos Aires, en el protocolo para tratar esa patología en humanos.

También descubrimos y clonamos el gen de RSUME (Carbia-Nagashima *et al.*, 2007), involucrado en los mecanismos de la degradación intracelular de moléculas (Druker *et al.*, 2013; Gerez *et al.*, 2015), y que regula la acción de proteínas como HIF (Factor Inducible por Hipoxia) y el VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular). Además, descri-

bimos por primera vez que RSUME está estimulado en situaciones de hipoxia en gliomas (un tipo de tumor cerebral) y en tumores en el Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL).

Después de este pequeño salto hacia adelante en la historia, volvamos a 1993. Ese año gané un concurso de profesor en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA. Con el apoyo del por entonces Decano de la Facultad, Eduardo Recondo, fundamos y armamos junto a Norberto Iusem, y luego con Alberto Kornblihtt y Osvaldo Uchitel, el Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular de la UBA.

Fue una etapa de intenso trabajo y ciencia que ocupaba la mayor parte de nuestros días, y fue forjando los cimientos del IBioBA, un instituto que empezó a ver la luz en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Siempre seguí en contacto con gente maravillosa de la Sociedad

Max Planck, como Florian Holsboer, y poco a poco empezó a nacer con ellos la idea de armar un Instituto Max Planck en Argentina. Ya estábamos a comienzos del siglo XXI y la ciencia argentina se afianzaba en el

mundo. El trabajo de nuestros investigadores tenía cada vez más impacto, ocupaba un lugar importante en el escenario científico mundial y no éramos pocos argentinos los invitados a dar congresos y a participar de



*Junto a Tulia, Eduardo Charreau y Pablo Jacovkis en la inauguración de la renovación del Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular de la FCEN-UBA (2004).*



*El equipo de trabajo del Víctor Nahmod en el Instituto Lanari, en ocasión de la visita de Daniel Goldstein (1986).*

conferencias.

Todo había llevado a este punto: el descubrimiento de la vocación en México, el posgrado en Alemania, mis investigaciones allá y en la Argentina. El Instituto empezaba a ser un proyecto palpable que entusiasmo incluso al por entonces gobierno, que se caracterizó por su impulso a la ciencia y a este proyecto. Finalmente, en 2007, se firmó un convenio entre autoridades argentinas y el Vicepresidente de la Sociedad Max Planck, Herbert Jäckle, para crear un Instituto en Biomedicina, que se formalizó con la firma del estatuto correspondiente entre la Sociedad Max Planck y el CONICET. En esa misma época fui nombrado miembro científico externo de la Sociedad Max Planck.

Por esos años comenzaron las obras en el Polo Científico y Tecnológico de Palermo, que agrupa al CONICET; al Centro Cultural de la Ciencia; al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva; a la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica; y a cuatro institutos de investigación interdisciplinarios, entre ellos el IBioBA. Pasaba tanto tiempo en la obra y ponía tanta energía para que avanzara y se concretase que los arquitectos me decían, en broma: "te vamos a dar el *Honoris Causa* en arquitectura".

En 2008 se realizó -con el Polo aún en obras- el primer concurso internacional para la selección de un grupo Max Planck para el futuro Instituto IBioBA. El líder de grupo elegido por el jurado fue Damián Refojo, quien -como parte de esta iniciativa- realizó una estancia previa en el Instituto Max Planck de Psiquiatría de Múnich, en Alemania, para después instalarse en el IBioBA.

Finalmente el 6 de octubre de 2011 inauguramos el IBioBA y desde

ese momento no paramos de crecer. Hoy somos más 20 investigadores y casi 50 becarios trabajando en el instituto, con el apoyo incommensurable de administrativos y técnicos.

Por esa misma época generamos junto a Wilson Savino, de la Fundación Instituto Oswaldo Cruz de Brasil, y a Luis Barbeito, del Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay, el Proyecto FOCEM "Investigación, Educación y Biotecnología Aplicada a la Salud" del MERCOSUR, una iniciativa de la que también es parte el Laboratorio Central de Salud Pública del Ministerio de Salud de Paraguay.

Acá termina esta reseña, que no pretendo ni por mucho que incluya a toda la gente que quiero agradecer y que fueron parte fundamental de esta recorrida. Antes que nada, gracias a Tulia porque sin ella nada de esto hubiera sido posible, y a nuestras hijas Luciana y Martina, que dan sentido a todo. Y aprovecho estas últimas líneas para agradecer a todos los colegas, mentores, discípulos, becarios, tesisas, estudiantes y asistentes que fueron parte de este recorrido. Es imposible nombrarlos a todos, y pido disculpas si por la extensión del texto quedó gente afuera.

## ■ BIBLIOGRAFÍA

Arzt, E., Stelzer, G., Renner, U., Lange, M., Müller, O.A., Stalla, G.K. *Interleukin-2 and Interleukin-2 receptor expression in human corticotrophic adenoma and murine pituitary cell cultures*. J. Clin. Invest. 90:1944-1951, 1992.

1) Arzt, E. *The gp130 cytokine family signaling in the pituitary gland: a paradigm for cytokine-neuroendocrine pathways*. J. Clin. Invest. 108:1729- 1733, 2001 (Perspective Editorial).

2) Carbia-Nagashima A1, Gerez J, Perez-Castro C, Paez-Pereda M, Silberstein S, Stalla GK, Holsboer F, Arzt E. *RSUME, a small RWD-containing protein, enhances SUMO conjugation and stabilizes HIF-1alpha during hypoxia*. Cell 131: 309-23, 2007.

3) Castillo V; Giacomini D; Páez-Pereda M; Stalla J; Labeur M; Theodoropoulou M; Holsboer F; Grossman AB; Stalla GK; Arzt E. *Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs*. Endocrinology 147:4438-44, 2006.

4) Druker J; Liberman AC; Antunica-Noguerol M; Gerez J; Paez-Pereda M; Rein T; Iñiguez-Lluhí JA; Holsboer F; Arzt E. *RSUME enhances glucocorticoid receptor SUMOylation and transcriptional activity*. Mol Cell Biol. 33:2116-27, 2013

5) Gerez, J., Tedesco, L., Fuertes, M., Bonfiglio, J.J., Barontini, M., Silberstein, S., Wu, Y., Renner, U., Páez Pereda, M., Holsboer, F., Stalla, G.K., Arzt, E. *RSUME inhibits VHL and regulates its tumor suppressor function*. Oncogene. 34:4855-66, 2015.

6) Giacomini, D., Páez-Pereda, M., Theodoropoulou, M., Labeur, M., Refojo, D., Gerez, J., Chervin, A., Berner, S., Renner, U., Stalla, G.K., Arzt, E. *BMP-4 inhibits corticotroph tumor cells: involvement in the retinoic acid inhibitory action*. Endocrinology 147:247- 256, 2006.