

# UNA VIDA CONVIVIENDO CON LA CIENCIA

**Palabras clave:** c-Fos - biogénesis de membrana - lípidos..  
**Key words:** c-Fos- Membrane biogénesis - lipids.

## ■ Beatriz Leonor Caputto

CIQUIBIC (CONICET) – Departamento de Química Biológica,  
Facultad de Ciencias Químicas,  
Universidad Nacional de Córdoba.

[bcaputto@fcq.unc.edu.ar](mailto:bcaputto@fcq.unc.edu.ar)

Cuando recibí la invitación del Dr. Blesa para que escribiera mi auto-biografía, confieso que, si bien su invitación me sorprendió, también fue muy grata pues me sentí honrada de que me hubiera tenido en cuenta para esta tarea. Aunque con los años he aprendido a esconder un poco mi timidez, escribir sobre mi persona no me resulta fácil. Solo espero contar partes de mi historia de vida que le puedan interesar o ayudar a otros a transitar los caminos de este fascinante mundo de las ciencias.

### ■ 1. MIS ORÍGENES – MIS PADRES

Como muchos argentinos, soy hija de un padre de ascendencia italiana, Ranwel Caputto y de una madre de ascendencia española, Joaquina Dora Prieto. Soy la tercera hija de cuatro hermanos y nací en Capital Federal cuando mi familia vivía en Don Torcuato. Era enero de 1949, una época en la que mi padre era parte activa de la ebullición que ocurría en la Fundación Campomar (hoy FIL – Instituto Fundación Leloir) donde, junto a notables de la ciencia argentina y con el Dr. Luis Federico Leloir a la cabeza, se estaban “cocinando” los experimentos que iban a escribir una época de gloria de la

bioquímica argentina: los estudios que culminaron con el aislamiento y caracterización de la glucosa 1,6 difosfato y la uridina difosfato glucosa (UDPG), base del Premio Nobel otorgado al Dr. Luis F. Leloir años más tarde. Quizás haya condicionado mi futuro como química o simplemente fue el fruto de los sueños de mi infancia o de la admiración que siempre sentí por mi padre; la verdad, no lo sé pero nunca dudé de mi vocación por la investigación científica.

Finalizada la etapa de su carrera en la Fundación Campomar, mi padre obtuvo una beca Guggenheim para trabajar en el Departamento de Química de la Universidad de Ohio, EE.UU.. Mi madre, una gigante, se quedó en Argentina los dos años siguientes para facilitarle la tarea a mi padre. El matrimonio tenía tres hijos, mis hermanos Ranwel hijo, Dora hija y yo. Al finalizar sus dos años de beca, mis padres acordaron instalarse en Estados Unidos (año 1953) porque mi padre había aceptado una posición en la Oklahoma Medical Research Foundation. Así que mi madre, junto a sus tres hijos, fue a reunirse con él. Un año más tarde llegaba a la familia Lilia, la

cuarta de mis hermanos. Mirando retrospectivamente, no puedo dejar de reconocer que mis padres tuvieron el amor, la capacidad y la inteligencia para formar un matrimonio en el cual mi padre pudo dedicar todo su esfuerzo a la investigación científica sin que ello significara sacrificar el pleno desarrollo personal de mi madre. No creo necesario destacar los logros de mi padre, que fueron objeto de muchos reconocimientos tanto nacionales e internacionales.

Pero sí quiero resaltar la personalidad de mi madre, una personita con un carácter muy inquieto que, si bien tenía como una de sus prioridades a mi padre y su carrera, se las ingenió para estar siempre para nosotros, sus cuatro hijos, y para trabajar en lo que personalmente deseaba. Inicialmente, cuando yo tenía menos de 4 años, mi madre, que no había completado sus estudios universitarios de medicina, efectuaba análisis clínicos junto al médico de Don Torcuato donde vivíamos, y a mí me encantaba acompañarla al laboratorio. Luego, años más tarde ya viviendo en los Estados Unidos, ella trabajaba con mi padre en la Oklahoma Medical Research Foundation. Cuando volvimos a Argentina en el año 1963, al poco tiempo

se hizo cargo de la Gerencia de una empresa familiar, el Diario El Litoral de Santa Fe, que aún hoy sigue siendo el diario clásico de la Ciudad. Eso implicaba que ella viajara desde Córdoba a Santa Fe todas las semanas, trabajando allá de martes a viernes pero siempre regresando a su casa en Córdoba para el fin de semana. Ambas tareas, la de esposa y madre, y la de gerente, las hacía con orgullo y mucho placer. Tenía un carácter firme pero muy alegre y sin dudas que era el corazón de nuestro hogar. Los tres días que estaba en casa los utilizaba para organizar todo, desde la comida semanal hasta la carga de nafta en el auto de mi padre y también para estar con nosotros. Mis hermanos Ranwel (h) y la pequeña Lilia (Cuchi para nosotros) se habían mudado a Santa Fe así que mi madre se dedicaba a los tres cordobeses, mi hermana Dora, mi padre y yo. Normalmente salíamos las tres mujeres los sábados a la mañana y a la noche nos quedábamos en casa conversando hasta tarde.

Mi infancia escolar y los dos primeros años del secundario transcurrieron en Oklahoma City, EE.UU. Vivíamos a pocas cuadras de la fundación, así que mi madre volvía más temprano que mi padre a casa y muy frecuentemente íbamos con ella a buscarlo al trabajo. Me encantaba ir porque mi padre me llevaba a ver los animales, los tubos, etc., todas cosas que, como supongo le ocurre a cualquier niño, me parecían mágicas. Después de permanecer 10 años en Estados Unidos, mis padres decidieron regresar a Argentina. Mi padre sentía que tenía una gran deuda con la Universidad Nacional de Córdoba donde había realizado sus estudios de medicina y su doctorado así que, a pesar de las tentadoras ofertas que tuvo para quedarse, decidió volver. En enero de 1963 mi madre y sus cuatro hijos

ingresábamos al puerto de Buenos Aires después de un viaje de más de 20 días desde Nueva York en barco. Mi padre volvió unos meses más tarde cuando mi madre ya había organizado la vida familiar: alquiló una casa, nos inscribió en la escuela, en fin...el volvió cuando ella ya había resuelto los problemas de la familia. Yo tenía 14 años entonces y, si bien entendía bien el castellano porque mis padres siempre nos hablaban en nuestra lengua madre en casa, ingresé a segundo año de la Escuela Superior de Comercio Manuel Belgrano que depende de la Universidad Nacional de Córdoba, sin saber leer ni escribir en español. ¡Fue una etapa bastante complicada, pero por suerte, allí estaba mi madre para apuntarnos!

Al finalizar mis estudios secundarios, no dudé en iniciar el cursillo de ingreso en el entonces Instituto de Ciencias Químicas de la UNC para estudiar Licenciatura en Química Farmacéutica. Mi padre era el Director del Instituto lo cual complicó un poco mi relación con algunos compañeros pero ello no me impidió disfrutar el cursillo y a la vez, hacerme de excelentes amigos. Muy pocos institutos o facultades contaban con un cursillo de ingreso; el nuestro comenzaba en la segunda semana de enero y era muy difícil. Pero me tocó un profesor del cursillo excepcional, el Dr. Hugo Mónaco, hoy un destacado cristalógrafo radicado en Italia de quien sigo siendo amiga, e ingresé sin dificultades al Instituto. ¡El primer paso estaba dado!

## ■ 2. LA FACULTAD.....LA HERMOSA ETAPA DE ESTUDIANTE, LA TESIS DE DOCTORADO

Mi etapa de estudiante universitaria fue realmente fantástica. No solo aprendí mucho, sino que hice amistades que todavía perduran.

Pero también, siendo estudiante del Instituto de Ciencias Químicas, tuve la suerte de ver crecer a la institución que pasó de Instituto a Facultad en el año 1971. Nuestros profesores y jefes de trabajos prácticos eran jóvenes que transitaban las primeras etapas como investigadores y, a diferencia de lo que ocurría en la mayoría de las facultades de la UNC, eran de dedicación exclusiva. No contaban con una formación pedagógica formal, pero tenían en cambio, tanto entusiasmo y convicción por enseñarnos las diversas ramas de la química y por desarrollar la incipiente investigación científica que se estaba organizando en el Instituto, que era difícil no soñar con integrar alguno de sus grupos de trabajo. Su entusiasmo lo transmitían en cada teórico y en cada trabajo práctico. Y al ser nosotros un grupo relativamente pequeño de estudiantes, aquellos que teníamos interés en profundizar en algún área de la química en particular, podíamos concurrir a trabajar en algún laboratorio.

Así fue que ni bien ingresé al Instituto en 1968 (hoy Facultad de Ciencias Químicas), quedé totalmente deslumbrada por la Química General de primer año. La matemática me resultaba muy fácil y divertida pero definitivamente era la química lo que más me interesaba. Así, ya en segundo año rendí concurso y me agregué a la asignatura Química General y desde entonces no dejé de pertenecer a la Facultad. Dictaba el cursillo de ingreso en el verano e incursioné en la Química Orgánica y la Química de los Productos Naturales. Pero cuando egresé, decidí hacer mi tesis en Química Biológica. No fue una decisión fácil ya que mi padre había dejado la dirección del Instituto, pero era el Director del Departamento de Química Biológica y obviamente que todos los integrantes del Departamento me veían

como la hija del jefe, más que como una entusiasta doctoranda a quien tomar en su grupo. Yo, como la mayoría de mis compañeros, soñábamos ingenuamente con curar el cáncer y fue una gran decepción cuando me dijeron que en el Departamento ningún grupo estudiaba cáncer. Si quería, podía unirme al grupo de Alicia Rubiolo de Maccioni que estudiaba el metabolismo de una familia de lípidos que están concentrados en el sistema nervioso llamados gangliósidos y sus cambios metabólicos en relación a la estimulación sensorial. Si bien en un principio el tema no me resultó demasiado atractivo, Alicia, mi directora de tesis, logró transmitirme su entusiasmo por el estudio de estos compuestos de gran importancia para la fisiología del sistema nervioso. No quiero dejar de señalar que Alicia, además de ser de una de las personas más inteligentes que pasaron por el Departamento de Química Biológica (no solo en mi opinión sino también dicho por mi padre), fue una mujer de una belleza extrema y no me refiero solo a lo físico sino también a su belleza como persona. Era de esas personas generosas que enseñan todo cuanto pueden, desinteresadamente y con gran entusiasmo. Lamentablemente, cuando yo estaba buscando un lugar en el exterior para realizar mi posdoctorado, siendo Alicia muy joven (acababa de cumplir los 41 años), falleció repentinamente dejando un vacío enorme en el laboratorio y también en su hogar. La reacción de mi padre ante la noticia me impresionó mucho; creo que sintió que perdía a una hija más que a una colega. Alicia dejaba una hermosa familia formada por su marido, Dr. Hugo J.F. Maccioni también Profesor del Departamento de Química Biológica y sus cuatro hijos.

## 2.1 LLEGÓ EL TÍTULO DE DOCTOR Y LUEGO EL GRUPO PROPIO

Para cuando había finalizado mi tesis doctoral (noviembre de 1978), con Alicia ya habíamos determinado que la estimulación sensorial con luz, del sistema visual de animales con hábitos diurnos, modifica el metabolismo de los gangliósidos incrementando su síntesis en terminales nerviosos de cerebro y disminuyéndolo en retina. Nuestros primeros resultados fueron muy novedosos para la época y fueron publicados en la revista *Nature* (Caputto y col., 1975). Las publicaciones que siguieron también fueron en buenas revistas internacionales de la especialidad. Inicié mi carrera estudiando lípidos y la estoy finalizando estudiando estos compuestos.

Llegó el momento (anticipadamente) de liderar mi propio grupo. Esta fue la etapa más difícil y triste de mi carrera. Alicia había fallecido a comienzos de 1980 y yo era la única de su grupo con el doctorado finalizado recientemente (hacía poco más de un año). Debía tomar la decisión de quedarme y ayudar en lo posible a apuntalar el grupo o partir a hacer mi "pos-doc" en el extranjero como tenía planeado. Decidí quedarme y, sinceramente, no me arrepiento de ello. Pero creo importante señalarles a los jóvenes que mi decisión generó un vacío enorme en mi carrera académica al carecer de todas las enseñanzas y vínculos que trae aparejado un buen "pos-doc" realizado en el extranjero. Por esta razón, siempre he procurado que mis discípulos completen su formación académica en una buena institución, preferentemente de otro país.

Poco tiempo después (1981), ingresé a la Carrera del Investigador de CONICET como Investigador Asistente pero dadas las circunstan-

cias, me asignaron como director al Dr. Héctor S. Barra quien trabajaba en modificaciones post-traduccion de proteínas. Gracias a su ayuda, a la de mi padre y a la de todos los integrantes del Departamento, junto a Gustavo Nores (hoy Profesor Titular del Departamento e Investigador Principal de CONICET) y Nela Cemborain, ambos integrantes del grupo de Alicia, pudimos continuar los estudios del metabolismo de lípidos en el sistema visual. Los cambios que sufren estos lípidos están hoy plenamente verificados y se integran al estudio de la plasticidad del sistema nervioso.

Con el ingreso de mi primer estudiante del doctorado, **Mario E. Guido**, decidimos extender los estudios de gangliósidos a fosfolípidos. Para un joven que está iniciando su carrera académica independiente, es indudable que contar con un buen doctorando le facilita enormemente el camino emprendido. Tal fue mi caso con Mario quien fue un estudiante doctoral excepcional, inteligente, muy estudioso y sumamente trabajador. Como su madre académica, hoy me enorgullece señalar que Mario es un destacado especialista en ritmos circadianos, Profesor Titular de Química Biológica en nuestra institución, Investigador Principal de CONICET, Presidente de la Sociedad Argentina de Neurociencias (SAN, que inicialmente se llamaba Sociedad Argentina de Neuroquímica) y Consiliario del Honorable Consejo Superior de la UNC, entre otros muchos cargos y distinciones que ha alcanzado en su carrera académica.

Con Mario determinamos que, al igual que lo que habíamos descrito con Alicia para los gangliósidos, la síntesis de fosfolípidos incrementa en las células ganglionares de la retina de pollos expuestos a luz respecto a aquellos en oscuridad. Sin

embargo, el sitio de síntesis y los mecanismos regulatorios que operan para ambos tipos de lípidos son diferentes. Para fosfolípidos el fenómeno era muy rápido, transitorio, y requería de la síntesis de proteínas. Estos resultados sugirieron la participación de algún gen de la familia de genes denominados Genes de Expresión Temprana (IEG's) que, como su nombre lo indica, son genes que se expresan rápida y transitoriamente cuando se somete a una célula a algún tipo de estímulo. En ese momento, los dos genes más conocidos de esa familia eran los que codifican para las proteínas c-Fos y c-Jun. Mario había aprendido algo de biología molecular en un curso internacional, un área de muy incipiente desarrollo en Córdoba en

ese entonces y de la que carecíamos en el grupo, y gracias a ello pudimos abocarnos a estudiar a estas dos proteínas y su relación con la biosíntesis de fosfolípidos, empleando algunas sencillas herramientas de la biología molecular. Así alcanzamos el primer hito académico del grupo: las primeras evidencias que muestran que la expresión de la proteína c-Fos correlaciona con los niveles de síntesis de fosfolípidos (Guido y col., 1996). También determinamos que la proteína c-Jun no participa de este fenómeno por lo que la proteína c-Fos ha sido el eje central de casi todas las investigaciones que siguieron. Estos primeros resultados formaron parte de la tesis doctoral de Mario y también fueron motivo del premio Bernardo A. Houssay que

nos otorgara la Sociedad Argentina de Biología en 1992.

### ■ 3. NUESTROS APORTES AL CONOCIMIENTO DE LA PROTEÍNA C-FOS Y SU ROL COMO REGULADORA DE LA SÍNTESIS DE LÍPIDOS

La proteína c-Fos pertenece a la familia de genes IEG's y ha sido reconocida como un factor de transcripción tipo AP-1 hace ya más de 30 años. Su expresión es muy regulada acorde al estado funcional de las células y su vida media es corta (del orden de los minutos). Continuando nuestros estudios de la activación de la síntesis de fosfolípidos por c-Fos, demostramos que esta proteína se asocia a componentes del retículo endoplásmico y activa la síntesis de lípidos por un mecanismo diferente al descrito hasta ese momento ya que es independiente de su conocida actividad como factor de transcripción. Al ser los fosfolípidos los constituyentes cuantitativamente más importantes de las membranas biológicas, su biosíntesis es un requerimiento esencial para procesos fundamentales de la biología celular como son la biogénesis de membrana asociada a diferenciación, proliferación y crecimiento celular. Por ello, la regulación de la síntesis de fosfolípidos por c-Fos resulta determinante para estos procesos.

Fuimos los primeros en demostrar no solo esta función no descrita de c-Fos sino también a c-Fos como la primera proteína conocida hasta ese momento con capacidad para regular la biosíntesis de fosfolípidos. No ha sido fácil convencer a los "Fosólogos" clásicos de que c-Fos es una *moonlighting protein*, es decir, una proteína con multi-funciones. Pero a medida que pasa el tiempo, los resultados son más irrefutables y el concepto se va consolidando cada vez más. Para estos estudios tuve la suerte de contar con excelentes



Mario Guido y yo.

doctorandos y “pos-docs”, cada uno con sus aportes intelectuales, sus modalidades de trabajos y aplicando sus metodologías favoritas, pero todos ellos siempre sumando para desentrañar las funciones de c-Fos, una proteína promiscua que se asocia con muchas otras proteínas, una proteína que adopta diferentes estructuras según con quien se une, etc.

Entre mis doctorandos quisiera mencionar a Gonzalo de Arriba Zepa quien fue el primero en determinar que c-Fos activa solo a enzimas particulares, regulatorias de la vía de síntesis de fosfolípidos (de Arriba Zepa y col., 1999), a Daniela Bussolino quien pudo correlacionar la actividad eléctrica de las neuronas de la retina (células ganglionares y fotorreceptoras) con la expresión de c-Fos (Bussolino y col., 1998), y a Cecilia Conde y Viviana Grabois quienes no solo identificaron y caracterizaron un inhibidor de la síntesis de gangliósidos y prepararon un anticuerpo monoclonal contra este inhibidor, sino también implementaron el cultivo de células como metodología de trabajo para nuestro grupo (Conde y col., 1997). Esta metodología fue muy útil para los estudios que siguieron de c-Fos. Dirigí la línea de trabajo de Cecilia y Viviana, una línea que había sido de mi padre (fallecido en 1994), ya que ellas eligieron finalizar sus doctorados bajo mi dirección.

Continuando con los estudios de c-Fos, se incorporaron al grupo en forma casi simultánea, Marianne L. Renner y Germán A. Gil. Marianne Renner, una joven brillante que llegaba de Bariloche con una beca FOMEC, continuó caracterizando cuáles son las enzimas de la vía de síntesis de fosfolípidos que son activadas por c-Fos y cuáles no lo son. Marianne ha realizado una excelente carrera académica y ocupa al pre-

sente una posición de Profesora en la Universidad Pierre & Marie Curie de París, Francia.

Germán Gil prefirió examinar la participación de c-Fos en la diferenciación y crecimiento neuronal. Encontró que el contenido celular de c-Fos determina cuánto crece una neurona simpática en cultivo celular (Gil 7 col., 2004). Los resultados de Germán marcaron el segundo hito en nuestros estudios ya que fueron las primeras evidencias que mostraban que esta actividad de c-Fos es importante para la biogénesis de las membranas celulares que son imprescindibles para la proliferación, la diferenciación y el crecimiento celular. Si c-Fos participaba en la regulación de la tasa de crecimiento y proliferación de las células, solo fue cuestión de preguntarnos ¿cuáles son las células de los organismos superiores que más proliferan? para definir el nuevo rumbo que tomarían nuestros estudios. La respuesta fue fácil: las células tumorales. Estas células se caracterizan por desconocer los mecanismos genómicos operantes en los organismos multicelulares que regulan la proliferación celular y proliferan mucho más que las células normales. A pesar que la genética del cáncer es intensamente estudiada, tales mecanismos son sólo parcialmente conocidos, pero en cualquier caso es claro que las células necesitan activar la biogénesis de membranas para acompañar el aumento de proliferación.

Con la hipótesis en mente de que c-Fos podría participar en la regulación del crecimiento exacerbado característico de las células tumorales y en medio de un desfinanciamiento casi total de mi grupo de trabajo, busqué información de agencias que pudieran financiarnos. Así fue que, en el verano del 2002, partí de vacaciones con mi familia llevando bajo el brazo una pila de papeles con

nombres de agencias internacionales que otorgaban subsidios sin restricciones geográficas. Encontré una institución que subsidiaba estudios compatibles con nuestros intereses: la *James S. McDonnell Foundation* (JSMF). Esta Fundación de Estados Unidos estaba otorgando fondos para estudiar cáncer de cerebro y con un vencimiento para el pedido de subsidios a los dos meses. ¡Justo el tiempo necesario para escribir un buen proyecto solicitando fondos para estudiar si c-Fos está implicado en el crecimiento exacerbado, característico de las células tumorales de cerebro! Confieso que sabíamos poco y nada de cáncer en general y menos aún de cáncer de cerebro de manera que todos en el grupo nos pusimos a estudiar para este nuevo desafío. Por suerte, la JSMF fue muy receptiva con la idea propuesta y nos apoyó durante 7 años con un importante subsidio. Pudimos establecer fehacientemente con David Silvestre y Germán, que el crecimiento de los tumores malignos de cerebro humano, independientemente de su fenotipo o de la célula que le da origen, muestra una estricta dependencia con la expresión de c-Fos (Silvestre y col., 2010). Al presente, hemos examinado más de 200 tumores malignos de cerebro humano y en el 100% de los mismos, hay una marcada sobre-expresión de c-Fos y esta proteína se encuentra asociada a enzimas particulares de la síntesis de fosfolípidos en el retículo endoplásmico, donde ocurre la biogénesis de membrana celular. Los niveles de síntesis de fosfolípidos medidos en algunas de estas biopsias de tumores malignos de cerebro humano, vuelven a los valores del tejido sano adyacente al tumor del mismo paciente si, por sencillas técnicas bioquímicas, se elimina el c-Fos presente en las muestras. En modelos animales de ratones que espontáneamente generan tumores del sistema nervioso central y periférico, se puede

controlar el crecimiento de estos tumores si se los trata con oligonucleótidos que boquean la síntesis de c-Fos (Gil y col., 2012). Es decir, los tumores no crecen o crecen poco si carecen de c-Fos. Consecuentemente, nos hemos dedicado a conocer con precisión esta función de c-Fos que es fundamental no solo para poder interpretar procesos básicos de la fisiología celular sino para, en un futuro, poder intervenir racionalmente en el control de los procesos de crecimiento celular exacerbado que ocurren durante la transformación oncogénica en humanos.

Quisiera reiterar que la prosecución de estos estudios fue gracias a la ayuda económica brindada por la JSMF. El saber que uno cuenta con suficientes fondos para trabajar durante varios años consecutivos sin grandes apremios económicos para comprar insumos, permite despejar la cabeza de otras preocupaciones que no sean la de plantearse buenas preguntas y diseñar buenos experimentos para responderlas. También tiene la gran ventaja que muchos jóvenes se acercan al grupo y uno puede seleccionar muy buenos doctorandos. Fueron años excelentes para el grupo que se agrandó y diversificó temáticamente, además de mejorar mucho la calidad de sus publicaciones y de sus tesis doctorales. También se generaban acaloradas y productivas discusiones diarias de resultados.

Un buen ejemplo de la diversificación temática que ocurrió en esa etapa fue el caso de Graciela Borio-rioli que inició su pos-doctorado con nosotros. Había finalizado su tesis doctoral con el Dr. Alberto Rosa empleando diversas herramientas de biología molecular que luego puso a punto en nuestro laboratorio. Pero después, decidió cambiar de rumbo y estudiar a c-Fos utilizando herramientas biofísicas (Bo-

rioli y col., 2001). Por algún tiempo hizo de nexo entre el grupo del Dr. Bruno Maggio, un destacado biofísico del CIQUIBIC y nosotros, pero finalmente la biofísica la atrajo más y hoy Graciela es Investigadora del CONICET y Profesora de Biofísica en nuestra institución.

### **3.1 LA HISTORIA DE C-FOS CONTINÚA Y SE EXPANDE...**

La siguiente etapa de los estudios de c-Fos estuvo dirigida a desentrañar a nivel molecular, el mecanismo mediante el cual c-Fos ejerce esta nueva función que habíamos descrito. Los aportes de Marianne Renner, Maximiliano Portal y Gabriel O. Ferrero fueron muy importantes para esta etapa. Marianne continuó caracterizando qué enzimas eran reguladas por c-Fos mientras que Maximiliano y Gabriel se abocaron a determinar, a nivel molecular, cómo se regulaba esta actividad. Describieron por primera vez que c-Fos se fosforila pos-traduccionally (o sea posterior a su síntesis) sobre los residuos de tirosina #10 y #30 y que, en ese estado fosforilado, pierde su capacidad de unión a las enzimas que activa y consecuentemente su capacidad de activarlas. A la inversa, cuando c-Fos está de-fosforilado puede ejercer plenamente su capacidad activadora de la síntesis de fosfolípidos. Células en  $G_0$  (quiescentes, en estado no proliferativo) contienen una muy baja concentración de c-Fos y éste se encuentra fosforilado, disociado de las membranas del retículo y sin capacidad para activar la síntesis de lípidos (Portal y col., 2007).

Posteriormente, cuando Gabriel estaba finalizando su tesis doctoral, ingresó al grupo Fabiola N. Velázquez para realizar su tesis de doctorado con nosotros. Gabriel y Fabiola identificaron a la proteína quinasa c-Src como la enzima responsable de

fosforilar a las tirosinas de c-Fos y a la fosfatasa TC45-PTP como la enzima de-fosforilante. La regulación de este ciclo de fosforilación/de-fosforilación de c-Fos y consecuentemente de su capacidad para activar la síntesis de lípidos, se ejerce a nivel de la de-fosforilación: cuando se induce la proliferación celular, además de inducir la expresión de c-Fos, la enzima TC45-PTP trasloca desde el núcleo al citoplasma donde de-fosforila a c-Fos fosforilado. Cuando cesa la inducción, TC45-PTP retro-transloca al núcleo y la mayor parte de la proteína c-Fos presente en las células se degrada mientras que las pequeñas cantidades remanentes son fosforiladas por c-Src, resultando inactivas para activar la síntesis de lípidos (Ferrero y col., 2012).

Adolfo Alfonso Pecchio quien había iniciado su tesis doctoral en el grupo, junto a Andrés Cardozo Gizzi, un destacado estudiante de grado que luego se quedó para hacer su tesis doctoral, establecieron que c-Fos comparte un mismo mecanismo regulatorio: por técnicas de co-inmunoprecipitación y por FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*, una regla molecular para medir proximidad molecular entre dos compuestos) encontraron que c-Fos se asocia físicamente a todas las enzimas que regula, pero no lo hace con aquellas cuya actividad no regula. A consecuencia de esta asociación, c-Fos incrementa la velocidad máxima de la correspondiente reacción que activa sin modificar la afinidad de la enzima por su sustrato (Alfonso Pecchio y col., 2011; Cardozo Gizzi y col., 2015).

Germán encontró que una porción de la proteína c-Fos, el dominio BD (Basic Domain) de solo 20 amino ácidos de un total de 380 amino ácidos que contiene c-Fos, es el responsable del efecto activador de la síntesis de fosfolípidos (Gil y

col., 2004). Posteriormente, Adolfo y Andrés determinaron que, dentro de este dominio, un amino ácido en particular, la arginina #146 que es un amino ácido básico, es crítica pues su sustitución por otro amino ácido no básico, conlleva a la pérdida de su capacidad activadora. Sin embargo, es la porción amino terminal de la proteína (N-terminal, amino ácidos 1 al 139) la responsable de la unión física de c-Fos a las enzimas que ésta activa (Cardozo Gizzi y col., 2015). Es decir que, pudimos identificar cuales regiones de la proteína son importantes para esta nueva función de c-Fos: *c-Fos se asocia a las enzimas a través del N-terminal, pero la activación se consigue a través del dominio BD*. Estos conocimientos, en mi opinión un tercer hito, fueron fundamentales para los estudios que proseguimos al presente que están destinados a controlar la activación de la biogénesis de membrana por c-Fos, que relataré enseguida. Pero antes quisiera comentar que los estudios de c-Fos se expandieron a otra proteína de la misma familia: Fra-1 (Fos-related-antigen-1).

### **3.2 ESTUDIOS DE FRA-1**

Se integró al grupo el becario pos-doctoral Rubén D. Motrich que venía del Departamento de Bioquímica Clínica/CIBICI de nuestra Facultad. Con Rubén no solo compartimos laboratorio, sino que fuimos Consiliarios, Titular y Suplente, del Honorable Consejo Superior de nuestra Universidad Nacional de Córdoba. Una muy grata experiencia que me obligó a salir de la "zona de confort de la Facultad" y que me enseñó mucho de la vida que transcurre en las otras unidades académicas de nuestra Universidad. Además, Rubén se abocó a estudiar a otra proteína perteneciente a la familia de proteínas Fos, Fra-1 que habíamos intentado medir infruc-

tuosamente, con Gonzalo Castro, en tumores de cerebro y también en tejido cerebral sano de adultos. Fra-1 tiene una alta homología en algunas regiones con la proteína c-Fos, y particularmente se observa una homología del 100% en la región BD que, como dije antes, es la región imprescindible para que c-Fos active la síntesis de lípidos.

Al poco tiempo, Rubén confirmó que no lográbamos medir a Fra-1 en cerebro porque no se encontraba expresada en niveles detectables en ese tejido. En cambio, encontraba una muy marcada sobre-expresión en tumores malignos de mama humanos. Y allí se inició esta nueva línea de estudio en la que todavía trabajamos. Al finalizar su posdoctorado y volver a su laboratorio de origen como Investigador Asistente de CONICET, Rubén ya había establecido que el 100% de los más de 200 tumores malignos de mama humanos que examinó, sobre-expresan la proteína Fra-1 o la proteína c-Fos mientras que el 95% de ellos, sobre-expresan a ambas proteínas. Y al igual que ocurre con los tumores de cerebro, Fra-1 y c-Fos co-localizan con la maquinaria de biogénesis de membrana en el retículo endoplásmico de las células. Asimismo, cuando elimina a Fra-1 y c-Fos de las biopsias tratándolas con alta fuerza iónica seguido de una centrifugación, y determina en ellas los niveles de síntesis de lípidos, estos disminuyen a los valores del tejido normal circundante al tumor maligno (Motrich y col., 2013). Cuando Rubén se fue, se incorporó Ana C. Racca como "pos-doc". Ana, al igual que Rubén, proviene del Departamento de Bioquímica Clínica/CIBICI y continuó con estos estudios. Ella pudo establecer que el mecanismo molecular mediante el cual Fra-1 activa a la biogénesis de membrana es compartido con el mecanismo encontrado para c-Fos:

activa a las mismas enzimas, se asocia a las mismas por su extremo N-terminal y ejerce su activación por su dominio BD.

### **3.3 BUSCANDO AYUDAR EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER**

Dado el avance en el conocimiento del mecanismo molecular mediante el cual c-Fos posibilita el crecimiento exacerbado de los tumores de cerebro y las proteínas c-Fos y Fra-1 lo hacen de los tumores de mama, decidimos utilizar estos conocimientos para intentar diseñar terapias destinadas a intervenir en el control de crecimiento celular exacerbado que ocurre en los procesos tumorales. Germán y David habían encontrado, utilizando ratones transgénicos que espontáneamente desarrollan tumores (ratones NPcis), una estricta dependencia entre el crecimiento de tumores del sistema nervioso y la expresión de c-Fos: en edades en que el 75% de los ratones NPcis habían generado tumores del sistema nervioso central y periférico, no hubo crecimiento de tumores en ninguno de los animales que no contienen c-Fos (Gil y col., 2012). Con el ingreso del Dr. César G. Prucca, un joven que había realizado una muy exitosa tesis de doctorado bajo la dirección del Dr. Hugo Luján en la Universidad Católica de Córdoba, le pudimos dar un buen empuje a este aspecto de los estudios. Sabiendo que es necesario que c-Fos se una a las enzimas que activa por su extremo N-terminal, pero que requiere de los 20 amino ácidos de su dominio BD para que efectivamente las active, César decidió examinar si se puede utilizar porciones o péptidos derivados de la proteína c-Fos que tengan la capacidad de unirse a las enzimas, pero no la de activarlas, como terapia para impedir que el c-Fos contenido en los tumores de cerebro pueda sostener su crecimiento exacerbado.

Un buen péptido de uso terapéutico debe tener la capacidad de llegar a su sitio de acción, unirse, actuar y antagonizar la función de su proteína blanco en el menor tiempo posible y con la mayor eficiencia y especificidad. César ya ha descrito que el tratamiento de los tumores de animales de experimentación con el péptido N-terminal de c-Fos, inhibe significativamente el crecimiento tumoral. Al presente está intentando preparar péptidos más pequeños que conserven su capacidad de bloquear el efecto de c-Fos *in vivo* pero que muestren un incremento en la eficiencia del tratamiento. Anita está realizando estudios similares en células de tumores de mama, utilizando una mezcla de péptidos derivados de Fra-1 y de c-Fos. Al igual que los resultados de César, sus resultados muestran que las células tumorales de mama, estén en cultivos celulares o inoculados en animales de experimentación, crecen significativamente menos cuando son tratadas con estos péptidos en comparación con los tumores controles. Es interesante que cuando se le inoculan dos tumores a cada animal y solo se trata a uno de ellos, solo éste disminuye significativamente su crecimiento.

Recientemente hemos iniciado un estudio sistemático para determinar si otros tumores sobre-expresan a una o ambas proteínas objeto de nuestros estudios y así poder extender estas observaciones a otros tipos de tumores. Si bien queda un largo camino por recorrer, los resultados que hemos obtenido son promisorios y esperamos que en el futuro puedan ser utilizados como base de una terapia adicional a las que actualmente se les aplica a los pacientes con cáncer de mama, de cerebro u otro tipo de cáncer.

### 3.4 C-FOS EN EL DESARROLLO NEURONAL

Cuando Gabriel y Fabiola finalizaron los estudios de identificación de las enzimas que fosforilan y defosforilan a c-Fos, con Fabiola decidimos estudiar cómo c-Fos participa en el desarrollo neuronal normal. Al finalizar su tesis de doctorado, había encontrado que en ratones *knock-out* para c-Fos, es decir ratones genéticamente modificados para que no expresen a esta proteína y que son un 50% más pequeños que sus hermanos de camada que contienen concentraciones normales de c-Fos, contienen un menor número de células en todo su organismo que los ratones normales. En el 2014, Lucía Berdini Rodríguez se incorporó al grupo también para hacer su tesis de doctorado. A fin de continuar estudiando la participación de c-Fos en el desarrollo neuronal, está examinando el fenómeno en cultivos primarios de neuronas del hipocampo de ratas embrionarias. Lucía ha demostrado la presencia de c-Fos en axones y más importante aún, ésta se encuentra en zonas de ramificación de los axones, colocalizando con enzimas de síntesis de fosfolípidos. Hemos formulado la hipótesis de que c-Fos se encuentra allí en estructuras particulares que probablemente derivan del retículo endoplásmico, para proveer al axón en crecimiento, de nueva membrana que soporte este crecimiento. Si bien está en la etapa de hipótesis, Lucía ya ha establecido que c-Fos se encuentra físicamente asociado con enzimas de síntesis de fosfolípidos. Habrá que esperar un tiempo para verificar o no nuestra hipótesis, pero seguramente la historia continuará.

Pero volviendo al inicio de este relato y mi tránsito por el mundo de las ciencias, es muy grato ver que quienes fueron integrantes del grupo y han continuado sus carreras aca-

démicas en Córdoba, tal el caso de Gabriel, Rubén, Anita y Andrés Castellaro, vienen muy frecuentemente al laboratorio y almuerzan junto a los actuales integrantes del grupo. Esto no es más que una manifestación directa de que además de ser una carrera intelectualmente fascinante, la investigación científica nos permite cosechar excelentes amigos locales y también internacionales surgidos de los congresos o de estadías de estudio en el exterior, que perduran en el tiempo.

### ■ 4. OTRO DESAFÍO, NO MENOR

Considero que he tenido la suerte de haber sido acompañada en las distintas etapas de mi carrera académica por personas muy especiales que han influido mucho en mi vida; como ya comenté, inicialmente estuve muy cerca de mi padre (a quien por su ejemplo de vida, quise y admiré muchísimo) que era el Director del CIQUIBIC – Departamento de Química Biológica donde desarrollé toda mi carrera científica. Luego llegó la etapa del amor y la posibilidad de formar mi propia familia. Y allí también me acompañó y acompaña otro gran hombre, también científico, a quien también quiero y admiro muchísimo, Hugo J. F. Maccioni. Y sí... pasaron algunos años luego de la muerte de Alicia R. de Maccioni, mi querida directora de tesis doctoral, y terminé casándome con quien menos me hubiera imaginado iba a ser el compañero de mi vida, su viudo Hugo. Yo era casi un caso desahuciado para las casamenteras de entonces con 34 años cumplidos, cuando con Hugo decidimos afrontar el desafío más importante de mi vida que fue el de iniciar una nueva vida juntos. En la actualidad, divorciarse y formar nuevas parejas es bastante frecuente, pero en aquel momento no lo era tanto. Y, si a eso le sumamos que había que integrar-

se a una familia que tuvo la dicha de tener como esposa y madre a alguien tan excepcional como fue Alicia, podrán imaginarse que si fue un verdadero desafío. Mariana, la mayor de los hijos de Hugo, ya contaba con 15 años cumplidos, Laura con 13, Martín con 11 y Cecilia con 8 años.

Pero animarse a los desafíos importantes de la vida suele dar muchas satisfacciones y sin dudas que este fue el caso con mi familia. Hoy tengo un esposo fantástico y seis hijos hermosos, cuatro del matrimonio Alicia-Hugo y dos jovencitas de nuestro matrimonio con Hugo, Franca de 32 años y Davina de 28. También tenemos doce nietos divinos (dicho por la abuela), tres de cada uno de los cuatro hijos mayores y estamos a la espera de que aparezca algún nuevo nieto de las chicas de la "segunda tanda". Me siento muy orgullosa de esta hermosa familia que hemos construido gracias al esfuerzo de todos a quienes quiero muy mucho. Es mi familia la que hace que el domingo sea el día más lindo y esperado de la semana cuando vienen todos a almorzar a casa. Con Hugo preparamos la comida para los cerca de 30 que siempre somos porque suelen venir, además de mi sobrina Rubí, hija de una hermana fallecida que ya es una integrante más de la familia, algunos amiguitos de mis nietos. Compartimos una enorme mesa donde es más fácil escuchar que intervenir porque todos hablan a la vez, sea porque quieren aportar su opinión del tema en discusión o simplemente porque hay varios grupos hablando simultáneamente, pero de temas diferentes. ¡Ello hace de la mesa familiar, un bello lugar de acuerdos y des-acuerdos pero *casi* siempre con muy buena onda!

## ■ 5. REFLEXIONES FINALES

No tengo duda alguna que los

avances que se logran en la investigación científica son el fruto de la labor compartida realizada por todos los integrantes del grupo de trabajo a lo largo de años. Si bien es difícil reconocer la tarea más importante de cada discípulo cuando se ha dirigido un grupo por más de 30 años, no puedo dejar de agradecer a cada uno de ellos el esfuerzo, entusiasmo y dedicación puestos en la tarea diaria. Probablemente a mí, más que a ningún otro colega que a lo largo de los años ha integrado el grupo, me ha tocado cosechar ese esfuerzo con invitaciones y reconocimientos. Pero sepan todos que en cada presentación o distinción que recibo, va mi más sincero agradecimiento a todos y mi reconocimiento a su labor que ha permitido desentrañar algo del secreto de c-Fos que la naturaleza guarda celosamente.

Para cerrar esta historia, vale mencionar que Germán Gil realizó un muy exitoso entrenamiento pos-doctoral en Estados Unidos de Norteamérica, regresó al grupo y hoy ocupa una posición de Profesor Adjunto por concurso e Investigador Adjunto de CONICET en el CIQUIBIC con su propio grupo. César Prucca finalizó su pos-doctorado conmigo y hoy es Investigador Asistente de CONICET bajo mi dirección; también ha iniciado un grupo con temática propia. Hoy los tres grupos convivimos, compartimos y discutimos con absoluta armonía en el espacio físico de lo que inicialmente fue mi laboratorio. Pero lo más importante es que los lazos de amistad hacen que también compartamos festejos y alegrías como si todavía fuésemos un solo grupo.

En estas reflexiones finales, además de agradecer el amor y apoyo de mi familia, no puedo dejar de mencionar a la "hermana" que me regaló la vida, Marta E. Hallak. Empezamos a compartir buenas y malas

con Marta ya desde nuestra época de estudiantes universitarias y hoy, ambas profesoras e investigadoras del CIQUIBIC - Departamento de Química Biológica, seguimos acompañándonos a diario. Con Marta compartimos principios básicos de la vida pero con estilos muy diferentes lo que probablemente sea el eje de nuestras acaloradas y frecuentes discusiones. Pero las dos sabemos que contamos incondicionalmente una con la otra y esto nos hace la vida más sencilla y placentera.

No he podido nombrar a todos los involucrados y sus aportes a mi vida académica porque este escrito sería muy largo y aburrido para el lector. Les pido disculpas a los que he omitido, pero no por ello han sido menos importantes para mí. Espero haberles transmitido que, a pesar de las muchas dificultades y los sinsabores resultantes de este andar por la ciencia, mis colegas y yo hemos puesto mucho esfuerzo para ir armando el rompecabezas de las diversas funciones que cumple las proteínas que estamos estudiando y lo hemos hecho disfrutándolo mucho. Como la mayoría de los investigadores, nosotros también esperamos poder aportar algún nuevo conocimiento para que la vida de quienes, con sus impuestos, posibilitan nuestros estudios, sea mejor.

Quisiera terminar agradeciendo a mis colegas, amigos y compañeros del CIQUIBIC, Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba por todos estos años compartidos. En las discusiones suscitadas hemos coincidido en muchas oportunidades y en muchas otras no, pero creo que siempre hemos tenido el objetivo común de hacer las cosas lo mejor posible para la institución, el país y para el mundo en el que estamos insertos y creo que en algunos aspectos he-

mos logrado el objetivo. Entre todos, sostenemos una Facultad de química que creo es de muy buen nivel educativo, contribuimos a mejorar la salud en los hospitales públicos, formamos buenos recursos humanos y publicamos nuestros resultados en buenas revistas internacionales. Y al igual con mis colegas, alterno el trabajo diario del laboratorio, con mi participación en comisiones directivas de sociedades científicas para la organización de congresos nacionales e internacionales, en mesas de evaluación de agencias regionales y nacionales de promoción de las ciencias, en comisiones de la Academia Nacional de Ciencias y en todos los aspectos del quehacer de docencia e investigación en el que siento que puedo contribuir. Y la verdad, al igual que mis colegas, lo hago muchas veces protestando, pero en el fondo disfrutando de poder ayudar a nuestro querido país y devolverle

a nuestro sistema universitario, algo de lo mucho que nos dio, gratuita y generosamente, al educarnos para esta tarea.

#### ■ BIBLIOGRAFÍA (SELECCIONADA)

Alfonso Pecchio AR, Cardozo Gizzi AM, Renner ML, Molina-Cavalita M, Caputto BL (2011) *c-Fos activates and physically interacts with specific enzymes of the pathway of synthesis of polyphosphoinositides*. *Molecular Biology of the Cell*, 22:4716-25.

Borioli, GA, Caputto BL & Maggio B. (2001) *c-Fos is surface active and interacts differentially with phospholipid monolayers*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 280:9-13.

Bussolino DF, de Arriba Zerpa GA,

Grabois VR, Conde CB, Guido ME, & Caputto BL (1998) *Light affects c-fos expression and phospholipid biosynthesis in both retinal ganglion cells and photoreceptor cells*. *Molecular Brain Res.*, 58:10-15.

Caputto BL, Maccioni AHR & Caputto R (1975) *Light inhibits the labeling of retina gangliosides*. *Nature (Lond)* 257: 492493.

Cardozo Gizzi AM, Prucca CG, Gaviglio VL, Renner ML, Pasquare SJ, Caputto BL (2015). *The catalytic efficiency of Lipin 1 $\beta$  increases by physically interacting with the protooncprotein c-Fos*. *J Biol Chem*. 2015 Dec 4;290(49):29578-92.

Conde CB, Grabois VR, Deza SN & Caputto BL. (1997) *Identification of an endoge-*



Algunos de los investigadores con quienes he trabajado o trabajo actualmente y algunos de sus tesis. Parados de izquierda a derecha: Trinidad Suarez, Ayelén Nigra, Andrés Cardozo Gizzi, Germán Gil, yo, Ana Racca, Andrés Castellano y Celeste Rodríguez. Sentados: Lucía Rodríguez-Berdini, César Prucca, Gabriel Ferrero y Rubén Motrich.

- nous inhibitor of the UDP-N-acetylgalactosamine:GM3, N-acetylgalactosaminyl transferase as Apolipoprotein AI. *Neurochem. Res.*, 22: 483-490.
- de Arriba Zerpa GA, Guido ME, Bussolino DF, Pasquaré SJ, Castagnet PI, Giusto NM & Caputto BL. (1999) Light stimulation activates retina ganglion cell lysophosphatidic acid acyl transferase and phosphatidic acid phosphatase by a Fos-dependent mechanism. *J. Neurochem.* 73: 1228-1235.
- Ferrero GO, Velázquez FN, Caputto BL. (2012) The kinase c-Src and the phosphatase TC45 co-ordinately regulate c-Fos tyrosine phosphorylation and c-Fos phospholipid synthesis activation capacity. *Oncogene* 31:3381-3391.
- Gil GA, Silvestre DC, Tomasini N, Bussolino DF, Caputto BL. (2012) Controlling cytoplasmic c-fos controls tumor growth in the peripheral and the central nervous system. *Neurochem Res.* 37:1364-1371.
- Gil GA, DF Bussolino, Portal MM, Alfonso Pecchio A, Renner ML, Borioli GA, Guido ME and Caputto B. (2004) c-Fos activated phospholipid synthesis is required for neurite elongation in differentiating PC12 cells. *Molecular Biology of the Cell*, 4:1881-1894.
- Guido ME, de Arriba Zerpa GA, Bussolino DF & Caputto BL (1996) The Immediate Early Gene c-fos regulates the synthesis of phospholipids but not of gangliosides. *J. Neurosci. Res.* 43: 93-98.
- Motrich RD, GO Castro, BL Caputto (2013) Old players with a newly defined function: Fra-1 and c-Fos support growth of human malignant breast tumors by activating membrane biogenesis at the cytoplasm. *PLoS ONE*, 2013;8(1): e53211. doi: 10.1371/journal.pone.0053211. Epub 2013 Jan 2.
- Portal MM, Ferrero GO and Caputto BL (2007) N-Terminal c-Fos tyrosine phosphorylation regulates c-Fos/ER association and c-Fos-dependent phospholipid synthesis activation. *Oncogene* 26:3551-3558.
- Silvestre DC, GA Gil, N Tomasini, DF Bussolino, BL Caputto (2010) Cytoplasmic c-Fos Supports Growth of Tumors in the Peripheral and Central Nervous System. *PLoS ONE*, Mar 4;5:e9544
- Velazquez FN, Prucca CG, Etienne O, D'Astolfo DS, Silvestre DC, Boussin FD, Caputto BL. (2015) Brain development is impaired in c-fos -/- mice. *Oncotarget*. 2015 Jul 10;6(19):16883-901.

## 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 público-privado, 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](http://www.masVALORDoc.conicet.gov.ar).

