

Ciencia e **CI** Investigación

ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL PROGRESO DE LAS CIENCIAS

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



Bacterias electrogénicas

■ JUAN PABLO BUSALMEN

Melanoma

■ MARÍA ELISA PICCO
NATALIA BRENDA FERNÁNDEZ
PABLO LÓPEZ BERGAMI

La investigación en el arte y el arte de la investigación: de Apolo a Dionisos

■ ENRIQUE T. SEGURA
CLAUDIA T. MARRO

Los Premios Nobel en Ciencias

■ JORGE T. BLAQUIER
MÁXIMO BARÓN
ALBERTO POSTIGO

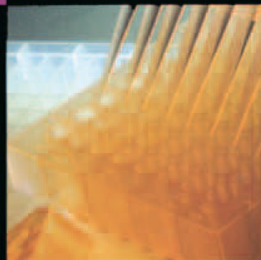
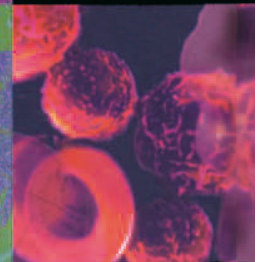
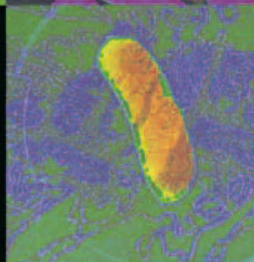
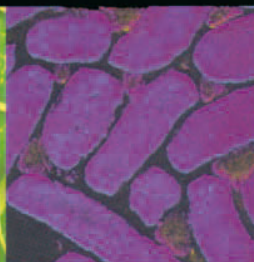
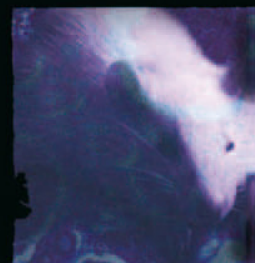
Renina Angiotensina

■ ALBERTO C. TAQUINI (H)
NIDIA BASSO
MARIELA GIRONACCI

TOMO 60 N°2 - 2010

KITS PARA PURIFICACIÓN de Ácidos Nucleicos

AxyPrep™
Plasmid
Multisource Genomic DNA
Blood Genomic DNA
Body Fluid Viral DNA/RNA
Bacterial Genomic DNA
Multisource RNA
Blood RNA
Cultured Cell RNA
PCR Clean-up
DNA Gel Extraction



CIENCIA Y EXCELENCIA



ETC Internacional S.A.
Tel (54 11) 4639 3488 (rotativas)
etcventa@etcint.com.ar
etcinfo@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar

AXYGEN®

B I O S C I E N C E S

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Dr. Alberto Baldi
Dr. Marcelo Vernengo

Editores asociados

Dr. Guillermo Juvenal
Dr. Claudio Párica
Dra. Alicia L. Sarce
Dra. María X. Senatore
Dr. Ángel M. Stoka
Dra. Marta Toscano
Dr. Norberto Zwirner
Dr. Juan R. de Xammar Oro

**CIENCIA E
INVESTIGACIÓN**

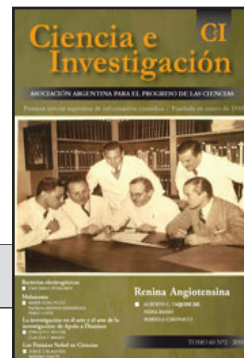
Primera Revista Argentina
de información científica.
Fundada en enero de 1945.
Es el órgano oficial de difusión de
la Asociación Argentina para el
Progreso de las Ciencias.

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

SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA
Historia de su descubrimiento
por el grupo dirigido por el
Dr. Bernardo A. Houssay,
primer Premio Nobel de
Medicina de la Argentina



SUMARIO

EDITORIAL

El Científico y su Entorno.
Miguel Blesa 3

ARTICULOS

Mecanismo Renina Angiotensina. Aspectos históricos de su descubrimiento.
Alberto C. Taquini (h)..... 4

Sistema Renina Angiotensina. Estado Actual.
Nidia Basso..... 9

Sistema Renina-Angiotensina: mirando al futuro.
Mariela Gironacci..... 21

Bacterias electrogénicas: de los sedimentos a las celdas de combustible microbianas.
Juan Pablo Busalmen..... 29

Melanoma: Diagnóstico, evolución y tratamiento bajo una perspectiva molecular.
María Elisa Picco, Natalia Brenda Fernandez,
Pablo López Bergami..... 35

La investigación en el arte y el arte de la investigación: de Apolo a Dionisos. (parte 1)
Enrique T. Segura y Claudia T. Marro..... 51

Los Premios Nobel en Ciencias (Medicina, Química y Física).
Jorge T. Blaquier, Alberto Postigo y Máximo Barón 59

ANUNCIOS Y NOTAS DE INTERÉS..... 70

INSTRUCCIONES PARA AUTORES 76

... 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
Dra. Nidia Basso

Vicepresidente
Dr. Jorge Zenón Comín

Secretaria
Dra. Alicia Sarce

Tesorero
Dr. Raúl Racana

Protesorero
Dr. Carlos Alberto Rinaldi

Presidente Anterior
Dr. Alberto C. Taquini (hijo)

Presidente Honorario
Dr. Horacio H. Camacho

Miembros Titulares
Ing. Juan Carlos Almagro
Dr. Alberto Baldi
Dr. Máximo Barón
Dr. Miguel Ángel Blesa
Dr. Eduardo H. Charreau
Dra. Dora Alicia Gutiérrez
Ing. Arturo J. Martínez
Ing. Oscar Mazzantini
Dr. Marcelo Vermengo
Dr. Juan R. de Xammar Oro

MIEMBROS INSTITUCIONALES

Sociedad Argentina de Cardiología
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental
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 J. Elizalde
Ing. Lorenzo R. Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli - Dr. Juan C. Vignaux
Dr. Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC

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

El Científico y su Entorno

Miguel Blesa



miguelblesa@yahoo.es

En el imaginario popular la figura del científico adopta muchas veces una de dos formas extremas: la que podríamos llamar el *estilo Madame Curie*, y la del *estilo comedias de Hollywood*. En el primer caso, se visualiza al científico como una persona inmersa en su sacrificada labor, poco interesada en las recompensas terrenales, y con características de un verdadero asceta. En la segunda, el científico es un loco, capaz de las genialidades más extremas, pero incapaz de una vida social equilibrada.

Ambas imágenes son fuertes distorsiones de la realidad. En el primer caso, la admiración que suscita la figura del científico no alcanza para evitar considerarlo algo lejano, y que hay que pertenecer a clases pudientes para considerar seguir sus pasos, porque si no “*te vas a morir de hambre*”. En el segundo caso, las connotaciones negativas son mucho más claras, y hacen poco por transformar a la ciencia en una actividad de todos.

A pesar de la buena imagen que en general tiene el científico en nuestro país en lo que se refiere a credibilidad y respeto, esas dos imágenes distorsionadas han conducido a una disminución notable de la matrícula en carreras universitarias en Ciencia y Tecnología.

Es importante en estos momentos transmitir a la sociedad una imagen distinta del científico, como una persona socialmente comprometida, con la formación para enfrentar los serios problemas que plantea la necesidad de alimentar una población siempre creciente y de proteger un ambiente cada vez más amenazado por la acción del hombre. Es más, ha llegado el momento de revertir la imagen del científico asceta, y transmitir a nuestros hijos que la carrera científica ofrece mejores perspectivas de progreso personal (incluso económico) que otras actividades. Tengo para mí que la difundida esperanza de salvación personal depositada por ejemplo en el fútbol es mucho más irreal que las posibilidades que ofrece la ciencia y la tecnología.

Insistamos que los acuciantes problemas de la humanidad no se resolverán con más abogados, economistas, psicólogos o sociólogos. Todas estas dignas profesiones podrán funcionar armónicamente sólo si disponemos de los ingenieros y científicos que se necesitan para abordar, por ejemplo, la crisis de la energía, el calentamiento global o el mejoramiento de la salud.

La protección del ambiente merece un párrafo adicional: esta actividad fuertemente interdisciplinaria, en la que participan políticos, abogados y sociólogos, requiere de las herramientas que sólo las ciencias naturales y la tecnología pueden proveer. Sin ellas, la humanidad se encamina hacia un futuro incierto.

Hagamos pues de la actividad científico-tecnológica una actividad rentable y atractiva para los jóvenes. Esto los ayudará sin duda en lo personal, al brindarles la oportunidad de crecer como personas sin depositar esperanzas en mágicas salvaciones como la ya mencionada, esto nos ayudará a todos los seres humanos.

MECANISMO RENINA ANGIOTENSINA

Alberto C. Taquini (h) ■

actaquini@taquini.com.ar

En el año en que se conmemora el Bicentenario de la Revolución de Mayo la AAPC ha realizado reuniones científicas en memoria de los aportes más importantes de la ciencia argentina al conocimiento mundial. El descubrimiento del mecanismo RENINA-ANGIOTENSINA se encuentra entre los mayores logros obtenidos en nuestro país. El desarrollo de las investiga-

ciones sobre este tema de gran importancia fisiológica se concretó en el Instituto de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires bajo la dirección del Prof. Dr. Bernardo A. Houssay entre 1936 y 1943.

En 1934 el Dr. Harry Goldblat describió por primera vez un modelo experimental por el cual logró desarrollar una hipertensión experimental en perros similar a la hipertensión renovascular humana.

El Prof. Dr. Bernardo A. Houssay le dió como tema de tesis al Dr. Juan Carlos Fasciolo la repetición del experimento del Dr. Goldblatt con el fin de dilucidar la existencia de un mecanismo humoral involucrado en el aumento sostenido de la presión arterial. El tema fue tan importante que finalmente participaron también en el mismo los Dres. Alberto C. Taquini, Eduardo Braun Menéndez, Luis Federico Leloir y José María Muñoz. Simultáneamente, los Dres. Page y col. realizaban estudios similares en los EEUU.

Finalmente, se estableció que el riñón producía una enzima: la renina que actuaba sobre un sustrato plasmático también proteico para liberar un decapeptido inactivo que por acción de otra enzima ubicada principalmente en el endotelio pulmonar daba origen al principio activo, la hipertensina que era un octapéptido de potente acción vasoconstrictora. El grupo argentino definió por primera vez la cadena de eventos fisiológicos y aisló del plasma el principio activo que hoy se conoce como angiotensina.

Años más tarde, otro investigador argentino el Dr. Ondetti sintetizó el primer inhibidor de la enzima de conversión que dio origen a una de las terapéuticas más adecuadas para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial humana. Esta condición es uno de los más importantes factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades cardiovasculares y renales constituyen la mayor causa de morbi-mortalidad en los países desarrollados.

La importancia fisiopatológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona ha continuado desarrollándose a partir de su descubrimiento y la inhibición del mismo ha tenido un impacto muy significativo en la salud humana.

■ ASPECTOS HISTÓRICOS DE SU DESCUBRIMIENTO

El Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires tuvo, bajo la dirección del Dr. Bernardo A. Houssay, un brillante período que significó colocar a la fisiología argentina en el primer lugar mundial en investigación científica.

De las distintas áreas de trabajo del mismo me referiré hoy a los primeros pasos de dicho proceso como

homenaje al grupo que describió por primera vez en el mundo en forma integral el mecanismo renina-angiotensina.

Entre 1936 y 1943, el Instituto no solamente logró develar este importantísimo mecanismo sino que se convirtió en centro de atracción internacional por su producción científica y como lugar para becarios que procedían de los mejores lugares del mundo a trabajar en estos temas.

Sólo a modo de ejemplo mencionaré al Prof. Ulf Svante Von Euler,

premio Nobel de Fisiología por su descubrimiento sobre las catecolaminas y al Dr. Lewis Dexter que fue luego profesor y Chairman de Medicina en la Universidad de Harvard y Director de Medicina del Peter Bent Brigham Hospital de Boston.

Creo que el descubrimiento del mecanismo renina-angiotensina ha sido el aporte más importante a la ciencia mundial realizado en la Argentina en todas las áreas del saber dado que en la década del 70 se sintetizó el primer bloqueante de la enzima de conversión de angioten-

sina I. Este hecho significó uno de los progresos más significativos en el área de la salud ya que la inhibición de la formación de angiotensina II permitió controlar sustancialmente la presión arterial en los hipertensos y con ello cambiar drásticamente la calidad y la expectativa de vida de la población.

Tengo el privilegio de haber estado desde mi nacimiento íntimamente unido al grupo que formó el Dr. Houssay para el estudio del sistema renina-angiotensina; a ellos, y en especial a mi padre, les debo gran parte de mi formación.

El Dr. Houssay, dicen que me enseñó la hora cuando yo tenía 3 años, fue mi testigo de casamiento. Los Dres. Braun Menéndez y Leloir, a quienes conocí profundamente, fueron compañeros de facultad de papá. Yo caminé con ellos por las perreras de la vieja Facultad de Medicina de la calle Córdoba, muchos domingos, cuando tenía unos pocos años. Con el Dr. Fasciolo tuve una larga relación profundizada cuando él se incorporó al Instituto de Investigaciones Cardiológicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires al inaugurarse éste en 1944.

El estudio sistemático de la hipertensión arterial experimental nace en el Instituto de Fisiología cuando Houssay, en 1936, encomienda al entonces joven tesista Juan Carlos Fasciolo repetir los experimentos publicados en 1934 por el Dr. Harry Goldblatt que permitieron desarrollar experimentalmente en el perro hipertensión con características hemodinámicas iguales a las de la hipertensión humana esencial, es decir aumento de la presión arterial por aumento de la resistencia periférica.

El Dr. Harry Goldblatt, un anatómo-patólogo cuidadoso y observador, fundamentó su hipótesis acerca de que la disminución del flujo renal mediante el pinzamiento incompleto de las dos arterias renales podría desarrollar hipertensión arterial cuando dijo: "Dado que en mi experiencia había visto un número significativo de normotensos con

arteriosclerosis en la amplia mayoría de los vasos excepto en el riñón; así como hipertensos con esclerosis vascular limitada a los riñones, me pareció razonable que contrariamente a lo que me habían enseñado la enfermedad obliterativa intrarenal podría preceder y causar el desarrollo de la hipertensión arterial".

Juan C. Fasciolo, con la prolijidad que caracterizó a todos los tesisistas del Instituto, repitió los experimentos del Dr. Goldblatt y confirmó los resultados con relación al aumento de la presión arterial.

La tarea no fue sencilla, era necesario encontrar el punto justo de reducción de la arteria renal de forma tal de disminuir el flujo renal con suficiente intensidad para producir hipertensión arterial y no extralimitarse generando insuficiencia renal. Hoy es una tarea simple y rutinaria en cualquier laboratorio, sin embargo, los primeros pasos en un tema desconocido, significaron decenas de experimentos perdidos.

El Dr. Houssay orientó al Dr. Fasciolo en la tarea de aplicar los métodos de rutina de la fisiología conocidos en ese momento para introducirse en los mecanismos por los cuales aumentaba la presión arterial de los perros con isquemia incompleta del riñón.

Entre las técnicas utilizadas la más útil y productiva para demostrar que existía un mecanismo humoral proveniente del riñón que era responsable del aumento de la presión arterial, fue la aplicación del injerto del riñón proveniente de un perro hipertenso en el cuello de un perro normotenso. Los Dres. Houssay y Fasciolo mostraron que el injerto de riñón del perro hipertenso 2 hacía ascender la presión arterial del perro receptor nefrectomizado, en contraposición a lo que ocurría con el injerto de riñón procedente de un perro normal que no generaba aumento de la presión arterial del receptor.

Estos experimentos trajeron rápidamente a la mesa de la discusión los descubrimientos realizados por los Dres. Tigerstedt y Bergmann en 1898 que describieron el efecto presor

de homogeneizados de riñón y les permitió definir a la renina como una sustancia presora.

A fines del siglo XIX, Tigerstedt, un profesor finlandés de Fisiología trabajando en el Karolinska Institute con su colega el Dr. Bergmann examinaron los efectos de extractos renales sobre la presión arterial. Descubrieron la existencia de un compuesto presor en el parénquima renal del conejo al que denominaron renina por su origen. La actividad presora se podía extraer con glicerina, no dializaba, era estable a 56°C pero se destruía por ebullición. Además, demostraron que la sangre proveniente de la vena renal, inyectada en animales nefrectomizados, era capaz de aumentar la presión arterial. También, observaron la potenciación y prolongación de la respuesta presora a la renina en el animal nefrectomizado.

La renina, el principio hipertenso obtenido de los extractos renales por Tigerstedt y Bergmann en 1898, resultó termolábil y tenía un efecto presor prolongado. Esta acción era la que se había registrado al estudiar los injertos renales de los perros hipertensos y al inyectar la sangre proveniente de riñones con isquemia aguda. Las observaciones previas, por consiguiente, llevaban a vincular la renina con la nueva sustancia que segregaba el riñón isquémico.

La hipertensión arterial ya era una enfermedad de alta incidencia en la población; los médicos sabían que las personas que tenían presión arterial alta y eran pálidos tenían una expectativa de vida menor que aquellos cuya piel era rosada y vinculaban fuertemente la hipertensión con los problemas renales sin precisar si eran causa o efecto de la misma.

El director de investigaciones del Instituto Houssay en ese momento era el Dr. Alberto C. Taquini (padre), quien se incorporó rápidamente al tema de estudio de los Dres. Houssay y Fasciolo. Mi padre había estado personalmente en la cátedra de clínica médica de la UBA del Prof. Francisco Arrillaga con Franz Volhard en 1931 y había escuchado

de éste la hipótesis de que el vaso espasmo característico de la hipertensión pálida se producía por la acción vasoconstrictora de alguna sustancia liberada por el riñón.

Estos antecedentes y el resultado del injerto de riñones de perros hipertensos antes descripto indujeron a los Dres. Houssay y Taquini a detectar esta sustancia en la sangre venosa renal de perros normales e hipertensos con distintos grados de isquemia renal. Utilizando para su evaluación el preparado de Lawen Trendelenburg del sapo *Bufo arena- rum hansel*, en poco tiempo se pudo demostrar que el plasma de la sangre venosa renal de los perros hipertensos tenía más acción vasoconstrictora que el proveniente de igual origen pero de perros normales.

El Dr. Taquini, ratificó experimentos previos mostrando que la reperfusión de riñones mantenidos en isquemia total por ligadura de sus pedículos provocaba un ascenso muy significativo de la presión arterial. Aún más, demostró que un efecto hipertensor similar se observaba si se injertaban riñones en isquemia total por 6 horas, en el cuello de perros nefrectomizados o normales.

Cuando se incubó un extracto semipurificado de riñón con plasma, se logró aislar una sustancia vasoconstrictora con características presoras distinta de la renina ya que era termoestable, soluble en acetona al 70% y de efecto muy fugaz. Este nuevo compuesto se denominó hipertensina.

En síntesis, en 1938, se habían dado los primeros pasos en la obtención de un modelo de hipertensión experimental y de un mecanismo humoral renal involucrado en su desarrollo.

En distintos laboratorios del mundo se estaba estudiando el tema. El Dr. Houssay incorporó al grupo al Dr. Eduardo Braun Menéndez que venía de Inglaterra con formación fisiológica como los Dres. Fasciolo y Taquini, incluyendo al Dr. Luis Federico Leloir también de regreso y al Dr. José María Muñoz. Los dos últimos estaban más orientados al aspecto bioquímico y el objetivo fue

profundizar esta perspectiva.

La impronta de estos dos investigadores orientó la búsqueda hacia un mecanismo de tipo enzimático de la renina que precisaba de la presencia del plasma para ejercer su efecto presor.

En trabajos posteriores del Instituto de Fisiología realizados por los Dres. Braun Menéndez, Fasciolo, Leloir y Muñoz, se mostró que la renina era segregada por el riñón y la hipertensina se formaba en el plasma a partir de un substrato que se denominó hipertensinógeno por ser el verdadero generador del principio activo. Tanto la sangre como el riñón eran capaces de inactivar la hipertensina a través de otras enzimas que se denominaron hipertensinasas. Utilizando preparaciones más puras de renina e hipertensinógeno se evitaba la desaparición de la hipertensina.

El origen hepático del angiotensinógeno fue sugerido por el Dr. Page y col. Los experimentos concluyentes fueron realizados por el Dr. Leloir y col. en perros nefrectomizados con y sin hepatectomía.

Mientras tanto el grupo norteamericano que lideraba estas investigaciones integrado por Kohlstaedt, Page y Helmer, se orientaron a que la renina era una enzima inactiva activada por otra enzima presente en la fracción proteica del plasma.

Simultáneamente, el Dr. Page trabajando con los Dres. Helmer y Kohlstaedt investigaban el mecanismo de acción de la renina. Observaron que cuando se inyectaba esta proteína purificada en la preparación de la cola aislada del perro, perfundida con solución Ringer, tenía muy poco efecto directo comparado con el marcado efecto hipertensor que se registraba en la inyección endovenosa. Postularon la existencia de una sustancia, contenida en la sangre, necesaria para que la renina ejerciera la acción vasoconstrictora. Comprobaron que el agregado de pequeñas cantidades de plasma a la solución de Ringer conteniendo la renina purificada producía un poderoso efecto vasoconstrictor en la preparación de la cola perfundida.

La conclusión del grupo del Dr. Page fue que la renina era un tipo de enzima inactiva activada por otra enzima del grupo de las quininas, presente en la fracción proteica del plasma y de la sangre. El compuesto proteico contenido en el plasma se denominó activador de la renina. El producto final, una sustancia presora formada por la interacción de la renina y su activador, se llamó angiotonina que era, probablemente, el efector final de la acción de la renina.

El Dr. Taquini viajó con una beca externa a Harvard a mediados de 1938 y participó como invitado en la 15ª Reunión Científica de la American Heart Association realizada en Saint Louis, Missouri, en mayo de 1939. En el transcurso de esta reunión se planteó la **discusión entre la visión descrita por el grupo argentino y aquella del grupo norteamericano** representado por el Dr. Irving Page. Harry Goldblatt, que dictó la conferencia central de la reunión, se inclinó por la hipótesis argentina.

La similitud entre el substrato y el activador de la renina fue rápidamente aceptada, así como la identidad del producto final. Se confirmó también el carácter enzimático del sistema de la renina y la naturaleza peptídica de la hipertensina. La renina se comportaba a la vez como una enzima y una hormona cuyos efectos dependían de la generación de la angiotensina.

Poco tiempo después, el Dr. Page y col. aceptaron cambiar el nombre de "activador" de la renina por "substrato" para acentuar el carácter enzimático del sistema.

En 1939 el grupo norteamericano describió la angiotonina en los términos antedichos y simultáneamente y por caminos distintos el grupo argentino describió la hipertensina. Ambos experimentos acompañados por la descripción del sustrato, el hipertensinógeno, y las hipertensinasas: enzimas capaces de inactivar la hipertensina.

En los albores de los años 40 el tema de la hipertensina parecía resuelto; se había logrado un modelo

experimental idéntico a la hipertensión humana, se había descubierto un sistema directamente vinculado con su desarrollo, sólo faltaba demostrar que los hipertensos tenían un nivel alto de angiotensina en plasma. Sin embargo, la naturaleza es mucho más compleja y los mecanismos de regulación y homeostasis del organismo son múltiples e interactúan entre sí.

La regulación de la presión arterial es tan complicada que aún hoy con la inmensa cantidad de información generada, todavía no sabemos cual de los múltiples factores que regulan la presión arterial es el determinante de la hipertensión arterial esencial y/o del mantenimiento de ésta en niveles altos.

La descripción pormenorizada del descubrimiento de la hipertensión experimental y del origen del mecanismo renina angiotensina fue recopilada por el grupo del Instituto de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires dirigido por el Dr. Bernardo A. Houssay en un libro denominado Hipertensión Nefrótica. El Dr. Dexter, al terminar su beca, tradujo este libro al inglés.

No es objeto de esta exposición ahondar en el paso a paso de la historia del desarrollo del mecanismo del sistema renina-angiotensina desde su iniciación hasta hoy sino solamente rendirle homenaje al grupo formado por los Dres. Houssay, Braun Menéndez, Fasciolo, Leloir, Muñoz y Taquini y marcar los principales hitos que siguieron a su descubrimiento.

La angiotensina como la llamamos hoy, angiotonina o hipertensina como la llamaron los grupos argentino y norteamericano en el comienzo, fue sintetizada por primera vez como un optapéptido en forma simultánea por el grupo de Page en Cleveland y Schwyzer en Basilea en 1957 y patentada por CIBA como hipertensina.

Ese año, 1957, los Dres. Sibley Hoobler y David Bohr, con quienes trabajé después, organizaron una conferencia sobre los mecanismos básicos de la hipertensión arterial en la Universidad de Michigan en

Ann Arbor: "University of Michigan Regional Conference on the Basic Mechanisms of Arterial Hypertension" conmemorando los 25 años del primer experimento exitoso de Goldblatt para generar hipertensión arterial por isquemia renal en el perro, reunión cuyos contenidos fueron publicados por la revista *Circulation*, volumen 17 en 1958. En este ámbito, los Dres. Braun Menéndez y col. y Taquini y col. presentaron el estado de avance de sus respectivos trabajos experimentales.

Durante esa reunión en un aparte en la cafetería de la Universidad, los Dres. Braun Menéndez y Page acordaron proponer la fusión del nombre norteamericano **angiotonina** con el argentino **hipertensina** en una nomenclatura común **angiotensina**. Significó una importante propuesta y una resignación del liderazgo argentino a favor de la unidad ya que la nomenclatura argentina había sido registrada como marca de la sustancia purificada por CIBA y era usada por los más importantes grupos de los Estados Unidos excepto el de Cleveland y casi exclusivamente en el resto del mundo.

La nueva nomenclatura tardó unos años en ser aceptada ya que grupos como los de los Dres. Goldblatt, Skeggs, etc. y los europeos siguieron usando por un tiempo la nomenclatura argentina. En 1959 fallece el Dr. Braun Menéndez. En 1961, los Dres. Taquini y Taquini insisten en la necesidad de usar la nomenclatura unificada que poco tiempo después es aceptada universalmente.

En 1965, los Dres. Ferreira y Rocha e Silva, en Brasil aislaron, del veneno de serpiente *Bothrops jararaca*, varios péptidos capaces de potenciar el efecto de la bradiquinina, por inhibición de la enzima de conversión.

El péptido activo de todo el sistema es el octapéptido o Ang II. La conversión de Ang I en Ang II se produce parcialmente en el plasma por una dipeptidasa, pero masivamente en el endotelio pulmonar por la enzima adherida a la membrana celular.

Estos experimentos dieron base a las investigaciones que permitieron al Dr. Ondetti, otro argentino, sintetizar el primer inhibidor de la enzima de conversión: el captopril, con las consecuencias beneficiosas que, para la salud, hemos mencionado.

■ BIBLIOGRAFÍA (*)

- Tigerstedt, R., Bergman, P.G. Niere und Kreislauf. *Skand. Arch. Physiol.* 1898. 8: 223-271.
- Goldblatt, H, Lynch, J., Hanzal, R.F., Summerville, W.W. Studies on experimental hypertension: I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J.Exp.Med.* 1934. 59: 347-379.
- Houssay BA, Fasciolo JC. Demostración de mecanismo humoral de la hipertensión nefrótica. *Bol. Acad. Nac. Med., Buenos Aires.* 1937; 18:342.
- Fasciolo, JC, Houssay, BA, Taquini, A.C. The blood pressure raising secretion of the ischemic kidney. *J. Physiol.* 1938. 94: 281-293.
- Houssay, B.A., Taquini, A.C. Acción vasoconstrictora de la sangre venosa del riñón isquemiado. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 1938. 14: 5-14.
- Kohlstaedt, K.G., Helmer, O.M., Page, I.H. Activation of renin by blood colloids. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1938. 39: 214-215.
- Fasciolo, JC, Hipertensión arterial nefrótica. Estudio experimental. Tesis Doct. Med. Ferrari, Hnos., Buenos Aires, 1939.
- Page, I.H., Helmer, O.M. A crystalline pressor substance, angiotonin. *Proc. Center Soc. Clin. Invest.* 1939. 12: 17.
- Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C. Mecanismo de la acción hipertensora de la sangre venosa del riñón en isquemia incompleta aguda. *Rev. Soc.Arg.Biol.*1939. 15: 401-410.
- Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., Leloir, L.F., Muñoz, J.M. La sustancia hipertensora de la sangre del riñón isquemiado. *Rev.Soc.Arg. Biol.*1939. 15: 420-425.
- Braun-Menéndez, E., Fasciolo, J.C., Leloir, L.F., Muñoz, J.M., Taquini, A.C. Hipertensión arterial nefrótica. El Ateneo, Buenos Aires, 1943. Translated by Dexter (Renal Hyper-

- tension), Springfield, Hawai, USA. Charles C. Thomas Publishing, 1946.
- Page, I.H., Helmer, O.M., Plentl, A.A., Kohlstaedt, K.G., Corcoran, A.C. Suggested change in designation of "renin-activator" (hypertensinogen) to "renin-substrate ($\alpha 2$ globulin)". Science, 1943. 98: 153.
- Schwarz, H., Bumpus, F.M., Page, I.H. Synthesis of a biologically active octapeptide similar to natural isoleucine angiotonin octapeptide. J. Am. Chem. Soc. 1957. 5697-5703.
- Braun-Menéndez, E., Page, I.H. Suggested revision of nomenclature: Angiotensin. Science, 1958. 127: 242.
- Braun-Menéndez, E., Paladini, A.C. Pressor polypeptides formed in vivo and in vitro as mediators of renal hypertension. Circulation. 1958. 27: 668-671.
- Ondetti M.A., Rubio B. y Cushman D.W., Design of Specific Inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. Science 196, 441-444 (1977)
- Taquini, A.C., Blaquier, P., Taquini, A.C. Jr. Studies on the renal humoral mechanism of chronic experimental hypertension. Circulation. 1958. 17: 672-675.
- Taquini, A.C. Jr., Taquini, A.C. The renin-angiotensin system in hypertension. Am. Heart J. 1961. 62: 558-564.
- Taquini A.C. Personal Memories. Proceeding of the Second Einthoven Meeting on Past and Present Cardiology. University of Leiden and Einthoven Foundation; 12-13 November 1981. pp. 231-237.
- La Bibliografía se ha ordenado por fecha de las distintas publicaciones ya que eso da una cronología de los descubrimientos.

■ GLOSARIO

ANGIOTENSINÓGENO: Su origen hepático fue postulado por el Dr. Page y col. y demostrado por el dr. Leloir y col. El grupo de investigadores estadounidenses sostenía que se trataba de un activador de la renina que se encontraba en el plasma. El grupo argentino lo describió como el sustrato plasmático de la enzima. Se trata de una $\alpha 2$ globulina de peso molecular 60.000.

RENINA
ANGIOTENSINÓGENO
ANGIOTENSINA
ANGIOTENSINASAS

El Dr. Skeggs en 1954 obtiene por primera vez angiotensina pura, un deca péptido al que luego se llamó angiotensina I. El mismo investigador describió la

existencia de dos polipéptidos diferentes la Ang I y la Ang II, un octapéptido derivado del anterior por el clivaje de un dipéptido: la histidil-leucina como consecuencia de la acción enzimática de una dipeptidasa (enzima de conversión) presente en plasma y en tejidos.

HIPERTENSINA ®: El laboratorio CIBA de Suiza registró el compuesto con el nombre original dado por el grupo argentino sustancia sintetizada quedó con la marca registrada de HIPERTENSINA.

ENZIMA DE CONVERSION: El péptido activo de todo el sistema es el octapéptido o Ang II. La conversión de Ang I en Ang II se produce parcialmente en el plasma por una dipeptidasa pero masivamente en el endotelio pulmonar por la enzima adherida a la membrana celular. En 1965, los Dres. Ferreira y Rocha Silva, en Brasil aislaron, del veneno de serpiente Bothrops jararaca, varios péptidos capaces de potenciar el efecto de la bradiquinina, por inhibición de la enzima de conversión.

■ RECONOCIMIENTO

Los autores de estos tres trabajos quieren agradecer el apoyo económico y profesional brindado por la Asociación de Fomento a la Investigación Científica (AFIC) que colaboró para su concreción.



Leloir



INSTITUTO LOLOIR
FUNDACIÓN

CON TU AYUDA PODEMOS RESOLVERLO

Colaborá desde tu lugar con la Fundación Instituto Leloir para que investiguemos el cáncer, el Alzheimer, el dengue y el infarto, entre otras enfermedades. Sumate ahora con tu donación mensual de \$12 o más con tu tarjeta de crédito, para que juntos lleguemos a resolver problemas que nos afectan a todos. Ayudanos a que la ciencia argentina siga avanzando.



www.leloir.org.ar
o al (011) 5238-7505

SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA. ESTADO ACTUAL

Palabras clave: Angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina, hipertensión arterial, inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes de receptores AT1.
Key words: Angiotensinogen, angiotensin converting enzyme, arterial hypertension, converting enzyme inhibitors, AT1 receptor blockers.

El sistema renina angiotensina (SRA) regula la homeostasis de la presión arterial y del equilibrio hidrosalino. Está constituido por un sistema enzimático cuyo principal componente es la renina, una proteína de origen renal, su sustrato plasmático: el angiotensinógeno, de origen hepático que libera la angiotensina I y la enzima de conversión de angiotensina I, fundamentalmente ubicada en el endotelio vascular pulmonar, que genera el octapéptido activo: la angiotensina II (AngII), un potente vasoconstrictor. El SRA circulante es un sistema endocrino, pero se han detectado todos los componentes en diversos tejidos constituyendo sistemas autónomos con efectos paracrinos, autocrinos e intracrinos. La Ang II también actúa a nivel de las terminaciones nerviosas simpáticas potenciando el efecto de la noradrenalina, en la médula adrenal liberando catecolaminas, en la corteza suprarrenal aumentando la secreción de aldosterona, en el riñón reteniendo el ión sodio y en el sistema nervioso central aumentando el tono simpático periférico, generando sed y estimulando la liberación de hormona antidiurética por la hipófisis. La significación fisiopatológica del SRA y su posible participación en la hipertensión arterial, importante factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares y renales, llevó al desarrollo de instrumentos farmacológicos capaces de inhibir el sistema. Los inhibidores de la enzima de conversión se desarrollaron primero y el éxito en el tratamiento humano llevó a generar otros compuestos capaces de bloquear el receptor de AngII tipo 1 (AT1). La utilización de estas drogas, entre otras, ha permitido tratar adecuadamente al paciente hipertenso que constituye casi un cuarto de la población adulta mundial.

■ Nidia Basso

Instituto de Fisiopatología
Cardiovascular. Facultad de Medicina. UBA.
Uriburu 950. 2° piso. C1114AAD. C.A.B.A.
Departamento de Investigación. UCES
nidiabasso@yahoo.com

La enorme importancia fisiológica y fisiopatológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA), dada su participación en la homeostasis de la presión arterial y del metabolismo del agua y del sodio así como en las enfermedades cardíacas, renales y cerebrovasculares, ha dado lugar a la generación de múltiples instrumentos farmacológicos involucrados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares que son, en el presente, la principal cau-

sa de morbi-mortalidad, no debida a agentes infecciosos, en todo el mundo. Por otra parte, una cantidad inmensa de nuevas investigaciones ha llevado a mejorar el conocimiento de su fisiopatología.

El sistema renina-angiotensina constituye un complejo sistema enzimático integrado, fundamentalmente, por la renina que es una aspartilproteasa muy específica sintetizada y liberada fundamentalmente en el riñón. Esta enzima hi-

droliza una alfa globulina de origen hepático que se encuentra presente en el plasma: el angiotensinógeno (AGT). La renina libera de éste el decapeptido aminoterminal casi inactivo: la angiotensina I (AngI); sobre este compuesto actúa otra enzima, una dipeptidil carboxipeptidasa, básicamente de origen endotelial, que dada su función se ha denominado enzima convertidora de angiotensina (ECA), capaz de separar los dos aminoácidos del extremo carboxi-

terminal del decapeptido dando origen al principio activo de todo el sistema: el octapéptido angiotensina II (AngII). La vida media del octapéptido activo es muy breve ya que es rápidamente degradado a péptidos de menor peso molecular por otras enzimas genéricamente denominadas angiotensinasas

Esta enzima de conversión, contrariamente a la renina, es muy inespecífica e interviene en el metabolismo de otros polipéptidos como la bradiquinina, inactivándolos. La bradiquinina es generada también en otra compleja cascada enzimática cuyos efectos son antagónicos a los de la AngII. Por consiguiente, la inhibición de la ECA es responsable de varios efectos fisiológicos de gran importancia, impide la formación de un potente vasoconstrictor y evita la degradación de un eficaz vasodilatador (Fig. 1).

La renina humana ha sido purificada hasta homogeneidad (32) permitiendo la obtención de anticuerpos monoclonales específicos (88). El desarrollo de técnicas de biología molecular ha logrado establecer la estructura del gen correspondiente a la renina renal del hombre y deducir la estructura primaria de la enzima y de su precursor (59).

El SRA plasmático constituye un sistema endocrino eficazmente regulado por distintos factores. La renina del riñón se encuentra en gránulos citoplasmáticos en las células de la pared de la arteriola aferente del glomérulo renal. Estas células forman parte del llamado aparato yuxtaglomerular del riñón. Su principal característica es que el citoplasma presenta gránulos secretorios (célula secretora) y miofilamentos (célula muscular lisa) (7). El paso inicial para la síntesis de renina renal es la formación de preprorenina por el ARN mensajero correspondiente. Esta proteína es transportada al retículo endoplásmico donde una porción es separada liberando la prorenina que pasa a través del aparato de Golgi, es glicosilada y depositada en gránulos lisosomales. Allí, por hidrólisis se genera la renina activa. Los gránulos conteniendo renina activa

migran hacia la membrana celular y liberan la enzima por exocitosis al lumen vascular o al intersticio renal. La prorenina o renina inactiva también pasa a la circulación donde su concentración es varias veces la de renina activa. No se conoce exactamente el rol fisiológico de la prorenina plasmática (61) pero en la actualidad se ha avanzado significativamente en la dilucidación del mismo (19).

La liberación de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón está modulada por varios factores que actúan a través de uno o más mecanismos regulando su concentración plasmática. La liberación de renina activa responde a: 1.- el barorreceptor renal, 2.- la mácula densa, 3.- las terminaciones nerviosas renales y 4.- los factores humorales. El barorreceptor renal es, probablemente, el regulador de mayor poder (41). Es un receptor vascular situado en la arteriola aferente que estimula la liberación de renina cuando cae la presión de perfusión renal y la inhibe cuando ésta aumenta. La estimulación crónica del barorreceptor

renal contribuye a la fase hiperreninémica de la hipertensión renovascular; la misma puede llevar a un aumento permanente de la liberación y de la síntesis de esta proteína.

La mácula densa está configurada por un grupo de células modificadas del túbulo distal del nefrón, situadas en la parte distal del asa de Henle y adyacentes a las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente. El triángulo delimitado por las arteriolas aferente y eferente, la mácula densa y el retículo conjuntivo constituye el llamado aparato yuxtaglomerular. Las células de la mácula densa tendrían la facultad de detectar cambios en la concentración de cloruro de sodio del túbulo distal generando una señal capaz de activar o inhibir la liberación de renina por el aparato yuxtaglomerular (56). El mecanismo de la mácula densa sería un sistema de adaptación crónica más que un mediador de ajuste agudo.

Las terminaciones nerviosas simpáticas se encuentran ampliamente distribuidas en las células yuxtaglomerulares (89). La estimulación de

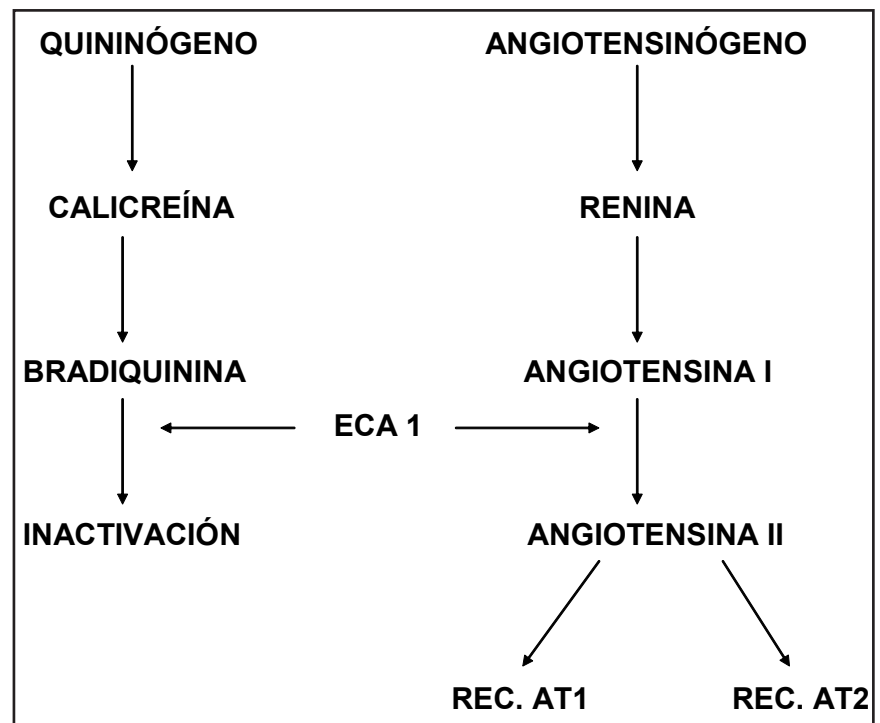


Figura 1. Esquema de los sistemas enzimáticos renina-angiotensina y caliceína.-bradiquinina. ECA: enzima de conversión de angiotensina I. Rec AT1: receptores de angiotensina II tipo 1. Rec. AT2: idem para tipo2.

las mismas produce un aumento de la liberación de renina a través de un mecanismo β 1-adrenérgico (67). La secreción de renina mediada por los nervios renales constituye un sistema de respuesta aguda a cambios posturales, pérdida de volumen, etc.

Varios factores humorales regulan el proceso de liberación de renina renal. Unos incrementan y otros inhiben la liberación de la enzima. Entre los primeros se encuentran los agonistas β 1-adrenérgicos (66) y las prostaglandinas vasodilatadoras (33). El mediador de los agonistas mencionados y segundo mensajero intracelular fundamental en el mecanismo de liberación de renina es el nucleótido cíclico cAMP.

Los mecanismos inhibitorios estarían mediados por un aumento del calcio intracelular, calmodulina dependiente. En general, existe una correlación negativa entre la concentración intracelular de calcio y la liberación de renina. La despolarización de las células yuxtarglomerulares permite la entrada de calcio e inhibe la secreción de renina. Los factores humorales inhibitorios incluyen la angiotensina II, los agonistas α -adrenérgicos, la endotelina, los agonistas A1 de adenosina y el tromboxano. El nucleótido cíclico cGMP podría actuar como segundo mensajero del efecto inhibitorio dado que los factores que estimulan la guanilato ciclasa como el factor natriúretico atrial y el óxido nítrico, inhiben la liberación de renina (4, 25).

El angiotensinógeno es una glucoproteína y el único precursor proteico conocido de los péptidos de la familia de las angiotensinas. El precursor del substrato es el prepro-angiotensinógeno procesado y glucosilado de tal forma que resulta dependiente de la especie y del tejido estudiado. El componente plasmático se sintetiza en las células del hígado (10), y también en componentes celulares del sistema nervioso central, corazón, tejido vascular, riñón y adipocitos (componente tisular) (12-17). En general, tanto la concentración de la enzima como la del substrato determinan

la actividad fisiológica del sistema. Es importante en la regulación de la presión arterial. En este sentido, en ratones genéticamente modificados (transgénicos), que pueden expresar de 0 a 4 copias del gen que codifica al AGT, la presión arterial es directamente proporcional a la concentración de la prohormona en plasma (72). En este sentido, algunos estudios clínicos indicaron una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de AGT y los de la presión arterial (124) y el tema ha sido revisado recientemente en este mismo sentido (30). Varias enzimas tisulares pueden hidrolizar al AGT para generar angiotensina a nivel local. La cathepsina G y la quimasa liberan AngI mientras que la tonina forma directamente AngII.

La célula hepática sintetiza y secreta el AGT sin generar depósitos del mismo. La vida media de la prohormona en el plasma es prolongada, hasta 16 h. Los niveles plasmáticos son el resultado de la regulación transcripcional y de la vida media tanto del ARN mensajero celular como de la proteína en el plasma (10).

La concentración plasmática de AGT está regulada por factores humorales. Las hormonas glucocorticoides de la corteza suprarrenal o el ACTH aumentan su nivel plasmático aparentemente por acción directa sobre el hígado (8, 9, 74), mientras que la hipofisectomía, la adrenalectomía o la enucleación adrenal provocan una dramática caída de la prohormona. Asimismo, los estrógenos (77), las hormonas tiroideas (60) y la angiotensina II incrementan su concentración. La AngII tiene un efecto de retroalimentación positiva por medio del receptor AT1 (75, 76). Recientemente se ha postulado que la regulación hormonal se efectúa por control transcripcional a través de la acción de un promotor inducible por varias hormonas, localizado en el ADN nuclear más allá del sitio de iniciación de la transcripción. Esta secuencia regulatoria específica de ADN perteneciente al gen de AGT presenta sitios de fijación para distintos factores capaces de inducir

la transcripción y estabilizar el ARN mensajero resultante (9).

Se ha estudiado la participación de la concentración del angiotensinógeno en la velocidad de la reacción enzimática. La determinación del Km del sistema enzimático demostró ser igual o menor que la concentración de la prohormona en plasma, por consiguiente insuficiente para producir la máxima velocidad de la reacción. Las variaciones del nivel de AGT intervienen en la regulación de la actividad del sistema enzimático y, por lo tanto en la actividad renínica plasmática (ARP) y en la regulación de la PA (102, 124).

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una dipeptidil carboxipeptidasa (37) que hidroliza el decapeptido inactivo AngI en el octapéptido activo AngII por clivaje del dipéptido carboxiterminal histidil-leucina. La ECA no es específica para la AngI ya que hidroliza una variedad de otros polipéptidos como bradiquinina, encefalinas y sustancia P. La ECA es más activa como quinasa que como angiotensinasa o encefalinasa debido al valor muy reducido de su Km al hidrolizar la bradiquinina. La bradiquinina es el producto de la hidrólisis del quinínogeno por la acción enzimática de la calicreína y tiene un inmediato efecto vasodilatador. Como la angiotensina tiene una vida media muy fugaz. La ECA interveniría en la homeostasis circulatoria general y sectorial potenciando un poderoso sistema vasoconstrictor e inhibiendo un potente sistema vasodilatador. Los inhibidores de la ECA interfieren con las dos reacciones enzimáticas aumentando la vida media de la bradiquinina e impidiendo la formación de la AngII. La importancia fisiológica fundamental del SRA en la homeostasis cardiovascular no fue claramente visualizada hasta que se obtuvo el primer inhibidor de la ECA activo por la vía oral: el captopril (98). El desarrollo de estos compuestos constituyó un hito primordial en el tratamiento de la hipertensión arterial y de las enfermedades cardiovasculares y renales secundarias al aumento de

la presión arterial. La investigación de los mecanismos fundamentales a través de los cuales el SRA controla la presión arterial (PA) fue facilitada por la aparición de los inhibidores de la ECA (IECA). Se pudo determinar que los IECA producían una disminución muy significativa de la PA (108, 115, 123). Existen varios agentes farmacológicos que pertenecen a esta familia. Tienen un amplio espectro de uso clínico; son muy efectivos como antihipertensivos, reducen la poscarga en pacientes con insuficiencia cardíaca, disminuyen la morbimortalidad resultante de las enfermedades cardiovasculares (73) y se han utilizado en el tratamiento de la nefropatía diabética (83).

El gen para la síntesis de la ECA ha sido clonado y su estructura aminoácídica derivada de la secuencia del nucleótido (6, 111, 112). La mayor parte de la ECA se encuentra insertada en la membrana celular. La hidrólisis proteolítica de la enzima resulta en la liberación de la misma y, dado que sucede normalmente, la ECA se encuentra en muchos fluidos corporales. En la pared vascular se localiza en la membrana de las células endoteliales donde hidroliza los péptidos circulantes como AngI y bradiquinina. Los vasos del pulmón, cerebro y retina son ricos en ECA. El riñón contiene también una concentración elevada de ECA.

La cascada enzimática tiene un papel fundamental en la regulación de la presión arterial y en la homeostasis hidrosalina a través de la formación de angiotensinas. Los efectos inmediatos de la AngII constituyen una respuesta instantánea con el fin de asegurar la homeostasis circulatoria cuando se encuentra amenazada por una disminución del volumen intravascular o por una caída brusca de la presión arterial. Las acciones agudas son: a).- vasoconstricción para disminuir la capacidad del sector arterial; b).- aumento de la secreción de aldosterona para promover la retención de sodio; c).- efecto dipsógeno y liberación de vasopresina para conservar el volumen plasmático; d).- mayor fuerza de contracción miocárdica para aumentar el

volumen minuto; e).- potenciación de los efectos simpáticos para incrementar la acción vasoconstrictora e inotrópica de la AngII (55, 103, 115, 126).

En términos generales, la AngII aumenta la resistencia periférica por su efecto constrictor directo y extremadamente potente sobre el músculo liso vascular. Simultáneamente, a través de la homeostasis hidrosalina modula el volumen plasmático y el volumen minuto actuando sobre la segunda variable que regula la presión arterial (86). Por otra parte, la AngII posee, además de su efecto presor directo sobre el músculo liso vascular, un efecto presor indirecto, a través del sistema nervioso central (SNC) (16, 29). La activación de receptores centrales de AngII produce un aumento de la actividad simpática periférica y liberación de vasopresina (ADH) (12).

La AngII, administrada en dosis muy reducidas, no presoras, por períodos prolongados, tiene efectos tróficos. Entre éstos se encuentra la hiperplasia del músculo liso vascular, la hipertrofia del miocardio, el aumento de la matriz extracelular y la mayor repuesta contráctil vascular a dosis mínimas de agentes vasoconstrictores. Todos estos efectos constituirían una lenta remodelación de la estructura del sistema cardiovascular para contrarrestar la disminución prolongada del volumen intravascular. Dado que esta última condición no es habitual en el hombre, los efectos tróficos de la AngII terminan siendo más patogénicos que protectores (53).

La AngII, como otras hormonas peptídicas, activa receptores ubicados en la membrana celular. Básicamente, se han descrito dos tipos principales de receptores de AngII: AT1 y AT2 que, en principio, tienen funciones opuestas. La mayoría de las acciones del polipéptido se ejercen a través de los receptores AT1. El receptor AT1 del músculo liso de la aorta de la rata y del tejido adrenal bovino ha sido aislado y clonado y se ha identificado su cADN (27, 93). Los receptores AT1 pertenecen a la familia de los receptores de hormo-

nas peptídicas con siete regiones intramembrana, ligados a una proteína G (58, 62, 96). La ocupación de los receptores por la AngII activa la fosfolipasa C que induce la hidrólisis de un éster del fosfatidilinositol liberando inositol trifosfato y diacil glicerol en todos los órganos en que se ha estudiado. Estos segundos mensajeros (11, 94), aumentan la concentración de calcio intracelular y activan la proteína quinasa C (52). La autofosforilación de los receptores AT1, que tienen capacidad intrínseca de tirosina quinasa similar a los receptores de insulina, aumenta su actividad. En este sentido, se demostró que los receptores AT1 del músculo liso vascular de la rata estaban constitutivamente fosforilados y que la AngII aumentaba la fosforilación de sus receptores (68).

Los receptores AT2 son más prevalentes en el feto que en la adultez (63). Se ha aislado un cADN que codifica al receptor AT2 (91). Este receptor tiene una estructura similar al AT1 con siete regiones transmembrana con diferencias en la ubicación de algunos aminoácidos (69). El receptor AT2 tiene muy baja afinidad por los antagonistas AT1 como el losartan pero mucha afinidad por otros antagonistas no peptídicos como el PD123319 y el PD123177 (26). Se ha postulado que estos receptores estarían vinculados al crecimiento y a la remodelación de los órganos. En este sentido, los receptores AT2 tendrían efectos antagónicos a los que la AngII ejerce a través de los receptores AT1, específicamente el efecto presor y promotor del crecimiento celular. También se los ha relacionado con los mecanismos de apoptosis. En general, es necesario profundizar los estudios sobre la(s) función(es) de los receptores AT2.

El SRA plasmático de origen renal constituye un sistema endocrino clásico. En su regulación participan el riñón, el hígado y el endotelio pulmonar donde la mayor parte de la AngI se transforma en AngII por la acción de la ECA. Gradualmente, se han identificado SRA locales en la mayoría de los órganos investigados (101) comprobando que además

del SRA circulante existen sistemas enzimáticos similares en distintos tejidos. En realidad, se ha llegado a describir la formación de AngII intracelular (42, 78). Los componentes del SRA se han localizado también en múltiples tejidos, incluyendo la pared vascular, el corazón, el cerebro, el riñón y las glándulas adrenales, dónde el sistema tislular actuaría en forma intracrina, paracrina o autocrina (16, 28, 34, 35, 65). Las técnicas de biología molecular han permitido demostrar la presencia del ARN mensajero para renina en algunos tejidos (28, 35). Asimismo, el AGT, la ECA y los péptidos que componen el SRA se han encontrado colocalizados en varios tejidos (34, 90, 116). Todos los componentes del sistema enzimático se han detectado en el cerebro, y la AngII se ha clasificado como un neuropéptido que puede actuar como neurotransmisor o neuromodulador (12, 34). Los SRA locales tendrían efectos vinculados con el crecimiento, la proliferación, la síntesis proteica, etc. (101). Existen evidencias que apoyan la presencia de un SRA local y completo en la glándula adrenal, el corazón, la pared vascular y el riñón apoyando la posibilidad de que tanto la AngII como sus metabolitos pueden tener otros efectos además de los clásicos atribuidos al SRA renal endocrino y podrían estar involucrados en la regulación de la función y también en la patología del daño tislular de cada órgano (70). La fisiología del SRA circulante ha sido razonablemente bien analizada mientras que los mecanismos moleculares de los sistemas tislulares aún están siendo investigados y su caracterización es incompleta. El SRA presente en el SNC ha recibido particular atención debido a los efectos centrales de la AngII (12). El polipéptido administrado por la vía intracerebroventricular tiene acciones directas vinculadas con la regulación de la presión arterial y de la homeostasis hidrosalina. Debido a la existencia de la barrera hematoencefálica, la AngII que se encuentra en el SNC debe necesariamente originarse en células capaces de sintetizarla. El ARN mensajero

del AGT está expresado abundantemente en las células de la glia (12, 113) y también en algunas neuronas. La prohormona central no parece derivar de la circulante ya que se modifica en forma independiente (107). Se ha establecido una distribución regional del substrato en el SNC que apoyaría su funcionalidad. La concentración de AGT en el líquido cefalorraquídeo es importante y se modifica en distintas condiciones fisiológicas y patológicas (107). Se ha logrado purificar la renina del SNC con técnicas de cromatografía de alta afinidad. La mayor cantidad de renina se encontraría en las terminaciones nerviosas en áreas vinculadas al control cardiovascular y a la homeostasis hidrosalina (34, 114). La ECA está ampliamente distribuida en el SNC (22). La pared de los vasos contiene la enzima y se la ha localizado dentro de las neuronas, su rol funcional parece estar ligado al mantenimiento de la presión arterial dado que cuando se administran inhibidores de la ECA por la vía intracerebroventricular en animales espontáneamente hipertensos cae en forma significativa la PA. La presencia de AngII en el SNC se ha demostrado por métodos inmunohistoquímicos en la rata, los primates y el hombre (40). El octapéptido se encuentra principalmente en el hipotálamo, el sistema límbico, el bulbo y la médula espinal. Terminales nerviosas con alta densidad de AngII se han detectado en los núcleos paraventricular y supraóptico y en el órgano subforniano. Esta presencia es importante por la capacidad del polipéptido para liberar ADH y ACTH. Finalmente, se ha comprobado la existencia de receptores de AngII en el SNC (47). Los receptores AT1 se encuentran en los órganos periventriculares del tercer ventrículo, en las neuronas del hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario y mediarían los efectos sobre la presión arterial, la ingesta de agua y sodio y la secreción de vasopresina (122). Los AT2 en el locus ceruleus y en el núcleo de la oliva inferior estarían relacionados posiblemente con la injuria y la regeneración neuronal

y la apoptosis (42, 81, 105). Otros polipéptidos derivados de AngII estarían involucrados en la modulación de funciones centrales como el aprendizaje y la memoria (46). El tejido adiposo también contiene todos los componentes del SRA, es una fuente importante de AGT y estaría involucrado en la regulación de la acumulación visceral de la grasa (1). Por consiguiente, el SRA tislular podría jugar un rol en la fisiopatología del síndrome metabólico (36).

La presencia de un SRA en la glándula adrenal está avalada por múltiples evidencias; estaría implicado en la regulación de la producción de aldosterona. La estimulación de la liberación del mineralocorticoide por potasio también estaría vinculada al SRA local. Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de AT1 son capaces de reducir la liberación de aldosterona estimulada por potasio (54, 90).

La existencia y la significación fisiopatológica del SRA llevaron a identificarlo como principal responsable de la hipertensión esencial en el hombre. Con el fin de dilucidar este rol, Laragh y col. (80), llevaron a cabo un estudio en un número significativo de pacientes hipertensos esenciales. Con ese fin correlacionaron los niveles de actividad renínica plasmática (ARP), que es el índice de la generación endocrina de angiotensina, con la excreción urinaria de sodio de 24 hs. principal regulador exógeno de la liberación de la enzima. Los resultados revelaron que a iguales niveles de presión arterial los pacientes podían presentar niveles de ARP bajos, normales o altos cuando se los comparaba con sujetos normotensos. Algo similar se observó en un modelo experimental como es la rata espontáneamente hipertensa (SHR) desarrollada en Japón por Okamoto K. y col. (97) a través de la selección, mantenida en el tiempo, de los ejemplares de mayor presión arterial. En síntesis, la hipertensión arterial primaria tanto clínica como experimental se caracteriza por ser, en términos generales, normoreninémica.

Un nuevo tipo de agentes farmaco-

lógicos ha aparecido en las últimas décadas como consecuencia de un mejor conocimiento de los receptores de angiotensina II (63). Se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor AT1, que carecen de efecto agonista, poseen una vida media prolongada y son activos por vía oral. Fueron diseñados teniendo en cuenta la estructura de la AngII (117). El primer compuesto de este tipo fue el losartan, un derivado del imidazol que se comporta como un activo bloqueador del receptor AT1 (117-119). Inhibe selectivamente los efectos de la AngII sobre la PA, la secreción de aldosterona, la liberación de catecolaminas y la sed. Durante su administración, desaparece el mecanismo de retroalimentación negativa sobre la secreción de renina y aumenta la ARP con el consecuente aumento de la concentración plasmática de AngII (108). En modelos de hipertensión experimental, la administración crónica de losartan disminuye la hipertrofia ventricular (118). El losartan inhibe la incorporación de timidina inducida por AngII en el músculo liso vascular, los cardiomiocitos y las células mesangiales, en parte por el bloqueo de la expresión del protooncogen *c-fos* (2). En modelos experimentales de insuficiencia cardíaca, produce marcada mejoría en la hemodinamia, la hipertrofia, la sensibilidad barorrefleja y la supervivencia (92, 110). Asimismo, atenúa la respuesta del endotelio al daño vascular. Este efecto involucra acciones sobre la proliferación y migración del músculo liso vascular (71). Parece tener efectos protectores sobre el riñón en modelos experimentales de insuficiencia renal. El losartan reduce la proteinuria y la esclerosis glomerular en las ratas diabéticas por estrep-tozotocina (119). Un efecto similar se ha observado con la administración de IECA en pacientes con enfermedad renal diabéticos y no diabéticos (44, 109).

Sin embargo varias características farmacológicas diferencian los antagonistas de receptores AT1 de los IECA: 1.- No tienen efecto sobre la ECA; 2.- No afectan el sistema ca-

licreínas-quininas; 3.- No reducen la formación de AngII y por consiguiente los efectos de ésta sobre los receptores AT2.

La capacidad del losartan para disminuir la PA se ha estudiado exhaustivamente en pacientes hipertensos (125). Dosis de 50 mg/día o más producen una reducción dosis dependiente de la presión sistólica y diastólica sin modificación de la frecuencia cardíaca. El efecto hipotensor persiste por 24 horas. Cuando la administración del antagonista se mantiene por siete días el efecto hipotensor se potencia (51). En estudios comparativos el efecto sobre la PA del antagonista fue similar al del lisinopril, enalapril o hidroclorotiazida aún en pacientes con hipertensión severa (106). En pacientes con daño glomerular primario, el antagonista reduce la PA y la proteinuria en forma similar al enalapril, también disminuye la PA en otras enfermedades renales sin cambios en la filtración glomerular (45). En varios estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de leve a severa la infusión endovenosa aguda de un antagonista redujo la resistencia vascular sistémica y la PA media, con aumento del volumen minuto cardíaco (31). La administración prolongada a pacientes con la misma patología produjo efectos similares.

Estudios experimentales realizados en nuestro laboratorio han mostrado que la administración continua desde el destete de enalapril a animales genéticamente hipertensos (SHR) con actividad renínica plasmática normal inhibe totalmente el desarrollo de hipertensión. Por otra parte, el mismo tratamiento con enalapril o losartan suministrado a ratas normales impide el aumento de la PA que aparece con la edad. Además tiene un efecto protector sobre el daño cardiovascular y renal propio del envejecimiento. Finalmente, los animales así tratados conservan la capacidad de memoria y aprendizaje que se pierde con la edad (38, 39).

A pesar de que no existen evidencias tanto en la hipertensión espontánea experimental como en la hi-

per-tensión esencial humana de una activación ya sea del SRA renal o del presente en otros tejidos, toda la información acumulada señala que el sistema enzimático tiene una clara influencia en los mecanismos de regulación cardiovascular y que la inhibición del mismo no sólo disminuye y permite controlar la PA sino que también tiene efectos benéficos en la protección de los órganos blanco.

El endotelio vascular juega un papel fundamental en la regulación de la PA a través de la modulación del tono vascular y de la conservación de la pared arterial. El endotelio produce y libera sustancias vasodilatadoras que actúan sobre las células del músculo liso vascular subyacente. Una de las más importantes es la formación de óxido nítrico (NO) a partir del aminoácido L-arginina. En su liberación participa la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) endotelial y una serie de cofactores indispensables. El NO es un radical libre del oxígeno que produce la relajación de las células del músculo liso vascular adyacentes. El sistema del NO mantiene la integridad de la pared vascular por su efecto vasodilatador y por que, además, inhibe distintas moléculas de adhesión de leucocitos, factores de crecimiento celular y la agregación plaquetaria que intervienen finalmente en la disfunción endotelial que termina en el proceso aterosclerótico (95). Se ha sugerido que la disfunción endotelial está asociada con la participación de las especies reactivas del oxígeno (ROS), que generan estrés oxidativo a nivel vascular y alteraciones del equilibrio redox cardiovascular y renal y por consiguiente ha sido implicada en la patogénesis de la hipertensión arterial esencial (121). El metabolismo del oxígeno puede generar un exceso de ROS que sobrepasa la capacidad antioxidante de los tejidos e inhibe el efecto protector del NO. El riñón y los vasos producen significativas cantidades de ROS, derivadas de la actividad de la NADPH oxidasa, que en ciertas condiciones juegan un papel importante en la insuficiencia renal y en el daño vascular. El incremen-

to en la producción de anión superóxido y peróxido de hidrógeno, la reducción en la síntesis de óxido nítrico y la menor disponibilidad de antioxidantes han sido demostrados en la hipertensión humana y experimental (104). La activación del SRA se ha postulado como mediador del incremento de las ROS debido a la acción estimulante de la AngII sobre la NADPH oxidasa (85). En este sentido, algunos de los efectos hipotensores y protectores de órgano blanco de los IECA y de los antagonistas de receptores AT1 se han adjudicado a la inhibición de la NADPH oxidasa con la consecuente disminución de las ROS (49). Experimentalmente, hemos comprobado un efecto similar en los animales viejos tratados crónicamente con uno u otro de estos agentes terapéuticos (20, 21).

Existen evidencias acerca de la estructura y la función de la pared arterial mostrando alteraciones similares en la hipertensión y en la vejez. El cambio más importante es la mayor rigidez (43) debida a un aumento del espesor de la media secundaria a hipertrofia/hiperplasia del músculo liso vascular y acumulación de colágeno (87). Otros autores han descrito disfunción endotelial y muscular en la aorta de la rata inducida por hipertensión o envejecimiento (79). La información analizada sugiere la posibilidad de que la hipertensión sea una forma acelerada del envejecimiento. Varios estudios han mostrado que tanto la hipertensión esencial en el hombre como la hipertensión genética en la rata están asociadas con una disminución de la relajación dependiente de endotelio (100). En este sentido, en el ser humano, la edad disminuye progresivamente la vasodilatación dependiente de endotelio en los vasos de resistencia del antebrazo (48); además en pacientes, tanto la edad como la hipertensión, afectan la vasodilatación dependiente de endotelio a nivel de los vasos de conductancia y de las arteriolas de resistencia (23, 84, 99, 120). La liberación de óxido nítrico estaría disminuida en la hipertensión (57, 100). Finalmente,

se ha demostrado que la actividad de la NOS constitutiva disminuye con la edad en las ratas normotensas Wistar-Kyoto (WKY) y es significativamente menor en las SHR que en sus controles WKY de igual edad indicando una clara interacción entre la NOS, el envejecimiento y la hipertensión (24). Por otra parte, en el desarrollo evolutivo de la rata normal, la PA también aumenta durante toda la vida llegando en la vejez a valores un 30% más altos que en los adultos jóvenes. Este incremento va acompañado de hipertrofia del ventrículo izquierdo, hiperplasia e hipertrofia de la aorta con aumento de la rigidez de dicha arteria. Las alteraciones descritas se acompañan de una disminución muy significativa de la actividad de la NOS endotelial en la aorta de los animales viejos (50). Existen evidencias acerca de la estructura y la función de la pared arterial mostrando alteraciones similares en la hipertensión y en la vejez (5). Estudios realizados en nuestro laboratorio demostraron que la inhibición crónica del SRA en la rata normal produce una clara protección del daño secundario al envejecimiento en el sistema cardiovascular (3) y en el parénquima renal (64) y mantiene las funciones cognitivas (memoria y aprendizaje) aumentando significativamente la expectativa de vida. En ratones transgénicos que no expresan el receptor AT1 de AngII, la curva de supervivencia muestra un aumento similar al observado con la inhibición farmacológica del SRA, confirmando las observaciones mencionadas previamente (18).

En términos generales, la información actual (85) indica que el SRA a través de los receptores AT1 y los receptores de mineralocorticoides desencadena la activación enzimática tisular de la NADPH oxidasa aumentando la producción de ROS. El stress oxidativo en el tejido cardiovascular deriva de este mecanismo y de la generación mitocondrial de ROS y es fundamental para el desarrollo de hipertensión arterial, disfunción endotelial, aterosclerosis e insulinoresistencia. El bloqueo farmacológico del SRA no sólo dis-

minuye la PA sino que también tiene un impacto beneficioso en la inflamación, el stress oxidativo, la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucemia.

De todo lo expuesto podemos concluir que el SRA, el principal regulador de la homeostasis cardiovascular e hidrosalina, juega un papel fundamental en el daño de órgano blanco secundario al aumento de la PA tanto en el hombre como en modelos experimentales. El desarrollo de herramientas farmacológicas capaces de inhibir el SRA ha demostrado la participación de este sistema enzimático en el mantenimiento de la hipertensión arterial esencial y en el daño cardiovascular y renal que este factor de riesgo determina. La complejidad del SRA no ha sido todavía totalmente dilucidada y su investigación sigue generando nuevas herramientas para el mantenimiento de la salud humana.

■ REFERENCIAS

1. Achard V., Boullu-Ciocca S., Desbriere R., Nguyen G. y Grino M. Renin receptor expression in human adipose tissue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292, R274-R282 (2007).
2. Azuma H, Hamasaki H, Niimi Y. Prevention of intimal thickening after endothelial removal by a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist: losartan. *Br J Pharmacol* 106, 665-671 (1992).
3. Basso N., Cini R., Pietrelli A., Ferder L., Terragno N.A. y Insera F. Protective effect of long-term angiotensin II inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293, H1351-1358. (2007).
4. Beierwaltes W.H. Nitric oxide participates in calcium mediated regulation of renin release. *Hypertension* 23 (Suppl 1), 140-144 (1994).
5. Benigni A., Cassis P. y Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new

- roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med.* 2, 247-57 (2010).
6. Bernstein K.E., Martins B.M., Bernstein E.A., Linton J. y Striker L. The isolation of angiotensin converting enzyme cDNA. *J Biol Chem* 263, 11021-11024 (1988).
 7. Boucher R., Rojo-Ortega J.M. y Genest J. Description of renin-angiotensin system and methods of measurement. En: Genest J., Koiv E. y Kuchel O., editores. *Hypertension*. New York: McGraw-Hill, 140-155 (1977).
 8. Brasier A.R., Phillippe J., Campbell D.J. y Habener JF. Novel expression of the angiotensinogen gene in a rat pancreatic islet cell line: transcriptional regulation by glucocorticoids. *J Biol Chem* 261, 16148-16154 (1986).
 9. Brasier A.R., Li J. y Copland A. Transcription factors modulating angiotensinogen gene expression in hepatocytes. *Kidney Int* 46, 1564-1566 (1994).
 10. Brasier A.R. y Li J. Mechanisms for inducible control of angiotensinogen gene transcription. *Hypertension* 27 (Part 2), 465-475 (1996).
 11. Brock T.A., Alexander R.W., Eksstein L.S., Atkinson W.J. y Gimbrone M.A. Jr. Angiotensin increases cytosolic free calcium in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 7: 1105-1109 (1985).
 12. Bunnemann B., Fuxe K. y Ganten D. The renin-angiotensin system in the brain: an update. *Regul Peptides* 46, 487-509 (1993).
 13. Campbell D.J. y Habener J.F. Angiotensinogen gene is expressed and differentially regulated in multiple tissues of the rat. *J Clin Invest* 78, 31-39 (1986).
 14. Campbell D.J. Circulating and tissue renin-angiotensin systems. *J Clin Invest* 79, 1-6 (1987).
 15. Campbell D.J. Tissue renin-angiotensin system: sites of angiotensin formation. *J Cardiovasc Pharmacol* 10, 51-58 (1987).
 16. Campbell D.J. Circulating and tissue angiotensin systems. *J Clin Invest* 79, 1-6 (1987).
 17. Cassis L.A., Saye J. y Peach M.J. Localization and regulation of rat angiotensinogen messenger RNA. *Hypertension* 11, 591-596 (1988).
 18. Cassis P., Conti S., Remuzzi G. y Benigni A. Angiotensin receptors as determinants of life span. *Pflugers Arch* 459, 325-32 (2010).
 19. Castrop H, Höcherl K, Kurtz A, Schweda F, Todorov V, Wagner C. Physiology of kidney renin. *Physiol Rev* 90, 607-73 (2010).
 20. Cavanagh E.M.V. de, Piotrkowski B., Basso N., Stella I., Inserra F., Ferder L. y Fraga C. Enalapril and losartan attenuate mitochondrial dysfunction in aged rats. *FASEB J* 17, 1096-1098 (2003).
 21. Costa L.E., La-Padula P., Lores Arnaiz S., D'Amico G., Boveris A., Kurnjek M.L. y Basso N. Long-term angiotensin II inhibition increases mitochondrial nitric oxide synthase and not antioxidant enzyme activities in rat heart. *J Hipertens* 20, 2487-2494 (2002).
 22. Chai S.Y., Mendelsohn F.A.O. y Paxinos G.. Angiotensin converting enzyme in rat brain visualized by quantitative in vitro autoradiography. *Neuroscience* 20, 615-627 (1987).
 23. Chang P.C., Kriek E. y van Brummelen P. Sympathetic activity and presynaptic adrenoceptor function in patients with long-standing essential hypertension. *J Hypertens* 12, 179-190 (1994).
 24. Chou T.C., Yen M.H., Li C.Y. y Ding Y.A. Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension* 31, 643-648 (1998).
 25. Churchill P.C. Second messengers in renin secretion. *Am J Physiol* 249, F175-F184 (1985).
 26. DeGasparo M., Bottari S. y Leven N.R. Characteristics of angiotensin II receptors and their role in cell and organ physiology. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: Pathophysiology Diagnosis and Management*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1695-1720 (1995).
 27. Desarnaud F., Marie J. y Lombard C. Deglycosylation and fragmentation of purified rat liver angiotensin II receptor. Application to the mapping of hormone binding domains. *Biochem J* 289, 289-297 (1993).
 28. Deschepper C.F., Mellon S.H., Cumin F., Baxter J.D. y Ganong D.F. Analysis by immunocytochemistry and in situ hybridization of renin and its mRNA in kidney, testis, adrenal and pituitary of the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 83, 7552-7556 (1986).
 29. DiBona G.F. The sympathetic nervous system and hypertension. Recent developments. *Hypertension* 43, 147-150 (2004).
 30. Dickson M.E. y Sigmund C.D. Genetic Basis of Hypertension Revisiting Angiotensinogen. *Hypertension* 48,14-20 (2006).
 31. Dickstein K., Gottlieb S., Fleck E., Kostis J., Levine B., De Kock M. y Le Jemtel T. Hemodynamic and neurohumoral effects of the angiotensin II antagonist losartan in patients with heart failure. *J Hypertens* 12 (Suppl 2), S31-S35 (1994).

32. Do Y.S., Shinagawa T., Tam H., Inagami T. y Hsueh W.A. Characterization of pure human renal renin: Evidence for a subunit structure. *J Biol Chem.* 262, 1037-1043 (1987).
33. Dunn M.J. y Hood V.L. Prostaglandins and the kidney. *Am J Physiol* 233, F169-F184 (1977).
34. Dzau V.J., Ingelfinger J., Pratt R.E. y Ellison K.E. Identification of renin and angiotensinogen messenger RNA sequences in mouse and rat brain. *Hypertension* 8, 544-558 (1986).
35. Dzau V.J., Ellison K.E., Brody T., Ingelfinger J. y Pratt R.E. A comparative study of the distributions of renin and angiotensin messenger ribonucleic acids in rat and mouse tissues. *Endocrinology* 120: 2334-2338 (1987).
36. Engeli S., Schling P., Gorzelniak K., Boschmann M., Janke J., Ailhaud G., Teboul M., Massiera F. y Sharma A.M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone-system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol* 35, 807-25 (2003).
37. Erdos E.G. y Skidgel R.A. The angiotensin I converting enzyme. *Labor Invest* 56, 345-348 (1987).
38. Ferder L., Inserra F. y Basso N. Advances in our understanding of aging: role of the renin-angiotensin system. *Curr Opin Pharmacol* 2, 189-194 (2002).
39. Ferder L., Inserra F. y Basso N. Effects of renin-angiotensin system blockade in the aging kidney. *Exp Gerontol* 38, 237- 244 (2003).
40. Fitzsimons J.T. Angiotensin: Thirst and Sodium Appetite. *Physiol Rev* 78: 583-686 (1998).
41. Freeman R.H. y Davis J.O. The control of renin secretion and metabolism. En: Genest J., Koiv E. y Kuchel O., editores. *Hypertension*. New York: McGraw-Hill 210-240 (1977).
42. Fyhrquist F. y Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med.* 264, 224-36 (2008).
43. Gaballa M.A., Jacob C.T., Raya T.E., Liu J., Simon B. y Goldman S. Large artery remodeling during aging. Biaxial passive and active stiffness. *Hypertension* 32, 437-443 (1998).
44. Gansevoort R.T. y de Jong P.E. Is the antiproteinuric effect of ACE inhibition mediated by interference in the renin angiotensin system? *Kidney Int* 45: 861-867 (1994).
45. Gansevoort R.T., de Zeeuw D., Shahinfar S., Redfield A. de Jong P.E. Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens* 12 (Suppl 2) S37-S42 (1994).
46. Gard PR. Cognitive-enhancing effects of angiotensin IV. *BMC Neurosci* 9 Suppl 2, S2-S15 (2008).
47. Gehler DR, Gackenhaimer SL, Schober DA. Autoradiographic localization of subtypes of angiotensin II antagonist binding in the rat brain. *Neuroscience* 44, 501-514 (1991).
48. Gerhard M., Roddy M.A., Creager S.J. y Creager M.A. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels in humans. *Hypertension* 27, 849-853 (1996).
49. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D., Kardasz I., Huang Y., Taddei S. y Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 41, 1281-1286 (2003).
50. González Bosc L.V., Kurnjek M.L., Müller A., Terragno N.A. y Basso N. Effect of angiotensin II inhibition on the nitric oxide synthase in the normal rat during aging. *J Hypertens* 19, 1403-1409 (2001).
51. Gradman A.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I., Ikeda L.S., Nelson E.B., Snavely D.B. y Sweet C.S. A randomized placebo controlled double blind parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 25, 1345-1350 (1995).
52. Griendling K.K., Berk B.C., Ganz P., Gimbrone M.A. Jr. y Alexander R.W. Angiotensin II stimulation of vascular smooth muscle phosphoinositide metabolism. State of the Art Lecture. *Hypertension* 9, III181-III185 (1987).
53. Griendling K.K., Ushio Fukai M., Lassègue B. y Alexander R.W. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. *New Concepts. Hypertension* 29(Part 2) 366-373 (1997).
54. Gupta P., Franco-Saéñz R., Mulrow P.J. Locally generated angiotensin II in the adrenal gland regulates basal corticotropin and potassium stimulated aldosterone secretion. *Hypertension* 25, 443-448 (1995).
55. Haber E. Defining the physiologic and pathophysiologic roles of renin: the role of specific inhibitors. *Am J Kidney Dis* 5, A14-A22 (1985).
56. Harris R.C. The macula densa: recent developments. *J Hypertens* 14, 815-822 (1996).
57. Hayakawa H., Hirata Y., Suzuki E., Matsuoka H., Kikuchi K., Nagano T., et al. Mechanisms of altered endothelium-dependent vasorelaxation in isolated kidneys

- from experimental hypertensive rats. *Am J Physiol*; 264, H1535-H1541 (1993).
58. Hjorth S.A., Schambye H.T., Greenlee W.J. y Schwartz T.W. Identification of peptide binding residues in the extracellular domains of the AT1 receptor. *J Biol Chem* 269, 30953-30959 (1994).
59. Hobart P.M., Fogliano M., O'Connor B.A., Schafer I.M. y Chirwin J.M. Human renin gene: Structure and sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 81, 5026-5030 (1984).
60. Hong Brown L.Q. y Deschepper C.F. Effect of thyroid hormones on angiotensinogen gene expression in rat liver brain and cultured cells. *Endocrinology* 130, 1231-1237 (1992).
61. Hsueh W.A. y Baxter J.D. Human Prorenin. *Hypertension* 17, 469-479 (1991).
62. Inagami T., Guo D.F. y Kitami Y. Molecular biology of angiotensin II receptors: An overview. *J Hypertens* 12 (Suppl 10), S83-S94 (1994).
63. Inagami T., Guo D.F. y Kitami Y. Molecular biology of angiotensin II receptors: An overview. *J Hypertens* 12 (Suppl 10), S83-S94 (1994).
64. Inserra F., Basso N., Ferder M., Userpater M., Stella I., Paglia N., Inserra P., Tenenbaum D. y Ferder L. Changes seen in the aging kidney and the effect of blocking the renin-angiotensin system. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 3, 341-346 (2009).
65. Jin M., Wilhelm M.J., Lang R.E., Unger T., Lindpaintner K. y Ganten D. Endogenous tissue renin-angiotensin systems. *Am J Med* 84 28-33 (1988).
66. Johnson J.A., Davis J.O. y Witty R.T. Effect of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the non-filtering kidney. *Circ Res* 29, 646-653 (1971).
67. Johnson J.A., Davis J.O., Gotschall R.W., Lohmeier T.E., Davis J.L., Braverman B. y Tempel G.E. Evidence for an intrarenal beta receptor in control of renin release. *Am J Physiol* 230, 410-418 (1976).
68. Kai H., Griendling K.K., Lassègue B., Ollerenshaw J.D., Runge M.S. y Alexander R.W. Agonist induced phosphorylation of the vascular type 1 angiotensin II receptor. *Hypertension* ; 24, 523-527 (1994).
69. Kambayashi Y., Bardham S. y Takahashi K. Molecular cloning of a novel angiotensin II isoform involved in phosphotyrosin phosphatase inhibition. *J Biol Chem* 268, 24543-24546 (1993).
70. Kasper S.O., Basso N., Kurnjek M.L., Paglia N., Ferrario C.M., Ferder L.F. y Diz D.I. Divergent regulation of circulating and intrarenal renin-angiotensin systems in response to long-term blockade. *Am J Nephrol.* 25, 335-341 (2005)
71. Kauffman R.J., Bean J.S., Zimmerman K.M., Brown R.F. y Steinberg M.I. Losartan a non peptide angiotensin II (ANGII) receptor antagonist inhibits neointima formation following balloon injury to rat carotid arteries. *Life Sci* 49, PL223-PL228 (1991).
72. Kim H.S., Krege J.H., Kluckman K.D., Hagaman J.R., Hodgin J.B., Best C.F. et al. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 92, 2735-2739 (1995).
73. Kjekshus J., Swedberg K. y Snapin S. Effects of enalapril on long term mortality in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69, 103-107 (1992).
74. Klett C., Hellmann W., Hackenthal E., Ganten D. Modulation of tissue angiotensinogen gene expression by glucocorticoids, estrogens and androgens in SHR and WKY rats. *Clin Exp Hypertens* 15, 683-708 (1993).
75. Klett C., Nobiling R., Gierschik P. y Hackenthal E. Angiotensin II stimulates the synthesis of angiotensinogen in hepatocytes by inhibiting adenylcyclase activity and stabilizing angiotensinogen mRNA. *J Biol Chem* 268, 25095-25107 (1993).
76. Kohara K., Brosnihan K.B., Ferrario C.M. y Milsted A. Peripheral and central angiotensin II regulates expression of genes of the renin-angiotensin system. *Am J Physiol* 262, E651-E657 (1992).
77. Krattenmacher R., Knauthe R., Parczyk K., Walker A., Hilgenfeldt U. y Fritzscheier K.H. Estrogen action on hepatic synthesis of angiotensinogen and IGF1: direct and indirect estrogen effects. *J Steroid Biochem* 48, 207-214 (1994).
78. Kumar R., Singh V.P. y Baker K.M. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab* 18, 208-214 (2007).
79. Küng C.F. y Lüscher T.F. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta. *Hypertension* 25, 194-200 (1995).
80. Laragh J.H., Baer L., Brunner H.R., Bühler F.R., Sealey J.E. y Vaughan, D. The rennin-aldosterone system in pathogenesis and management of hypertensive vascular diseases. *Hypertension Manual*. Yorke Medical Books. Dun-Donnelley Publishing Corporation. New York. 313-351 (1973).

81. Leung K.H., Smith R.D., Timmermanns P.B.M.W.M. y Chiu AT. Regional distribution of the two subtypes of angiotensin II receptors in rat brain using selective nonpeptide antagonists *Neurosci Lett* 123, 95-98 (1991).
82. Lever A.F. y Harrap S.B. Essential hypertension. A disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 10, 101-120 (1992).
83. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. y Rohde R.D. (Collaborative Study Group). The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329, 1456-1462 (1993).
84. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R. y Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation* 81, 1762-1767 (1990).
85. Manrique C., Lastra G., Gardner M., Sowers J.R. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Hypertension: Roles of Insulin Resistance and Oxidative Stress. *Med Clin North Am.* 93, 569-582 (2009).
86. Marsden P.A., Brenner B.M. y Ballerman B.J. Mechanisms of angiotensin action on vascular smooth muscle, the adrenal and the kidney. En Laragh JH, Brenner BM editores. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. New York: Raven, 1247-1272 (1990).
87. Michel J.B., Azizi M., Salzmann J.L., Levy B. y Ménard J. Effect of vasodilators on the structure of the aorta in normotensive ageing rats. *J Hipertension* 5, S165-S168 (1987).
88. Miyasaki H., Fukamizu A., Hirose S., Hayashi H., Ohkubo H., Nakanishi S. y Murakami K. Structure of the human renin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 81, 5999-6003 (1984).
89. Moss N.J. Renal function and renal afferent and efferent nerve activity. *Am J Physiol* 243, F425-F433 (1982).
90. Mulrow P.J. y Franco-Saéñz R. The adrenal renin-angiotensin system: a local hormonal regulator of aldosterone production. *J Hypertens* 14, 173-176 (1996).
91. Mukoyama M., Nakajima M., Horiuchi M., Sasamura H., Pratt R.E. y Dzau V.J. Expression cloning of type 2 angiotensin II receptor reveals a unique class of seven transmembrane receptors. *J Biol Chem* 268, 24539-24542 (1993).
92. Murakami H., Liu J.L. y Zucker I.H. Blockade of AT1 receptors enhances baroreflex control of heart rate in conscious rabbits with heart failure. *Am J Physiol* 271, R303-309 (1996).
93. Murphy T.I., Alexander R.W., Griendling K.K., Runge M.S. y Bernstein K.E. Isolation of a cDNA encoding the vascular type 1 angiotensin II receptor. *Nature* 351, 233-236 (1991).
94. Nabika T., Velletri P.A., Lovénberg W. y Beaven M.A. Increase in cytosolic calcium and phosphoinositide metabolism induced by angiotensin II and [Arg]vasopressin in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 260, 4661-4670 (1985).
95. Neutel J.M Effect of the renin-angiotensin system on the vessel wall: using ACE inhibition to improve endothelial function. *J Hum Hypertens* 18, 599-606 (2004).
96. Ohyama K., Yamano Y., Chaki S., Kondo T. e Inagami T. Domains for G protein coupling in angiotensin II receptor type 1: Studies by site directed mutagenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 189, 677-683 (1992).
97. Okamoto K. y Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap Circ J* 27, 282 (1963).
98. Ondetti M.A., Rubin B. y Cushman D.W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196,441-444 (1977).
99. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. Jr y Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323, 22-27 (1990).
100. Panza J.A. Nitric Oxide in Hypertension. En: Oparil S., Weber M.A., editores. *Hypertension: A companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia. Saunders W.B. Company, 158-165 (2000).
101. Paul M., Poyan Mehr A. y Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 86, 747-803 (2006).
102. Reid I.A., Morris B.J. y Ganong W.G.. The renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 40, 377-410 (1978).
103. Reid I. Renin-angiotensin system and body function. *Arch Int Med* 145, 1475-1479 (1985).
104. Redon J., Oliva M.R., Tormos C., Giner V., Chaves J., Iradi A. y Saez G.T. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. *Hypertension* 41, 1096 - 1101 (2003).
105. Rowe B.P., Grove K.L., Saylor D.L. y Speth R.C. Discrimination of angiotensin II receptor subtype

- distribution in the rat brain using nonpeptide receptor antagonists. *Regul Pept* 1991 33, 45-53 (1991).
106. Ruff D., Gazdick L.P., Berman R., Goldberg A.I. y Sweet C.S. Comparative effects of combination drug therapy regimens commencing with either losartan potassium an angiotensin II receptor antagonist or enalapril maleate for the treatment of severe hypertension. *J Hypertens* 14, 263-270 (1996).
107. Ruiz P., Basso N. y Grinspon D. Angiotensinogen concentration in the cerebrospinal fluid in different experimental conditions in the rat. *Hypertension* 5 (Suppl V), V29-V33 (1983).
108. Schalekamp M.A., Derckx F.H. y van den Meiracker A.H. Renin inhibitors, angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors antagonists: Relationship between blood pressure responses and effects on the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 10, S157-S164 (1992).
109. Siragy H.M. y Carey R.M. Role of the intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 31, 541-550 (2010).
110. Sladek T., Sladkova J., Kolar F., Papousek F., Cicutti N., Korecky B. y Rakusan K.. The effect of AT1 receptor antagonist on chronic cardiac response to coronary artery ligation in rats. *Cardiovasc Res* 31, 568-576 (1996).
111. Soubrier F., Alhenc Gelas F., Hubert C., Allegrini J.J.M. y Tregear G.. Two putative active centers in human angiotensin I converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 9386-9390 (1988).
112. Soubrier F., Wei L., Hubert C., Clauser E., Alhenc-Gelas F. y Corvol P. Molecular biology of the angiotensin I converting enzyme: II Structure-function. Gene polymorphism and clinical implications. *J Hypert* 11, 599-604 (1993).
113. Stornetta R.L., Hawelu Johnson C.L., Guyenet P.G. y Lynch K.R. Astrocytes synthesize angiotensinogen in brain. *Science* 242, 1444-1446 (1988).
114. Suzuki F., Hellmann W., P.M., Ludwig G., Lindpaintner K., Murakami K. y Ganten D. Renin gene expression in rat tissues. A new quantitative assay method for rat renin mRNA using synthetic cRNA. *Clin Exp Hypertens A10*, 345-359 (1988).
115. Swales J.D. The renin angiotensin system as a target for therapeutic intervention. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (Suppl 2), S1-S5 (1994).
116. Taugner R., Hackenthal E., Rix E., Nobiling R. y Poulsen K. Immunocytochemistry of the renin-angiotensin system: renin, angiotensinogen, angiotensin I, angiotensin II, and converting enzyme in the kidneys of mice, rats and tree shrews. *Kidney Intern* 22, S33-S43 (1982).
117. Timmermans P.B., Carini D.J., Chiu A.T., Duncia J.V., Price W.A. Jr, Wells G.J., Wong P.C., Wexler R.R., Johnson A.L. Angiotensin II receptor antagonists. From discovery to antihypertensive drugs. *Hypertension*. 18 (Suppl III), 136-42. (1991).
118. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F., Benfield P., Carini D.J. et al. Angiotensin II receptors and angiotensin II receptors antagonists. *Pharmacol Rev* 45: 205-251 (1993).
119. Timmermans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T. y Smith R.D. The preclinical basis of the therapeutic evaluation of losartan. *J Hypertens* 13 (Suppl 1), S1-S13 (1995).
120. Treasure C.B., Manoukian S.V., Klein J.L., Vita J.A., Nabel E.G., Renwick G.H. et al. Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients. *Circ Res* 71, 776-781 (1992).
121. Touyz R.M. Reactive oxygen species vascular oxidative stress and redox signaling in hypertension, What is the clinical significance? *Hypertension* 44, 248-254 (2004).
122. Von Bohlen und Halbach O. y Albrecht D. The CNS renin-angiotensin system. *Cell Tissue Res* 326, 599-616 (2006).
123. Waeber B., Nussberger J. y Brunner H.R. Angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertension. In Laragh JH & Brenner BM, editors. *Hypertension: pathophysiology diagnosis and management*. New York: Raven Press, 2209-2232 (1990).
124. Walker W.G., Whelton P.K., Saito H., Russel R.P. y Hermann J. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, Ang II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. *Hypertension* 1, 287-291 (1979).
125. Weber M.A. Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan: A preliminary report. *Am J Hypertens* 5, 247S-251S (1992).
126. Zimmerman B.G.. Adrenergic facilitation by angiotensin: does it serve a physiological function? *Clin Sci* 60, 343-350 (1981).

Sistema Renina-Angiotensina: mirando al futuro

Palabras clave: angiotensina, receptor de renina, enzima de conversión 2.

Key words: angiotensin, renin receptor, angiotensin converting enzyme 2.

El sistema renina-angiotensina (SRA) juega un papel integral en la preservación de la estabilidad hemodinámica y en la regulación de la fisiología cardiovascular, controlando la presión arterial y la homeostasis salina e hídrica. Desregulación de este sistema conlleva a enfermedades severas como la diabetes, hipertensión, arritmias y falla cardíaca. El concepto del SRA con un componente clave presor, la angiotensina (Ang) II, ha sido modificado radicalmente. Hoy el SRA consiste en 2 ejes diferentes: el clásico eje presor representado por la Ang II, la enzima de conversión, que es la responsable de la generación de Ang II a partir de Ang I, y el receptor AT1. Este eje es el responsable de los efectos vasoconstrictor, proliferativo, hipertensivo y fibrótico del SRA, cuya sobreactivación está asociada con el desarrollo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares. El otro eje del SRA está representado por la Ang-(1-7), la enzima de conversión 2, que cataliza la generación de Ang-(1-7) a partir de Ang II, y el receptor Mas, a través del cual la Ang-(1-7) ejerce sus efectos. Este eje induce efectos vasoprotectores y antihipertensivos, regulando así el eje presor del SRA. Por ende, las estrategias clínicas antihipertensivas serían bloquear la actividad del brazo presor y favorecer la del brazo depresor del SRA, protegiendo así al sistema cardiovascular.

■ ¿CUÁNTO MÁS SABEMOS DEL SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA HOY?

El sistema renina-angiotensina (SRA) juega un papel integral en la preservación de la estabilidad hemodinámica y en la regulación de la fisiología cardiovascular, controlando la presión arterial y la homeostasis salina e hídrica. La desregulación de este sistema conlleva a enfermedades severas como la diabetes,

hipertensión, arritmias y falla cardíaca, entre otras, que si no son controladas culminan en un accidente cerebro vascular con la muerte del paciente.

Durante muchos años el concepto predominante fue que la Ang II era la única hormona bioactiva del SRA con un rol fundamental en la regulación de la presión arterial. Pero este concepto fue modificado. El SRA no sólo genera Ang II, sino también otros componentes que

presentan actividad biológica, y lo llamativo es que pese a que alguno de ellos producen efectos iguales a los de la Ang II, otros ejercen acciones completamente opuestas, provocando una disminución de la presión arterial. Por ejemplo, la Ang III que se genera a partir de la Ang II (figura 1), es presora, dipsogénica y estimula la liberación de vasopresina a nivel central, o sea, se comporta como la Ang II, motivo por el cual se postula que en realidad los

■ Mariela Gironacci

Facultad de Farmacia y Bioquímica,
UBA-CONICET,
mariela@qb.ffyb.uba.ar

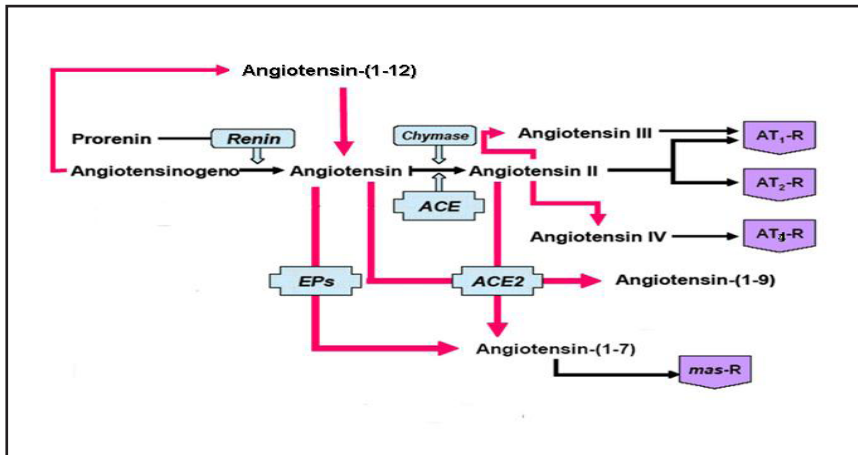


Figura 1: Sistema renina-angiotensina HOY. Adaptado de Ferrario y col., Am J Physiol 2005; ACE: enzima de conversión; ACE2: enzima de conversión 2; EPs: endopeptidasas; R: receptor.

efectos presores que ejerce la Ang II a nivel central son a través de la generación de su metabolito, la Ang III.

Otro componente del SRA es la Ang IV, que se forma por degradación de la Ang III (figura 1). En contraste con la Ang II, la Ang IV aumenta el flujo sanguíneo, es angiogénica y natriurética, o sea, ejerce efectos que conllevan a la disminución de la presión arterial, y participa además en los procesos de memoria, aprendizaje y desarrollo neuronal.

Finalmente, otro componente del SRA del cual originalmente se pensó que no poseía actividad biológica ya que no estimula la liberación de aldosterona ni es vasoconstrictora, es la Ang-(1-7), llamada así porque carece del último aminoácido presente en la secuencia de la Ang II (que es la Ang-(1-8)). Este componente no sólo carece de los efectos característicos de la Ang II, sino que se opone a la acción presora y trófica de la Ang II. La Ang-(1-7) produce vasodilatación, natriuresis y diuresis, disminuye la presión arterial en situaciones de hipertensión, inhibe el crecimiento celular y la angiogénesis.

A nivel cardíaco la Ang-(1-7) reduce la incidencia y duración de las arritmias, mejora la contractilidad cardíaca, la perfusión coronaria y la función aórtica y reduce el remodelamiento cardíaco disminuyendo la hipertrofia y la fibrosis que se producen después de un infarto de mio-

cardio. Asimismo, la Ang-(1-7) también previene la fibrosis cardíaca inducida por la Ang II y disminuye la producción de colágeno. Todo ello demuestra su papel como cardioprotectora, en oposición a la Ang II.

Las acciones cardiovasculares inducidas por la Ang-(1-7) no sólo las ejerce oponiéndose y balanceando así los efectos de la Ang II, sino que también lo hace potenciando el efecto vasodilatador e hipotensor de la bradiquinina, un componente antihipertensivo del sistema de las quininas que participa en la regulación de la presión arterial.

A nivel central la Ang-(1-7) actúa en centros que participan en el control de la presión arterial. En contraposición a la Ang II, la Ang-(1-7) estimula el barorreflejo. El barorreflejo es el responsable de censar los cambios de la presión arterial durante el ciclo cardíaco, tratando de mantenerla lo más constante posible.

El sistema nervioso autónomo está compuesto por el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Ambos sistemas controlan los efectores cardiovasculares (corazón, vasos, riñón) que utiliza el sistema nervioso central para controlar las variaciones de la presión arterial. La activación del sistema nervioso simpático conlleva a un aumento de la presión arterial mientras que el sistema nervioso parasimpático produce lo opuesto: disminución de la presión arterial. Está ampliamente demostrado que la sobreactivación del sistema nervioso simpático contribuye al desarrollo y persistencia de la hipertensión arterial. Este aumento en la actividad del sistema nervioso simpático resulta de un aumento en los niveles del neurotransmisor noradrenalina en el espacio sináptico. Uno de los mecanismos que utiliza la Ang II para ejercer su efecto presor es a través de la estimulación de este sis-

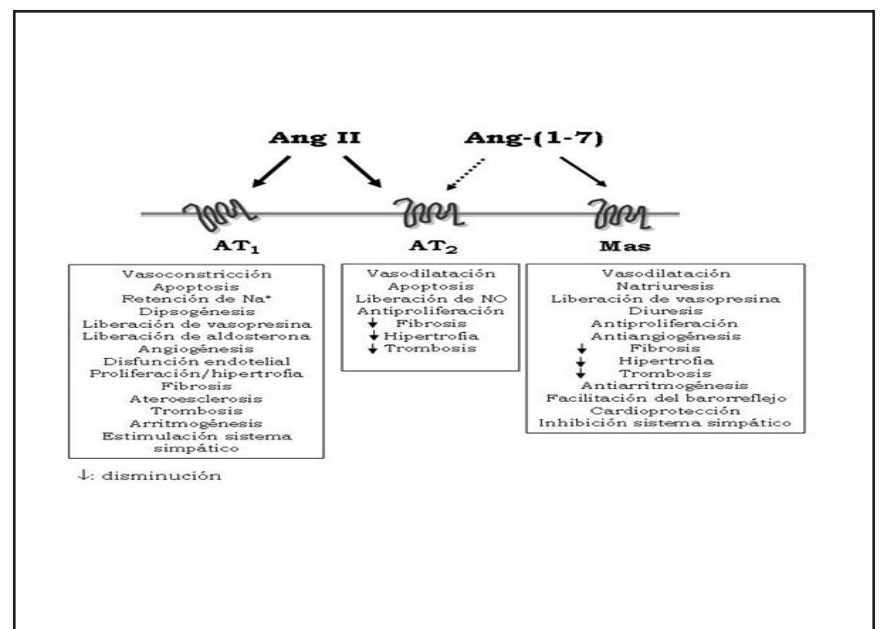


Figura 2: Comparación de los efectos de la Ang-(1-7) y la Ang II.

Un **ratón knockout** o **ratón KO** es un ratón modificado por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados. Su propósito es comprender el papel de un gen del que se desconoce su función o se conoce de forma incompleta. Inactivando el gen y estudiando las diferencias que presenta el ratón afectado, los investigadores pueden inferir la probable función de ese gen.

Los seres humanos comparten muchos genes con el ratón. Por tanto, observar las características de un ratón KO proporciona información que se puede utilizar para comprender mejor cómo un gen semejante puede provocar o contribuir a la aparición de enfermedades en humanos.

Noquear la actividad de un gen proporciona información sobre la tarea normal de ese gen.

Cuadro 1: ratones knockout (KO).

tema. La Ang-(1-7), en oposición a la Ang II, presenta un efecto inhibitorio sobre el sistema simpático a nivel central: disminuye la síntesis y liberación del neurotransmisor así como estimula su remoción del espacio sináptico en neuronas simpáticas. Todo ello conlleva a la disminución de los niveles de noradrenalina en el espacio sináptico contribuyendo así a la regulación de la presión arterial.

Resumiendo, la Ang-(1-7) produce efectos que son opuestos a los de la Ang II (figura 2), balanceando de esta manera el efecto presor y trófico de la Ang II.

Lo curioso es que la Ang-(1-7), que produce efectos opuestos a los descritos para la Ang II, se genera a partir de la Ang I o aún a partir de la Ang II misma!. Así, la Ang-(1-7) se produce a partir de la Ang I por un camino enzimático independiente de la ECA, que es la enzima que genera Ang II, por la acción de diversas endopeptidasas, o a partir de la Ang II por la actividad catalítica de la ECA2 (figura 1).

Para que una hormona produzca un efecto debe interactuar con su receptor. Esta interacción produce un cambio de la conformación del receptor, lo que produce que se activen diversos efectores intracelulares que son los responsables de la respuesta final. La Ang-(1-7) ejerce sus

efectos por estimulación del receptor Mas (figura 2). Este receptor fue largamente considerado un receptor huérfano, dado que no se conocía al ligando que más tarde fue identificado como Ang-(1-7). Numerosos estudios demuestran que este receptor es específico para la Ang-(1-7), que no es reconocido por la Ang II, y que los efectos antihipertensivos y cardioprotectores de la Ang-(1-7) desaparecen cuando la expresión de este receptor se anula, como ocurren en los ratones knockout (KO). Cuadro 1

La Ang-(1-7) también reconoce a los receptores AT2 de la Ang II, que median efectos opuestos a los aco-

plados a la estimulación de los receptores AT1 (figura 2).

La historia no termina acá, porque hace poco se encontró otro componente bioactivo de este sistema: la Ang-(1-12), que se genera a partir del angiotensinógeno por un camino independiente de la renina y que se metaboliza a Ang I (figura 1). Las primeras evidencias demuestran que la Ang-(1-12) es vasoconstrictora y presora, fundamentalmente a nivel central, pero aún no se ha determinado su rol fisiológico.

En resumen, el concepto de SRA actual es completamente diferente al que teníamos años atrás. Hoy diversos estudios proteómicos y genéticos han demostrado que el SRA consiste en 2 ejes diferentes: el clásico eje presor representado por la Ang II, la ECA que es enzima responsable de la generación de Ang II a partir de Ang I, y el receptor AT1. Este eje es el responsable de los efectos vasoconstrictor, proliferativo, hipertensivo y fibrótico del SRA, cuya sobreactivación está asociada con el desarrollo de hipertensión y enfermedades cardiovasculares. El otro eje del SRA está representado por la Ang-(1-7), la ECA2, que cataliza la generación de Ang-(1-7) a partir de Ang II, y el receptor Mas, a través del cual la Ang-(1-7) ejerce sus efectos. Este eje induce efectos vasoprotectores y antihipertensivos, regulando así el eje presor del SRA (figura 3).

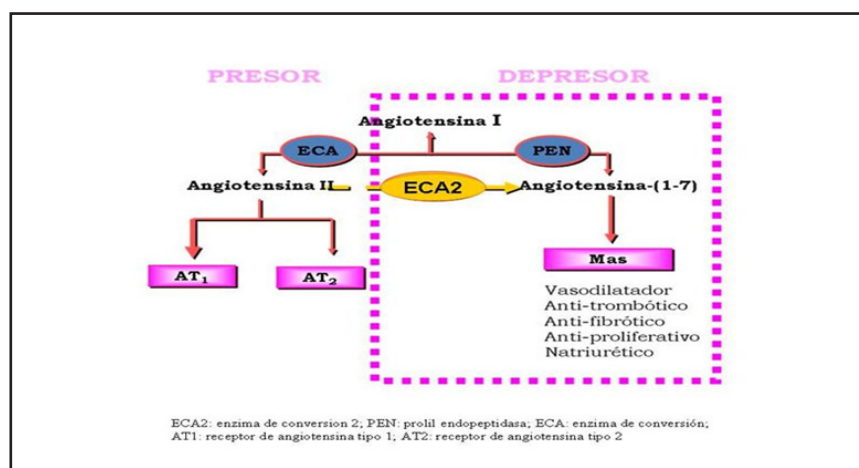


Figura 3: Sistema renina-angiotensina: brazos presor y depresor.

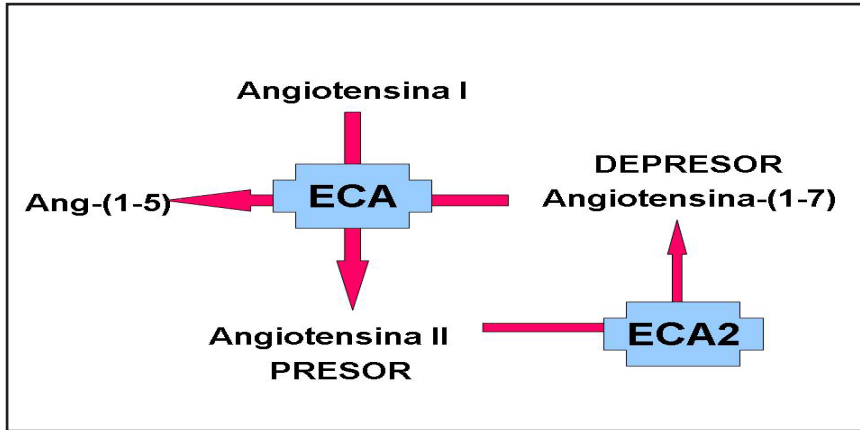


Figura 4: ECA y ECA2: dos enzimas de un mismo sistema que generan componentes con acciones opuestas. ECA: enzima de conversión; ECA2: enzima de conversión 2.

LA ENZIMA DE CONVERSIÓN 2: UN PROTAGONISTA CLAVE

Siguiendo con el concepto actual del SRA de 2 ejes, uno presor y otro depresor, hay 2 enzimas claves: la ECA, que genera un componente presor, la Ang II y al mismo tiempo degrada al componente depresor Ang-(1-7), y la ECA2, que genera un componente depresor, la Ang-(1-7), por degradación del componente presor Ang II, tal como se resume en la figura 4.

La ECA2 se expresa mayoritariamente en corazón, riñón, testículo, vasos sanguíneos y cerebro, aunque hoy en día se habla que su expresión es ubicua, o sea, se encuentra en la mayoría de los tejidos, fundamentalmente aquellos asociados a la función cardiovascular. La ECA2 es insensible a los inhibidores de la ECA, ampliamente utilizados en la terapia antihipertensiva. De hecho, los inhibidores de la ECA o los bloqueantes del receptor AT1 que se utilizan ampliamente para disminuir la presión arterial, producen un aumento en los niveles de la ECA2 en corazón y riñón.

Se ha demostrado tanto en ratas hipertensas y diabéticas como en pacientes hipertensos que su expresión está disminuida, mientras que en pacientes con infarto de miocardio o falla cardíaca su expresión aumenta. Ello implica que la deficiencia de ECA2 está asociada con

el desarrollo de hipertensión.

En ratones KO (cuadro 1) donde el gen de la ECA2 se elimina, y por ende ésta no se expresa, se ha observado desmejoramiento de la función cardíaca, hipertrofia ventricular y glomérulo-esclerosis, pese a que la presión arterial era normal. En contraste, en estudios donde los niveles de la ECA2 están aumentados por terapia génica se ha observado:

- mejoramiento de la hipertrofia y fibrosis inducida por Ang II
- disminución de la presión arterial
- disminución del remodelamiento cardíaco

- Mejoramiento de la disfunción cardíaca producida por la hipertensión
- Prevención de la hipertensión pulmonar
- Atenuación de los cambios fisiopatológicos asociados con la hipertensión

En resumen, la ECA2, que degrada el componente presor Ang II para generar el componente depresor Ang-(1-7), presenta un rol protector en los órganos directamente influenciados por la hipertensión arterial y patologías asociadas.

TRATAMIENTO CON BLOQUEANTES DE RECEPTORES AT1 Y/O INHIBIDORES DE LA ECA: ¿PARTICIPACIÓN DE LA ANG-(1-7)?

¿Qué ocurre cuando usamos un bloqueante del receptor AT1 o un inhibidor de la ECA, dos terapias ampliamente utilizadas en el tratamiento de la hipertensión arterial? Tal como se observa en la figura 5, la inhibición de la ECA bloquea la formación de Ang II a partir de Ang I. Esto produce en consecuencia un aumento en los niveles de la Ang I, que va a ser degradada para generar Ang-(1-7). Por lo tanto, en presencia

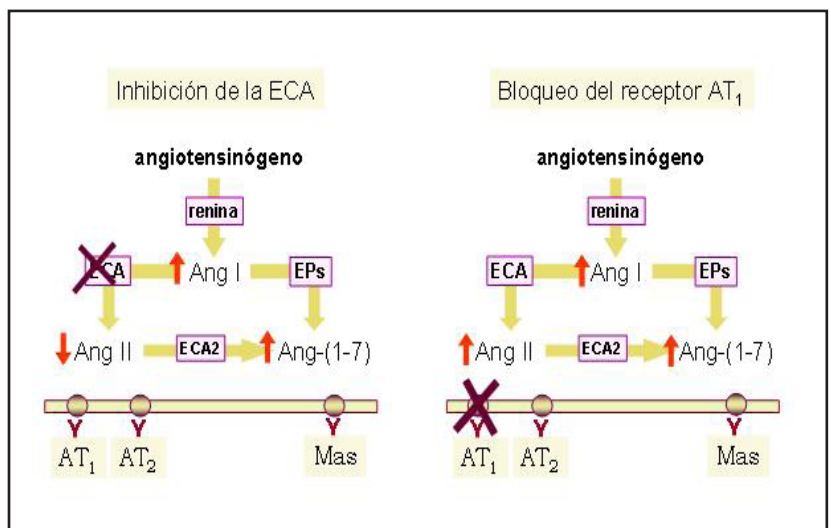


Figura 5: ¿Qué ocurre cuando se inhibe la enzima de conversión o se bloquean los receptores AT1, dos terapias antihipertensivas ampliamente utilizadas en la clínica?. ECA: enzima de conversión; ECA 2: enzima de conversión 2; AT1: receptor de angiotensina II de tipo 1; AT2: receptor de angiotensina II de tipo 2; Ang: angiotensina; EPs: endopeptidasas.

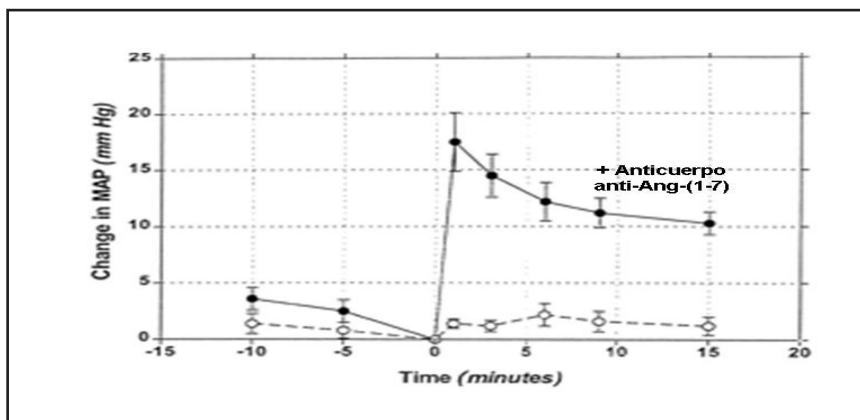


Figura 6: Participación de la Ang-(1-7) en el tratamiento antihipertensivo. Ratas espontáneamente hipertensas fueron tratadas con un inhibidor de la ECA + bloqueante de receptores AT1, la presión está normalizada en estas condiciones. Frente al agregado de un anticuerpo contra la Ang-(1-7), que se une a la Ang-(1-7) endógena y de esta manera secuestra a la Ang-(1-7) evitando que se una al receptor y ejerza sus efectos, la presión aumentó pese a que el tratamiento antihipertensivo persistía. De Iyer y col, *Hypertension*, 31:699-705, 1998.

de un inhibidor de la ECA los niveles de Ang-(1-7) aumentan.

Frente a un bloqueante de los receptores AT1, la Ang II no puede actuar a través de ellos, se acumula y se une a los receptores AT2, estimulando la vasodilatación y los efectos acoplados a estos receptores. Asimismo, el hecho que la Ang II se acumule por bloqueo de los receptores AT1, hace que la ECA2 se active y la degrade para generar Ang-(1-7). Por lo tanto, frente a un bloqueante de receptores AT1, los niveles de Ang-(1-7) aumentan (figura 5).

La pregunta ahora es: la Ang-(1-7) contribuye a la terapia antihipertensiva de un inhibidor de la ECA o de un bloqueante AT1? La respuesta es sí. El experimento presentado en la figura 6 lo demuestra.

Otras evidencias demuestran este mismo resultado: que la Ang-(1-7) contribuye al tratamiento antihipertensivo de un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores AT1.

■ ESTRATEGIAS CLÍNICAS

Si tenemos en cuenta que el SRA está formado por 2 ejes: uno presor y otro depresor, las estrategias clínicas para el tratamiento de la hipertensión arterial serían el uso de un:

- inhibidor de la ECA

- bloqueante de los receptores AT1
- análogo de la Ang-(1-7)
- activador de la ECA2

En lo que respecta a un análogo de la Ang-(1-7), y hablamos de un análogo porque la Ang-(1-7) por su naturaleza peptídica tiene una vida

media muy baja, se ha obtenido uno no hidrolizable: AVE 0991. Este componente imita las acciones cardiovasculares de la Ang-(1-7). Aún resta evaluar su actividad en humanos.

Y en lo que respecta a los activadores de la ECA2, la enzima que degrada la Ang II para generar la Ang-(1-7), se han descrito dos compuestos: XNT y DIZE. Estos compuestos producen:

- Disminución de la presión arterial
- Mejoramiento de la función cardíaca
- Reversión de la fibrosis cardíaca
- Reversión de la hipertensión pulmonar

Así, a través de análogos de la Ang-(1-7) o de activadores de la ECA2 o de inhibidores de la ECA o bloqueantes del receptor AT1, favorecemos la actividad del brazo depresor del SRA, protegiendo así al sistema cardiovascular (figura 7).

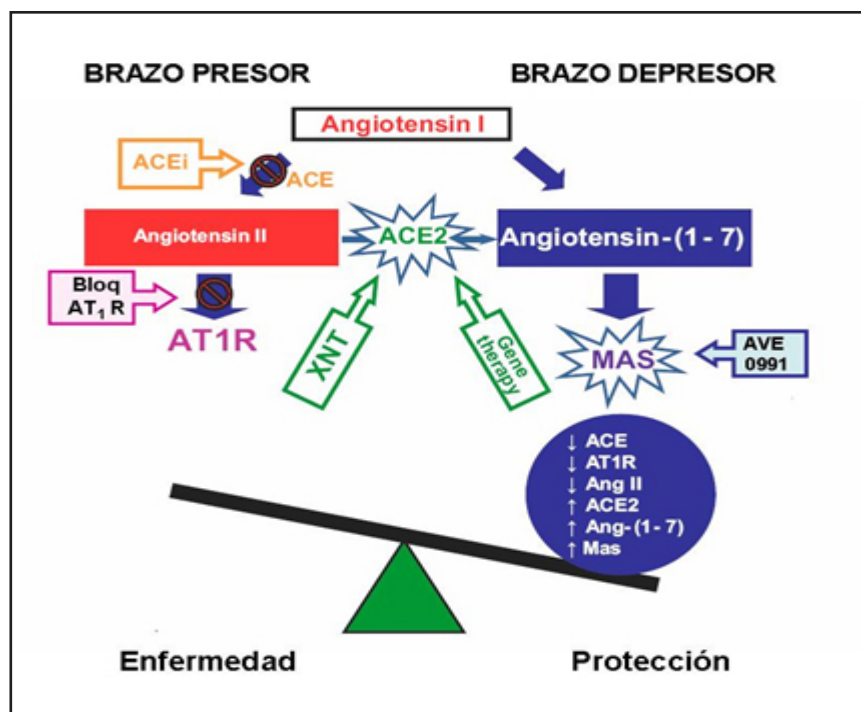


Figura 7: Estrategias clínicas: favorecer la actividad del brazo depresor del sistema renina-angiotensina.

ACEi: inhibidor de la enzima de conversión; ACE: enzima de conversión; ACE 2: enzima de conversión 2; AT1R: receptor de angiotensina II de tipo 1; Bloq AT1R: bloqueante de receptores de angiotensina II de tipo 1; Ang: angiotensina. Adaptado de Ferreira AJ y col., *Hypertension* 55:207-213, 2010.

LA HISTORIA NO TERMINA ACÁ... EL RECEPTOR DE RENINA

Si uno observa el concepto de SRA hoy, el blanco es estimular el brazo depresor y bloquear el brazo presor de este sistema. Pero existe otro componente de este sistema que durante muchos años fue el objetivo de muchos laboratorios: la renina. La renina es la enzima que cataliza la generación de Ang I a partir de angiotensinógeno. Cuando se administra en forma crónica un inhibidor de la ECA o un bloqueante de los receptores AT1, aumenta la actividad de la renina plasmática, generándose así Ang I, la cual es degradada por otras enzimas diferentes a la ECA, como la quimasa, para generar Ang II, y este fenómeno es lo que se denomina "escape de la Ang II". Por ende, lo ideal sería un inhibidor de la renina para así bloquear completamente el SRA. En los últimos años la industria farmacéutica

logró la obtención de un inhibidor de renina: el Aliskiren. El aliskiren se une al sitio catalítico de la enzima así como también al precursor de la renina, la prorenina, evitando así que el angiotensinógeno se degrade generando Ang I.

¿Cómo se genera la renina?

La renina se genera a partir de su precursor, la prorenina. La diferencia entre ambas es un segmento de 43 aminoácidos que bloquea el sitio catalítico de la enzima donde se une el angiotensinógeno para ser degradado a Ang I, tal como se esquematiza en la figura 8A.

Por acción de proteasas, se corta este segmento, generándose así la renina que tiene ahora libre el acceso del angiotensinógeno al sitio activo de la enzima. Así, por acción de las proteasas se genera renina activa.

Existe otro mecanismo, que es pH y temperatura dependiente, por el cual la prorenina cambia su conformación, dejando libre el sitio ac-

tivo de la enzima para que se una el angiotensinógeno y lo transforme en Ang I. Así, la prorenina existe en dos conformaciones: abierta y cerrada (figura 8B). En condiciones fisiológicas, <2% de la prorenina se encuentra en su conformación abierta. El inhibidor de renina se une a la prorenina en su conformación abierta. En consecuencia, debido a la presencia del inhibidor, la prorenina no puede volver a su estado cerrado y así el equilibrio entre la conformación cerrada y abierta se desplaza hacia la abierta. Esto implica que finalmente todas las moléculas de prorenina estarán en su conformación abierta, permitiendo que el inhibidor se una a ellas, evitando así la transformación del angiotensinógeno en Ang I.

Si bien la renina es de origen renal solamente, la prorenina circula en plasma en concentración 10 veces mayor a la de renina. La prorenina también se expresa en riñón mayoritariamente, en ojos, órganos de la reproducción y glándulas adre-

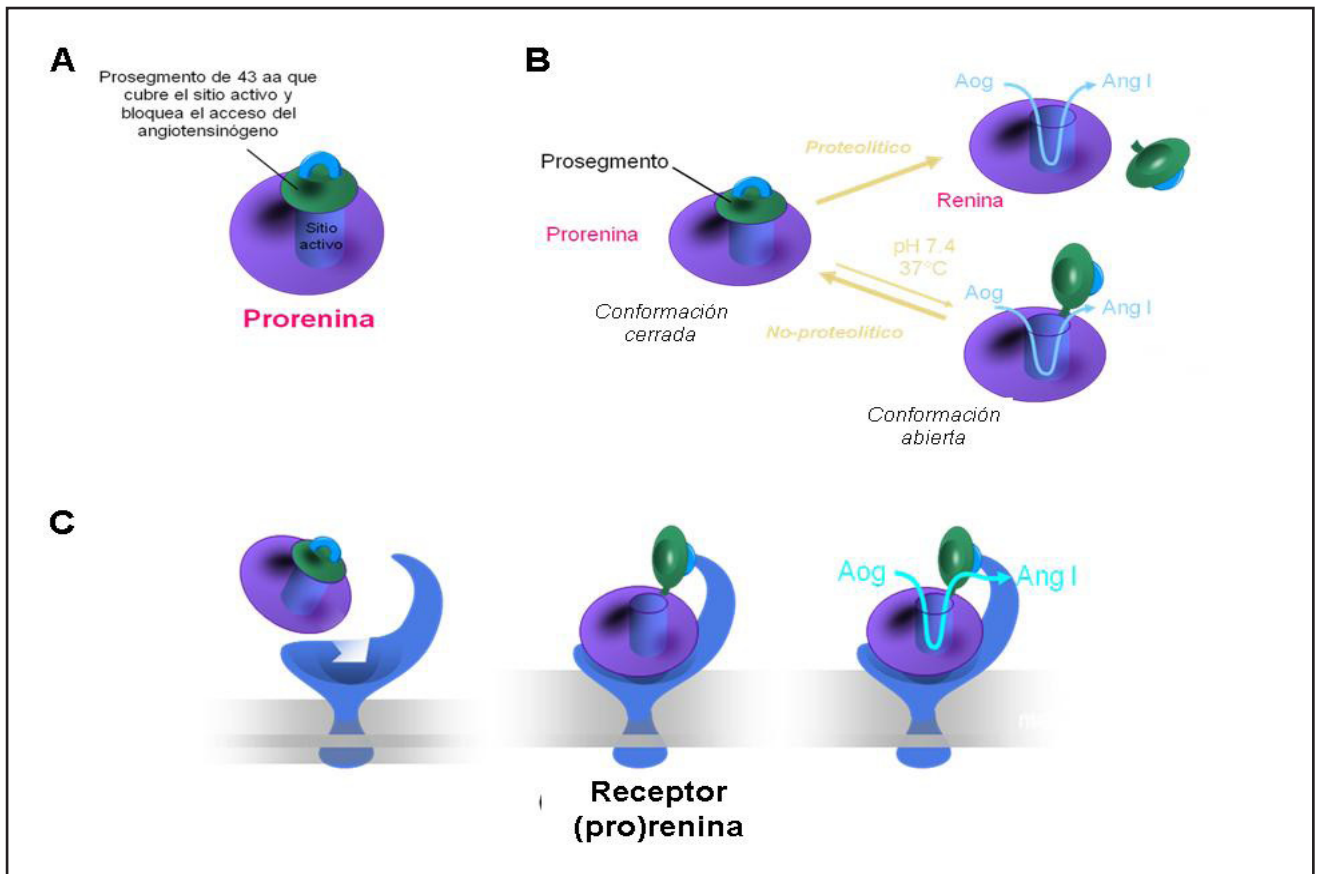


Figura 8: A) Esquema representativo de la estructura de la prorenina. B) Generación de renina a partir de la prorenina. C) Receptor (pro)renina y modo en el que la unión de prorenina al mismo produce la generación de Ang I.

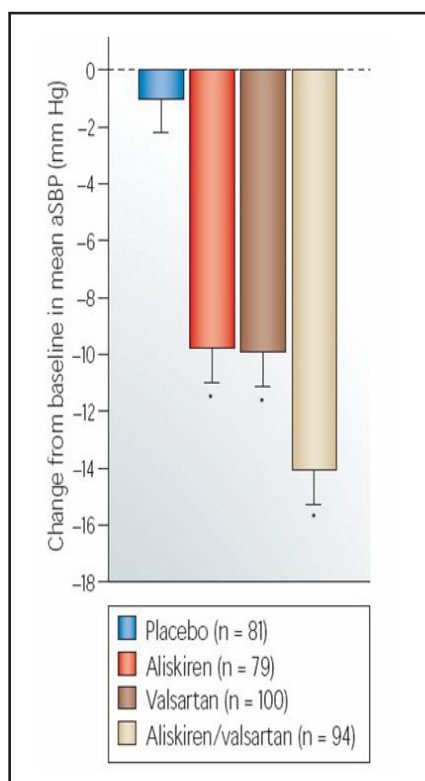


Figura 9: Efecto de Aliskiren, inhibidor de renina, valsartan, bloqueante de los receptores AT1, o de aliskiren + valsartan sobre la presión arterial en pacientes hipertensos.

Extraído de Jensen y col., Nature Reviews Drug Discovery 7: 399-410, 2008.

nales.

Hace algunos años se ha demostrado la existencia de un receptor para la renina, que también reconoce a la prorenina. Por eso se llamó receptor (pro)renina. Cuando la prorenina se une a él, se produce un cambio conformacional, dejando libre el sitio de unión para el angiotensinógeno, con la consiguiente generación de Ang I (figura 8C). Este receptor también puede unir renina.

Y lo llamativo es que la unión de la renina o la prorenina a este receptor produce la activación de efectores intracelulares que conllevan a apoptosis, hipertrofia, aumento de la contractilidad y fibrosis, independiente de la generación de Ang II. Esto lleva entonces a un nuevo concepto del SRA: el tradicional concepto con la generación de Ang II y daño de órgano blanco, y el nuevo concepto, de un SRA que produce daño de órgano blanco in-

dependiente de la Ang II y producido por el receptor de (pro)renina. Lo interesante es que pese a que se activan señales que conllevan al daño de órgano blanco, la activación del receptor también activa señales que suprimen la expresión génica del mismo, controlando así el contenido proteico del receptor.

El inhibidor de la renina, el aliskiren, no reconoce el receptor de (pro)renina ni tampoco impide que la renina o la prorenina se unan al mismo, sólo se une al sitio activo de la renina y evita la generación de Ang I a partir de angiotensinógeno.

En lo que se refiere al aliskiren, los ensayos clínicos demuestran que reduce la presión arterial, de manera similar a la producida por un bloqueante de receptores AT1, pero si se coadministran, el efecto depresor es mayor, tal como se observa en la figura 9.

Aún no hay estudios clínicos que demuestren fehacientemente la protección del daño de órgano blanco por parte del aliskiren. Estudios realizados en ratas transgénicas que expresan la renina y el angiotensinógeno humano, ya que el aliskiren reconoce la renina humana y no la de rata, demuestran que se produce hipertensión y disfunción cardíaca y renal. Cuando estos animales fueron tratados con aliskiren, se observó una reducción en:

- Presión arterial

- albuminuria y creatinina
- hipertrofia ventricular
- inflamación y fibrosis renal en forma comparable a un inhibidor de la ECA o un bloqueante de receptores AT1, lo cual demuestra protección de órgano blanco.

Hoy la clínica dispone de inhibidores de la ECA, bloqueantes de receptores AT1 y de un inhibidor de la renina (figura 10). En cada situación, diferentes componentes del SRA juegan un papel clave. Por ejemplo, con un inhibidor de la ECA o un bloqueante de receptores AT1, el brazo depresor Ang-(1-7)/receptor Mas/ECA2 del SRA se pone en acción, con la consecuente disminución de la presión arterial y protección de órgano blanco. Un inhibidor de la renina bloquea todo el SRA ya que inhibe la acción de la renina, pero no afecta al receptor de (pro)renina, que está acoplado a la activación de señales intracelulares que conllevan al daño de órgano blanco independientemente de la generación de Ang II. Aún así, existe un nuevo componente del SRA, la Ang-(1-12), que se genera por un camino independiente de la renina y con propiedades presoras. ¿Estamos entonces efectivamente bloqueando todo el SRA? ¿Estamos protegiendo al órgano blanco del daño? Aún queda mucho por investigar...

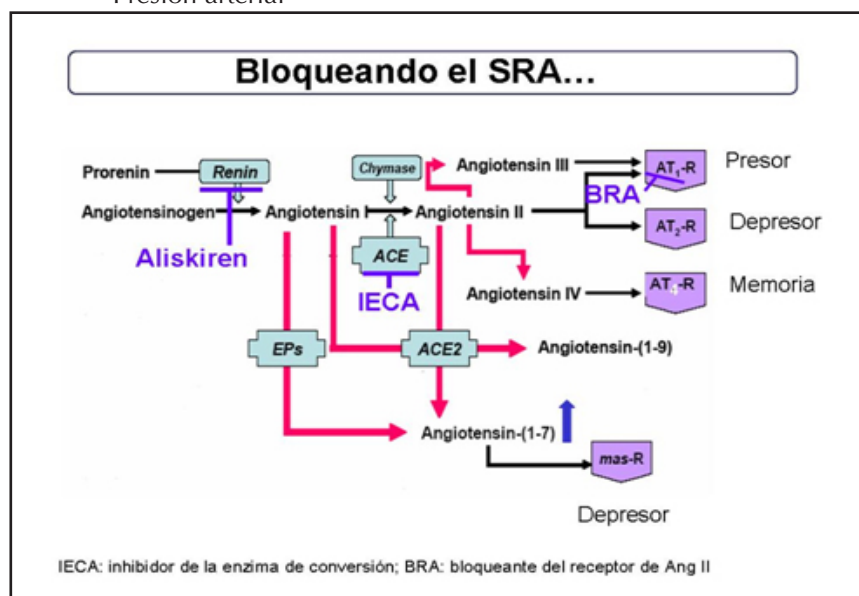


Figura 10: Bloqueando el sistema renina-angiotensina.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Batenburg WW, Danser AHJ. The (pro)renin receptor: A new addition to the rennin-angiotensin system?. *European Journal of Pharmacology* 585:320-4, 2008.
- Ferreira AJ, Santos RAS, Bradford CN, Mecca CN, Sumners C, Kato-vich MJ, Raizada MK. Therapeutic implications of the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system in cardiovascular diseases. *Hypertension* 55:207-213, 2010.
- Huijing Xia and Eric Lazartigues. Angiotensin converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *Journal of Neurochemistry* 107: 1482-1494, 2008.
- Jensen C, Herold P, Brunner HR. Aliskiren: the first renin inhibitor for clinical treatment. *Nature Reviews Drug Discovery* 7: 399-410, 2008.
- Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovascular Research* 73: 463-469, 2007.
- Muller DN and Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1: 221-228, 2006.
- Reudelhuber T. Prorenin, renin and their receptor. *Hypertension* 55:1071-1074, 2010.
- Lopez Verrilli MA, Pirola CJ, Pascual MM, Dominici FP, Turyn D,

Gironacci MM. Angiotensin-(1-7) through AT2 receptors mediates tyrosine hydroxylase degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. *Journal of Neurochemistry* 109:326-335, 2009.

Gironacci MM, Peña C. Central effects of angiotensin-(1-7), in Function of Neuropeptides at Central Nervous System. *Research Signpost*. pag. 101-118, 2009.

Gironacci MM, Valera MS, Yujnovsky I, Peña C. Angiotensin-(1-7) inhibitory mechanism on norepinephrine release in hypertensive rats. *Hypertension* 44:1-5, 2004.

Iyer SN, Chappell MC, Averill DB, Diz DI, Ferrario CM. Vasodepressor actions of angiotensin-(1-7) unmasked during combined treatment with lisinopril and losartan. *Hypertension* 31:699-705, 1998.

Santos RA, Ferreira AJ, Simões E Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Experimental Physiology* 93:519-27, 2008.

■ GLOSARIO:

angiogénesis: formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes.

animal transgénico: animal al cual se le ha introducido un gen extraño a él. Este gen le aporta una nueva característica.

cronotropismo: frecuencia de contracción del músculo cardíaco

dipsogénesis: que estimula la sed.

fibrosis: formación o desarrollo en exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o tejido como consecuencia de un proceso reparativo.

hipertrofia: aumento del tamaño de un órgano cuando se debe al aumento correlativo en el tamaño de las células que lo forman; de esta manera el órgano hipertrofiado tiene células mayores, y no nuevas. Se distingue de la hiperplasia, caso en el que un órgano crece por aumento del número de células, no del tamaño de éstas.

intotropismo: fuerza de contracción del músculo cardíaco.

natriuresis: excreción de sodio en la orina.

receptor: proteínas presentes en la membrana plasmática, en las membranas de los orgánulos o en el citosol celular, a las que se unen específicamente otras sustancias químicas llamadas moléculas señalizadoras, como las hormonas y los neurotransmisores. La unión de una molécula señalizadora a sus receptores específicos desencadena una serie de reacciones en el interior de las células (transducción de señal) que conlleva a la respuesta final.

remodelamiento cardíaco: conjunto de cambios anatómicos, geométricos, histológicos y moleculares del miocardio, que se observan secundariamente a una sobrecarga o daño miocárdico.

tráfico: que produce hipertrofia.



Dr. Bernardo A. Houssay

Instituto de Biología y Medicina Experimental

IBYME

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), asociado al CONICET, fue fundado por el Dr. Bernardo A. Houssay en 1944. Su misión es impulsar el conocimiento en diversas áreas como: oncología, endocrinología, reproducción, neurociencias, comportamiento, inmunopatología y biotecnología. Todo ello está orientado a ampliar el conocimiento de los principios fundamentales que rigen el funcionamiento de los seres vivos y desarrollar aplicaciones tecnológicas en el área de la biomedicina.

Bacterias electrogénicas: de los sedimentos a las celdas de combustible microbianas

Palabras clave: bioenergía, celdas de combustible, bacterias, transporte de electrones, citocromos.
Key words: Bio-energy, fuel cells, bacteria, electron transport, cytochromes.

En momentos en los que la utilización de fuentes no renovables de energía está alcanzando niveles excesivos e insospechados, surge la necesidad de encontrar alternativas energéticas que permitan reducir el impacto de la actividad humana sobre el medioambiente. La preocupante generación de residuos tóxicos y de gases con efecto invernadero requiere ser disminuida en forma drástica a fin de preservar el equilibrio natural de nuestro planeta y nuestras propias condiciones de vida. En tal sentido la búsqueda de nuevas fuentes de energía es incesante y ofrece cada vez más posibilidades de consolidar un conjunto de tecnologías que resuelva definitivamente el problema.

Entre las alternativas actualmente conocidas para la generación no contaminante de energía eléctrica, aquellas que dependen de la actividad de catalizadores biológicos son una opción que resulta de interés por su absoluta inocuidad para con el entorno y por su bajo costo. Las celdas microbianas de combustible son un ejemplo cuyas posibilidades han sido exploradas durante décadas, aunque sin mayores progresos. Sin embargo, el interés en esta tecnología se ha incrementado notablemente durante los últimos 5 años a partir del descubrimiento de microorganismos electrogénicos.

Originarios de distintos sedimentos anaeróbicos los microorganismos electrogénicos son capaces de intercambiar electrones con superficies conductoras (electrodos) y producir una corriente eléctrica a partir de la degradación de la materia orgánica presente, constituyendo así un catalizador ideal para la limpieza de aguas residuales o de sitios contaminados con hidrocarburos, con el beneficio adicional de la recuperación de energía. En este artículo se introducen los principios de funcionamiento de las celdas de combustible microbianas, se presentan los microorganismos electrogénicos y se avanza hasta la frontera actual del conocimiento sobre los mecanismos de transporte de electrones que les posibilitan la generación de energía eléctrica.

■ CELDAS DE COMBUSTIBLE MICROBIANAS: PRINCIPIOS DE FUNCIONAMIENTO.

Una celda de combustible es un dispositivo que transforma energía química en corriente eléctrica a través del acoplamiento de **reacciones electroquímicas de oxidación y re-**

ducción.

Para lograr el objetivo estas reacciones se producen en compartimientos separados por una membrana semipermeable, de manera que los electrones producidos en las oxidaciones circulen por un circuito externo para ser consumidos en las reducciones, esto permite aprove-

char la circulación de corriente (Fig. 1). A diferencia de las baterías, en las que una cierta cantidad de energía química almacenada se transforma en energía eléctrica hasta su agotamiento (Fig. 1a), en las celdas de combustible hay un flujo permanente de reactivos que alimenta la generación continua de corriente

■ Juan Pablo Busalmen

Laboratorio de Bioelectroquímica, Div. Corrosión INTEMA(CONICET). UNMdP, Juan B. Justo 4302, B7608FDQ, Mar del Plata, Argentina.
jbusalme@fi.mdp.edu.ar

(Fig. 1b). En una celda de combustible microbiana las reacciones redox son mediadas por microorganismos que funcionan como **catalizadores biológicos** (Fig. 1c). Estos dispositivos se utilizan para obtener energía eléctrica a partir de materia orgánica disuelta (MOD) de variadas fuentes incluyendo aguas residuales o sedimentos (5, 14-16). En la presentación típica una celda de combustible microbiana está conformada por una cámara anaeróbica en la que entra el efluente a tratar para ser oxidado en una reacción facilitada por las bacterias; y una cámara aeróbica en la que se reduce algún compuesto capaz de recibir electrones (generalmente el oxígeno disuelto) (Fig. 1c).

compuesto reductor (el combustible), intercambian electrones con los electrodos. Cuanto mayor la diferencia entre estos potenciales mayor el voltaje de la celda. Por otra parte, existen resistencias ohmicas, gradientes de concentración y limitaciones cinéticas (de velocidad de reacción) a la transferencia de electrones que afectan al desempeño de la celda (9). Estas variables dependen fuertemente entre otras cosas, del electrolito empleado, del material de los electrodos y del tipo de microorganismo utilizado.

$$(1) P_{\text{celda}} = V_{\text{celda}} \times I_{\text{celda}}$$

Para la producción de corriente eléctrica mediada por microorganismos es necesario que los electrones

células pudiera ser **oxidado electroquímicamente** sobre los electrodos; sin embargo, estos productos de fermentación son generalmente poco reactivos con los electrodos por lo que la investigación debió orientarse hacia la búsqueda de alternativas más eficientes. El siguiente paso fue utilizar **mediadores redox** sintéticos capaces de ingresar a la célula, captar los electrones del metabolismo y salir de la célula para ser oxidado sobre la superficie del electrodo. Esto permitió mejorar las prestaciones de las celdas biológicas, aunque debido a la toxicidad inherente a los mediadores redox el desarrollo de aplicaciones se vio limitado. Actualmente las celdas de combustible microbianas se construyen basadas en la utilización de microorganismos electrogénicos capaces de transferir electrones al electrodo ya sea en forma directa o bien a través de un mediador redox producido por la propia bacteria (Fig. 2).

■ MICROORGANISMOS ELECTROGÉNICOS

El paradigma de la generación de electricidad con celdas microbianas cambió radicalmente cuando en 2002, investigadores de la Universidad de Massachussets informaron acerca del enriquecimiento de microorganismos del grupo de las **δ -proteobacterias**, más concretamente de integrantes de la familia Geobacteraceae sobre electrodos enterrados en sedimento y **polarizados a un potencial positivo** (1). Los miembros de esta familia son microorganismos anaeróbicos con la habilidad de utilizar diferentes **aceptores electrónicos** para la respiración celular, entre los que curiosamente se cuentan aceptores sólidos como los óxidos de hierro y de manganeso (13). Los investigadores demostraron además que estos microorganismos podían crecer utilizando un electrodo como único aceptor de electrones y por lo tanto podían generar una corriente eléctrica (1). Por otra parte, investigaciones del Instituto de Ciencia y Tecnología de Korea mostraban actividad electroquímica

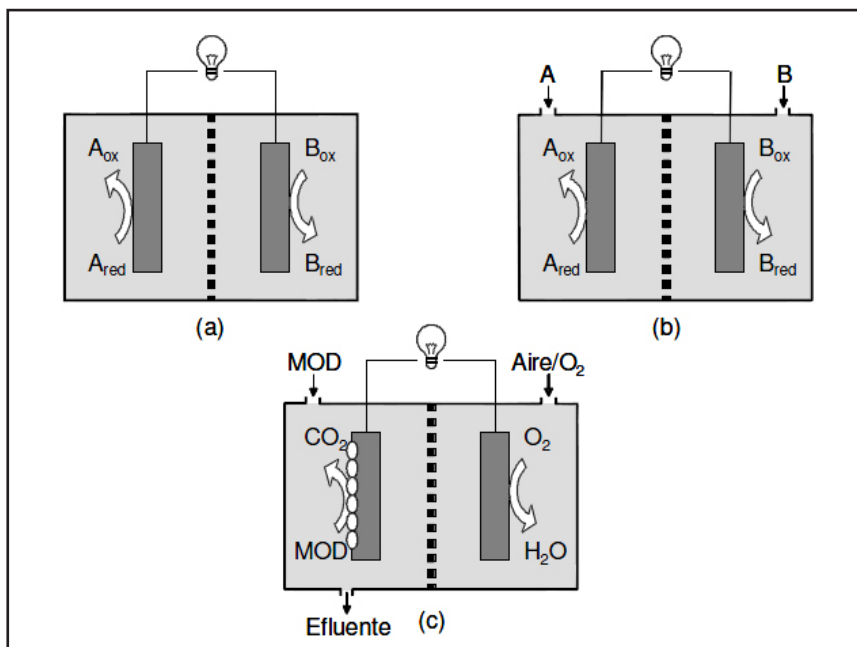


Figura 1: Representación esquemática que muestra las diferencias entre una pila (a) en la que los compuestos que producen la corriente se agotan; una celda de combustible (b) en la que dichos compuestos son repuestos continuamente desde el exterior y una celda de combustible microbiana (c) en la que la oxidación del combustible es mediada por bacterias. MOD: materia orgánica disuelta. A y B: compuestos susceptibles de ser oxidados o reducidos sobre los electrodos. Las líneas punteadas representan membranas semipermeables.

La potencia que es posible obtener de una celda de combustible (P_{celda}) es el producto del voltaje (V_{celda}) y la corriente (I_{celda}) de la misma (ecuación 1). El voltaje de la celda está principalmente determinado por los potenciales a los cuales el compuesto oxidante y el

que éstos obtienen de la oxidación de la MOD lleguen al electrodo de alguna manera. Las primeras celdas de combustible microbianas se construyeron con **microorganismos fermentadores** capaces de producir algún metabolito reducido que luego de su liberación al exterior de las

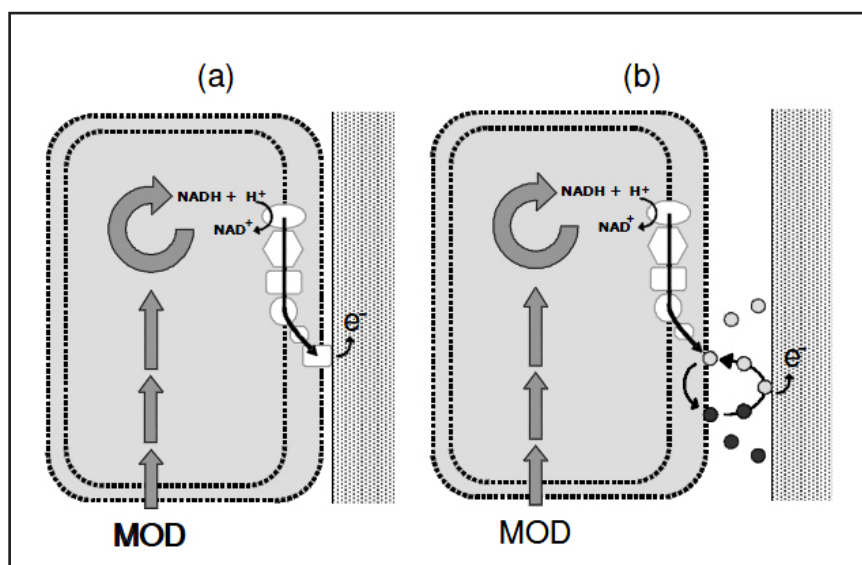


Figura 2: Mecanismos conocidos de transporte de electrones hacia el exterior celular en microorganismos electrogénicos. a) transporte por interacción directa con la superficie (típico de *G. sulfurreducens*) y b) transporte mediante mediadores redox (descrito para *S. oneidensis*).

en cultivos puros de otras bacterias reductoras de hierro pertenecientes al género *Shewanella* (10). Rápidamente se generalizó la hipótesis de que la posibilidad de generación de corriente eléctrica estaba relacionada con la habilidad de los estos microorganismos para utilizar aceptores insolubles de electrones como los óxidos de hierro y se potenció la investigación al respecto. Como resultante, hoy se desarrollan celdas de combustible basadas en microorganismos electrogénicos cuyo rendimiento energético alcanza al 98% de los electrones disponibles en la materia orgánica a degradar.

■ DEL MECANISMO DE TRANSPORTE DE ELECTRONES

Para la reducción de aceptores insolubles los microorganismos electrogénicos han debido evolucionar hacia una mayor versatilidad respiratoria que incluyera la extensión de la cadena de transporte electrónico hacia el exterior de la célula (Fig. 2). Actualmente se sabe por ejemplo que en *G. sulfurreducens* un número importante de moléculas transportadoras de electrones (incluidos **citocromos** (6, 12) y **pili** conductores (7, 17)) se encuentran en la cara más

externa de las células y son capaces de contactar físicamente con los óxidos (Fig. 2a)

(para excelentes revisiones ver (19, 20)). Se sabe además que algunos de estos transportadores son **sobre-expresados** en células que están produciendo electricidad (8), lo

que sugiere que la maquinaria utilizada por los microorganismos para reducir óxidos, o al menos parte de la misma, es utilizada también en la cadena de transporte hacia los electrodos.

El mecanismo de transporte parece ser diferente en cepas del género *Shewanella*. Investigadores de la Universidad de Minnesota han demostrado la producción de **riboflavinas** que son excretadas al medio y se adsorben sobre el electrodo acondicionando la superficie (11). Se postula que estos compuestos hacen las veces de transportadores redox capaces de ser liberados al medio en estado reducido, para que luego de oxidarse a una cierta distancia de la célula puedan ser capturados nuevamente para ser utilizados como aceptor (Fig. 2b). Además de la oxidación directa o del uso de transportadores redox, se ha propuesto que los microorganismos electrogénicos utilizarían también **nanocables** moleculares para el transporte de los electrones (7, 17). Estos serían pilis con alta conductividad eléctrica que facilitarían la conexión con la superficie y también entre células de

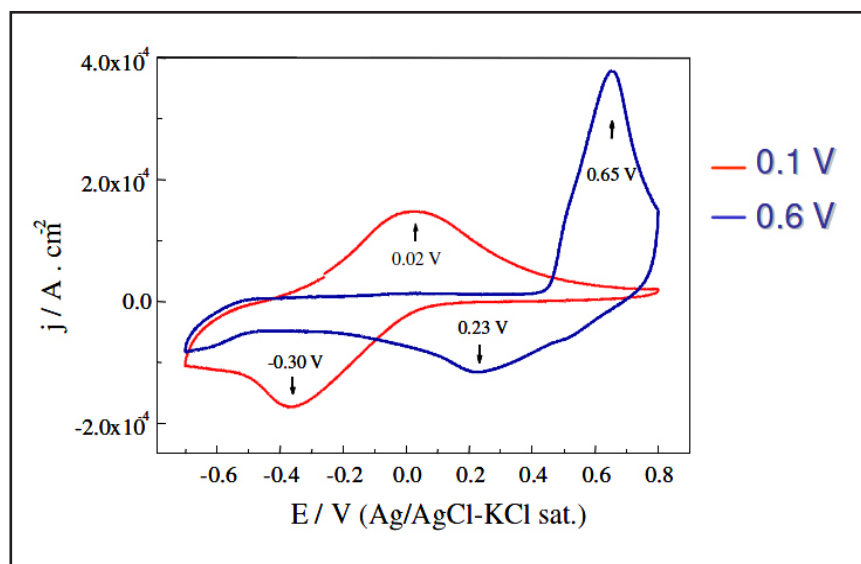


Figura 3: Análisis voltamétrico de *G. sulfurreducens* adaptadas a la interacción con un electrodo polarizado a 0.1 ó 0.6 V durante 18 horas. Durante el análisis voltamétrico el potencial del electrodo es modificado externamente para forzar la transferencia de electrones entre la superficie y los compuestos redox (en este caso las moléculas de la superficie bacteriana) en contacto con la misma. Los picos positivos indican los potenciales a los que se dan los procesos de oxidación (las bacterias ceden electrones) en tanto que los picos negativos corresponden a los procesos de reducción. Reproducido con permiso de la Referencia 3.

una misma población o comunidad (7, 17, 18). Aunque esta hipótesis resulta atractiva y a pesar del impacto que ha producido, se encuentra aún en vías de ser contrastada con resultados electroquímicos concluyentes.

La versatilidad respiratoria de los microorganismos electrogénicos hace pensar que cuentan con un mecanismo de reconocimiento del aceptor electrónico. Se ha descrito por ejemplo que *G. metallireducens* es **quimiotáctica** hacia los óxidos sólidos que le sirven de aceptor a través del reconocimiento de sus productos de reducción Fe(II) y Mn(IV) (4), aunque hasta el presente éste es el único dato disponible. En el caso particular de la "respiración de electrodos" no hay producto de reducción alguno que pueda ser detectado, por lo que se ha propuesto que es el potencial del aceptor, en este caso el electrodo, el que determina la respuesta biológica a través de un mecanismo que sería homologable a la **taxis redox** (3). Así un electrodo polarizado puede simular la presencia de diferentes aceptores de electrones dependiendo del potencial impuesto, induciendo la producción de vías enzimáticas específicas para el transporte de electrones (3). La propuesta se fundamenta en que la respuesta electroquímica de *G. sulfurreducens* cambia radicalmente cuando las células interactúan con un electrodo polarizado a 0.1 o a 0.6 V (Ag/AgCl – KCl saturado) (Fig. 3) (3). El cambio da cuenta de la expresión de diferentes elementos redox en la superficie celular según el potencial del aceptor disponible.

Una de las grandes limitaciones para el mejoramiento de las celdas de combustible microbianas, es la poca información disponible acerca del mecanismo molecular de transporte de electrones hacia el electrodo. En el caso de *G. sulfurreducens*, resultados muy recientes demuestran que la transferencia de los electrones al electrodo se realiza en forma directa y que las moléculas implicadas son **citocromos** del tipo C (2). Esta información fue obtenida mediante modernas técnicas de

espectroelectroquímica como **ATR-SEIRAS** (attenuated total reflexion – Surface enhanced IR absorption spectroscopy) y **SNIFTIRS** (Subtractively normalized interfacial Fourier transform infrared spectra). Registrando los espectros de células interactuando con un electrodo a potenciales de oxidación y reducción, fue posible demostrar una **transición conformacional** de las moléculas íntimamente ligadas al electrodo.

Este cambio ocurre durante la transferencia de electrones y presenta las características espectrales de la oxidoreducción de citocromos aislados (2). Este descubrimiento consolida las hipótesis planteadas a partir de la información fisiológica y molecular disponible y da cuenta del enorme potencial de los métodos espectroelectroquímicos para el estudio de sistemas bioelectroquímicos de célula completa.

La investigación para el desarrollo de las celdas de combustible microbianas está en pleno auge. En menos de una década y a partir del descubrimiento de los microorganismos adecuados, la labor de inge-

nieros, biólogos, químicos y físicos ha conducido a que hoy se cuente con una tecnología susceptible de ser utilizada en variadas aplicaciones. Inicialmente, estos dispositivos proveerían la energía necesaria para abastecer los requerimientos del propio proceso de tratamiento del efluente, que de otra manera deben ser cubiertos con inversión en otra fuente de energía, aunque no se descarta que con el avance en su conocimiento permitan generar energía extra que pueda utilizarse con otros fines. En tal sentido la identificación de las moléculas implicadas en el transporte de electrones aporta nueva información que permitirá mejorar por ejemplo, la biocompatibilidad de los materiales de electrodo, o la eficiencia del transporte electrónico molécula-superficie, a través del diseño de interfaces inteligentes que se podrán aplicar no solamente en las celdas de combustible microbianas sino también en biosensores de célula completa con aplicaciones ambientales y en procesos de biorremediación asistidos eléctricamente.

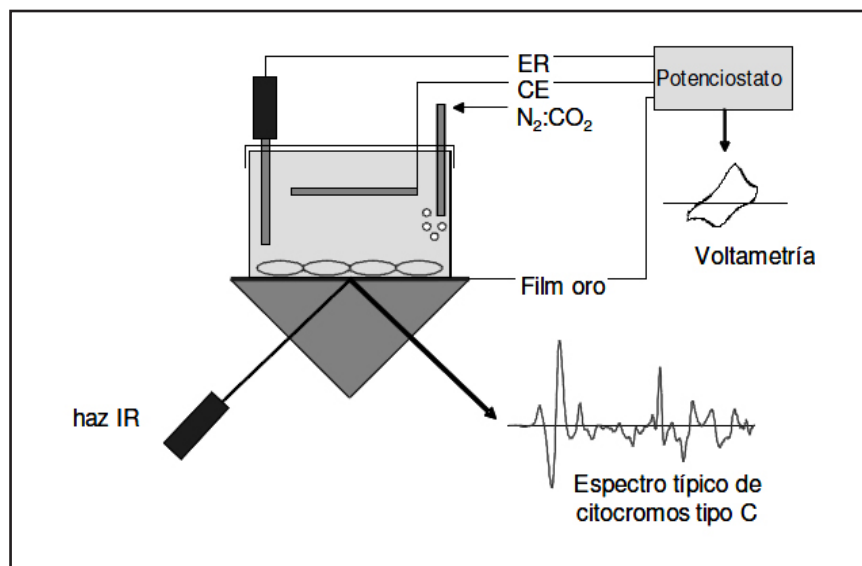


Figura 4: Esquema del arreglo experimental utilizado para el análisis espectroelectroquímico de células productoras de electricidad. El experimento consiste en adherir bacterias electrogénicas a un electrodo (film de oro) sobre el que se hace impactar un haz de luz infrarroja con longitudes de onda que van desde los 1000 a los 4000 cm^{-1} .

Dependiendo del potencial aplicado al electrodo (con un potenciostato) la cantidad y calidad de la luz absorbida por las bacterias cambia. Estos cambios se recogen en forma de espectros de absorción y su análisis da información acerca de las moléculas involucradas en el transporte de electrones entre bacterias y electrodo.

■ AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo fue financiado por Comunidad Económica Europea a través de una Beca Marie Curie (contrato N°: MIF1-CT-2006-021347), por la Universidad Nacional de Mar del Plata (subsidio 15G/183) y por la ANPCyT (PICT 22050). JPB es investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

■ REFERENCIAS:

- Bond, D. R., D. E. Holmes, L. M. Tender, and D. R. Lovley.** 2002. Electrodereducing microorganisms that harvest energy from marine sediments. *Science* **295**:483-5.
- Busalmen, J. P., A. Esteve-Nuñez, A. Berna, and J. M. Feliu.** 2008. C-type cytochromes wire electricity-producing bacteria to electrodes. *Angewandte Chemie International Edition*.
- Busalmen, J. P., A. Esteve-Nuñez, and J. M. Feliu.** 2008. Whole Cell Electrochemistry of Electricity-Producing Microorganisms Evidence an Adaptation for Optimal Extracellular Electron Transport. *Environmental Science & Technology* **42**:2445-2450.
- Childers, S. E., S. Ciufo, and D. R. Lovley.** 2002. *Geobacter metallireducens* accesses insoluble Fe(III) oxide by chemotaxis. *Nature* **416**:767-769.
- Clauwaert, P., K. Rabaey, P. Aelterman, L. DeSchampheleire, T. H. Pham, P. Boeckx, N. Boon, and W. Verstraete.** 2007. Biological Denitrification in Microbial Fuel Cells. *Environmental Science Technology* **41**:3354-3360.
- Ding, Y.-H. R., K. K. Hixson, C. S. Giometti, A. Stanley, A. Esteve-Nuñez, T. Khare, S. L. Tollaksen, W. Zhu, J. N. Adkins, M. S. Lipton, R. D. Smith, T. Mester, and D. R. Lovley.** 2006. The proteome of dissimilatory metal-reducing microorganism *Geobacter sulfurreducens* under various growth conditions. *BBA - Proteins & Proteomics* **1764**:1198-1206.
- Gorby, Y. A., S. Yanina, J. S. McLean, K. M. Rosso, D. Moyles, A. Dohnalkova, T. J. Beveridge, I. S. Chang, B. H. Kim, K. S. Kim, D. E. Culley, S. B. Reed, M. F. Romine, D. A. Saffarini, E. A. Hill, L. Shi, D. A. Elias, D. W. Kennedy, G. Pinchuk, K. Watanabe, S. i. Ishii, B. Logan, K. H. Nealson, and J. K. Fredrickson.** 2006. Electrically conductive bacterial nanowires produced by *Shewanella oneidensis* strain MR-1 and other microorganisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **103**:11358-11363.
- Holmes, D. E., S. K. Chaudhuri, K. P. Nevin, T. Mehta, B. A. Methe, A. Liu, J. E. Ward, T. L. Woodard, J. Webster, and D. R. Lovley.** 2006. Microarray and genetic analysis of electron transfer to electrodes in *Geobacter sulfurreducens*. *Environmental Microbiology* **8**:1805-1815.
- Katz, E., A. N. Shipway, and I. Willner.** 2003. Biochemical fuel cells, p. 355-382. In W. Vielstich, A. Lamm, and H. A. Gasteiger (ed.), *Handbook of fuel cells. Fundamentals, technology and applications*, vol. 1. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex.
- Kim, H. J., H. S. Park, M. S. Hyun, I. S. Chang, M. Kim, and B. H. Kim.** 2002. A mediator-less microbial fuel cell using a metal reducing bacterium, *Shewanella putrefaciens*. *Enzymes & Microbial Technology* **30**:145-152.
- Marsili, E., D. B. Baron, I. D. Shikhare, D. Coursolle, J. A. Gralnick, and D. R. Bond.** 2008. *Shewanella* secretes flavins that mediate extracellular electron transfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*: 0710525105.
- Mehta, T., M. V. Coppi, S. E. Childers, and D. R. Lovley.** 2005. Outer membrane c-type cytochromes required for Fe(III) and Mn(IV) oxide reduction in *Geobacter sulfurreducens*. *Applied & Environmental Microbiology* **71**:8634-41.
- Methe, B. A., K. E. Nelson, J. A. Eisen, I. T. Paulsen, W. Nelson, J. F. Heidelberg, D. Wu, M. Wu, N. Ward, M. J. Beanan, R. J. Dodson, R. Madupu, L. M. Brinkac, S. C. Daugherty, R. T. DeBoy, A. S. Durkin, M. Gwinn, J. F. Kolonay, S. A. Sullivan, D. H. Haft, J. Selengut, T. M. Davidsen, N. Zafar, O. White, B. Tran, C. Romero, H. A. Forberger, J. Weidman, H. Khouri, T. V. Feldblyum, T. R. Utterback, S. E. Van Aken, D. R. Lovley, and C. M. Fraser.** 2003. Genome of *Geobacter sulfurreducens*: metal reduction in subsurface environments. *Science* **302**:1967-9.
- Morris, J. M., and S. Jin.** 2008. Feasibility of using microbial fuel cell technology for bioremediation of hydrocarbons in groundwater. *Journal of Environmental Science and Health, Part A* **43**:18 - 23.
- Nielsen, M. E., C. E. Reimers, and H. A. Stecher.** 2007. Enhanced Power from Chambered Benthic Microbial Fuel Cells. *Environmental Science & Technology* **41**:7895-7900.
- Rabaey, K., K. VandeSompel, L. Maignien, N. Boon, P. Aelterman, P. Clauwaert, L. DeSchampheleire, H. T. Pham, J. Vermeulen, M. Verhaege, P. Lens, and W. Verstraete.** 2006. Microbial Fuel Cells for Sulfide Removal. *Environmental Science & Technology* **40**:5218-5224.
- Reguera, G., K. D. McCarthy, T. Mehta, J. S. Nicoll, M. T. Tuominen, and D. R. Lovley.** 2005. Extracellular electron transfer via microbial nanowires. *Nature* **435**:1098-101.
- Reguera, G., K. P. Nevin, J. S. Nicoll, S. F. Covalla, T. L. Woodard, and D. R. Lovley.** 2006. Biofilm and Nanowire Production Leads to Increased Current in *Geobacter sulfurreducens* Fuel Cells. *Applied & Environmental Microbiology* **72**:7345-7348.
- Shi, L., T. C. Squier, J. M. Zachara, and J. K. Fredrickson.** 2007. Respiration of metal (hydr)oxides by *Shewanella* and *Geobacter*: a key role for multiheme c-type cytochromes. *Molecular Microbiology* **65**:12-20.
- Weber, K. A., L. A. Achenbach, and J. D. Coates.** 2006. Microorganisms pumping iron: anaerobic microbial iron oxidation and reduction. *Nature Reviews Microbiology* **4**:752-64.

■ GLOSARIO:

Aceptor electrónico: compuesto que en estado oxidado es capaz de recibir los electrones de las enzimas que participan en la respiración bacteriana.

ATR-SEIRAS: técnica de espectroscopia infrarroja extremadamente sensible y selectiva a la absorción infrarroja de compuestos ubicados en la superficie de un electrodo.

Cadena de transporte electrónico: la respiración a nivel celular comprende el transporte de electrones a lo largo de una serie de enzimas redox que los conducen hacia un compuesto capaz de aceptarlos. Este aceptor electrónico es el oxígeno para las células aeróbicas, pero es reemplazado por otros en los distintos tipos de respiración que se pueden encontrar en diferentes bacterias anaeróbicas (que no respiran oxígeno).

Catalizador: compuesto que aumenta la velocidad de una reacción química bajando la energía necesaria para que ésta ocurra, sin ser consumido en el proceso.

Citocromo: Proteína redox que contiene hierro y participa los procesos de respiración celular.

Electrolito: solución salina con cierto grado de conductividad eléctrica debido a la presencia de iones.

Espectroelectroquímica: conjunto de técnicas de análisis que se basan en la detección de la absorción o emisión de luz por parte de los compuestos que participan en una reac-

ción electroquímica.

Mediador redox: compuesto capaz de aceptar o ceder electrones sirviendo de transportador de los mismos.

Microorganismos electrogénicos: también definidos como "reductores de electrodos", son aquellos capaces de entregar los electrones que obtienen de la degradación de la materia orgánica a un electrodo, produciendo entonces una corriente eléctrica.

Microorganismos fermentadores: aquellos capaces de degradar anaeróticamente glucosa o compuestos orgánicos para obtener energía sin mediación de procesos de respiración.

Nanocables: véase pili.

Oxidación: reacción por la cual un compuesto cede electrones.

Oxidación electroquímica: proceso por el cual un compuesto cede electrones a un electrodo polarizado.

Pili: apéndice celular a modo de pelo en bacterias. Se cree que algunos pueden conducir electricidad aunque esto no está demostrado.

Polarizado a un potencial positivo: electrodo sobre el cual se aplica una diferencia de potencial respecto de un electrodo de referencia, de manera que su carga superficial sea positiva y favorezca los procesos de oxidación.

Proteobacterias: denominación bajo la cual se clasifican un gran número de bacterias en virtud de similitudes en su secuencia de ADN. Se reconocen 5 clases diferentes: a, b, d, g y e.

Quimiotaxis: habilidad de censar diferencias de concentración de algún compuesto químico y desplazarse a favor o en contra de dicho gradiente según el compuesto sea atractante o repelente.

Reacciones electroquímicas (redox): reacciones químicas en las que se intercambian electrones entre los compuestos o materiales participantes.

Redox: relativo a compuestos susceptibles de oxidarse o reducirse intercambiando electrones.

Reducción: reacción por la cual un compuesto gana electrones.

Riboflavinas: proteína redox que participa en el transporte de electrones.

SNIFTIRS: técnica basada en la comparación de espectros infrarrojos obtenidos sobre un mismo compuesto en diferentes estados de oxidación.

Sobre-expresado: refiere a la sobreproducción de una proteína u otro compuesto mediante incremento de la transcripción del gen que la codifica.

Taxis redox: proceso de reconocimiento de gradientes en el potencial redox del medioambiente y posicionamiento posterior.

Transición conformacional: en el caso aquí descrito, cambio de forma o estructura en consecuencia del intercambio de electrones.

Voltimetría: técnica electroquímica en la cual se varía el potencial (voltaje) de un electrodo y se registra la variación en la corriente producida por dicho potencial.



INSTITUTO LELOIR
FUNDACIÓN



60 años produciendo conocimiento de excelencia

- 22 laboratorios en los que trabajan 170 investigadores, becarios y estudiantes.
- Repatriación de científicos argentinos.
- Evaluación trienal externa del desempeño de los investigadores.
- Biblioteca Nacional de Referencia en Bioquímica.
- Primera Agencia de Noticias Científicas y Tecnológicas Argentina.
- Convenios de vinculación tecnológica.

Av. Patricias Argentinas 435, Buenos Aires. (54-11) 5238-7500, www.leloir.org.ar

Melanoma: Diagnóstico, evolución y tratamiento bajo una perspectiva molecular

La incidencia de cáncer de piel y particularmente de melanoma se encuentra en franco ascenso debido a la combinación de factores ambientales y socio-culturales. A diferencia de otros tipos de tumores malignos, en la mayoría de los casos la aparición de esta enfermedad y/o sus consecuencias más graves pueden preverse simplemente a través de cambios en nuestras conductas. Fundamentalmente, se recomienda tomar mayores recaudos al exponernos a la radiación ultravioleta y seguir los consejos médicos para la detección precoz de lesiones cutáneas potencialmente peligrosas. El objetivo del presente artículo es proporcionar a los lectores un mayor conocimiento acerca de los distintos aspectos de esta enfermedad, tales como los factores de riesgo, su diagnóstico y pronóstico. También se intenta informar sobre los avances más recientes en el campo de la investigación y como estos descubrimientos están siendo aplicados para mejorar el tratamiento de los pacientes que sufren esta enfermedad.

■ **Maria Elisa Picco,
Natalia Brenda Fernandez,
Pablo López Bergami*.**

Instituto de Biología y Medicina Experimental (CONICET), Vuelta de Obligado 2490, Buenos Aires, Argentina.
* pablobergami@gmail.com

■ LA PIEL Y LOS MELANOCITOS

La piel es el mayor órgano del cuerpo humano y actúa como barrera protectora que aísla al organismo del medio que lo rodea, protegiéndolo y contribuyendo a mantener íntegras sus estructuras, al tiempo que actúa como sistema de comunicación con el entorno. Está formada por dos capas principales, la dermis y la epidermis (Fig. 1). La epidermis es la capa más externa de la piel y está compuesta principalmente por queratinocitos y en menor propor-

ción por melanocitos, que dan la pigmentación a la piel. Además se encuentran células del sistema inmune como linfocitos y células de Langerhans. La dermis se encuentra ubicada por debajo de la epidermis y está formada por abundantes fibras de colágeno que le dan a la piel su consistencia y elasticidad característica. La dermis es 20-30 veces más gruesa que la epidermis. En ella se encuentran otros componentes de la piel como pelos, uñas y glándulas sebáceas y sudoríparas [1].

En respuesta a la exposición solar, la piel experimenta una serie de

cambios con el fin de proteger al organismo de la radiación ultravioleta (UV). Una limitada exposición a la luz UV es necesaria para el organismo, por ejemplo para la generación de la forma bioactiva de la vitamina D. Sin embargo, la exposición excesiva resulta perjudicial por su efecto carcinogénico sobre los tejidos y células a ella expuestas. El espectro de radiación UV se divide en tres regiones: UVA (320–400 nm de longitud de onda), UVB (280–320 nm), y UVC (200–280 nm). La radiación UVC es biológicamente irrelevante, ya que es casi completamen-

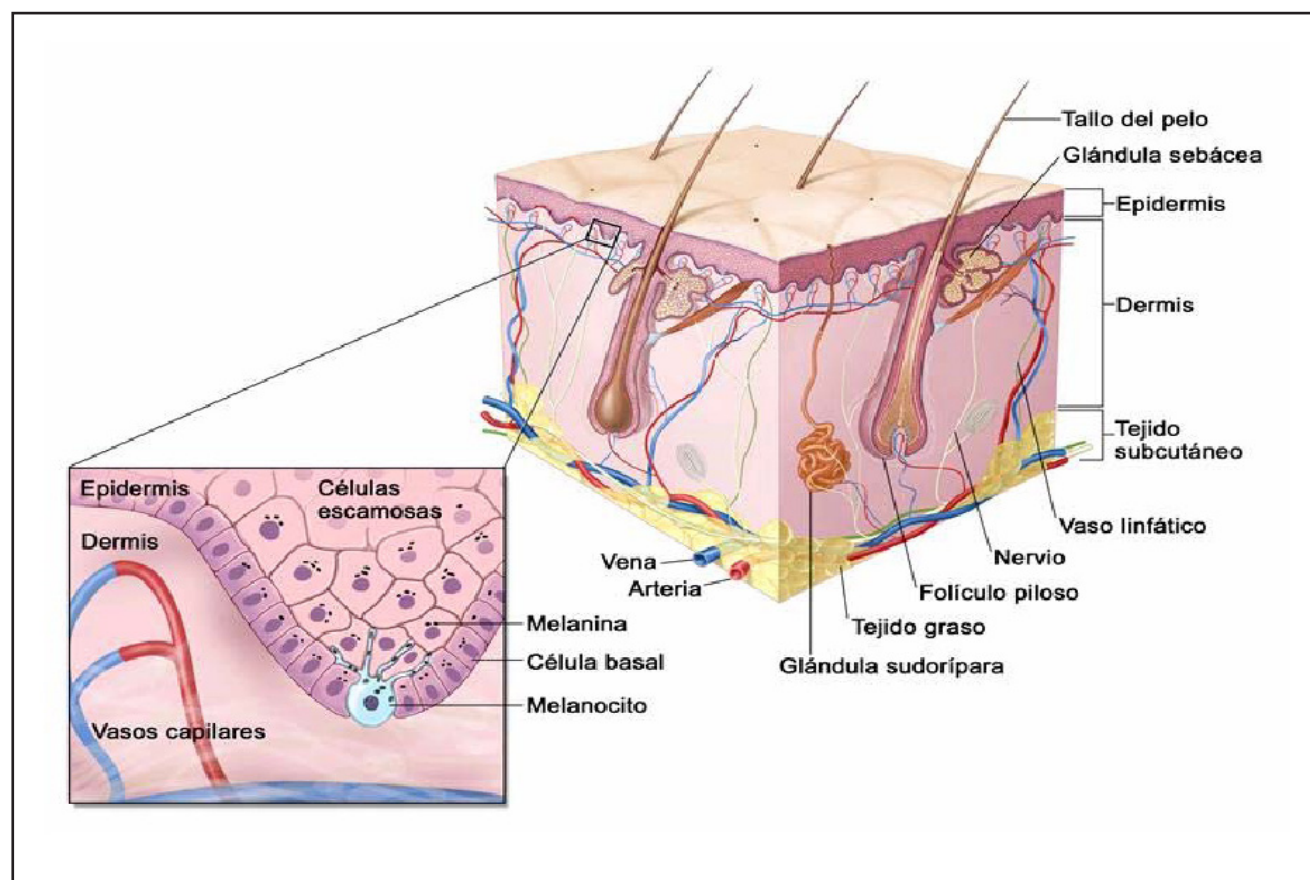


Figura 1: Descripción de la piel y sus capas. Modificado de www.cancer.gov.

te absorbida por la capa de ozono atmosférica. Tanto UVA como UVB llegan a la superficie de la tierra y tienen efectos dañinos sobre el ADN y las proteínas tisulares. La radiación UVB es considerada más peligrosa que la UVA ya que causa dos tipos importantes de lesiones en el ADN: dímeros de pirimidinas (CPD, del inglés: cyclobutane pyrimidine dimers), y fotoproductos 6-4 (6-pirimidina 4-pirimidona). Los CPD son más abundantes y de mayor capacidad carcinogénica que otras lesiones en el ADN, dando origen a mutaciones C → T y CC → TT (C: Citosina, T: Timidina) [2].

Los melanocitos contribuyen a la protección contra la luz UV mediante la síntesis de un pigmento proteico denominado melanina. La producción de melanina aumenta ante la exposición a la luz UV generando la característica respuesta de bronceado de la piel. La producción de melanina por parte de los melanocitos es regulada por factores secretados por los queratinocitos en

respuesta a la radiación [3]. La melanina es un eficiente fotoprotector ya que absorbe más del 99,9% de la radiación UV y disipa esta energía en forma de calor. De esta forma evita el efecto mutagénico de la radiación UV sobre el ADN y reacciones químicas perjudiciales para el organismo como la producción de radicales libres. Además de preservar a los melanocitos, la melanina también protege a los queratinocitos que captan la melanina de los melanocitos y forman con ella una especie de escudo por sobre su núcleo para proteger su ADN (Fig. 1) [4]. Esto explica porque las personas con enfermedades de la piel como vitiligo y albinismo, caracterizadas por la falta de melanocitos funcionales, son hipersensibles a la luz UV [5].

■ MELANOMA

Debido a la acumulación de alteraciones genéticas heredadas y adquiridas las células de la piel

pueden sufrir procesos de transformación que llevan a la generación del cáncer. Cuando las células que sufren transformación maligna son los melanocitos, el cáncer se denomina melanoma. Los melanocitos se encuentran distribuidos uniformemente en toda la superficie de la piel y su proliferación y diferenciación es controlada estrictamente por los queratinocitos a través de la secreción de distintos factores solubles. La mutación de ciertos genes en los melanocitos les permitirá evadir ese control ejercido por los queratinocitos y proliferar y extenderse formando los lunares (nevus). Estos lunares son generalmente benignos pero pueden eventualmente progresar hacia la formación de un melanoma. Debido a que la mayoría de estas células aún producen melanina, los melanomas a menudo son de color marrón o negro [6].

Dado que los datos oficiales son escasos y deficientes, se desconoce con exactitud cual es la incidencia de melanoma en nuestro país. Por

este motivo, varios profesionales de la salud crearon en 2003 el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo (RAMC) que hasta el presente lleva relevados 4100 casos de melanoma.

Debido al origen caucásico de gran parte de nuestra población y a su localización en una similar latitud geográfica es posible basarse en datos estadísticos de países desarrollados como Australia o Estados Unidos. Según la American Cancer Society (ACS) el cáncer de piel es el tercer tipo de enfermedad maligna más prevalente y a diferencia de otros tumores su incidencia continúa en franco aumento a una tasa del 3% anual [7]. Si bien, el melanoma es menos común (5%) que otros tipos de cáncer de piel, es la principal causa de muerte por enfermedades de la piel (80%) [6].

Los principales factores de riesgo de melanoma son [6]:

- **Genéticos:** debido a mutaciones predisponentes. Alrededor del 10% de las personas con melanoma tienen un pariente en primer grado con la enfermedad.
- **Edad:** su incidencia aumenta con la edad. Sin embargo, a diferencia de otros tumores, se presenta en todas las edades y es uno de los cánceres más frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. Además, se observa un creciente número de casos pediátricos.
- **Presencia de lunares:** los lunares son tumores benignos de origen melanocítico. Un mayor número de lunares se asocia a mayor riesgo de melanoma. De especial importancia son los lunares congénitos y los atípicos o displásicos. Estos últimos suelen ser mayores a 5 mm de diámetro.
- **Color de piel:** el riesgo de desarrollar melanoma es de alrededor de 1 en 50 para las personas de tez blanca, 1 en 1.000 para las personas de raza negra, y 1 en 200 para las personas de origen indoamericano. Las personas de piel clara, pecosas, rubias y especialmente las personas pelirrojas tienen un mayor riesgo de desarrollar un melanoma.
- **Medioambientales:** relacionados

fundamentalmente a la exposición a radiación ultravioleta (UV) y a su principal fuente: la luz solar. El daño generado por la radiación UV depende de la intensidad de la radiación, la cual está determinada por la ubicación geográfica, la hora y el tiempo de la exposición y el grado de protección (ropa o filtro solar). Las lámparas y cabinas bronceadoras son otra fuente de luz UV.

- **Socioculturales:** se relacionan con el tipo de trabajo de cada individuo: urbano o rural, en exteriores o en interiores, etc. La exposición solar frecuente y regular (por ej, en trabajadores rurales o de exteriores) a menudo involucra un menor riesgo que la exposición intermitente (típica de habitantes de zonas urbanas). El crecimiento de la valoración estética del bronceado de la piel, asociado a un mayor

uso de lámparas bronceadoras se ha convertido en un importante factor de riesgo en las últimas décadas.

En los últimos años distintas evidencias, especialmente el secuenciación del "genoma de melanoma" han confirmado el rol crítico de la radiación UV en la etiología de melanoma. Luego de la secuenciación del genoma humano, varios laboratorios se focalizaron en descifrar el "genoma del cáncer". Para ello se procedió a secuenciar el ADN de células provenientes de distintos tumores. Uno de los primeros en ser descifrado corresponde a una línea celular (Colo-829) extraída de una metástasis de un hombre de 43 años con melanoma. Este análisis demostró que dicha línea celular presenta un elevado número de aberraciones cromosómicas. En particular se de-

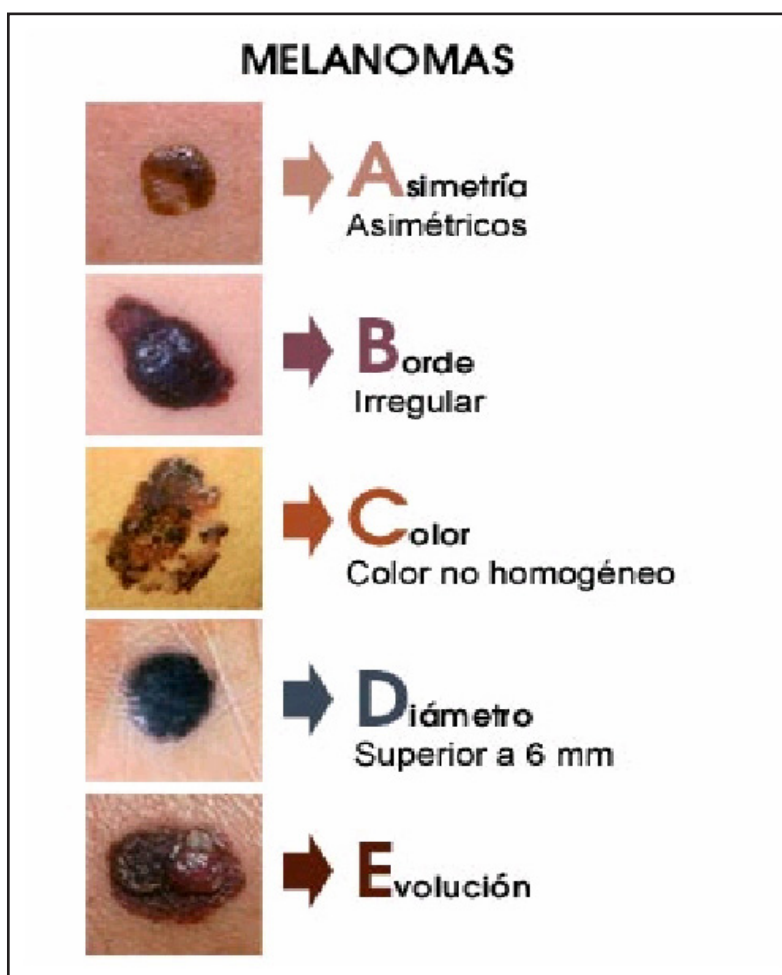


Figura 2: Regla ABCDE para el diagnóstico de melanoma. Tomado de www.elmundo.es.

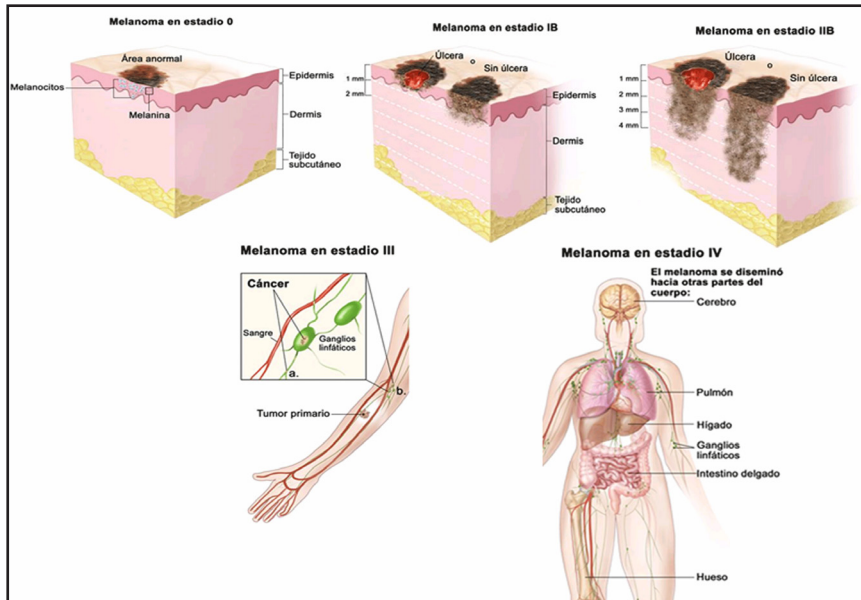


Figura 3. Estadios de melanoma.

En el estadio 0, las células anormales se encuentran solamente en la epidermis. En el estadio I el cáncer se encuentra en la epidermis y/o en la parte superior de la dermis, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos vecinos. El tumor tiene un grosor de menos de 1,5 mm. La sobrevida a 5 años es de 89-95%. En el estadio II el tumor tiene un grosor de 1,5 mm a 4 mm y se ha diseminado a la parte inferior de la dermis, pero no al tejido situado debajo de la piel ni a los ganglios linfáticos vecinos. La sobrevida a 5 años es de 45-77%. El estadio III se caracteriza por su diseminación a las capas más bajas de la piel, la presencia de tumores satélites cercanos al tumor original y la diseminación a los ganglios linfáticos. La sobrevida a 5 años es de 24-69%. En el estadio IV el tumor se ha diseminado a otros órganos o a ganglios linfáticos alejados del tumor original. La sobrevida a 5 años es de 5-20%. La variación en estas cifras se debe a la existencia de sub-estadios (IA, IB, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIB y IIIC). Modificado de www.cancer.gov.

tectaron 33.345 sustituciones (mutaciones) en su genoma, de las cuales 292 correspondieron a regiones codificantes (exones) de proteínas. Dada la naturaleza de estas mutaciones se dedujo que 187 proteínas se encontrarían afectadas. Interesantemente, la enorme mayoría de las mutaciones halladas fueron C>T/G>A (ver glosario), típicas de las mutaciones inducidas por la luz UV. Este resultado confirma el importante rol de la radiación UV en la generación de melanoma [8].

■ DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE MELANOMA

En aproximadamente el 80% de los casos de melanoma los tumores son detectados en estadios tempranos

lo cual permite resolver la enfermedad mediante extirpación quirúrgica de la/s lesión/s. De no ser detectado en forma temprana, las células de melanoma pueden iniciar el proceso de metástasis que implica la diseminación de las células tumorales en el organismo y la generación de tumores en distintos órganos. El melanoma metastático, como se denomina a esta fase de la enfermedad, cuenta con una muy mala prognosis dada la agresividad de las células de melanoma y la inexistencia de terapias eficaces. La tasa media de supervivencia es de 6 meses y en menos del 5% de los casos se alcanza una supervivencia de 5 años. Por este motivo, el diagnóstico precoz es de fundamental importancia para controlar esta enfermedad. La American Cancer Society (Sociedad

Estadounidense de Oncología) recomienda consultas dermatológicas en forma anual para las personas mayores de 40 años y cada 3 años para las personas de 20-40 años. Aun más importante es la realización de auto exámenes una vez al mes para detectar cualquier cambio sospechoso en la piel. Para hacer más efectivos los auto exámenes se desarrolló el sistema nemotécnico **ABCDE** el cual ayuda a recordar las características que podrían ser síntomas de un melanoma (Fig. 2).

- **Asimetría:** una mitad del área anormal es diferente de la otra mitad.
- **Bordes:** la lesión o el tumor tiene bordes irregulares.
- **Color:** el color cambia de un área a otra, con tonos bronce, café o negro (algunas veces blanco, rojo o azul).
- **Diámetro:** manchas o lunares generalmente, pero no siempre, mayores a 6 mm de diámetro.
- **Evolución:** las características del lunar se modifican con el tiempo.

Cuando existe la sospecha clínica de un melanoma, se recomienda confirmar el diagnóstico a través del estudio histológico luego de la extirpación-biopsia de la lesión. Una vez diagnosticado el melanoma, el análisis histopatológico de la muestra a través del índice de Breslow (medición milimétrica del grosor del tumor) y el nivel de Clark (describe el nivel cutáneo de invasión) permite determinar el grado de evolución de la enfermedad. De esta forma se puede discriminar a los pacientes con enfermedad localizada (estadios I y II), con metástasis ganglionar y regional (estadio III) y con metástasis a distancia (estadio IV). Estos distintos estadios reflejan el pronóstico y la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad (Fig. 3)

■ CLASIFICACIÓN DEL MELANOMA CUTÁNEO

Otra de las características salientes de melanoma es la heterogeneidad de sus presentaciones

clínicas. Para facilitar su estudio se han propuesto distintos tipos de clasificaciones. Algunas se basan en diversos parámetros histológicos y otras en los estadios de avance tumoral, como se describió más arriba. Recientemente se ha propuesto incorporar datos moleculares a las clasificaciones existentes [7]. La clasificación actualmente más utilizada para melanoma está basada en una combinación entre el patrón histológico adoptado por la WHO (World Health Organization) y el grado de avance de la enfermedad establecido por la AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [9]. Esta clasificación define 4 subtipos de melanoma cutáneo [7]:

Melanoma Superficial Difuso (SSM, Superficial Spreading Melanoma), representa aproximadamente el 70% de todos los melanomas. En estadios tempranos aparece como una lesión que puede presentar una gran heterogeneidad cromática que se extiende rápidamente en forma radial sobre la piel. Generalmente se produce en zonas con exposición intermitente al sol (espalda y extremidades) y con una alta densidad de lunares. Suele evolucionar a partir de lunares que crecen lentamente durante 1-5 años.

Melanoma Lentigo Maligno (LMM, Lentigo Maligna Melanoma), representa el 10% de todos los melanomas. Se observa en zonas de exposición crónica al sol (frecuentemente la cara) y predomina en personas mayores a 60 años. Se sospecha que es el resultado del efecto acumulado de la radiación UV. Suele presentarse como manchas aplanadas marrones en la piel de bordes irregulares que crecen muy lentamente durante 5-15 años. Puede confundirse con las manchas solares que aparecen en la piel como resultado de décadas de exposición solar. La aparición de nódulos indica la penetración del tumor en capas más profundas de la piel.

Melanoma Lentigo Acral (AML, Acral Lentigo Melanoma), es poco frecuente en la población caucásica (5%) pero representa el 50% de los melanomas diagnosticados en

indoamericanos, negros y asiáticos. Principalmente aparece en zonas de la piel poco expuestas a radiación solar como palmas de las manos y plantas de los pies y mucosas (nariz, boca, genitales).

Melanoma Maligno Nodular (NMM, Nodular Malignant Melanoma), representa el 15% de todos los melanomas. Es la forma más agresiva de melanoma ya que tiende a crecer más en sentido vertical que horizontal sobre la piel. Suele originarse independientemente de los lunares y las lesiones a menudo presentan úlceras y sangrado.

■ EVENTOS MOLECULARES EN LA PROGRESIÓN DE MELANOMA

En 1984, Clark y colaboradores propusieron un modelo que describe los cambios histológicos que acompañan la progresión gradual de los melanocitos normales a melanoma (Fig. 4) [10]. Este modelo comienza con una población clonal de melanocitos que han proliferado aberrantemente y formado una lesión hiperplásica que no progresa debido a que las células ingresan en un período de senescencia. Cuando se supera la senescencia, el lunar suele presentar un crecimiento displásico y puede eventualmente progresar hacia una etapa de expansión superficial o Fase de Crecimiento Radial (RGP, Radial Growth Phase) que está confinada a la epidermis y tiene un bajo potencial invasivo. Finalmente estas células adquieren la habilidad de invadir la dermis (Fase de Crecimiento Vertical, Vertical Growth Phase o VGP) y de formar metástasis [6]. De esta manera, cada una de las fases está caracterizada por un nuevo clon de células que posee ventajas de crecimiento en comparación con su entorno. El crecimiento vertical suele seguir al radial, aunque a veces ocurre desde el inicio, como en el caso del melanoma nodular, donde casi no existe crecimiento radial, por lo que entraña un peor pronóstico [6].

A diferencia de la clasificación descripta más arriba, el modelo de

Clark brinda un marco teórico más adecuado para estudiar la enfermedad ya que en la actualidad, se sabe que muchos de los cambios histológicos descritos en el modelo se relacionan con alteraciones genéticas particulares que afectan la señalización celular del melanocito, contribuyendo a la transformación y desarrollo tumoral. Estos eventos pueden ser genéticos: cambios en la secuencia de ADN (mutaciones puntuales, deleciones, inserciones, translocaciones o amplificaciones); o epigenéticos (cambios en la metilación del ADN o en la acetilación de histonas, que modifican la transcripción de los genes Fig. 4). No todos los melanomas muestran los mismos eventos, pero algunos son más comunes que otros. Las alteraciones genéticas de mayor frecuencia en melanoma se detallan en la Tabla I [6, 11].

■ FORMACIÓN DEL NEVO BENIGNO

En el modelo de Clark, el primer cambio fenotípico en los melanocitos es la formación de un lunar benigno. En los melanocitos que forman el lunar, el control del crecimiento se encuentra alterado debido a la activación constitutiva de la vía de señalización de las MAP Quinasas (proteínas quinasas activadas por mitógenos o MAPK). La activación de esta vía estimula la proliferación de los melanocitos pero a su vez induce un mecanismo de senescencia (senescencia inducida por estrés oncogénico) que limita el crecimiento del lunar [12]. Sólo algunos de estos lunares progresarán eventualmente hasta formar un cáncer.

Vía de las MAPK

La vía de señalización de las MAPK regula comportamientos celulares vitales como la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis (Fig. 5) [13]. En células normales, estas funciones son reguladas por ligandos extracelulares, como factores de crecimiento, moléculas de adhesión y factores de

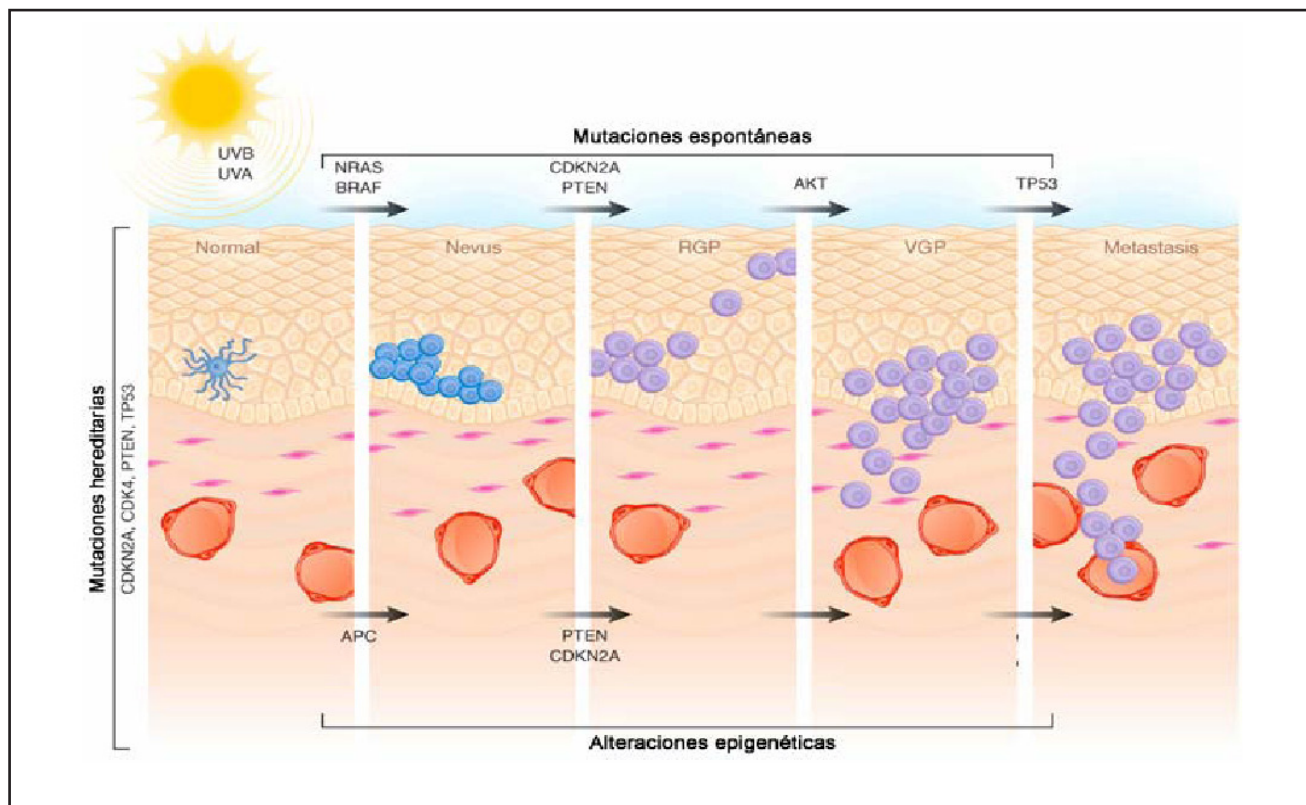


Figura 4. La progresión de melanoma.

Se indican los cambios genéticos (mutaciones) y epigenéticos que tienen lugar durante la progresión de melanoma, dando lugar a las distintas fases de crecimiento. Ciertas mutaciones pueden presentarse en forma congénita, incrementando la probabilidad de desarrollar melanoma y/o posibilitando el desarrollo de melanoma a edades más tempranas. Más detalles en el texto. APC: Adenomatous polyposis coli. Modificado de Zaidi y col. [19].

diferenciación. Estos factores extracelulares se unen a sus receptores en la membrana de las células, activándolos. A continuación, proteínas adaptadoras (por ej. Grb2) unidas al

receptor transmiten la activación a otras proteínas que activan a GTPasas (guanosa trifosfatasa o hidrolasas de GTP) de la familia RAS. Las proteínas RAS se unen a quinasas de

la familia RAF (formada por ARAF, BRAF y CRAF en mamíferos), activándolas e iniciando una cascada de fosforilaciones. RAF fosforila y activa a MEK, una proteína quinasa dual (serina/treonina y tirosina), que a su vez fosforila a ERK (Extracelular signal –Regulated Kinase). ERK es la quinasa efectora de la cascada y tiene más de 50 sustratos citoplásmicos y nucleares, incluyendo varios factores de transcripción como c-Myc, c-Fos, Mitf, ETS y Hif1α entre otros [14]. Estos, afectarán la expresión de numerosos genes, los cuales a su vez serán los responsables directos de modificar los procesos celulares regulados por la vía de las MAPK.

En la mayoría de los melanomas, la vía MAPK se encuentra activa como resultado de mutaciones en *BRAF*, presentes en 50-70% de los melanomas, o en *NRAS*, en aproximadamente el 10-15% de estos tumores. Interesantemente, las mutaciones en *NRAS* y en *BRAF* son mu-

Tabla I. Alteraciones genéticas frecuentes en melanoma+.

Gen	Frecuencia*	Tipo
BRAF	50-70%	Mutación (Activación)
NRAS	15-30%	Mutación (Activación)
Akt3	43-60%	Sobreexpresión
CDKN2A	40-80%	Delección, mutación, metilación
PTEN	10-30%	Mutación o delección
APAF-1	40%	Metilación
p53	10%	Delección o mutación
Ciclina D1	6-44%	Amplificación
CDKN2B	36%	Delección
β-catenina	6%	Mutación (Activación)
Retinoblastoma	6%	Mutación
Mitf	6-16%	Amplificación

+Adaptado de Bennet, 2008 y Gray-Schopfer y col, 2007.

* Los distintos valores se deben a observaciones de distintos laboratorios o a la utilización de distintos tipos de muestras.

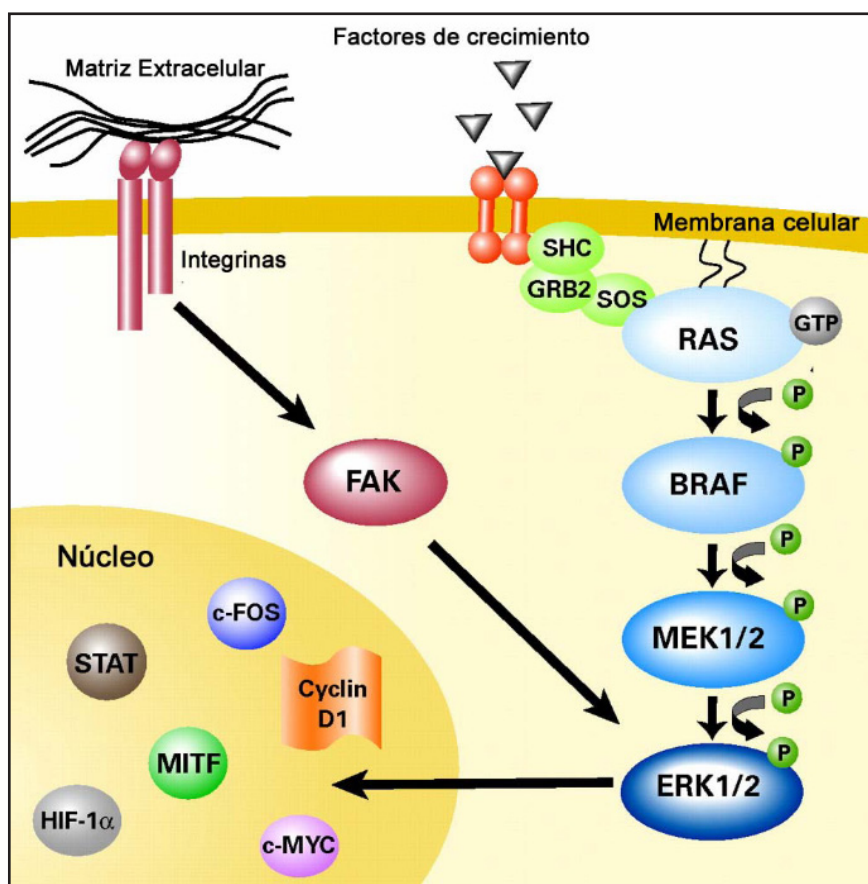


Figura 5. La vía de las MAPK.

Esta vía comprende las proteínas BRAF, MEK1/2 y ERK1/2. En células normales la estimulación de la célula por factores de crecimiento activa a receptores y a moléculas asociadas (SHC, GRB2, etc). La activación es transmitida a la proteína Ras que a su vez activa a las MAPK resultando en la fosforilación de numerosos efectores (por ej. STAT, MITF, etc). Las proteínas Ras y BRAF se encuentran usualmente activadas en melanoma. Adaptado de Fecher y colaboradores [4].

tuamente excluyentes, es decir que no se presentan simultáneamente en el mismo paciente [15-17]. En ambos casos estas mutaciones producen una activación similar de la vía de las MAPK. Las mutaciones en NRAS afectan preferentemente los codones 12 y 61 mientras que en el 90% de las mutaciones en BRAF se observa la sustitución T1799A en el exón 15 que genera un cambio de Acido Glutámico por Valina en el codón 600 (mutación denominada V600E) de la proteína. En estos casos, BRAF exhibe una estructura tridimensional diferente, similar a la que presentan las proteínas no mutadas luego de ser activadas por fosforilación y una elevada actividad catalítica. Más importante aún es el hecho de que esta proteína mutada no responde a los mecanismos de

control que normalmente regulan la actividad de las MAPK. Esta elevada y descontrolada actividad de MAPK se denomina constitutiva y es una característica distintiva en el melanoma.

Luego del descubrimiento de la alta prevalencia de la mutación V600E en melanoma, varios estudios confirmaron que la activación de esta proteína está involucrada en el desarrollo de dicha patología. Se determinó, por ejemplo que BRAF V600E posibilita la formación de tumores de melanoma humano en ratones y que su inhibición disminuye su crecimiento, aumenta la apoptosis e inhibe el desarrollo de tumores de melanoma implantados en ratones atímicos (ratones que posibilitan el establecimiento de tumores, denominados xenotransplantes, por

carecer de un sistema inmune funcional). Es importante destacar que las mutaciones en BRAF se observan con frecuencia similar en lunares y en melanomas primarios y metastáticos [18]. Esto sugiere que las mutaciones de BRAF son un evento temprano en el desarrollo tumoral y que las células del lunar deben sufrir alteraciones adicionales para liberarse de las restricciones impuestas a su crecimiento y tornarse malignas.

■ COMIENZO DE LA ATIPIA CELULAR

El modelo de Clark sugiere que el paso siguiente para el progreso del melanoma es el desarrollo de atipia celular en los nevos displásicos, los cuales pueden surgir de nevos benignos preexistentes o de lesiones nuevas. Estas lesiones intra-epidermales corresponden a la fase de crecimiento radial (Radial Growth Phase, RGP) y se la considera como el primer estadio maligno de melanoma (Fig. 4) [19].

Las anomalías moleculares en esta etapa de progresión se relacionan con fallas en numerosos genes, algunos de ellos importantes supresores de tumores, y afectan al crecimiento celular, reparación del ADN, y susceptibilidad a la muerte celular [19]. Como se describió anteriormente, la senescencia inducida por estrés oncogénico limita el crecimiento de los lunares. La mutación V600E es un poderoso inductor de este mecanismo a través del incremento de la expresión de la proteína p16^{INK4A}, un inhibidor del ciclo celular [20]. Evidentemente, mutaciones en este gen impedirán la senescencia inducida por BRAF, por lo cual no resulta sorprendente que en el 25-50% de los casos de melanoma, el gen *CDKN2A* se encuentre inactivado por distintos defectos genéticos [21-23]. Este gen codifica dos proteínas supresoras de tumores diferentes, p16^{INK4A} y p19^{ARF} a partir de diferentes marcos de lectura [24] (Fig. 6). La susceptibilidad a melanoma que se asocia con la pérdida de *CDKN2A* sugiere que las fallas en este gen incrementan la probabi-

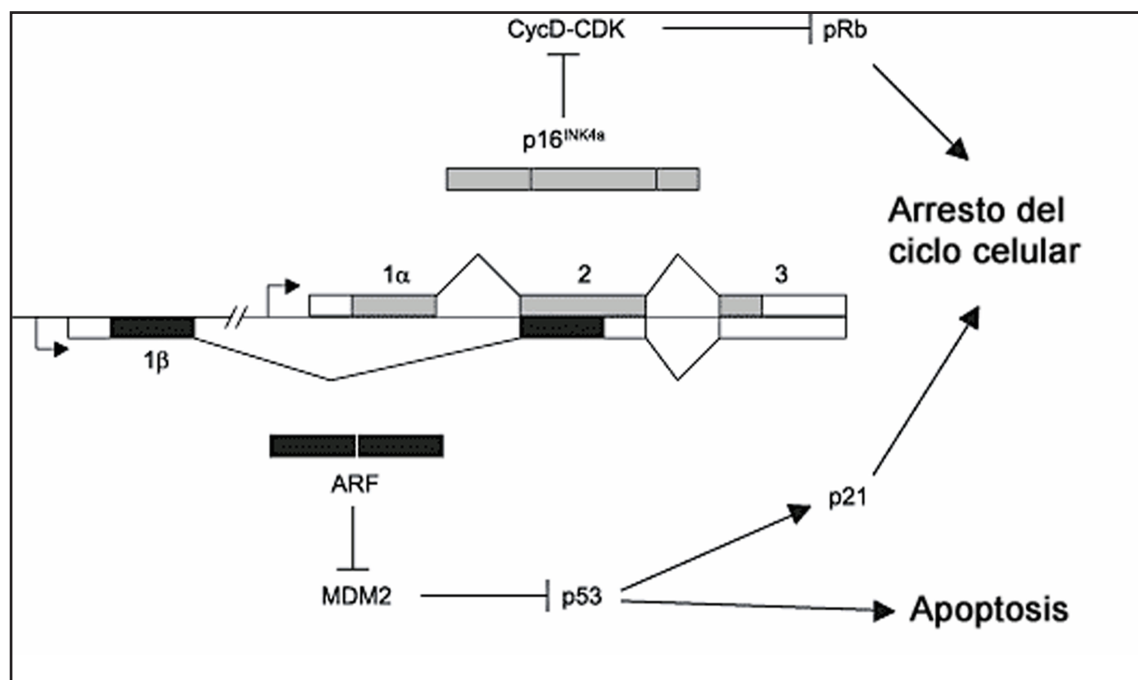


Figura 6. El locus CDKN2A.

Esta región cromosomal contiene dos genes que codifican (en distintas hebras del ADN) las proteínas p16^{INK4A} (en gris) y p19^{ARF} (en negro). p16^{INK4A} está involucrada en el arresto del ciclo celular (Cell cycle arrest) y p19^{ARF} está involucrada en arresto del ciclo celular y apoptosis. Ambos genes se encuentran mutados frecuentemente en melanoma y por lo tanto no pueden cumplir con sus funciones.

lidad de que un nevo displásico se convierta en maligno o la probabilidad de aparición de un nuevo melanoma. p16^{INK4A} actúa uniéndose a las quinasas dependientes de ciclinas CDK4 y CDK6. Estas quinasas se activan cuando se unen a ciclinas de tipo D y fosforilan a la proteína de Retinoblastoma (Rb), la cual se disocia del factor de transcripción E2F. Liberado de su inhibidor, E2F inicia la transcripción de genes relacionados con la progresión G1-S del ciclo celular con lo que la célula comienzan a dividirse. INK4A suprime la proliferación de células que han sufrido daños en su ADN o la activación de algún oncogén, y también de células envejecidas o de cultivos sobrecrecidos [25]. En caso de pérdida de función de Rb, la muerte celular puede ser mediada por p19^{ARF} a través de su asociación con la proteína MDM2 (*Mouse double minute 2*). Cuando está libre, MDM2 se une al factor de transcripción p53, inhibiendo su activación y promoviendo su degradación. Al ser MDM2 secuestrada por p19^{ARF},

se produce la acumulación de p53 con lo que bloquea el ciclo celular en la transición G2-M y permite la reparación del ADN dañado, o induce apoptosis [26, 27].

El locus *CDKN2A* presenta pérdidas por delección en un 50 % de los melanomas, familiares o esporádicos, y se encuentra ausente por delección homocigota de una porción del cromosoma 9 en un 10 % de los casos, lo que lo hace la región con pérdida más frecuente en melanoma [28-30]. En otros casos, sólo p16^{INK4A} está inactivado por mutaciones puntuales, delecciones, metilación del promotor o silenciamiento por sobreexpresión de su inhibidor transcripcional ID1 (Inhibitor of Differentiation 1). Las mutaciones en p19^{ARF} explican al menos en parte por qué la frecuencia de mutaciones en p53 es tan baja en melanoma, ya que, al inactivar la misma vía, mutaciones simultáneas en ambas resultan redundantes [25]. Los genes de CDK4 y ciclina D1, proteínas ambas que actúan a posteriori de INK4A en la señalización, también presentan

frecuentes mutaciones y amplificaciones en melanoma. Algunos niños con melanoma portan mutaciones congénitas en CDK4 que impiden su interacción con INK4A, lo que la libera de la inhibición [31]. Las delecciones en *CDKN2A* y amplificaciones de *CDK4* tendrían efecto redundante y se ha observado que son mutuamente excluyentes.

Una segunda región cromosomal que suele estar afectada frecuentemente por delección homocigota en melanoma y en otros tipos de cáncer es el locus *PTEN*, ubicado en el cromosoma 10 [32, 33]. Entre 30-50% de las líneas celulares de melanoma y entre 5-20% de los tumores presentan inactivación de *PTEN* por mutación o delección, aunque se desconoce con exactitud en qué momento de la progresión ocurrirían estas fallas, ya que son más frecuentes en melanomas avanzados [23]. *PTEN* codifica una fosfatasa que regula negativamente la señalización de la vía PI3K/Akt. PI3K es una quinasa que fosforila PIP2 (fosfatidilinositol bifosfato) convirtiéndolo en PIP3 (fosfati-

dilinositol trifosfato). Esta vía es activada, en células normales, por una variedad de factores de crecimiento que al unirse a su receptor, provocan un incremento rápido de los niveles intracelulares de PIP3. El aumento de PIP3 en la célula induce la activación de la quinasa PDK1 (proteína quinasa dependiente de fosfatidilinositol) la cual fosforila y activa varias proteínas quinasas, entre las cuales se encuentra la quinasa AKT, también conocida como PKB. Esta última a su vez fosforila una plétera de proteínas, muchas de las cuales suprimen el ciclo celular o estimulan la apoptosis. Al ser fosforiladas por AKT, se inactivan de modo que se facilita la proliferación y supervivencia celular. En condiciones normales, PTEN mantiene bajos los niveles de PIP3 y por lo tanto los niveles de Akt activa. Sin embargo, en su ausencia, ambas se incrementan. Entre los múltiples efectos, directos o indirectos, de la activación de Akt en melanoma se encuentran: la inhibición de p53 (por medio de la activación de MDM2) y otros inhibidores del ciclo celular (p21, p27), la inhibición de factores pro-apoptóticos (BAD, procaspasa-9), la activación de factores anti-apoptóticos (Bcl2, Mcl-1), la activación de la quinasa mTOR, que estimula el crecimiento celular, y la activación de los factores de transcripción β -catenina y de NF κ B, que aumentan la expresión de numerosos genes involucrados en supervivencia y proliferación celular [23]. La activación de esta vía también se relaciona con los cambios en la expresión de caderinas que facilitan la invasión del tumor [34].

La activación de la vía PI3K/Akt en melanoma también se origina por mutaciones en PI3K (halladas en un 3% de melanomas metastáticos) o por la sobreexpresión de Akt3 hasta en un 60% de los melanomas) en general por amplificación del gen que la codifica [35]. En comparación con melanocitos normales, los niveles elevados de activación de Akt se han detectado en la fase de crecimiento radial y aumentan a lo largo de las sucesivas etapas [36]. La

presencia de mutaciones o deleciones de *PTEN* en melanoma coinciden con la presencia de mutaciones en *BRAF*, pero no en *NRAS*. Dado que mutaciones en *NRAS* activan tanto la vía MAPK como la de PI3K (a diferencia de *BRAF* que sólo activa la primera) se considera que independientemente del mecanismo, la activación de ambas vías es necesaria para el desarrollo de melanoma [28]. Esto está avalado por el hecho de que tanto la señalización de las MAPK como de PI3K deben ser inhibidas a los efectos de suprimir el crecimiento celular en cultivos tridimensionales de melanoma [35].

■ CAMBIOS EN ADHESIÓN CELULAR, INVASIÓN Y METÁSTASIS

La invasión local y la metástasis son las responsables de la mortalidad en melanoma. En el modelo de progresión de Clark, las características invasivas aparecen durante la fase de crecimiento vertical (vertical growth phase, VGP), cuando las células de melanoma atraviesan la membrana basal y adquieren la capacidad de crecer en la dermis formando un nódulo expansivo (Fig. 4). La metástasis de melanoma se desarrolla cuando estas mismas células se disocian de la lesión primaria, migran al estroma circundante e invaden vasos arteriales y linfáticos para formar un tumor en algún sitio distante [37]. Tanto la invasión como la diseminación de melanoma están relacionadas con alteraciones en la adhesión celular. En condiciones normales, las moléculas de adhesión celular controlan la migración celular, la organización tisular y la organogénesis [38]. Alteraciones en la expresión de estas moléculas provocan señalización celular aberrante, interacciones anómalas del tumor con el estroma y facilitan la invasión del tejido circundante. Entre las moléculas que modulan este proceso se encuentran las proteínas de la familia de las caderinas y las integrinas.

Las caderinas son proteínas de

transmembrana responsables de la adhesión intercelular, que participan también en la señalización intracelular. Poseen un dominio extracelular por el que se conectan con caderinas similares de células adyacentes, formando regiones de contacto celular denominadas uniones adherentes. Su dominio intracelular, forma parte de un gran complejo proteico que se conecta con los filamentos de actina del citoesqueleto a través de las proteínas de anclaje α - y β -catenina. Varias vías de señalización provocan la disociación de β -catenina del complejo de adhesión y su translocación al núcleo donde regulan la transcripción de sus genes blanco. Las caderinas clásicas se dividen en cuatro subtipos, denominados según el tejido en donde fueron halladas: E (epiteliales), presentes en células epiteliales polarizadas de la epidermis, incluyendo melanocitos y queratinocitos; VE (vasculares-endoteliales); P (placentarias); y N (neurales), siendo estas últimas propias de células mesenquimáticas presentes en la dermis, tales como los fibroblastos.

Las caderinas sólo forman uniones homofílicas, esto es, con otras moléculas del mismo tipo. Tanto los melanocitos como los queratinocitos de la epidermis expresan E-caderina e interactúan gracias a ésta. El contacto de los melanocitos con los queratinocitos indiferenciados de la membrana basal inhibe la proliferación de los melanocitos y mantiene el equilibrio entre ambos tipos celulares [39, 40]. La progresión de melanoma desde la fase de crecimiento radial a la vertical, está caracterizada por la pérdida de E-caderina y el aumento de expresión de N-caderina (89,91). N-caderina es característica de los carcinomas invasivos y posibilita la diseminación metastática permitiendo a las células de melanoma interactuar con otras células que expresen N-caderina como los fibroblastos de la dermis y el endotelio vascular [39, 41].

En los órganos, las células no sólo interactúan entre sí, sino también lo hacen con la matriz ex-

tracelular (MEC) que las rodea. Otro tipo de proteínas de transmembrana, las integrinas, actúan como receptores para fibronectina, colágeno y laminina, componentes esenciales de la MEC [42], y la conectan con el citoesqueleto de la célula. También activan vías de señalización intracelular que informan a la célula las características de la matriz en la que está inmersa. Las integrinas son en realidad heterodímeros formados por dos subunidades denominadas α y β . Los tipos de cadenas polipeptídicas α y β que forman los distintos tipos de integrinas determinan su especificidad y función. Además del cambio en la expresión de caderinas, la transición de crecimiento radial a vertical también se asocia con un cambio en el patrón de expresión de integrinas en las células de melanoma, volviéndose más abundante la integrina $\alpha_v\beta_3$ [43]. Esta integrina posee un mayor espectro de interacción y por ende puede unirse a nuevos componentes de la MEC como fibronectina, con la que no interactúan los melanocitos normales. Esto induce la activación de FAK (*Focal adhesion kinase*), la cual contribuye a aumentar la expresión de genes como la metaloproteinasas de matriz 2 (MMP-2) y otras enzimas que degradan los componentes de la MEC y de la membrana basal [44]. Además, la integrina $\alpha_v\beta_3$ aumenta la expresión de BCL-2 [45] y estimula la motilidad de las células de melanoma a través de la reorganización de su citoesqueleto [46]. Todos estos eventos permiten que la célula migre a través de la MEC, prolifere e invada otros tejidos.

■ DISTINTOS PATRONES DE ALTERACIÓN GENÉTICA EN MELANOMA

Como ya hemos visto, la clasificación de melanoma se basa en cuatro tipos de crecimiento histológico básicos: SSM, LMM, NM y ALM. El uso de esta clasificación es controversial debido a su poca aplicabilidad clínica. En los últimos años se ha sugerido una nueva cla-

sificación basada en que las diferencias observadas entre melanomas originados en distintas regiones del cuerpo se relacionan directamente con su exposición diferencial a la luz UV. Varios estudios moleculares han demostrado que esta exposición diferencial se correlaciona con distintos patrones de alteraciones genéticas y dieron sustento a una nueva clasificación de melanoma en: melanomas de piel crónicamente expuesta a luz UV (de cabeza y cuello), melanomas de piel intermitentemente expuesta a luz UV (de tronco y extremidades), melanomas acrales (de las palmas de las manos, plantas de los pies) y melanomas de las membranas mucosas (en epitelios internos que nunca son expuestos al sol). Los melanomas primarios agrupados de esta manera presentan diferencias tanto en tipo y número de aberraciones cromosómicas, como en mutaciones en genes específicos, sugiriendo que estos grupos de tumores se desarrollan por mecanismos diferentes en respuesta a presiones selectivas diferentes. Las diferencias son más pronunciadas entre melanomas de piel relativa o absolutamente protegida del sol (melanomas acrales y de las mucosas), y melanomas de la piel con diferentes grados de exposición al sol. Específicamente, los primeros muestran un grado significativamente más alto de aberraciones cromosómicas. Se encontraron amplificaciones en un 89% de los melanomas acrales y un 85% en melanomas de las mucosas, aunque las regiones genómicas implicadas fueron diferentes entre ambos grupos. Por el contrario, en los grupos de melanomas de piel con exposición crónica o intermitente al sol las amplificaciones fueron menos frecuentes [28].

Por su parte, se determinó que las mutaciones en BRAF son más comunes en el grupo de melanoma con exposición intermitente al sol que en los otros tres grupos. Por el contrario, no se encontraron asociaciones entre las mutaciones en el oncogén NRAS y los distintos subgrupos ya que NRAS presenta mutaciones en 10-15% de los melanomas de todos

los grupos. Como hemos mencionado anteriormente, las mutaciones en BRAF o en NRAS son mutuamente excluyentes. Se observó que en los tumores que no portaban ninguna de estas dos mutaciones, con frecuencia se encuentra amplificación del gen CCND1 (ciclina D1); lo que sugiere que, ya sea por mutación de los genes río arriba de la vía o por un incremento en el número de copias del propio CCND1, su expresión es un evento clave en la progresión de melanoma. La proteína CDK4, que se asocia a la función de ciclina D1, también es un foco de amplificación recurrente, y estas amplificaciones son más frecuentes en melanomas acrales y de las mucosas que en los otros dos grupos. Los casos en los que se encontró amplificación de CDK4 no mostraron mutación en BRAF, NRAS o amplificación de CCND1, sugiriendo una vez más la redundancia de estas anomalías en la estimulación de la proliferación celular. El locus CDKN2A, que codifica a p16^{INK4A}, el principal inhibidor del complejo CDK4-CiclinaD1 es la región genómica que presenta pérdidas con mayor frecuencia en melanoma, encontrándose deletada en un 50% de los casos. Los tumores que presentan delección homocigota de CDKN2A, no presentan amplificaciones de CDK4, dado que también serían eventos redundantes [28]. Recientemente se determinó que el 46% de los melanomas oculares de la uvea presentan mutaciones en el codón 209 de la proteína GNAQ que codifica para la sub-unidad α de la proteína G. Esta mutación no es observada en ninguno de los otros tipos de melanoma y resulta en la activación constitutiva de esta proteína la cual pasa a actuar como oncogén [47].

En lo que respecta a la activación de la vía de PI3K, PTEN, regulador negativo de esta vía, es uno de los genes más frecuentemente mutado en melanoma, en la mayoría de los casos por delección. Ya sea por delección o mutación puntual, la falta de actividad de PTEN resulta en la activación de la vía. Dado que las alteraciones de este gen se presen-

tan generalmente en forma simultánea con las mutaciones en BRAF, se deduce que PTEN se encontraría afectado en la mayoría de los melanomas de piel con exposición crónica o intermitente al sol [28].

Por otra parte, se encontró que KIT, un receptor tirosina quinasa capaz de activar tanto la vía MAPK como PI3K/Akt, se encuentra activado por amplificación y/o mutación en muchos de los tumores que no presentan mutaciones en BRAF. Se detectaron alteraciones en KIT en un 39% de los tumores de las mucosas, un 36 % de los acrales y un 28% de los melanomas de piel crónicamente expuesta al sol; mientras que no se encontró en ninguno de los melanomas de piel con exposición intermitente, en relación inversa con las mutaciones de BRAF [48]. KIT es el receptor para SCF (Stem Cell Factor), un mitógeno crucial para el desarrollo de melanocitos y melanoblastos. Paradójicamente la expresión de KIT está disminuida en la mayoría de los melanomas en comparación con melanocitos normales, pero parece estar activado en estos subgrupos de melanomas sin mutaciones en BRAF o NRAS.

En síntesis, los melanomas acrales y de las mucosas (que tienen poca o nula exposición al sol) son mecánicamente más similares entre sí que con los otros dos. Sin embargo, existen diferencias morfológicas y genéticas suficientes entre ambos como para conservar su identidad independiente. Por otra parte, también existen diferencias entre los grupos de tumores en los que la luz UV tiene un papel preponderante. Los melanomas de piel con exposición intermitente presentan una mayor frecuencia de mutaciones en BRAF y pérdidas en el cromosoma 10 donde se ubica PTEN, mientras que melanomas de piel crónicamente expuesta presentan mutaciones en BRAF con mucha menor frecuencia y, por el contrario, tienen mayor tasa de amplificación del gen CCND1. Los melanomas que surgen en sitios de exposición crónica al sol se desarrollan típicamente en etapas más tardías de la vida y están asociados

con otras neoplasias relacionadas a la luz UV como queratosis solar, sugiriendo que se requieren dosis acumuladas de luz UV para su desarrollo. En contraste, los melanomas que se originan en la piel con exposición intermitente al sol suelen desarrollarse a edades más tempranas y en personas que tienen una mayor cantidad de lunares y un menor número de queratosis solares. Por esto se supone que las personas que desarrollan melanomas en la piel intermitentemente expuesta al sol tienen una susceptibilidad mayor a la luz UV, lo que implica un incremento en la probabilidad de adquirir mutaciones en BRAF o de proliferar si tales mutaciones ocurren. Por el contrario, los pacientes con melanocitos menos susceptibles requerirían una dosis acumulativa alta de luz UV para desarrollar melanoma y por eso los presentarían en zonas crónicamente expuestas al sol, tales como la cara [28].

La evidencia acumulada no sólo confirma el rol crucial de las vías de señalización implicadas (MAPK y PI3K), sino también la necesidad de una clasificación más adecuada a las diferencias biológicas y genéticas entre subgrupos de melanoma.

Aunque muchas de las alteraciones halladas tienen consecuencias similares, las diferencias en el patrón de aberraciones de los subgrupos propuestos sugieren que éstas podrían tener funciones adicionales que son importantes en el desarrollo y evolución del tumor, y que tendrían por lo tanto, respuestas distintas a determinadas terapias. Esto enfatiza la necesidad de la caracterización molecular de cada tumor y el desarrollo de terapias específicamente diseñadas para cada paciente.

■ EL TRATAMIENTO DE MELANOMA

Las opciones terapéuticas a seguir en el paciente con melanoma dependen fuertemente del estadio alcanzado por el tumor. El tratamiento del estadio 0 implica ge-

neralmente la realización de una cirugía con el objeto de extirpar el área de células anormales y una cantidad pequeña de tejido normal a su alrededor (usualmente 0,05 cm para este estadio). Para el estadio I, usualmente se recomienda acompañar la cirugía descrita con la realización de una biopsia del ganglio linfático centinela. El motivo de este procedimiento es determinar la diseminación de células cancerosas al ganglio con mayores probabilidades de diseminación. Ulteriores tratamientos dependerán del resultado de este ensayo. La cirugía y la biopsia del ganglio centinela también se realizan en pacientes en estadio II. Estos pacientes presentan mayores riesgos de diseminación y de compromiso de otros ganglios linfáticos. Por este motivo, la cirugía suele ser seguida por tratamientos adyuvantes como interferón- α (INF- α) o interleuquina 2 (IL-2). Estas y otros tratamientos adyuvantes, actualmente en etapa de experimentación, tienen como objetivo fortalecer y ayudar al sistema inmune a combatir las células tumorales. Las opciones hasta aquí descritas también se aplican en pacientes en los estadios III y IV pero en estos casos es imprescindible realizar tratamientos adicionales dirigidos contra los focos de metástasis (ver siguiente sección). Dependiendo de cada caso particular, puede ser necesario tomar medidas paliativas con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente.

■ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EL MELANOMA METASTÁTICO

Las vías de señalización alteradas descritas en este artículo representan solo una pequeña muestra de la extraordinaria complejidad molecular de las células de melanoma. Además, el melanoma es una enfermedad muy agresiva, con gran potencial metastático y una resistencia notable a los agentes citotóxicos utilizados en las terapias quimioterapéuticas convencionales empleadas en otros tipos de cáncer. Estas características se deberían a que

los melanocitos se originan a partir de células con alta motilidad y que tienen exacerbadas las propiedades relacionadas con la supervivencia celular. Todas estas razones seguramente contribuyen a la dificultad en desarrollar terapias que prolonguen la sobrevida de los pacientes con melanoma avanzado. Dada la carencia de terapias efectivas, muy frecuentemente se sugiere a pacientes con melanoma avanzado incorporarse a distintos tipos de ensayos clínicos. Un ensayo clínico consiste en un estudio de investigación que procura analizar el efecto de nuevos agentes terapéuticos en pacientes. Generalmente, estas nuevas terapias han demostrado previamente tener algún efecto benéfico en experimentos realizados en animales experimentales con melanoma.

En los últimos 30 años se han ensayado sin éxito distintos tipos de tratamientos incluyendo quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, vacunas y terapias dirigidas. A la fecha, Dacarbazina (DTIC) es el agente terapéutico de referencia y aprobado oficialmente para el tratamiento de melanoma avanzado ya que en ensayos clínicos se observaron respuestas parciales en aproximadamente 10% de los pacientes. Otras drogas como Carmustina (BiCNU), Paclitaxel (Taxol), Temozolomida y Cisplatino también han mostrado cierto efecto como agentes quimioterapéuticos simples en fase metastática [49]. Sin embargo, estos niveles de respuesta muchas veces no han podido ser reproducidos. La gran desventaja de estos tratamientos es que resulta imposible predecir qué pacientes responderán a estas drogas ya que no se ha hallado ningún indicador clínico o molecular.

Otra característica saliente del melanoma es su inmunogenicidad y la persistencia en el paciente de linfocitos T dirigidos contra antígenos de melanoma. Esta característica ha intentado ser explotada con el objeto de desarrollar inmunoterapias contra esta enfermedad [50]. En un principio se intentó fortalecer la respuesta inmune mediante la administración de IL-2 o INF- α , pero

la tasa de respuesta fue baja y con una elevada toxicidad [49]. Actualmente el uso de IFN- α suele estar restringido a terapias adyuvantes postquirúrgicas ya que puede retrasar la recurrencia de melanoma. Otra estrategia muy utilizada se basa en la identificación y multiplicación *in vitro* mediante distintas técnicas, de poblaciones de células T del paciente reactivas contra antígenos de melanoma. Estos linfocitos son luego reinyectados al paciente con la intención de que desarrollen una respuesta citotóxica contra el tumor. A lo largo de los años estas estrategias han obtenido tasas de respuestas bajas, aunque aquéllos pocos pacientes que respondieron contra el tumor presentaron respuestas duraderas [38, 51]. En los últimos años, la aplicación de nuevas tecnologías como la manipulación genética de los receptores de las células T en las células extraídas de los pacientes ha dado resultados interesantes, por lo cual se estima que esta terapia posee cierto potencial.

■ TERAPIAS DIRIGIDAS

Las terapias dirigidas consisten en fármacos u otras sustancias que se unen (y activan o inhiben) a moléculas específicas dentro de la célula que promueven el crecimiento y el avance de los tumores. Dado que estas terapias se enfocan en cambios moleculares y celulares específicos de la célula tumoral, es posible que las terapias dirigidas sean más efectivas que otros tratamientos, como la quimioterapia y radioterapia, y menos dañinas para las células normales. Por lo tanto, el desarrollo de las terapias dirigidas requiere la identificación de blancos moleculares que estén alterados en cáncer y cuya inhibición afecte vías de transducción de señales implicadas en el desarrollo tumoral. El concepto de "adicción oncogénica" supone que las células cancerosas muestran mayor dependencia de las vías de proliferación hiperactivadas que las células normales, y por lo tanto de los oncogenes implicados en esas vías. Esto

ofrece la posibilidad de desarrollar terapias dirigidas ya que las células cancerígenas serán más sensibles a la inhibición de esas vías que las células normales. Este concepto puede extenderse y permite comparar células tumorales que presentan activación de una vs. varias vías de señalización. Es notable que las células de melanoma con mutación en BRAF son más sensibles a la inhibición de la vía MAPK que las células con mutación en RAS [52]. Aunque estas dos proteínas señalizan a través de ERK, RAS activa vías alternativas como la de PI3K/Akt y hace a las células menos dependientes de la vía MEK. Por la misma razón, es de esperar que los tumores que presenten mutación de RAS respondan menos a la inhibición de esta vía que los tumores con mutación en BRAF.

No todos los oncogenes son blancos factibles para implementar terapias dirigidas, pero las enzimas como quinasas, proteasas y fosfatasas tienen "bolsillos" en sus sitios catalíticos donde pueden entrar moléculas pequeñas, específicamente diseñadas y así inhibir su actividad enzimática. Los blancos más atractivos son aquellas enzimas que en general se encuentran activas en el tumor y que dirigen las principales vías involucradas en la progresión tumoral. Dado el rol crítico de la vía de las MAPK en melanoma, muchas terapias dirigidas se focalizaron en inhibir distintos componentes de esta vía, como se verá a continuación.

El primer inhibidor de BRAF empleado en pacientes con melanoma fue Sorafenib (BAY 43-9006), ya que este estaba siendo utilizado en carcinoma renal y hepatocelular. Sorafenib fue desarrollado como un inhibidor de RAF pero luego se demostró que también inhibe receptores de tirosina quinasa como VEGFR (Vascular Endotelial Growth Factor) c-Kit y PDGFR (Platelet Derived Growth Factor Receptor) [53]. Sorafenib no mostró actividad anti-melanoma al ser utilizado como monoterapia y su combinación con carboplatino o paclitaxel no produjo cambio en la sobrevida de los pacientes [54]. Es-

tos resultados orientaron el desarrollo de inhibidores específicos contra las formas mutadas de BRAF. Uno de estos compuestos de segunda generación, PLX4032 inhibe la forma mutada de BRAF (V600E) pero no la forma normal de BRAF. Además demostró una alta especificidad al ser probado en un panel de 70 proteínas quinasa. En un reciente ensayo clínico de fase I, esta droga mostró una gran actividad antitumoral en la mayoría de los pacientes con BRAF V600E y regresión de los tumores luego de dos semanas posteriores al comienzo del tratamiento. A pesar de que estos resultados representan un avance importantísimo en la lucha contra esta enfermedad, este tratamiento presenta ciertas limitaciones. Una de ellas es que este inhibidor no es efectivo en pacientes con mutaciones en NRAS. Un problema que también debe ser solucionado es la aparición de carcinoma de células escamosas (otro tipo de cáncer de piel no-melanoma) en algunos pacientes bajo tratamiento. Este efecto no deseado se debe a que PLX4032 causa una activación paradójica de ERK por activación de CRAF en células que poseen BRAF no mutado [55-57].

Este inconveniente podría teóricamente ser evitado con drogas que se encuentran actualmente en ensayos clínicos como RAF265 que inhiben las tres isoformas de RAF así como también V600E. Otros compuestos que inhiben la vía de las MAPK que están siendo evaluadas en ensayos clínicos son los inhibidores de MEK como PD0325901 y AZD6244, pero hasta el momento estos han presentado cierta toxicidad [58].

La experiencia obtenida con otros inhibidores de proteínas quinasa en el pasado y algunos resultados preliminares obtenidos con PLX4032 indica que luego del efecto de regresión tumoral, puede presentarse el relapso de los tumores debido a la aparición de resistencia a la droga. Desde el punto de vista molecular, esto implica la aparición de nuevas mutaciones que afectan la proteína blanco u otras proteí-

nas y que neutralizan el efecto de la droga. Por este motivo, es necesario continuar con el desarrollo de nuevos agentes para utilizar ante la aparición de resistencias.

Como se mencionó anteriormente, las diferencias a nivel genético observadas en los distintos tipos de melanoma son de mucha utilidad para dar con tratamientos eficaces. Un subgrupo de pacientes con melanoma uveal (que no poseen mutaciones en BRAF) presentan mutaciones en el receptor c-Kit que disparan la actividad tirosina quinasa del receptor. Estos pacientes están siendo tratados exitosamente con imatinib y dasatinib, compuestos diseñados contra la quinasa quimérica BCR/ABL que también inhiben KIT y PDGFR. La utilización de estas drogas fue desarrollada con muy buen resultado en leucemia mieloide crónica [59] y tumores gastrointestinales (GIST) que presentan mutaciones similares en c-Kit [60].

Otra de las vías de señalización activas en melanoma es la vía de PI3K/Akt. Esta se encuentra activa en forma constitutiva en melanoma como resultado de la inactivación del supresor de tumores PTEN o de mutaciones en NRAS. Estos pacientes no son beneficiados por PLX4032 y requieren el empleo de inhibidores específicos contra esta vía. Actualmente se encuentra en fase de prueba inhibidores para PI3K, Akt, y uno de sus sustratos, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin). En general estas drogas muestran efectos leves como agentes simples por lo que se estudia su combinación con otros agentes, por ejemplo inhibidores de la vía RAS-ERK o compuestos que disminuyan la resistencia a apoptosis de melanoma. Entre estas últimas, se encuentran compuestos contra el factor de transcripción NF- κ B y el inhibidor de apoptosis Bcl-2. Ensayos clínicos con oligonucleótidos antisentido diseñados contra Bcl-2 han mostrado eficacia sensibilizando a las células de melanoma a la quimioterapia, con mejoras en la sobrevida libre de progresión cuando se administraron en combinación con Dacarbazina [61, 62].

Otra estrategia que se ha explorado son los compuestos que inhiben la angiogénesis, un importante paso en el desarrollo del tumor. Factores angiogénicos como VEGF, IL-8, bFGF y PDGF se encuentran presentes en el microambiente tumoral. Tanto inhibidores del receptor de VEGF (SU5416 y AG013736) como anticuerpos que neutralizan el receptor demostraron actividad anti-tumoral en ratones pero no han dado aún resultados satisfactorios en ensayos clínicos [63].

■ CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La identificación de las vías de señalización involucradas en el inicio, progresión y metástasis de melanoma está abriendo un campo que ofrece nuevas y numerosas posibilidades para el tratamiento. Sin embargo para que estas nuevas terapias dirigidas den los resultados esperados será necesario implementar de aquí en adelante la realización de estudios genéticos en los pacientes con melanoma para determinar el tratamiento más adecuado en función de las alteraciones genéticas presentes en cada uno de ellos. Esta información a su vez será de utilidad para utilizar en forma racional combinaciones de distintos agentes terapéuticos.

■ BIBLIOGRAFIA

1. A.L. Kierszenbaum, *Histology and Cell Biology*, 2nd Edition, 2006.
2. Evelyne Sage, Régen Drouin, Mahmoud Rouabhia, *From DNA photolesions to mutations, skin cancer and cell death*. Royal Society of Chemistry, 2005.
3. Slominski, A., et al., *Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation*. *Physiol Rev*, 2004. **84**(4): p. 1155-228.
4. Fecher, L.A., et al., *Toward a molecular classification of melanoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(12): p. 1606-20.
5. Boissy, R.E. and J.J. Nordlund, *Molecular basis of congenital*

- hypopigmentary disorders in humans: a review.* Pigment Cell Res, 1997. **10**(1-2): p. 12-24.
6. Miller, A.J. and M.C. Mihm, Jr., *Melanoma.* N Engl J Med, 2006. **355**(1): p. 51-65.
 7. Duncan, L.M., *The classification of cutaneous melanoma.* Hematol Oncol Clin North Am, 2009. **23**(3): p. 501-13, ix.
 8. Pleasance, E.D., et al., *A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome.* Nature. **463**(7278): p. 191-6.
 9. Balch, C.M., et al., *An evidence-based staging system for cutaneous melanoma.* CA Cancer J Clin, 2004. **54**(3): p. 131-49; quiz 182-4.
 10. Clark, W.H., Jr., et al., *A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma.* Hum Pathol, 1984. **15**(12): p. 1147-65.
 11. Bennett, D.C., *How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events?* Pigment Cell Melanoma Res, 2008. **21**(1): p. 27-38.
 12. Braig, M. and C.A. Schmitt, *Oncogene-induced senescence: putting the brakes on tumor development.* Cancer Res, 2006. **66**(6): p. 2881-4.
 13. Coso et al. *Ciencia e Investigación* 54, # 2, 2003.
 14. Viros, A., et al., *Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features.* PLoS Med, 2008. **5**(6): p. e120.
 15. Albino, A.P., et al., *Analysis of ras oncogenes in malignant melanoma and precursor lesions: correlation of point mutations with differentiation phenotype.* Oncogene, 1989. **4**(11): p. 1363-74.
 16. Davies, H., et al., *Mutations of the BRAF gene in human cancer.* Nature, 2002. **417**(6892): p. 949-54.
 17. Omholt, K., et al., *NRAS and BRAF mutations arise early during melanoma pathogenesis and are preserved throughout tumor progression.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(17): p. 6483-8.
 18. Pollock, P.M., et al., *High frequency of BRAF mutations in nevi.* Nat Genet, 2003. **33**(1): p. 19-20.
 19. Zaidi, M.R., C.P. Day, and G. Merlino, *From UVs to metastases: modeling melanoma initiation and progression in the mouse.* J Invest Dermatol, 2008. **128**(10): p. 2381-91.
 20. Michaloglou, C., et al., *BRAF^{V600E}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi.* Nature, 2005. **436**(7051): p. 720-4.
 21. Nobori, T., et al., *Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers.* Nature, 1994. **368**(6473): p. 753-6.
 22. Flores, J.F., et al., *Loss of the p16INK4a and p15INK4b genes, as well as neighboring 9p21 markers, in sporadic melanoma.* Cancer Res, 1996. **56**(21): p. 5023-32.
 23. Wu, H., V. Goel, and F.G. Haluska, *PTEN signaling pathways in melanoma.* Oncogene, 2003. **22**(20): p. 3113-22.
 24. Kamb, A., et al., *A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types.* Science, 1994. **264**(5157): p. 436-40.
 25. Sharpless, E. and L. Chin, *The INK4a/ARF locus and melanoma.* Oncogene, 2003. **22**(20): p. 3092-8.
 26. Harris, S.L. and A.J. Levine, *The p53 pathway: positive and negative feedback loops.* Oncogene, 2005. **24**(17): p. 2899-908.
 27. Pomerantz, J., et al., *The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53.* Cell, 1998. **92**(6): p. 713-23.
 28. Curtin, J.A., et al., *Distinct sets of genetic alterations in melanoma.* N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2135-47.
 29. Hussussian, C.J., et al., *Germline p16 mutations in familial melanoma.* Nat Genet, 1994. **8**(1): p. 15-21.
 30. Pollock, P.M. and J.M. Trent, *The genetics of cutaneous melanoma.* Clin Lab Med, 2000. **20**(4): p. 667-90.
 31. Zuo, L., et al., *Germline mutations in the p16INK4a binding domain of CDK4 in familial melanoma.* Nat Genet, 1996. **12**(1): p. 97-9.
 32. Guldberg, P., et al., *Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma.* Cancer Res, 1997. **57**(17): p. 3660-3.
 33. Steck, P.A., et al., *Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers.* Nat Genet, 1997. **15**(4): p. 356-62.
 34. Meier, F., et al., *The RAS/RAF/MEK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways present molecular targets for the effective treatment of advanced melanoma.* Front Biosci, 2005. **10**: p. 2986-3001.
 35. Gray-Schopfer, V., C. Wellbrock, and R. Marais, *Melanoma biology and new targeted therapy.* Nature, 2007. **445**(7130): p. 851-7.
 36. Stahl, J.M., et al., *Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma.* Cancer Res, 2004. **64**(19): p. 7002-10.
 37. Haass, N.K., et al., *Adhesion, migration and communication in melanocytes and melanoma.* Pigment Cell Res, 2005. **18**(3): p. 150-9.
 38. Johnson, J.P., *Cell adhesion molecules in the development and progression of malignant melanoma.* Cancer Metastasis Rev, 1999. **18**(3): p. 345-57.
 39. Hsu, M., et al., *Cadherin repertoire determines partner-specific gap junctional communication during melanoma progression.* J Cell Sci, 2000. **113** (Pt 9): p. 1535-42.
 40. Valyi-Nagy, I.T., et al., *Undifferentiated keratinocytes control growth, morphology, and antigen expression of normal melanocytes through cell-cell contact.* Lab Invest, 1993. **69**(2): p. 152-9.
 41. Danen, E.H., et al., *E-cadherin expression in human melanoma.* Melanoma Res, 1996. **6**(2): p. 127-31.
 42. Kuphal, S., R. Bauer, and A.K. Bosserhoff, *Integrin signaling in malignant melanoma.* Cancer Metastasis Rev, 2005. **24**(2): p. 195-222.

43. Danen, E.H., et al., *Emergence of alpha 5 beta 1 fibronectin- and alpha v beta 3 vitronectin-receptor expression in melanocytic tumour progression*. *Histopathology*, 1994. **24**(3): p. 249-56.
44. Fensterle, J., *[A trip through the signaling pathways of melanoma]*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2006. **4**(3): p. 205-17.
45. Petitsclerc, E., et al., *Integrin alpha(v)beta3 promotes M21 melanoma growth in human skin by regulating tumor cell survival*. *Cancer Res*, 1999. **59**(11): p. 2724-30.
46. Li, X., et al., *Integrin alphavbeta3 mediates K1735 murine melanoma cell motility in vivo and in vitro*. *J Cell Sci*, 2001. **114**(Pt 14): p. 2665-72.
47. Van Raamsdonk, C.D., et al., *Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi*. *Nature*, 2009. **457**(7229): p. 599-602.
48. Curtin, J.A., et al., *Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(26): p. 4340-6.
49. Tarhini, A.A. and S.S. Agarwala, *Cutaneous melanoma: available therapy for metastatic disease*. *Dermatol Ther*, 2006. **19**(1): p. 19-25.
50. Morgan, R.A., et al., *Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes*. *Science*, 2006. **314**(5796): p. 126-9.
51. Chapman, P.B., *Programming T cells for adoptive T cell transfer therapy*. *Pigment Cell Melanoma Res*. **23**(2): p. 155-6.
52. Solit, D.B., et al., *BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition*. *Nature*, 2006. **439**(7074): p. 358-62.
53. Wilhelm, S.M., et al., *BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis*. *Cancer Res*, 2004. **64**(19): p. 7099-109.
54. Hauschild, A., et al., *Results of a phase III, randomized, placebo-controlled study of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel as second-line treatment in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(17): p. 2823-30.
55. Poulidakos, P.I., et al., *RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF*. *Nature*. **464**(7287): p. 427-30.
56. Heidorn, S.J., et al., *Kinase-dead BRAF and oncogenic RAS cooperate to drive tumor progression through CRAF*. *Cell*. **140**(2): p. 209-21.
57. Garber, K., *Cancer research. Melanoma drug vindicates targeted approach*. *Science*, 2009. **326**(5960): p. 1619.
58. Collisson, E.A., et al., *Treatment of metastatic melanoma with an orally available inhibitor of the Ras-Raf-MAPK cascade*. *Cancer Res*, 2003. **63**(18): p. 5669-73.
59. O'Dwyer, M.E., M.J. Mauro, and B.J. Druker, *STI571 as a targeted therapy for CML*. *Cancer Invest*, 2003. **21**(3): p. 429-38.
60. Heinrich, M.C., et al., *Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(23): p. 4342-9.
61. Bedikian, A.Y., et al., *Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(29): p. 4738-45.
62. Del Bufalo, D., et al., *Treatment of melanoma cells with a bcl-2/bcl-xL antisense oligonucleotide induces antiangiogenic activity*. *Oncogene*, 2003. **22**(52): p. 8441-7.
63. Basu, B., et al., *Angiogenesis in cutaneous malignant melanoma and potential therapeutic strategies*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009. **9**(11): p. 1583-98.

■ GLOSARIO

Queratinocitos: células predominantes de la epidermis.

Melanocitos: célula especializada

de la epidermis que sintetiza la melanina.

Nucleótidos: El ADN esta formado por 4 tipos de nucleótidos Adenina, Guanina (ambos denominados purinas) Citosina y Timidina (ambos denominados pirimidinas).

Displasia: tejido que presenta células con distintos tipos de anormalidades (tamaño, forma, organización, etc). Estos cambios pueden o no ser previos al desarrollo de una neoplasia, el proceso que lleva a la formación de un tumor.

Exón: segmento de un gen que contienen las secuencias que codifican la proteína.

Índice de Breslow: medición milimétrica del grosor del tumor.

Nivel de Clark: describe el nivel cutáneo de invasión. Utilizado para determinar el grado de avance del tumor.

Mutación puntual. Reemplazo de un nucleótido por otro distinto en el ADN.

Deleción: pérdida de un segmento de ADN (de tamaño variable) en un cromosoma.

Translocación. Segmento de ADN que es movilizado desde su ubicación natural en el cromosoma hacia otra ubicación en el mismo o en otro cromosoma.

Amplificación: un segmento de ADN que se encuentra repetido en el cromosoma.

Inserción. Agregado de un nucleótido o de un fragmento de ADN en el cromosoma.

Mitógeno: que induce mitosis.

Diferenciación (celular): proceso fisiológico, en virtud del cual, células madre o pluripotentes sufren cambios que resultan en una célula que se especializa para cumplir una función determinada.

GTPasa: proteínas que realizan la hidrólisis de guanosina trifosfato (GTP).

Quinasa: proteína que ejecuta el proceso de fosforilación.

Fosforilación: adición de un grupo fosfato del ATP a un sustrato específico.

Fosfatasa: proteína que ejecuta el proceso de defosforilación (inverso al de fosforilación).

Proteasa: proteína que degrada a otras proteínas.

Factor de transcripción: proteína que se une al ADN y regula la síntesis de ARN mensajero en un proceso denominado transcripción.

Ciclina : proteínas que regulan el ciclo celular, proceso por el cual una célula se divide en dos células hijas.

Caderinas : proteínas que colaboran a mantener la integridad de los tejidos a través de regular el contacto célula-célula.

Integrinas: similares a las caderinas pero involucradas en el con-

tacto de la célula con la matriz extracelular y ciertos ligandos.

Codón: nombre que recibe una secuencia de tres nucleótidos del ARN mensajero y que codifica para un aminoácido.

Apoptosis: muerte celular programada.

Oncogén: son los responsables de la transformación de una célula normal en una maligna que desarrollará un determinado tipo de cáncer. Se trata de genes normales que han sufrido alguna alteración genética.

Promotor: región de un gen que regula su tasa de transcripción.

Locus: posición de un gen en un cromosoma.

Melanoma Uveal: melanoma del ojo.

Queratosis solar enfermedad benigna de la piel caracterizada por hiperplasia y el engrosamiento del epitelio, en este caso generada por un exceso de exposición solar.

Inmunogenicidad: Sustancia capaz de provocar una respuesta inmune.

Interleuquina-2: proteína que estimula el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T.

Interferón- α : proteína producida por el sistema inmune y que media la respuesta inflamatoria ante agentes externos.

ACADEMIA NACIONAL DE EDUCACIÓN

Academia Nacional de Educación comunica a usted la aparición del Estudio número 23 de la colección Estudios: "Nuevas universidades para un nuevo país y la educación superior 1968-2010", del Dr. Alberto C. Taquini (h). En él ha recopilado la mayor parte de las publicaciones que realizó en ese período, tendientes a la modificación de la educación superior.

El libro fue presentado en un acto de la Academia realizado el 25 de octubre del corriente a las 17 horas en el Congreso de la Nación.

La publicación incluye a su vez

un DVD de 1.6Gb en el que se han ordenado por tema y por fecha los contenidos antes señalados con el objeto de facilitar a los investigadores la información.

Por ser parte, del nuevo libro la reimpresión de uno anterior, en el que se recopilaron los indicadores que ayudan y determinan la integración de la educación superior y dado que esta se encuentra en pleno desarrollo, los investigadores interesados en estudiar la dinámica del proceso tendrán que actualizar sus datos con aquellos posteriores a las tablas publicadas.

A su vez, el doctor Taquini ha abierto un blog que incluye la obra completa y que puede descargarse gratuitamente, en formato PDF:<http://www.universidadesplantaquini.wordpress.com/>. Éste se enriquecerá con vuestra crítica. Esperando contribuir una vez más al mejoramiento de la educación superior de nuestro país, saludo a usted muy atentamente. Para contactos: univplantaq@gmail.com.



La investigación en el arte y el arte de la investigación: de Apolo a Dionisos (parte 1)

En este ensayo se trata de relevar ciertas analogías entre la creación en las artes visuales y en la investigación científica. El texto se afirma sobre tres ideas centrales: 1-el proceso creativo, la generación de hipótesis y la noción de descubrimiento, el método y la evolución de las técnicas; 2-la noción de calidad y de perfección en la obra de arte y en el trabajo científico y 3-la polaridad apolíneo-dionisiaca, que entendemos se halla presente en ambos dominios. Los ejemplos han sido tomados de la pintura por un lado y de diversas ciencias formales y empíricas, por el otro.

■ Enrique T. Segura
Claudia T. Marro

IBYME-CONICET
ecsegurameccia@gmail.com

... el problema de la ciencia no puede ser resuelto en el campo de la ciencia... considerar la ciencia con la óptica del artista Nietzsche

*La Fisiología es ciencia, arte y también filosofía
Claude Bernard*

La Pintura es una Ciencia Leonardo da Vinci

■ INTRODUCCIÓN

A primera vista y en términos generales, pareciera que son mayoría, quienes opinan que no existe mayor similitud entre la tarea del artista y la del científico. En el presente escrito, trataremos de aportar argumentos en apoyo de la tesis contraria.

Una advertencia previa: no siendo historiadores ni críticos de arte, ni tampoco artistas, sino simplemente investigadores científicos en actividad, nos abstendremos de

emitir juicios de valor respecto de la calidad artística de las obras, de los periodos, técnicas y estilos, ocasionalmente mencionados en el texto. Cualquier alusión a autores y obras, debe ser considerada en un sentido expreso como argumento destinado a fortalecer nuestra tesis, que sostiene la propuesta de una posible analogía entre la tarea del artista y la del científico, taxativamente expuesta desde el retruécano que sirve de título al ensayo.

Conviene agregar de antemano

también, que somos concientes del universo de fenómenos a tomar en consideración, al momento de evaluar similitudes y diferencias entre las bondades inefables de la obra de arte y los méritos concretos de un trabajo científico. Tal vez, acudiendo a la noción de sistema, pudiéramos acordar que la primera sólo tolera un análisis *top-down*, del todo a las partes u holística, en tanto al segundo el análisis de las partes al todo o *bottom-up*, le cabe por definición. En otras palabras, mientras la

obra de arte no resiste el análisis de componentes, el trabajo científico tiene al mismo, como modelo obligatorio de abordaje.

PRIMERA PARTE

■ DE LA INVESTIGACIÓN EN EL ARTE

1- EL ORIGEN DE LAS HIPÓTESIS.

Para comenzar, hacemos nuestras las afirmaciones de personajes como Friedrich Nietzsche, Claude Bernard y Leonardo da Vinci, esto es, un filósofo, un científico y un artista, citados en el epígrafe, que sin duda, convienen con nuestra tesis. Pero, más allá de tan valiosa coincidencia, trataremos de exponer con cierto detalle nuestras propias ideas al respecto.

ACERCA DEL PROCESO CREATIVO

El punto de partida para toda investigación científica, consiste en formular una buena pregunta acerca de un tema preciso y relevante, en un área determinada del conocimiento. Acto seguido, el investigador propone una hipótesis, que no es otra cosa que una buena conjetura acerca de la respuesta correcta, que los pasos siguientes, la observación y la experimentación, se encargarán de aceptar o descartar.

Ahora bien, de dónde surge una buena hipótesis científica?

LA FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS CIENTÍFICAS

La formulación de hipótesis, constituye la instancia fundamental del método científico, y uno de los temas centrales, ha sido desde siempre, decidir acerca de la naturaleza del o los mecanismos que les dan origen.

En primera instancia, no suena descabellado, antes bien, parece bastante aceptable, que el origen de las hipótesis científicas se encuentre íntimamente asociado a lo que llamamos *conocimiento vigente*. Ingenualmente diríamos: la mayoría de las hipótesis científicas **plausibles**,

surgen desde las entrañas mismas de la información preexistente. Si así fuera, la construcción de sistemas de conocimiento y teorías explicativas, sería mucho más sencilla de lo que en realidad resulta. Porque, si bien es forzoso admitir que el mejor dominio del universo de los conocimientos previos, es fundamental para iniciar y conducir una investigación, esto, muy frecuentemente, no es suficiente para elaborar una hipótesis sustantiva en cualquier dominio de la ciencia. Por el contrario, frecuentemente, las hipótesis sustantivas se hacen presentes sin evidencia alguna de relación con el conocimiento disponible y, muy por el contrario, ellas surgen con independencia de todo fundamento previo y, no pocas veces, en total contradicción.

En otras palabras, el universo del *conocimiento vigente*, rara vez alcanza para explicar o comprender el origen de nuestras hipótesis científicas si, como corresponde, además de plausibles, las pretendemos originales e innovadoras.

¿Cabría entonces decir, tal vez, que cuanto más diferenciada del conocimiento corriente se halle una hipótesis científica, tanto mayores serían sus posibilidades de originalidad? Ciertamente, esto resulta en muchos casos correcto; recuérdese por ejemplo, la demostración lograda por Isaac Newton en 1665, de que la luz blanca al pasar por un prisma de vidrio, se descompone en la forma de un espectro cromático, cuando es proyectada sobre una superficie. Con este sencillo experimento terminó con el error milenar de Aristóteles, por cuya autoridad se consideraba que la luz blanca era el fenómeno cromático más puro, noción vigente en aquel momento.

En el caso del artista, la necesidad del conocimiento exhaustivo de las actitudes y tendencias contemporáneas y pasadas en el arte, resulta tanto o más importante que para el científico el dominio de la información vigente, pues sin su auxilio, puede incurrir con facilidad en el error más temido por un artista: la imitación. En cuanto a las artes visuales, los artistas: formulan

también hipótesis para conducir su trabajo creativo? En tal caso, ellas tienen el mismo carácter explícito? Aparentemente no. El pintor, por ejemplo, adscribe espontáneamente a un determinado movimiento o tendencia estética, adopta sus criterios formales y sus técnicas operativas, todo ello en forma implícita. Acto seguido comienza la etapa empírica de la observación y experimentación. Desde ese momento su tarea se asemeja estrechamente a la del científico en su tenacidad reiterativa y en su afán por perfeccionar las rutinas.

Al respecto nos dice Jean Rudel, (1960) "La pintura, que es una de las artes más flexibles e individuales y donde los medios expresivos han alcanzado la mayor diversidad, difícilmente permite enunciar reglas prácticas, simples, empleadas universalmente. Todas ellas se refieren más o menos a un pasado en el cual los secretos se dispersan en tradiciones mal conservadas y por eso mismo, tanto más ansiosamente investigadas". De manera que, salvando ciertos matices formales, los artistas se ven necesariamente obligados a desarrollar todas las instancias de una investigación empírica, con sus etapas de observación y experimentación, en un estilo muy similar al utilizado corrientemente por los investigadores de las ciencias naturales.

Es cierto, que para el espectador ingenuo, en la contemplación de la obra terminada e inmutable, puede resultar difícil, si no imposible, imaginar siquiera, el cúmulo de investigaciones y experiencias del tipo ensayo y error, muy similares a la tarea del científico, que precedieron su creación. Esta afirmación concierne, no sólo al artista individual, sino y especialmente, a la historia toda del arte, en cuanto se refiere a la elaboración de los diversos aspectos que concurrieron a la creación del "oficio" del artista: pintor, escultor o arquitecto.

En el caso de la pintura, tal vez el ejemplo más apto para nuestro análisis, el cuadro que está frente a nosotros como creación final y úni-

ca, constituye la síntesis singular de una larga serie de descubrimientos e invenciones que, producto de pacientes investigaciones individuales, hicieron a la evolución de las técnicas que se fueron incorporando, en el curso de los siglos, al quehacer del arte pictórico.

Si intentáramos conjeturar acerca de los pasos seguidos en este recorrido histórico de las investigaciones, descubrimientos e invenciones relacionados con la pintura, tal vez serviría el siguiente itinerario: **1-forma y color; 2-volumen y profundidad; 3-expresión; 4- perspectiva y 5-iluminación** (manejo de la luz). Se trata desde luego, de un esquema totalmente arbitrario, seguramente incompleto y en el cual las etapas propuestas en muchos casos resultan sincrónicas.

Porque, comenzando por la reproducción de la **forma**, un logro maravilloso de la evolución biológica y de la cultura humana, que nos asombra y deleita desde el arte rupestre hasta la pintura actual, se fueron incorporando con el curso de los tiempos, los demás componentes esenciales mencionados. Así, la pintura rupestre, producto asombroso de las habilidades plásticas de autores desconocidos, que seduce por su extremada sencillez, poder de síntesis y encanto formal, nos muestra ya un excelente dominio de la reproducción de las **formas**, en etapas muy primigenias de la evolución cultural. En este punto, resulta inevitable hacer alusión brevemente al tema del llamado Arte Primitivo, en el cual la pintura rupestre se encuentra comprendida. Tal vez baste con mencionar la opinión del experto Leonhard Adam, contenida en su libro *Primitive Art*, (1954) en un pasaje de su obra: "el hombre, en su más primitivo estado de incultura, pudo estar impresionado por la belleza, tal como se da en la Naturaleza, mucho antes que comenzara a producir formas artísticas por sí mismo o a imitar las líneas y figuras que ocurren en su ambiente natural". Es obvio que este dominio de la reproducción de las formas y volúmenes sobre un plano, momento clave en

la evolución del arte pictórico en general, sólo pudo alcanzarse luego de grandes cambios funcionales, que dotaron a la especie humana de su delicada coordinación sensoriomotriz, en particular la relacionada con el control propioceptivo del movimiento y el equilibrio, la destreza manual y la coordinación visuomotora. Igualmente decisiva fue la aparición de los mecanismos cognitivos que llevaron al ser humano, a expresar en forma gráfica sus percepciones y observaciones del mundo circundante. Este tema de la evolución de los mecanismos que habilitaron a la especie para la concreción objetiva de la obra que hoy llamamos artística, se nos presenta como un objeto particular de investigación ciertamente apasionante. Una hipótesis en extremo seductora es aquella que análoga las instancias iniciales del proceso evolutivo del arte primitivo con los primeros pasos del desarrollo del dibujo infantil actual. En conexión con tal conjetura dice también Adam (1954) "los dibujos espontáneos de los niños pequeños son genuinamente primitivos. Cuanto más pequeño el niño tanto más primitivos los dibujos. Los más interesantes son los primeros ensayos antes de la edad escolar".

En apoyo de tal hipótesis, valga mencionar también, la autorizada opinión de Herbert Read (1976): "No obstante, me resulta algo difícil imaginar cómo se inició el arte en el proceso evolutivo del hombre y hasta cómo comienza en el desarrollo del niño. Así, el niño empieza por garabatear y pronto se da a relacionar sus garabatos con una imagen-memoria (no con una percepción); la forma está antes que la idea. Afirmé en otra obra, (*Icono e Idea*) que esto mismo es lo que ocurrió en el período paleolítico; el hombre garabateaba sobre la superficie arcillosa de su caverna o veía formas sugestivas en rocas y piedras y asociaba todo esto con su imagen-memoria". No existiendo forma alguna de sostener con evidencias concretas las mencionadas conjeturas de Read, tal vez pudiéramos contentarnos con mencionar como análogos de

los "garabatos" convencionales, las escotaduras realizadas aparentemente al azar, en la roca viva y a la intemperie, descubiertas en Australia, que según los expertos alcanzarían una antigüedad superior a los 58.000 años, constituyendo uno de los ejemplos más antiguos de arte parietal de que tengamos noticia (Paul C. Taçon, Museo de Australia, citado por John L. Bradshaw, en *Human Evolution*, 1997).

En cuanto a la caracterización de lo que debe entenderse por "primitivo" en arte, citando nuevamente a Adam, (1954), "dado que el primer estadio de cualquier suceso, es usualmente subdesarrollado e incompleto, se ha generado un significado popular de la palabra **primitivo**, denotando algo crudo, carente de cierto acuerdo de líneas, espacios, o colores que constituye la fuente de nuestra sensación emocional, cuando vemos una verdadera obra de arte", "o el productor del trabajo tuvo, tal vez, insuficientes medios de expresión a su alcance, o quizás careció de la habilidad para usarlos del modo conveniente para expresar lo que deseaba retratar". Adam continúa diciendo en el mismo texto, "una manera más interesante de utilizar la palabra "primitivo", se aplica a genuinos trabajos artísticos y por tanto en modo alguno despreciativa. Los críticos la emplean para describir una cierta ingenuidad de inspiración y simplicidad de visión" "en este sentido, la cualidad de **primitivo**, puede aparecer en el arte de cualquier período y cultura". Por ejemplo, es posible descubrir un cierto aire primitivo en los frescos, murales y pinturas realizadas sobre planchas de madera por los maestros anónimos medievales hasta el siglo XIII., obras plenas de ingenuidad inexpressiva y de alteraciones de la proporción, cuya concreción implicó sin embargo un intenso trabajo de investigación, llevado a cabo por una legión de artistas y artesanos desconocidos. Esta búsqueda continuó exitosamente, en las obras de los grandes pintores florentinos y sieneses de los siglos XIII y XIV, Duccio, Cimabue, y en

especial Giotto.

La belleza excepcional de la producción de estos creadores quienes, junto con Simone Martini y los hermanos Lorenzetti, iluminan el período del prerrenacimiento, se debe pues, a la soberbia calidad de tales artistas, capaces de asombrarnos con la maravilla de sus creaciones, a despecho de los limitados recursos técnicos disponibles. En otros términos, el primer paso de la historia de la investigación en artes visuales, habría consistido, en el descubrimiento de la capacidad humana y, sobre todo, la vocación de reproducir la **forma** y el **color** de los objetos de la realidad, cualidad que está sin duda presente ya, en gran medida, en la pintura rupestre.

En cuanto a la **forma**, desde las intensas investigaciones llevadas a cabo por Leonardo y Miguel Ángel, entre otros, en búsqueda de la perfección **apolínea**, hasta la exasperación formal **dionisiaca** del cubismo, el surrealismo y el neoplasticismo de Mondrian, parecieran concretadas las propuestas e investigaciones más sorprendentes y extremas. Un párrafo especial merecen desde luego, las singularidades aportadas por el manierismo, al tema de la **forma** y la **estructura**, a fines del Renacimiento Tardío y comienzos del Barroco. Con actitudes y gestos en manifiesta ruptura con el modelo apolíneo de perfección visual y en busca de una apertura superadora del ideal de belleza clásica, se destaca la producción de artistas de la importancia de El Greco, y en especial de Pontormo y sus discípulos, por ejemplo.

Retomando el argumento de la **forma** en tanto punto de partida de las sucesivas instancias en la evolución de las artes visuales, corresponde señalar que su concreción tuvo lugar con extrema diversidad en las distintas culturas, lo cual sugiere un origen evolutivo independiente. Así, aun al observador más inexperto, le bastará una somera comparación visual para advertir las grandes diferencias que existen en el estilo de la representación de los objetos, los animales y las personas, entre el arte del antiguo Egipto y el clásico greco-

romano.

Si intentáramos elaborar una síntesis de la evolución del concepto **forma** en el curso de la historia de la pintura, tal vez fuera lícito aceptar que, desde los orígenes clásicos, el paradigma apolíneo resultó hegemónico en occidente hasta fines del siglo XIX. En ese momento, gracias sobre todo a la obra de Paul Cézanne, se preanuncia la escalada dionisiaca que caracteriza el siglo XX, con el cubismo como exponente fundamental del nuevo paradigma. Es así como, desde fines del siglo XIX y comienzos del XX, se desencadena la interminable secuencia de tendencias, escuelas y movimientos estéticos, claramente dionisiacos, que caracteriza el devenir de las artes plásticas, hasta el presente.

Esta somera descripción evolutiva del desarrollo histórico de las artes visuales, podría tal vez de alguna forma cotejarse con las etapas del desarrollo del dibujo en el niño estudiadas por educadores como George-Henri Luquet, (1927).

Finalmente, sirva como síntesis de cuanto cabe decir acerca de la noción de **forma**, el siguiente párrafo tomado de Herbert Read, *The meaning of Art*. A. Pelikan Book. Penguin Books, (1961) "el arte, debemos admitirlo, no es la expresión en forma plástica de cualquier ideal particular. Es la expresión de cualquier ideal que el artista pueda realizar en forma plástica. Y aunque pienso que cualquier obra de arte, tiene algún principio coherente de forma o estructura, no enfatizaría este elemento en ningún sentido obvio, porque cuanto más uno estudia la estructura de las obras que existen en virtud de su atracción directa e instintiva, se torna más difícil reducirlas a fórmulas simples y explicables"...que "no hay ninguna belleza excelente que no contenga algo extraño en la proporción, era evidente aun para un crítico del Renacimiento".

El siguiente paso importante se da, al parecer, con el descubrimiento del **volumen**, claramente insinuado ya en los murales de la época romana y perfeccionado en el Renacimiento Temprano. Según se

acepta, en toda la pintura inmediatamente anterior al Renacimiento y hasta fines del siglo XIV, predomina el desarrollo de la figura bidimensional que, salvo en el caso de Giotto, parece no atender especialmente la profundidad y el volumen y describe los objetos predominantemente en el plano. Es en la primera mitad del siglo XV que, por obra de las investigaciones independientes y recursos distintos, de dos figuras colosales: Sandro Botticelli y Leonardo da Vinci, el tema comienza a experimentar cambios significativos. El primero, logra crear la sensación visual de volumen con la utilización sutil de la línea, técnica que al parecer había empleado anteriormente su maestro, Filippo Lippi. Leonardo, en cambio, con su increíble creatividad, "inventa" el *sfumato*, ingenioso recurso técnico que le permite disociar en profundidad tres dimensiones aunque estén presentadas en un mismo plano.

Faltaría por cierto, considerar un aspecto de la creación pictórica que, en gran medida, resume plenamente las bondades de un cuadro que incluya la figura humana. Nos referimos a la capacidad especial de reflejar los estados de ánimo y aun las pasiones de las personas a través de la **expresión**. En la opinión de muchos entendidos, fue Massaccio quien inició este ejercicio verdaderamente notable, llevado luego a niveles excepcionales por grandes maestros del Renacimiento como Leonardo, y del Barroco como Velázquez y Franz Hals. Sería tal vez aceptable, relacionar aquellos hallazgos originales de la investigación creativa acerca de la **expresión**, llevados a cabo por los mencionados maestros, como antecedentes legítimos de las observaciones de campo realizadas posteriormente por científicos como Darwin en el siglo XIX, y por etólogos como Eibl-Eibesfeldt en el XX (Eibl-Eibesfeldt 1989).

Pero, sin ninguna duda, será la **perspectiva**, el mayor "invento-descubrimiento" de las artes visuales, logrado durante el Renacimiento. Nos admira la asombrosa sensación de profundidad, lejanía y movimien-

to, que emana de aquellas obras construídas en base a las investigaciones de Piero Della Francesca y Paolo Uccello, entre otros, que han permitido a todos los artistas desde entonces dar a sus cuadros la sensación de amplitud y espacialidad.

Por último, desde nuestro punto de vista, el aspecto de la creación que parece haber requerido los mayores esfuerzos de investigación, ha sido el manejo de la **luz** en la pintura. Según se acepta, para ello hubo que esperar hasta el siglo XVII, cuando, ya en pleno período barroco, el genio de Caravaggio inventara la técnica de la iluminación en la pintura. Como es sabido, sus innovaciones se difundieron rápidamente entre todas las escuelas europeas desde Italia a Flandes, España y Francia.

Sí, todos los avances técnicos en el dominio de la creación pictórica que acabamos de enunciar brevemente, fueron el producto de largas, muy complejas indagaciones. Y así, los logros alcanzados por Caravaggio y sus seguidores, respecto de la distribución de la luz en un cuadro, por ejemplo, constituyeron un verdadero programa de investigación experimental en el sentido más moderno de la expresión.

SEURAT Y LA PINTURA CIENTÍFICA

Es probable que el más acabado modelo de investigación científico-tecnológica vinculado a las artes visuales, fuera llevado a cabo en el siglo XIX por el post-impresionismo puntillista-divisionista. Este movimiento superador, fue sin duda el resultado de las intensas investigaciones que, sobre los fenómenos físicos asociados a la percepción de la luz y el color, llevaron a cabo Georges Pierre Seurat y sus seguidores Duffy, Signac y Luce, entre otros.

Con el método de un verdadero investigador científico, Seurat fue forjando su estilo progresivamente, inspirándose en tratados de física, dedicados a los fenómenos ópticos, en particular las obras de Eugene Chevreul (1839), Charles Blanc (1867) y, más tarde, las de Ogden Rood (1879) y Charles Hen-

ry (1885). De esas fuentes extrae las bases teóricas de su nueva forma de pintar, que denomina cromoluminismo o divisionismo. La noción de colores complementarios (rojo-verde, naranja-azul, amarillo-violeta), la distinción entre el color y el tono (el color en sí y su valor), el concepto de mezcla óptica que se realiza en la retina del observador y no en la paleta, la exaltación del color por la yuxtaposición de sus diversos tonos y hasta las líneas dinámicas que expresan los sentimientos.

A partir de 1886, Seurat concibe una técnica que consiste en aplicar de modo regular y ordenado, pequeñas pinceladas de pintura sobre toda la superficie del lienzo. Esos "puntos" de colores puros yuxtapuestos, componen formas, personajes y paisajes.

En 1890, apenas un año antes de su muerte prematura (tenía sólo 32 años) Seurat escribe "el arte es la Armonía. La Armonía es la analogía de los contrarios, la analogía de los semejantes, de tono, de color, de línea, considerados en su esencia y bajo la influencia de una iluminación en combinaciones alegres, tranquilas o tristes". (citado por Yolanda Toledo Agüero).

No está de más enfatizar nuevamente, el carácter estrictamente científico que alcanzan las indagaciones de Seurat y sus seguidores, en el marco de un programa estético verdaderamente innovador.

LA REVOLUCIÓN TOTAL Y EL CAMBIO DE PARADIGMA: DE APOLO A DIONISOS

Es muy claro que el pasaje del siglo XIX al XX, coincide con cambios radicales e irreversibles en las artes visuales y que tales transiciones son el resultado de intensas investigaciones teóricas y experimentales, llevadas a cabo por los grandes artistas del momento. Todo apunta al abandono y a la superación del modelo apolíneo, sostenido hasta entonces por los grupos académicos, especialmente en Francia. Así, culminando el siglo XIX, Gauguin, van Gogh y en especial Cézanne, inician las profundas transformacio-

nes en materia de forma y color, que serán el punto de partida de la impresionante escalada de tendencias, movimientos y escuelas, que ya no tendrá pausa a lo largo del XX y que prosigue hasta el presente.

Algunos movimientos nacen de pronto, vigorosos y brillantes, pero efímeros; tal el caso de la Fauve en el año 1892 y los Nabi en 1904 y otros en cambio, como el Cubismo en 1908, se afirman como propuestas estables. Pero todos los artistas de estos momentos son en especial, experimentadores obsesivos lanzados a una búsqueda sin tregua, de nuevas formas creativas. De tal modo que, el hábito naturalmente inquisitivo e innovador del artista plástico se advierte fuertemente exacerbado durante todo el siglo pasado y en lo que va del presente.

Asistimos al surgimiento de nuevas corrientes originales y legítimas en la concepción de la obra artística, que se aparta cada vez más de la versión apolínea de la representación óptico-visual de la realidad, para ceder paso a una suerte de disolución del objeto observado o aun a su definitiva supresión (caso típico, Piet Mondrian).. Lo que resta es la experiencia estética pura y desencarnada, forma y color absolutos tan sólo sostenidos por la emoción del observador. En este camino hacia la total y perfecta abstracción en que se empeñan muchos talentos excepcionales, se destacan en particular cuatro artistas superiores con calidad de teóricos e investigadores experimentales: Vassily Kandinsky, Paul Klee, Casimir Malevich y Piet Mondrian.

Esta obsesión innovadora que anima la primera mitad del siglo XX, se renueva con el surgimiento de los numerosos movimientos de "vanguardia" que se suceden en forma permanente.

Tal vez suene aceptable considerar que el modelo apolíneo de perfección plástica sostenido por el arte clásico greco-romano, constituyó la permanente aspiración de toda la historia del arte de occidente hasta promediar el siglo XIX. El logro de tal perfección sólo se alcanzó pro-

bablemente con algunas figuras del Renacimiento como Leonardo y Miguel Angel o con Vermeer y Rembrandt en el Barroco temprano, y seguramente no en toda su producción. Es posible también conjeturar que la última ocasión en que el cánon apolíneo parece sostenerse, se da con la pintura de figuras como Ingres y Bouguereaux y las reservas academicistas de París, precisamente en ese siglo. Paralelamente, se desata la revolución dionisiaca con Delacroix (totalmente descalificado por la crítica oficial de aquel momento), que se consolida y expande con el surgimiento ulterior del impresionismo.

Precisamente, el triunfo del movimiento impresionista en la segunda mitad del siglo XIX, es un claro ejemplo de la exigencia de pacientes investigaciones teóricas y experimentales, como base de los cambios trascendentes en materia estilística. Así, las obras de Monet, Renoir, Sisley y Pissarro, entre otros, son el resultado de intensos trabajos de campo y de minuciosas observaciones y experimentaciones directas en la realidad concreta, lejos del taller. Pintando habitualmente a orillas del Sena, "la propuesta es lograr, de la forma más directa e inmediata, con una técnica rápida y sin retoques, la **impresión** luminosa y la transparencia de la atmósfera y del agua con notas puramente cromáticas, con independencia del claroscuro y evitando el negro para el oscurecimiento de las sombras. Ocupándose exclusivamente de la experiencia visual, evitan la poetización del motivo, la emoción y la conmoción romántica" (Argán, 1977).

Con este programa, enfrentaban al realismo integral propiciado por Courbet en 1847, quien preconizaba la confrontación directa con la realidad, y logran al mismo tiempo superar tanto lo clásico como lo romántico, posturas que tienden a mediar, orientar y condicionar el vínculo directo del artista con la objetividad circundante.

LAS VANGUARDIAS, LA EXPERIMENTACIÓN Y EL ESPÍRITU CIENTÍFICO. APOSTASÍA Y RUPTURA. LAS DECLARACIONES Y LOS "MANIFIESTOS".

Los movimientos plásticos que, como se dijo, desfilan sin cesar a lo largo del siglo XX, surgen como consecuencia del enérgico y con frecuencia airado rechazo de las teorías y de las prácticas vigentes, nacido del mismo seno de las comunidades preexistentes. En muchas ocasiones se trataba de serias desviaciones técnicas y metodológicas, producto de nuevas concepciones estéticas llevadas a la práctica con intención renovadora luego de una etapa de minuciosas investigaciones. El método de las aproximaciones sucesivas, propio de las ciencias exactas, era así aplicado de manera intuitiva por los artistas plásticos. Entonces, unas veces en forma paulatina y otras de manera abrupta, se trataba de romper con los modelos imperantes, destruyendo sus principios en cuanto a la aplicación de conceptos básicos, condenados por obsoletos. En ocasiones, la manera de expresar la repulsa, incluía la publicación de una así denominada "declaración de principios" o "manifiesto" en el cual se definían las nuevas claves que, en forma dogmática, debían aplicarse, para lograr la renovación o, incluso, el directo abandono del paradigma en cuestión.

Para los expertos, la aparición inesperada de una versión totalmente original y renovadora de los patrones plásticos vigentes, resultaría por completo excepcional. En realidad, el estudio comparativo y retrospectivo de los estilos en el tratamiento de la forma, el color, la luz y la expresión, permite rastrear hacia el pasado a veces distante, antecedentes precisos de lo que hoy podría parecer sin más, novedoso.

Cada nuevo movimiento o tendencia que surge, se coloca a la vanguardia del conjunto preexistente, adoptando el papel protagónico y asumiendo la responsabilidad del liderazgo en la pugna por superar y relevar el paradigma vigente.

Asimiladas en la dimensión debida las propuestas formales y cromáticas del Fauvismo primero y de los Nabi, mas tarde, se produce el despliegue de los movimientos innovadores más importantes.

LA APARICIÓN DE LAS VANGUARDIAS DEL SIGLO XX. LOS MANIFIESTOS.

Coincidiendo con el cambio de siglo y las sucesivas conmociones sociopolíticas que tienen lugar hasta la primera guerra mundial (1914-1918), hacen su entrada en la escena de las artes plásticas los movimientos de ruptura con la tradición estética. Llegan animados de un fuerte espíritu iconoclasta y revolucionario. Las propuestas son abolicionistas y no dejan margen alguno para el retorno. Al cuestionamiento insolente sucede la provocación que conduce al abandono de los modelos vigentes y a su demolición. Todo ello sin respeto alguno y con claro ensañamiento. En medio de un estruendo de cristales rotos se proclama la muerte de Apolo y el destierro de sus prosélitos. Primero el cubismo que, con Braque y Picasso a la cabeza, inicia la carga en 1905 junto a su fiel mentor y poeta Apollinaire. A pesar de su innegable apostasía, resiste las críticas y viene para quedarse. Es sin duda el producto de un proceso de investigación muy elaborado y complejo, que ha de ganarse finalmente tanto el respeto del experto como el consenso del público. En el tema de la forma y la perspectiva, realiza una intensa y exitosa tarea experimental, tan rigurosa como la que llevaron a efecto con el color y la luz, los impresionistas primero y Seurat y sus epígonos más tarde.

Poco después, el 20 de febrero de 1909, el periódico *Le Figaro*, de París, nos trae el explosivo y decadente manifiesto futurista elaborado por el joven poeta italiano Marinetti. Se trata de una penosa retahíla de *ex-abruptos*, mezcla de encendida diatriba, ingenuamente machista y antifeminista, irracionalmente tecnofílica, belicista y disolvente de los valores tradicionales de la cultura occidental.

Si previamente acudimos al testimonio de los críticos para argumentar a favor de nuestras hipótesis, nos proponemos ahora servirnos de las opiniones del artista que con certeza lidera la tesis de la investigación como parte del oficio natural del artista visual: Vassily Kandinsky. Sus ideas se hallan condensadas en dos textos breves: "Sobre lo espiritual en el arte" (1910) y "Punto y línea sobre el plano" (1923) y una recopilación de artículos reunidos en un volumen y editados bajo el título "La gramática de la creación. El futuro de la pintura", por la editorial Denoël-Gonthier en 1970. En estos escritos, más allá de sus valiosas reflexiones intrínsecamente estéticas, que lo convierten en un innegable adalid de la revolución abstracta, Kandinsky abunda en consideraciones que definen una clara vocación científica y experimental. Ya desde la introducción de Punto y línea sobre el plano, nos habla de la "sistematización de hipótesis" y de la "realización de experiencias prácticas", en el estilo de un verdadero investigador científico. Tanto es así, que pocas líneas adelante escribe acerca de "las cuestiones ostensiblemente prácticas que plantea el nacimiento de las ciencias artísticas". Baste decir, por fin, que el texto ofrece numerosos pasajes en los cuales Kandinsky, se manifiesta convencido de que las artes visuales incluyen una instancia de investigación directamente vinculada con las ciencias positivas.

Corresponde sin duda, dedicar aquí un párrafo al entrañable opúsculo de Paul Klee titulado "Bases para la estructuración del arte" (1925). En un breve texto de 80 páginas, desarrolla todo un programa de investigación original, definiendo los mecanismos que generan las formas a partir de las líneas activas, intermedias y pasivas y la génesis de las diversas estructuras.

Finalmente, no es posible concluir este pasaje, sin una alusión muy especial a la obra de Piet Mondrian, como una de las personalidades determinantes del nacimiento del arte abstracto en el siglo XX. En opinión de los expertos, Mondrian,

con su obra pictórica y sus escritos, realiza las tareas de investigación más completas y concluyentes que servirán de base para la justificación teórica del advenimiento y la consolidación definitiva de las corrientes abstractas en las artes visuales.

Seguirá en una Segunda Parte "El Arte de la Investigación", que se publicará en Ciencia e Investigación 60 (3), 2010 incluyendo la Bibliografía general.

**XLVI REUNIÓN ANUAL DE LA
SOCIEDAD ARGENTINA DE INVESTIGACIÓN
EN BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR**

30 Nov | 3 Dic | 2010 | PUERTO MADRYN | ARGENTINA
HOTEL RAYENTRAY Y CENTRO NACIONAL PATAGÓNICO (CENPAT)

INSCRIPCIÓN Y RECEPCIÓN DE RESÚMENES
Online del 1 al 17 de septiembre de 2010 a través de la página web: www.saib.org.ar

SIMPOSIOS
IUBMB: Micro RNAs y RNAs pequeños en la salud y en la enfermedad
A²B²C: Asociación Argentina de Bioinformática y Biología Computacional
+ Biología Celular - Microbiología - Bioquímica y Biología Molecular de Plantas - Lípidos

CONFERENCIAS PLENARIAS
Miguel Ángel de la Rosa (Universidad de Sevilla, España) - John Cronan (University of Illinois, EEUU)
Julio Collado-Vides (Centro de Genómica, UNAM, México) - Carlos F. Ibáñez (Karolinska Institute, Suecia)
Jennifer Doudna (University of California Berkeley, EEUU) - Pascale Cossart (Institut Pasteur, Francia)
Jean Philippe Vielle-Calzada (Genómica para la Diversidad, Cinvestav, México)
Diego Hurtado de Mendoza (UNSAM, Argentina)

INFO | contacto@saib.org.ar | www.saib.org.ar

SAIB CONICET AGENCIA EMBO IUBMB aluar

Quinta Reunión Ciencia Tecnología y Sociedad 2011

La Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC) y la Asociación Ciencia Hoy (ACH), han acordado en programar la quinta reunión Ciencia Tecnología y Sociedad (CTS V), en forma conjunta con la Sociedad Brasileña para el Progreso de la Ciencia (SBPC) y la homónima de Uruguay. En tal ocasión, serán invitados científicos Chilenos. Deseamos enfatizar que el objetivo de estos emprendimientos es estrechar aun más las cooperaciones pre-existentes en ámbito de MERCOSUR incluyendo a otros países de la región para fortalecer la capacidad científica y tecnológica de nuestros investigadores y técnicos, incluyendo el acercamiento de aquellos jóvenes que entrevén el enorme potencial de América Latina en el futuro concierto mundial que ciertamente es de enorme complejidad.

Dicha Reunión se llevará a cabo en la ciudad de Buenos Aires, durante el mes de agosto de 2011 donde las dos primeras jornadas se realizarán en el Museo Argentino de Historia Natural Bernardino Rivadavia y el cierre en el Club de Remo Teutonia, Provincia de Buenos Aires.

Los resúmenes de las exposiciones y las conclusiones de dicha Reunión se publicarán en forma conjunta en Argentina y Brasil en las revistas Ciencia e Investigación, Ciencia Hoy y Ciencia Hoje, respectivamente, conteniendo además, un resumen histórico de las actividades de colaboraciones previas, una descripción de los proyectos actuales tratando de emitir una visión de nuestro futuro en el contexto internacional. Cada sesión estará coordinada en forma conjunta por investigadores de los países participantes.

En el marco del Programa Bilateral Ciencia, Tecnología y Sociedad (PAB-CTS) los organizadores locales, Drs. Alberto Baldi (AAPC) y Pablo Penchazadeh (ACH), han elaborado el siguiente programa preliminar de actividades que contará con el apoyo del Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva.

PROGRAMA PRELIMINAR:

APERTURA DE LA REUNIÓN CTS V; CONFERENCIA INAGURAL; AVANCES EN BIOMEDICINA; NANOTECNOLOGÍA; BIOTECNOLOGÍA; LOS OCÉANOS Y SUS RECURSOS; CAMBIO GLOBAL, AMBIENTE, ENERGÍA Y TIERRA; EDUCACIÓN, CIENCIA Y SOCIEDAD; FORO DE DISCUSIONES, POLÍTICAS CIENTÍFICAS; CIENCIA EMPRESA Y EMPRESA E INNOVACIÓN; LA CIENCIA EN EL CONO SUR PROYECTADA HACIA EL MUNDO; CONFERENCIA DE CIERRE; CONCLUSIONES.

Como en ocasiones anteriores cada sesión científica será coordinada por investigadores argentinos y brasileños, que se encargarán de organizar e invitar a quienes consideren más aptos para el desarrollo de exposiciones específicas. Cada expositor deberá presentar un resumen de su conferencia en versión electrónica para su posterior revisión y eventual publicación.

El evento contempla la realización de conferencias magistrales, simposios, reuniones con expertos y mesas redondas con amplia participación de jóvenes pertenecientes al sistema científico-tecnológico de los países participantes.

Los resultados esperados se apoyan en los obtenidos en las reuniones precedentes donde los representantes de cada país han contribuido a esclarecer temas de gran interés para la región con extensión internacional. Fortalecer así mismo las interacciones entre los integrantes del sistema científico-tecnológico de los países involucrados con fuerte tendencia a la incorporación de jóvenes profesionales en el área de ciencia y tecnológica en temas de interés nacional y regional, también favorecer la potencialidad de Latinoamérica en el concierto de las naciones más desarrolladas.

EL PREMIO NOBEL EN MEDICINA 2010

Robert Edwards

■ **Jorge A. Blaquier**

Fertilab, Centro Médico
jblaquier@fertilab.com.ar

Las comunidades científicas dedicadas a la Medicina Reproductiva han recibido con beneplácito el reconocimiento que significa el Premio Nobel de Medicina otorgado al Prof. Robert Edwards por su papel en el desarrollo de la Fertilización in Vitro.

Lograr ese primer nacimiento por FIV, Louise Brown en 1978, fue el resultado de casi 30 años de estudios y esfuerzos destinados a superar, uno a uno, los escollos que presentaba el desarrollo de esta técnica.

Si bien hoy día parecen problemas triviales, estos pioneros debieron resolver temas tales:

- como obtener un óvulo maduro que pudiese ser fecundado
- como estimular los ovarios para obtener más de un óvulo y así aumentar las probabilidades de éxito.
- como recuperar ese/esos óvulos del ovario
- como mantenerlos vivos en el cultivo in vitro, obtener la fecundación y sostener la división celular del embrión temprano y, finalmente, como devolverlo al útero materno.

Todas estas cuestiones y las tecnologías que las resuelven han continuado evolucionando en los 30 años siguientes a ese primer nacimiento.

Habiendo participado de esta disciplina durante los últimos 26 años me permito señalar los que, a mi criterio, fueron los principales progresos y desventajas de la FIV y enumerar brevemente algunas de las numerosas técnicas que se desarrollaron a partir de ella.

Si bien el objetivo inicial de la FIV fue resolver el problema de las mujeres con enfermedad tubaria, creando los que podríamos calificar como un "by-pass" de las trompas, pronto su utilidad se extendió hacia otras causas de infertilidad. Cabe señalar que diversas sociedades científicas han estimado, en distintas regiones, que la incidencia de la infertilidad alcanza al 17% de la población en edad reproductiva. De allí que este adelanto ha permitido a muchas parejas concretar su ilusión reproductiva que, hasta entonces les estaba vedada y lo nacimientos superan el millón de bebés.

Sin embargo, quedaba aún por

resolver los casos en los que la esterilidad era debida a un problema masculino. Con el advenimiento del ICSI (intracytoplasmatic sperm injection) se logró fecundar óvulos con espermatozoides que naturalmente eran incapaces de hacerlo, solucionando así las infertilidades debidas a la mala calidad del semen. Con el tiempo, esto llevó al desarrollo actual de lograr fecundación, embarazos y nacimientos en parejas en las cuales el hombre presenta azoospermia (ausencia de espermatozoides en el eyaculado). Esto es posible gracias a la recuperación de espermatozoides partiendo de biopsias testiculares. La estadística indica que en el 50% de los hombres con azoospermia por falla testicular es posible encontrar espermatozoides en pequeñas áreas del testículo.

Con el auge de la criopreservación (congelamiento) de los embriones supernumerarios a fin de mejorar la eficiencia de este tratamiento. Así, otra de las derivaciones de FIV que ha tenido impacto significativo en la población, es la "preservación de la fertilidad". Esta tecnología es de particular importancia en aquellos

pacientes que sufren de cáncer en su juventud y durante su edad reproductiva. Sabemos que la tasa de curación lograda con los tratamientos actuales es muy alta, al punto que se calcula que 1 de cada 250 adultos en edad reproductiva en 2020 será un sobreviviente de cáncer en su juventud. Sin embargo, el precio a pagar por esa curación es oneroso en términos reproductivos, con altas tasas (80% o más) de azoospermia u oligozoospermia (bajo número de espermatozoides) severa en el hombre y de falla ovárica precoz en la mujer. La preservación de la fertilidad se basa en la posibilidad de guardar espermatozoides congelados en el hombre y obtener y conservar trozos de ovario, óvulos o embriones en la mujer para ser usados en el futuro, una vez dominada la enfermedad. Esta misma aproximación al problema es utilizada, cada vez con mayor frecuencia, por mujeres sanas que, debido a una multitud de motivos, deciden postergar la maternidad más allá de la edad en que comienza la declinación de su fecundidad (aproximadamente a las 35 años). Estas personas recurren a la posibilidad de criopreservar óvulos o embriones a una edad en la que aún mantienen su mayor potencial evolutivo y utilizarlos en un tiempo posterior para lograr el embarazo..

Estos avances permiten también el desarrollo de la técnica de "donación de gametos" cuyo objetivo inicial fue resolver la esterilidad de aquellas mujeres con falla ovárica prematura u hombres con azoospermia. Para esto se utilizan donantes de semen y mujeres jóvenes con fertilidad probada quienes donan sus óvulos a las mujeres incapaces de producirlos. Sin embargo, en años recientes esta técnica se ha visto desvirtuada por lo que, a mi criterio, son desviaciones no justificadas del objetivo inicial, por ejemplo: el embarazo en mujeres añosas (mayores de 45 años), embarazo en mujeres solas, embarazo en parejas de lesbianas, etc.

La donación de óvulos y semen, en esto últimos casos, refleja la

postura filosófica de quienes consideran al hijo como "un derecho" de la pareja o la mujer. Mi postura personal es que el hijo es un "don" que recibe la pareja y que también tiene derechos, que deben ser defendidos enfáticamente en razón de su propia indefensión. Creemos que el niño por nacer tiene derecho a tener padres y familia, una pareja heterosexual establemente constituida; tiene el derecho de tener una madre de edad biológica adecuada para acompañarlo en su crecimiento; tiene el derecho a conocer su filiación; y, con los avances de la ciencia, tiene el derecho a conocer su herencia genética ya que en el futuro previsible será una posibilidad el prevenir o curar enfermedades transmitidas genéticamente. Habrá que establecer un "registro de donaciones" para resolver estos casos? Adicionalmente, creo cuestionable someter a una mujer, que no lo necesita (la donante), a la hiperestimulación ovárica controlada que conlleva ciertos riesgos, si bien menores, que no son justificados.

Otra innovación impactante derivada de la FIV es el "diagnóstico genético preimplantacional" llamado PDG y PGS. En este caso se extrae y analiza una célula del embrión que crece in vitro para estudiar su estructura genética. Fue diseñada originalmente para ayudar a seleccionar los embriones sanos en parejas portadoras de alguna enfermedad genética (PGD). Con el tiempo esto derivó en el "screening genético preimplantacional" (PGS) cuya intención fue reemplazar el diagnóstico genético que se realiza en etapas tempranas del embarazo por medio del estudio del líquido amniótico o biopsia de vellosidades coriales. Sin embargo esta técnica encontró serias dificultades puesto que se halló que la mayoría de los embriones humanos (más del 50%) examinados al día 2°-3° de vida presentaban anomalías cromosómicas (en razón de las cuales debían descartarse), que esos embriones tenían una alta capacidad de autocorrección de esas anomalías y, finalmente, que aquellas parejas que seleccionaban sus embriones

por PGS tenían una tasa de embarazo menor que quienes no lo hacían.

En la actualidad hay varias tecnologías nuevas que apuntan a mejorar el éxito de la FIV y resolver problemas conexos. De entre ellas parece promisorio el estudio de la "proteómica" (proteínas producidas por el embrión) y la "metabolómica" (metabolitos producidos por el embrión durante su cultivo in vitro y expulsados al medio en que crece) del embrión como método para determinar la "vitalidad" (capacidad de dar origen a un embarazo) de cada embrión. Cabe señalar que lo atractivo de este enfoque reside en que sería la primera innovación en nuestra manera de evaluar los embriones ya que aún usamos el mismo método morfológico que usó Edwards hace más de 30 años.

Para finalizar debo señalar algunas deficiencias médicas de esta tecnología. Dada la baja tasa de éxito de la FIV, solo 20% de los embriones logran implantarse en el útero y crecer, los centros recurren a la transferencia de varios embriones para mejorar la tasa de embarazo. Esto llevó a una verdadera "epidemia" de embarazos múltiples (2 o más fetos) con serias consecuencias médicas y económicas. Baste recordar que el embarazo único tiene un tiempo de gestación promedio de 38 semanas, el embarazo doble de 34, el triple de 32 y el cuádruple de solo 28 semanas. El tiempo promedio de internación en Unidad Pediátrica de Cuidados Intensivos es de 20 días para los nacidos a las 34 semanas, 40 días para los nacidos a las 32 semanas y 75 días para los de 28 semanas, con sus costos asociados. La tasa de mortalidad dentro del primer año de vida es de 2% para bebés únicos; 30% para los gemelares; 62% para triples y 95% para cuádruples.

La población no conoce estas estadísticas y, cuando hace FIV, pide la transferencia de varios embriones para asegurar el embarazo. Más allá del trabajo de educar a los pacientes, los distintos países han introducido normativas destinadas a disminuir la tasa de embarazo múltiple. En los países del norte de Euro-

pa, donde la seguridad social cubre el costo de los procedimientos, es norma la transferencia de un solo embrión, guardando los restantes criopreservados. Se ha establecido que la tasa final de embarazo de un tratamiento lograda transfiriendo un solo embrión por vez es igual a la que se obtiene si se los transfiere en grupos de dos o más. Otros países, notablemente Alemania e Italia, han introducido legislación limitando el número de óvulos que se pueden

fecundar (generalmente limitan a 3 óvulos), en tanto que en los Estados Unidos se popularizó (transitoriamente) la "reducción embrionaria" que eliminaba los embriones supernumerarios implantados. Actualmente la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva ha promulgado "guías" para la reducción del número de embriones transferidos. En nuestro país tanto la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva como la Red Latinoamericana de

Reproducción Asistida inducen a los centros a transferir un bajo número de embriones.

Sea esta breve reseña de los vivido durante más de dos décadas en el área de la Reproducción Asistida, mi humilde homenaje a este grande de la ciencia que es Robert Edwards quien no dudó en perseguir sus ideales no obstante las críticas y oposiciones que despertaron inicialmente sus resultados.



Introducción en Cromatografía Líquida de Alta Performance

Lic. Sara Abelaira, Lic Raúl Laba y Dr Oscar Quattrocchi

25, 26, 28 y 29 de octubre de 2010 de 16:30 a 20:30 horas

Contenido:

- Cromatografía. Distintos modos cromatográficos
- Equipamiento. Descripción de sus componentes. Características.
- Fase móvil. Características de los solventes usuales. Desgasificación. Recomendaciones prácticas para su preparación y uso.
- Métodos separativos NP – RP – IEC – SEC
- Parámetros cromatográficos. Ecuaciones fundamentales.
- Ensanchamiento de banda
- Cromatografía en fase reversa. Modalidades: RP – regular, control de ionización, pareo iónico.
- Evaluación de casos prácticos.
- Introducción al desarrollo de métodos
- Análisis cualitativo y cuantitativo. Influencia de las distintas condiciones cromatográficos en la separación.
- El proceso de la integración
- Introducción a la resolución de problemas

FECHAS: Clases Teóricas: 25 , 26 y 28 de Octubre de 2010

Clase Práctica: 29 de Octubre de 2010

HORARIOS: Clases Teóricas: 16:30 a 20:30 hs

Clase Práctica: en horario a convenir

EL PREMIO NOBEL EN QUÍMICA 2010

Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, y Akira Suzuki

Alberto Postigo ■

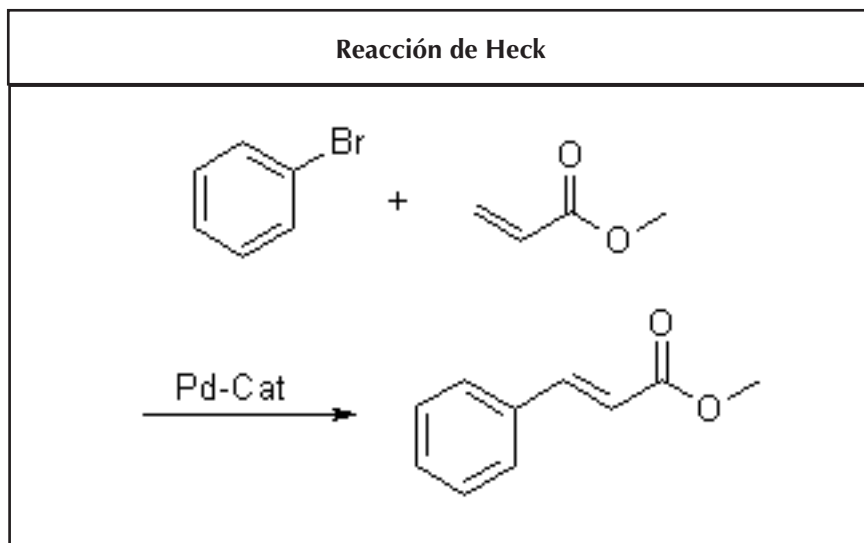
Universidad de Belgrano
alberto.postigo@ub.edu.ar

Otorgado por el acoplamiento cruzado catalizado por paladio en síntesis orgánica a:

Richard Heck que pasó a ser conocido por la reacción de Heck, Akira Suzuki aportó la reacción Suzuki y Ei Ichi-Negishi el conocidísimo acoplamiento Nigishi.

■ REACCIÓN DE HECK

Heck, nacido en 1931 en Springfield (EEUU), se doctoró en 1954 en la Universidad de Los Angeles, California, y es profesor emérito de la Universidad de Delaware, en Nueva York. Su colega japonés Negishi nació en 1935 en Changchun (actualmente, China) y se doctoró en 1963 en la Universidad de Pensilvania, para ejercer posteriormente en la Purdue University (West Lafayette, EEUU).



El acoplamiento de C-C catalizada por el paladio entre haluros de arilo o halogenuros de vinilo y alquenos activados en la presencia de una base se conoce como la "reacción de Heck". Evolución reciente de las condiciones de reacción y ca-

talizadores dieron lugar a una gama mucho más amplia de los donantes y receptores disponibles en la reacción de Heck. Uno de los beneficios de la reacción de Heck es su estereoselectividad trans alcanzada.

REACCIÓN DE EI ICHI-NEGISHI

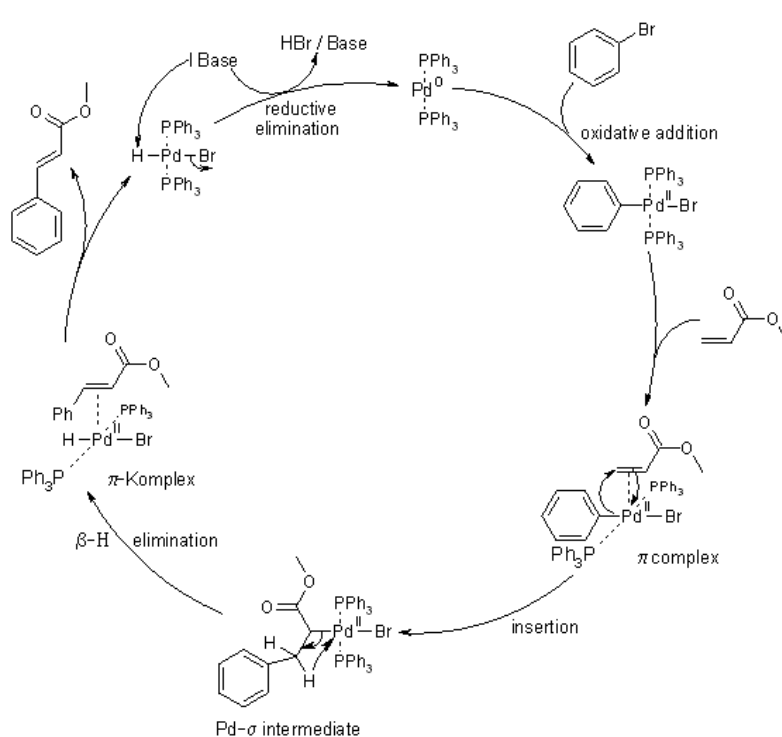
Un gran número de reacciones orgánicas, incluyendo procesos bioquímicos está promovido por catalizadores. Además de los tradicionales ácidos de Lewis y bases y catalizadores bioquímicos, es decir, enzimas, metales de transición y sus complejos representan uno de los más importantes grupos de catalizadores. La investigación de Ei-ichi Negishi se orienta principalmente a (i) el descubrimiento y desarrollo de reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición, (ii) su aplicación a esas transformaciones orgánicas que son de interés en las áreas relacionadas con la salud y la energía y (iii) el desarrollo de la química de polímeros y materiales basado en química de metal de organotransición. Varios ejemplos concretos que se describen a continuación son representativos de nuestra investigación reciente.

El descubrimiento y el desarrollo de la carboalumination catalizada por el circonio y el acoplamiento Cruzado Pd-catalizada proporcionan una síntesis de la vitamina A (ecuación 1) altamente enantioselectiva. La reacción de bicyclization promovido por el circonio ha sido descubierta y desarrollada por ese grupo también (ecuación 2). Sus esfuerzos actuales se centran en el desarrollo de reacciones catalíticas o asimétricas de circonio (ecuación 3).

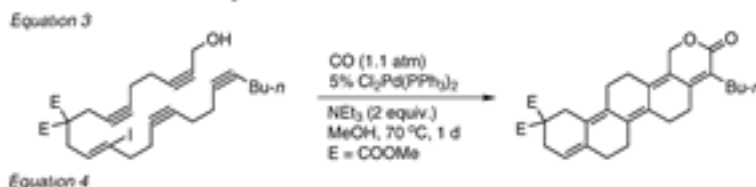
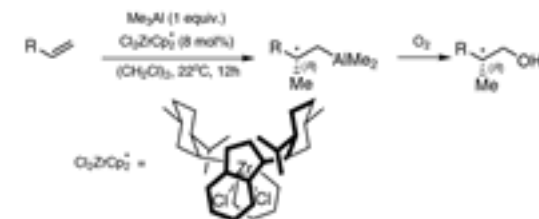
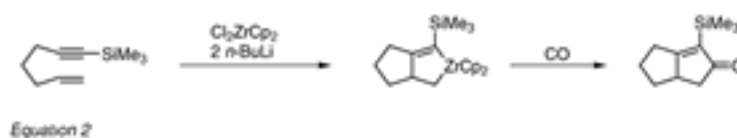
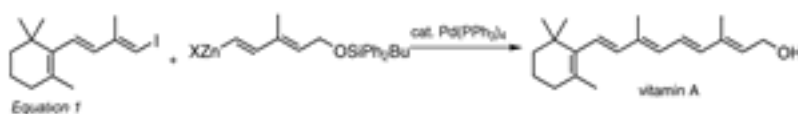
AKIRA SUZUKI:

Suzuki nació el 12 de septiembre de 1930 en Mukawa, Hokkaido. Estudió en la Universidad de Hokkaido y después de recibir su doctorado trabajó como profesor asistente. Desde 1963 hasta 1965, Suzuki trabajó como un postdoctorado con Herbert Charles Brown en la Universidad de Purdue y después de regresar a la Universidad de Hokkaido se convirtió en profesor. Con su retiro

Mecanismo de la reacción de Heck



Varios ejemplos concretos



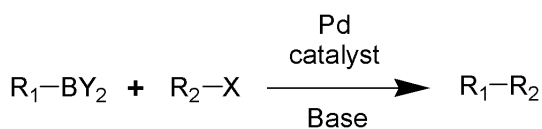
de la Universidad de Hokkaido en 1994 tuvo varios cargos en otras universidades: Universidad de Okayama de 1995-2002 Kurashiki Universidad de las ciencias y las artes de 1994-1995. Él fue conjuntamente el premio Nobel de química 2010 junto con Richard F. Heck y Ei-ichi

Negishi.

La reacción de Suzuki es una reacción orgánica de un arilo de ácido o vinilo borónico con un arilo o vinilo-haluro catalizada por un complejo de paladio(0). Se utiliza ampliamente para sintetizar poli-olefinas, estirenos sustituido, bifenilos


policlorados y se ha ampliado para incorporar bromuros de alquilo.

Publicado por primera vez en 1979 por Akira Suzuki, la reacción de Suzuki acopla ácidos borónicos (que contienen una parte orgánica) a haluros. La reacción se basa en un catalizador de paladio como tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) a parte del efecto de la transformación. El catalizador de paladio (más estrictamente un pre-catalizador) es tetra-coordenado y usualmente involucra fosfinas que anclan otros grupos.. En muchas publicaciones esta reacción también va por la reacción de Suzuki-Miyaura de nombre. También a menudo se conoce como "acoplamiento de Suzuki".



La reacción también funciona con pseudohaluro, tales como triflates (OTf), en lugar de haluros y también con los ésteres de boro en lugar de ácidos borónicos.

Relative reactivity: R2-I > R2-OTf > R2-Br >> R2-Cl



Consejo Latinoamericano de Ciencias Sociales **Conselho Latino-americano de Ciências Sociais**

CLACSO

Red CLACSO de Posgrados en Ciencias Sociales

RED CLACSO DE POSGRADOS EN CIENCIAS SOCIALES
PLATAFORMA DE FORMACIÓN VIRTUAL

CONCURSO PARA LA SELECCIÓN DE SEMINARIOS VIRTUALES DE POSGRADO

Los seminarios seleccionados serán dictados en el primer semestre de 2011

Cátedra Florestán Fernandes. Selección de dos seminarios virtuales
 Temas: Pensamiento social latinoamericano
 Metodología de la investigación social

Cátedra de Estudios y Políticas Culturales. Selección de un seminario virtual
Tema: Estudios y políticas culturales

Cátedra de Estudios en Infancia y Juventud. Selección de un seminario virtual
Tema: Estudios sociales y políticas en infancia y juventud en América Latina y el Caribe

Cátedra CLACSO-CROP. Selección de un seminario virtual
Tema: Desigualdad en América Latina y el Caribe

Cátedra Sur-Sur. Selección de un seminario virtual
Tema: Cooperación Sur-Sur: Teoría y práctica

Cada equipo docente de las propuestas seleccionadas recibirá un premio de USD 3.000 para el dictado del seminario virtual en el primer semestre del 2011, en las fechas establecidas en las bases

Consultas: concursocatedras@clacso.edu.ar - www.clacso.org.ar - www.clacso-posgrados.net

FECHA DE CIERRE: 8 DE NOVIEMBRE DE 2010

EL PREMIO NOBEL DE FÍSICA 2010

Dres. Andre Geim y Oleg Novoselov

■ Máximo Barón

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Belgrano
maximo.baron@ub.edu.ar



Andre Geim (izquierda) y **Konstya Novoselov** (derecha)

El premio Nobel de Física que este año, que recibieron los Dres. Andre Geim y Oleg Novoselov, tiene una muy curiosa reminiscencia química porque en cierto modo recuerda el trabajo seminal de J. E. van't Hoff acerca de la distribución de los átomos en el espacio. Esta contribución fundamental sacó a las moléculas del plano bidimensional en el que se las representaba y las llevó al espacio tridimensional. De

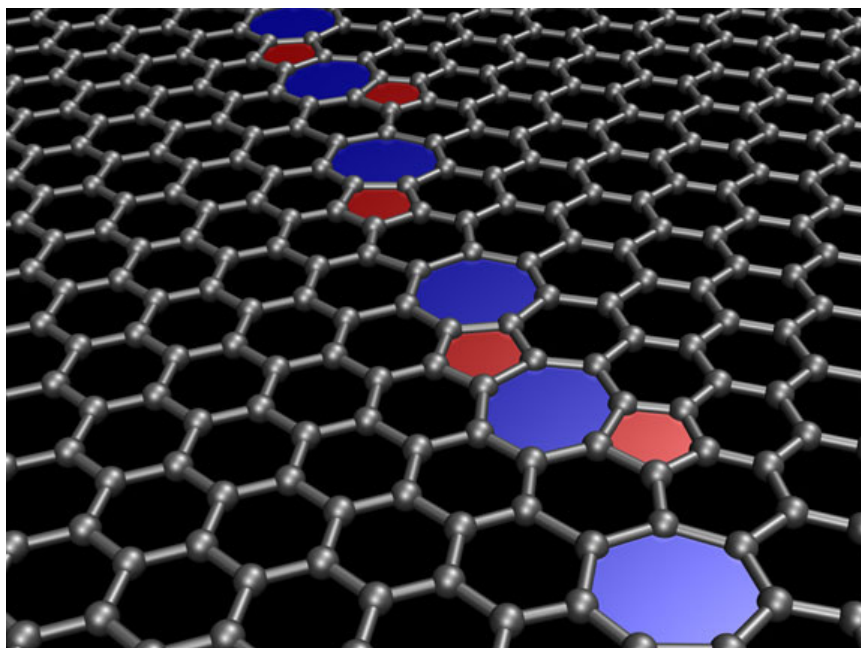
esta manera se llegó a pensar no era posible una distribución de átomos en dos dimensiones y, si bien en la década de los años 30 se sugirió la posibilidad de que el carbono podría presentarse en laminas de un átomo de espesor la propuesta teórica fue descartada como imposible.

Pero, la naturaleza tiene sus propias reglas y con gran frecuencia le juega malas pasadas a los teóricos. Esto es exactamente lo que encon-

traron Geim y Novoselov que con el sencillo artificio de adherir una cinta adhesiva a una lámina de grafito lograron "arrancar" una capa de átomos de carbono del espesor de un átomo. Este descubrimiento parece haber sido producto del azar y sus descubridores lo caracterizaron, medio en broma medio en serio, como "*un proyecto para un viernes por la tarde*". Indicando tal vez que se trataba de uno de esos tantos es-

tudios que son más frutos de la curiosidad que de un razonamiento sistemático.

De todas maneras este material, que recibe el nombre de **grafeno**, tiene propiedades totalmente excepcionales tanto desde el punto de vista químico como físico. Es notablemente sólido y rígido pero, al mismo tiempo maleable y extendible. Es químicamente inerte y de nobles propiedades térmicas y eléctricas. Esto último es de especial importancia porque los electrones presentan un comportamiento muy particular cuando están confinados en una superficie de dos dimensiones, abriendo las puertas para la fabricación de pantallas transparentes de gran tamaño (de 30 pulgadas–1 metro) sensible al tacto. Pero este es solamente uno de los aspectos interesantes ya que se prevé una verdadera revolución en el campo de la electrónica.



Esta imagen del grafeno se publica por cortesía de Oleg V. Yazyev and Steven G. Louie (UC Berkeley and LBNL).

LV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Reunión de la Sociedad Argentina de Fisiología 2010

XLII Reunión de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental

17 al 20 de Noviembre 2010
Hotel 13 de Julio
Mar del Plata

Más información: www.saic.org.ar

ASOCIACIÓN INTERCIENCIA

La Asociación Interciencia celebró el 24-26 de octubre de 2010 su 36ra Reunión Anual en Manaus, Brasil. El programa contó con la participación de numerosos delegados del continente americano quienes expusieron las características políticas-científicas de sus respectivos países representados por:

AAAS, USA, American Association for the Advancement of Science
 AAPC, Argentina, Argentinean Association for the Advancement of Science
 ABAC, Bolivia, Bolivian Association for the Advancement of Science
 ACAC, Colombia, Colombian Association for the Advancement of Science
 ACFAS, Canada, Association Francophone pour le Savoir
 APAC, Peru, Peruvian Association for the Advancement of Science
 APANAC, Panama, Panamanian Association for the Advancement of Science
 APRSE, Puerto Rico, Association of Puerto Ricans in Science and Engineering
 AsoVAC, Venezuela, Venezuelan Association for the Advancement of Science
 CBA, Brazil, Center of Biotechnology of Amazon
 CETEM, Brazil, Center of Mineral Technology
 Chile, Council of Scientific Societies of Chile
 CIAD, Mexico, Research Center for Food and Development, A.C.
 CIFLORPAN, Panama, Center Pharmacognostic Research of Panama Flora
 COMCIEC, Ecuador, Ecuadorian Scientific Community
 CONACYT, Mexico, National Council for Science and Technology
 CONICET, Argentina, National Council of Scientific and Technological Research
 Costa Rica, National Council for Scientific and Technological Research
 Cuba, Academy of Sciences of Cuba
 EMBRAPA, Brazil, Brazilian Agricultural Research Corporation
 GSI, Brazil, Institutional Security Cabinet
 INPA, Brazil, National Institute for Amazon Research
 INPE, Brazil, National Institute for Space Research
 INTERCIENCIA, Interciencia Association
 IPEPATRO, Brazil, Tropical Pathology Research Institute
 JSST, Jamaica, The Jamaican Society of Scientists and Technologists
 MRE, Brazil, Ministry of External Relations
 SBPC, Brazil, Brazilian Society for the Advancement of Science
 TTSA, Trinidad and Tobago, Trinidad and Tobago Scientific Association
 UBA, Argentina, University of Buenos Aires
 UFAM, Brazil, Federal University of the Amazon State
 UVA, USA, University of Virginia
 UWI, Jamaica, University of The West Indies

PREMIO INTERCIENCIA 2010

El Dr. Rodolfo Sánchez se hizo acreedor del PREMIO INTERCIENCIA 2010, otorgado por la Asociación Interciencia. Dicha distinción es patrocinada por la Association Francophone pour le Savoir (ACFAS), Canadá. El Premio fue entregado por el Sr. Embajador de Canadá y por el Presidente de ACFAS, Dr. Pierre Noreau, durante la 36ra Reunión Interciencia conjuntamente con el International Joint Symposium on the Future of Amazon, que tuvo lugar en Manaus, Brasil.

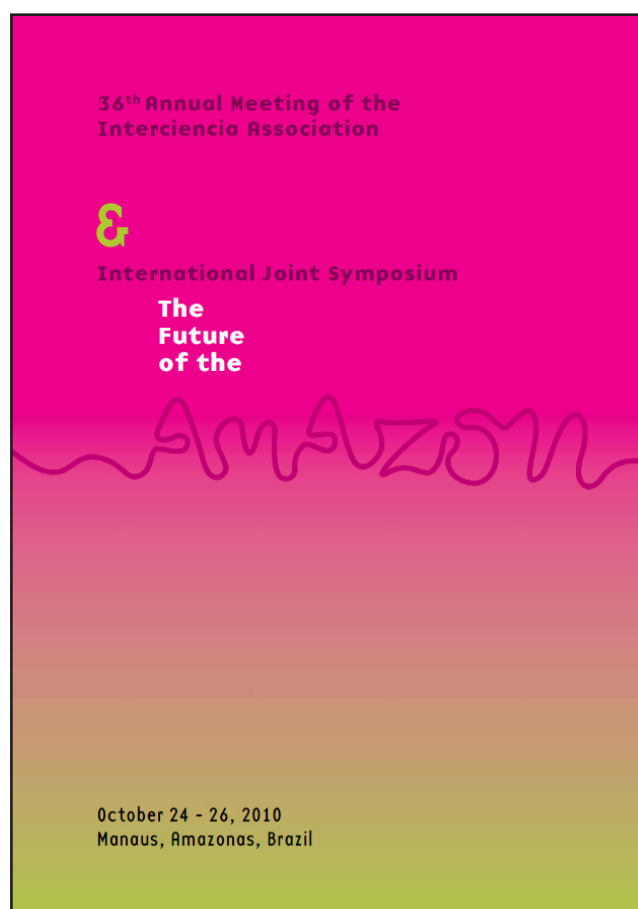
INTERNATIONAL JOINT SYMPOSIUM THE FUTURE OF THE AMAZON

Durante la Reunión fue elaborada la denominada Declaration of Manaus

XXXVI Annual Meeting Interciencia Association–Brazilian Association for the Advancement of Sciences (SBPC)

The Amazon is a singular region that is characterized by environmental, biological and social diversities. The dichotomy development-deforestation, the effect of climate induced changes, the lack of robust information to support environmental and social interventions are all to be considered when the matter is the design of the strategies for sustainable development, growth and monitoring the Amazon. The Amazon is a complex and dynamic region, far from a reasonable knowledge of its richness, including its culture. Technologies for the development of new products and processes based on interaction occurring in the heart of the forest are vital to conceive strategies for social inclusion and improvement of per capita income. The role of Education, Science and Technology is fundamental.

Therefore, following the Declaration of Cochabamba, the scientists attending the XXXVI Annual Meeting of Interciencia Association wish to reinforce the previous proposals and exhort our Governments to take into



accounts the recommendations listed below, numbered 1 to 16, so as to make the Amazon region a priority of national and international agenda for Education, Science, Innovation and Technology, to improve social inclusion above the historical rates in all eight Amazon

countries Bolivia, Brazil, Colombia, Ecuador, Guyana, Peru, Suriname, Venezuela, and the French Department of Guiana.

Networking and Communication

1) To recognize the absolute necessity of establishing a network of

scientists and experts employing a multidisciplinary approach for studies related to the Amazon region;

2) To consolidate a coherent and adequate strategy to build an infrastructure to support the production of information for the Amazon needs, with conservation of the forest, including the improvement of technologies for communication, energy production and distribution, and transportation;

3) To prepare the region to cope with climate induced changes in Amazonian diseases, food production, integrity of ecosystems, ecosystem services, and urban constraints;

4) To appoint a multinational commission to propose a common set of legal framework to protect the Amazon as regards to its natural resources and socioeconomic needs, including health and education;

5) To expand regional cartography and monitoring systems (water and land use) of the Amazon, including social cartography;

6) To build a common data base for the Amazon Biome to be administered by all Amazonian coun-

tries, under supervision of the Amazon Cooperation Treaty Organization (ACTO);

Education and Youth

7) To adopt customized strategies to improve basic education in order to eradicate illiteracy to help reduce social inequality and make better use of information;

8) To promote the involvement of worldwide young scientists in the studies of the Amazon, in order to accelerate the production of robust information to enable social inclusion and sustainable development;

9) To expand the capacity of all Amazonian countries to describe their diversities (environmental, biological

and cultural), including training on Systematics and Taxonomy, in order to support programs to reduce deforestation and promote conservation;

Research, Biotechnology and Nanotechnology

10) To support the development and use of modern technologies to improve the production of aquatic organisms and to recover degraded tropical lands for regular crop production;

11) To develop and use new technologies (biotechnology, nanotechnology) for new products and process to improve social inclusion on a forest base economy;

Indigenous Peoples and Traditional Knowledge

12) To recognize the importance of traditional knowledge to support new environmental interventions and to develop new products and processes, adopting strategies to share the benefits with local communities;

13) To customize strategies to protect multiculturalism, including documentation of the history, traditions and languages, especially those spoken by a reduced number of people, avoiding all conditions that may cause disruption of local identities;

Science Dissemination and its Appropriation by the Citizens

14) To adopt all strategies

needed to achieve better communication and socialization of scientific knowledge;

15) To recognize and map the occurrence of Amazonian diseases, in order to socialize knowledge and actions to reduce their spread, morbidity and mortality, taking into account that some are unequally distributed across the region;

16) To improve the dialogue and cooperation among the Amazonian countries in order to reduce bureaucracy and asymmetries and to adopt aligned actions among scientific and technological institutions to gain velocity in the appropriation of the information.

October 25th, 2010.
Interciencia/SBPC

Revista Digital de Ciencias

Facultades de Ciencias Exactas y Naturales y de Salud

Año 10 - Número 4 - Julio/Agosto 2010

Editorial
Noticias de las Facultades
Artículos
Defensa de Tesinas
Investigaciones
Notas Bibliográficas
Noticias y Notas Científicas y Técnicas
Actividades Extracurriculares
Puerta Abierta a Nuestros Lectores



Cs. Biológicas



Cs. Químicas



Farmacia



Tecnología de Alimentos



Nutrición

Para acceder a esta revista poner en el navegador el siguiente link:
http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/Ciencias/Vol10Numero4/index.htm

Anuncios y noticias de interés

■ **EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO** de la **ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS DE BUENOS AIRES** invita a usted a la conferencia sobre *“Aksha, antes y después del salvataje de los templos de Nubia”* de la **Dra. Perla Fuscaldó**. La disertante será presentada por la Académica Amalia C. Sanguinetti de Bórmida.

El acto se realizó el jueves 28 de octubre a las 18 en la sede de la Academia, Avenida Alvear 1711, tercer piso.

■ **Especialistas de la UNEG y CVG Autoridad Gran Sabana participaron del estudio que fue coordinado por la bióloga Bibiana Bilbao de la Universidad Simón Bolívar.**

El estudio sobre los “Factores de riesgo en la reducción de hábitats en el Parque Nacional Canaima: vulnerabilidad y herramientas para el desarrollo sostenible”, se hizo acreedor del Premio Europa a la Innovación para el Desarrollo Sustentable, que por primera vez otorga la Comunidad Europea en Venezuela.

La investigación fue el resultado del esfuerzo mancomunado entre las instituciones académicas: Universidad Simón Bolívar, Universidad Central de Venezuela y el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas; Universidad Nacional Experimental de Guayana (UNEG), Estación Científica Parupa de la Autoridad Gran Sabana, adscrita a la Corporación Venezolana de Guayana (CVG) y del Centro de Estadística y Software Matemático (CesMa-USB).

Este equipo de científicos estuvo integrado por Bibiana Bilbao del Departamento de Estudios Ambientales de la USB; Alejandra Leal del Laboratorio de Dinámica de Comunidades y Procesos Ecológicos (USB); Iokiñe Rodríguez y Hebe Vessuri del Departamento de Estudios de la Ciencia del IVIC e Isabelle Sánchez-Rose del Centro de Estudios para el Desarrollo de la UCV. Por la UNEG, participaron los integrantes del Centro de Investigaciones Ecológicas de Guayana (CIEG): Judith Rosales con la recuperación de áreas degradadas, en conjunto con la cooperativa de viveristas Velo de Cristo (Ciudad Bolívar), quienes formaron a las comunidades indígenas pemón de la Gran Sabana; Lionel Hernández, Luz Delgado y Glenda Rodríguez, con estudios referidos a la fragmentación de hábitats. http://www.mappinginteractivo.com/plantilla.asp?id_articulo=1486

■ **Grupo de Gestión de Políticas de Estado en Ciencia y Tecnología Extranjerización de la economía**

En las últimas semanas difundimos artículos sobre un tema central en CyT, **la apropiación privada del conocimiento público**. Ellos fueron:

Dra. Valeria Arza: “Preservar el dominio público” -<http://www.pagina12.com.ar/diario/economia/2-149302-2010-07-12.html>.

Dra. Judith Naidorf: “La comercialización de la academia” -<http://www.pagina12.com.ar/diario/universidad/10-153309-2010-09-17.html>. “La privatización del conocimiento público en universidades

públicas” -<http://bibliotecavirtual.clacso.org.ar/ar/libros/lbecas/espacio/Naidorf.pdf>.

Ing. Enrique Martínez: “El conocimiento: cuarto factor de la producción” -<http://tiempo.elargentino.com/notas/conocimiento-cuarto-factor-de-produccion>

En una gacetilla del 2009 decíamos que desde CyT se subsidia a emprendimientos privados sin tomar precauciones ante una eventual venta de esas empresas a capitales extranjeros, que es otra manera de apropiarse del conocimiento así como de distorsionar el objetivo de esos subsidios. Ver en: <http://grupogestionpoliticas.blogspot.com/2009/09/extranjerizacion-y-subsidios-dr-manzur.html>.

El artículo completo se puede ver en: <http://www.pagina12.com.ar/diario/suplementos/cash>.

En un orden similar, un buen ejemplo para entender **las consecuencias** de la extranjerización/apropiación es lo que pasó con la acería ACINDAR. Lo explicaba muy bien un artículo del economista/periodista Alfredo Zaiat cuando hacía referencia a la venta de esa empresa de capitales nacionales a la multinacional Arcelor-Mittal. Así, los subsidios estatales por más de mil millones de dólares que había recibido ACINDAR, al venderse, quedaron en manos de sus dueños -la familia Acevedo- y la otrora empresa “nacional” estratégica quedó en manos de una multinacional de origen indio. Y el sector público, que fue quien puso el dinero de esos subsidios, se quedó sin nada. Véalo en: **“Con el capital de otros”** -

pagina12.com.ar/diario/economia/2-92543-2007-10-06.html- .

■ **CyT con escasa agenda social**

Como conclusión de los datos mostrados podemos decir que **si no hay resguardo** adecuado de los dineros públicos, la decisión política de **apoyarse sólo en el sector privado es letal**. De ahí la importancia de los tres artículos que mencionamos arriba acerca de las distintas modalidades de apropiación privada del conocimiento público -a lo que también debemos agregar los fondos públicos, en el caso de la extranjerización-.

A pesar de ello, el apoyo permanente al sector privado y sin ninguna prevención, continúa, pero **no se observa la misma política** cuando hablamos del sector público.

Y esto se ve en lo poco que se ha hecho en producción pública de medicamentos y vacunas, en la erradicación del mal de Chagas, en la construcción de viviendas económicas, en la producción de insumos médicos, en desarrollos agropecuarios sustentables para pequeños y medianos productores como los propuestos por el INTI, en la desertificación de suelos, en eliminar arsénico de aguas para consumo, en el uso racional de agroquímicos, en el saneamiento de cuencas fluviales.

Esas asignaturas pendientes -y otras- reflejan claramente que **CyT tiene una escasa agenda social**. Y esto no es de ahora, lleva décadas. Entonces, **¿ hacia dónde vamos ?**. **¿ No es necesario modificar algunos rumbos ?**. Seguramente sí, algo hay que reformular. Porque si entregamos todo al sector privado y no nos preocupamos de los problemas públicos, no nos va a ir muy bien. Es una cuestión de tiempo.

Por eso sería importante que **desde el Ministerio de CyT** se intentara generar un **Foro Permanente** de discusión de políticas en CyT, en donde puedan participar autorida-

des de instituciones, expertos de diferentes áreas del conocimiento, referentes de partidos políticos, colectivos varios. No con el fin de confrontar sino de generar un ámbito de construcción en donde pueda surgir una agenda social y estratégica para el sector CyT, y así poder vincular las distintas áreas del conocimiento, en un marco de desarrollo nacional más razonable, más equitativo y más justo.

Ahí se podrían **debatir todos los problemas**, analizar las contradicciones, intentar terminar con los compartimientos estancos institucionales, analizar las debilidades estructurales de la conducción política en CyT -hoy desperdigada en siete ministerios-, etc, para finalmente fijar un rumbo y mantenerlo como para generar un verdadero sistema en CyT, que hoy no tenemos. Si esto se llegara a concretar, un consenso amplio podría asegurar políticas y/o destinos más promisorios.

Porque, como lo expresara el **Dr Diego Hurtado** -físico e historiador de la ciencia- en un artículo donde analizaba algunas problemáticas de CyT en nuestro país, y que concluía diciendo: *"Hoy, la ciencia y la tecnología en la Argentina es un problema 100% político"*. Ese artículo -muy recomendable- lo difundimos en setiembre de 2008. <http://grupogestionpoliticas.blogspot.com/2008/09/cyt-es-un-problema-100-politico.html> .

Próximamente propondremos una metodología para la discusión de políticas en CyT en el marco del MinCyT, fijando algunos temas y estableciendo procedimientos, como un intento de jerarquizar debates y propuestas, en función de llegar a tener un sistema sólido, inclusivo y sustentable en CyT.

Cordialmente: Grupo de Gestión (www.saic.org.ar , *difusión, política científica, propuesta de políticas en CyT*) Alonso-Romanowski S - Cid JA - Cravero C - De Filippo J - De Sousa Frade S - Estébanez ME

- Fiamberti H - Fossati CA - Franchi AM - Furnari JC - García AP - Ghilarducci A - Giordano M - Guberini MT - Hermida EB - Herrera M - Ielpi L - Iriondo M - Isturiz MA - Jasnís MA - Lamberti Y - Landoni MF- Lemos DR - Manghi M - Massarini A - Milana JP - Nonzioli AC - Otero AM - Palermo M - Pérez O - Poderti A - Ravelo A - Rearte B - Recavarren MI - Rietti S - Rivero S - Rofman A - Sabbatini ME - Sasiain MC - Schattner M - Yantorno O.

■ **El Simposio Internacional INECO 2010 de Psiquiatría** se llevó a cabo el martes 2 de noviembre de 8 a 18hs en el Malba-Fundación Costantini, Avda. Figueroa Alcorta 3415, Buenos Aires. info@ineco.org.ar

■ **La Red CLACSO de Posgrados en Ciencias Sociales**, a través de su Plataforma de Formación Virtual, anuncia el lanzamiento del concurso para la selección de 6 seminarios virtuales de posgrado, a ser dictados en el año 2011. Más información en: <http://www.clacso.org.ar/>.

■ **Foro Público "Cambio climático: desafíos sociales y ambientales"**, a celebrarse en la Universidad de La Habana, Cuba, el 12 de noviembre de 2010. Organizado por **CLACSO-CROP, CIPS y FAN-JNH**. Más información: clacso-crop@clacso.edu.ar

■ **Taller de capacitación en estudios sobre pobreza para jóvenes investigadores/as de Centroamérica y el Caribe**, a realizarse en la Ciudad de Guatemala, del 7 al 11 de marzo de 2011. Organizado por **CLACSO-CROP y FLACSO-Guatemala**. Más información en: <http://www.clacso.org.ar/>.

■ **El Programa Regional de Becas** anuncia la composición de los jurados de los concursos de proyec-

tos CLACSO-Asdi 2010 dirigidos a investigadores de América Latina y el Caribe en las categorías "Nivel Superior", "Consolidación Académica" e "Iniciación a la investigación".

Más información en: <http://www.clacso.org.ar/>.

■ **La División de Ciencias Sociales de la Universidad de Sonora**, conjuntamente con instituciones de Educación Superior latinoamericanas, organiza el **II Encuentro de Metodología de las Ciencias Sociales** "Continuidades, rupturas y emergencias de la Investigación científica en América Latina".

Contacto: elmecs@fahce.unlp.edu.ar Web: <http://redmet.fahce.unlp.edu.ar>

■ **Revista de la SAM: N° 2 - Año 2010**. Los invito a visitar la página web <http://www.materiales-sam.org.ar/sitio/revista/revista.htm>, en donde encontrarán un nuevo número de la Revista de la SAM.

■ **Premian investigaciones en cáncer**

La Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer (LALCEC) otorgó los premios "Fundación Florencio Fiorini", "Fundación René Baron y "Fundación Teodoro Objesevich" a científicos de diferentes centros de investigación del país. Las distinciones fueron otorgadas el primero de noviembre en el aula magna de la Facultad de Medicina de la UBA.

"La misión emprendida por LALCEC desde hace años a través de la entrega de premios y becas es alentar a grupos de investigadores argentinos a presentar sus hallazgos científicos en una franca competencia con otros grupos, donde prevalece la excelencia y originalidad de los trabajos", señaló a la Agencia CyTA el presidente del jurado que otorga los premios, el Dr. Alberto Baldi, director del Laboratorio de Patología y Farmacología Molecular del Instituto de

Biología y Medicina Experimental (IBYME) e investigador del CONICET. Y continuó: "No está demás enfatizar, el estímulo que ello significa sobre todo para los jóvenes investigadores que junto con sus mentores, ensamblan armónicamente los componentes de sus descubrimientos. Para la selección de los trabajos no existe un solo criterio sino varios, donde la originalidad es prevalente, destacó Baldi. Y agregó: "La importancia en el incremento de los conocimientos de fenómenos básicos que se encuentran alterados en el desarrollo del cáncer experimental y humano y la posible aplicación de dichos logros para mitigar la enfermedad y la aflicción del paciente, constituyen pilares fundamentales para decidir quien o quienes serán galardonados."

■ **El "Premio Fundación Florencio Fiorini 2010"**, que consiste en la entrega de un Diploma y la suma de doce mil pesos, fue concedido al trabajo "Diseño y caracterización de un parche de 32P para el tratamiento de enfermedades de la piel".

"El objetivo de nuestra labor fue desarrollar un dispositivo médico basado en la acción de la radiación ionizante, para el tratamiento del cáncer de piel. Para ello, retomaron el principio de la braquiterapia, que consiste en ubicar una fuente de radiación cerca o en contacto con el tejido u órgano a tratar, desarrollando un diseño farmacéutico tipo parche", explicó a la Agencia CyTA la Dra. Marcela Beatriz Zubillaga, Bioquímica, Farmacéutica, Profesora Adjunta de la Cátedra de Física e investigadora del Departamento de Fisicomatemática de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA. Y agregó: "El desafío consistió en encontrar la combinación de materiales y el método de elaboración de este parche, que permitieran su aplicación en forma segura y eficaz para

posibles futuros tratamientos en seres humanos. Una de las limitantes consistió en la disponibilidad y a costo accesible en nuestro país, de los radioisótopos beta emisores con potencial uso terapéutico. Así, el desarrollo farmacéutico se vio puesto a prueba en diferentes ensayos que combinaron estudios radiobiológicos, de acción terapéutica y dosimétricos de manera de comprobar que su efecto era máximo sobre el área afectada y mínimo o nulo en el tejido sano circundante." Los otros integrantes del equipo de investigación son las Dras. María Jimena Salgueiro, Hebe Alicia Duran, las Licenciadas Mónica Alejandra Palmieri, Rosana Pirchio, la Dra. Vanina Araceli Medina y el Bioquímico Jorge Nicolini, quienes trabajan en distintos centros de investigación como la UBA y la Comisión Nacional de Energía Atómica, entre otras instituciones.

■ **El premio "Accésit" de esa Fundación**, consistente en la entrega de diplomas, fue concedido al trabajo "Potenciación de la respuesta antitumoral mediante la terapia génica con interleuquina 12 combinada con ciclofosfomida en tumores de origen gastrointestinal". El trabajo se centralizó en la implementación de una terapia combinada entre una proteína estimuladora del sistema inmunitario, la interleuquina 12 (IL-12), y una dosis baja de un agente quimioterapéutico (la ciclofosfamida) en tumores de colon y de páncreas. Dicha combinación incrementa la potencia de las defensas del sistema inmunitario afectado, favoreciendo la eliminación de más del 50 por ciento de los tumores del carcinoma de colon y más del 40 por ciento en el caso de los tumores de páncreas", explicó la bioquímica Mariana Malvicini cuyo trabajo forma parte de sus tesis de Dra.do, dirigido por el Dr. Guillermo Mazzolini, y fue realizado en

conjunto entre la Universidad Austral, en la que trabajó junto a Flavia Piccioni, Mariana García, Laura Alaniz, Catalina Atorrasagasti, Miguel Rizzo, Mariana Ingolotti, Juan Bayo, Jorge Aquino, Esteban Fiore, Leonardo Hofman y Néstor Kippes, y la Universidad de Rosario, junto a los Dres. Pablo Matar y Graciela Scharovsky.

■ **El “Premio Fundación Rene Barón 2010”** consistió en la entrega de un diploma y la suma de nueve mil pesos ha sido otorgado al trabajo “Interacción Estroma-Epitelio en la adquisición de la hormona independencia en carcinomas mamarios. Papel de los receptores de progesterona y de los receptores de los factores de crecimiento fibroblásticos”. El crecimiento tumoral en muchas pacientes con cáncer de mama, depende de hormonas. Las células tumorales necesitan de éstas para poder dividirse y seguir proliferando e invadiendo, y es por esta característica que se considera a estos tumores como hormono-dependientes. El Licenciado en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires Tomas Guillardoy. Y continuó: La señalización de las hormonas que impulsa el crecimiento del tumor es mediada por sus receptores específicos en las células neoplásicas. El 70 por ciento de los casos, las lesiones expresan receptores de hormonas (Receptor de Estrógeno, RE y Receptor de Progesterona, RP). A medida que progresa la enfermedad, el tumor sufre modificaciones que le permite crecer aún en ausencia de las hormonas femeninas y en este estadio se dice que el tumor adquirió su hormona independencia. El primer autor de este trabajo es el Dr. Juan Pablo Cerliani, egresado de la UNR, y de la UBA. El resto de los autores son las Dra.s María Alicia Gorostiaga, Caroline Lamb y Claudia Lanari, jefa del Laboratorio de Carcinogénesis Hormonal del IBYME.

■ **El premio “Accésit” de la Fundación Rene Barón** fue entregado por el estudio “Terapia génica con IFN para el tratamiento del cáncer. Estudios in vitro”. Dado que el tratamiento antitumoral sistémico con la proteína interferón-beta (que elimina células tumorales en forma directa y mediada por el sistema inmune), si bien puede resultar efectivo presenta alta toxicidad, se propuso la implementación de la terapia con el gen correspondiente -denominado hIFN β - como sistema de liberación lenta. En conjunto, nuestros resultados muestran el potencial de esta modalidad de tratamiento en el caso de tumores tan agresivos como los mencionados más arriba, alentando la realización de estudios complementarios para su posterior traslado a ensayos clínicos en pacientes, destacó a la Agencia CyTA, una de las autoras, Dra. Marcela Villaverde, de la Unidad de Transferencia Genética (UTG) del Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” de la Facultad de Medicina (UBA) bajo la dirección de la Dra. Liliana Finocchiaro. También participaron las licenciadas María Gil Cardeza y U. Rossi que son becarias Dra.les, y los Dr.les Liliana Finocchiaro y Gerardo Glikin.

■ **El Segundo Premio “Accesit” de la Fundación Rene Barón** fue otorgado al trabajo “Modificaciones en la expresión de genes asociados a telómeros en gamopatía monoclonal de significado incierto y mieloma múltiple”. Según explicó una de las autoras de esa línea de investigación, la licenciada en biotecnología Julieta Panero, quien realiza su tesis de Dra. bajo la dirección de la Dra. Irma Slavutsky en la Academia Nacional de Medicina, los desórdenes en las células plasmáticas incluyen un amplio espectro de patologías que abarca desde la gamopatía monoclonal de significado incierto (MGUS)

hasta el mieloma múltiple (MM). Los telómeros son regiones de ADN ubicadas en los extremos de los cromosomas, que cumplen un rol fundamental en la protección del ADN codificante. La integridad y funcionalidad de los mismos son factores críticos en la vida de las células humanas, considerándose que se requiere un mínimo de longitud telomérica para mantener su función. Diferentes reportes han demostrado que el acortamiento telomérico contribuye directamente a la presencia de anomalías cromosómicas usualmente encontradas en diversos tipos de cáncer. El objetivo de nuestro trabajo fue examinar la expresión de genes que codifican para proteínas encargadas de regular la longitud telomérica en pacientes con MGUS y MM, tendiente a definir su participación en el proceso de desarrollo y progresión de estas entidades. Los hallazgos de los investigadores indican cambios en la expresión de genes asociados al mantenimiento de la longitud telomérica como así también una buena correlación entre la expresión de los mismos en pacientes con MGUS y MM, brindando la primera evidencia de una modificación en los niveles de expresión de genes asociados a telómeros en estas patologías. Esto resulta de gran interés, si se tiene en cuenta que existen nuevos abordajes terapéuticos, actualmente en etapa experimental, con inhibidores de los distintos componentes teloméricos, y que sería importante poder identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse con este tipo de tratamiento, destacó la licenciada Panero. En el estudio también participaron el Dr. Jorge Arbelbide, la Dra. Dorotea Fantl, el Licenciado Hernan García Rivello, la licenciada Dana Kohan, y la Dra. Irma Slavutsky. El lugar donde se realizó el estudio fue en la Academia Nacional de Medicina y el Hospital Italiano.

■ **El “Premio Teodoro Ovsejevich-Fundación Konex 2010”** -que consiste en la entrega de diplomas y de la suma de cuatro mil pesos- fue otorgado al trabajo de investigación: “SPARC promueve la transición epitelio mesenquimal y la adquisición de características metastásicas en melanoma humano”, conducido por los Dr.es María Romina Girotti, Osvaldo Podhajcer y Andrea Llera, investigadores del Laboratorio de Terapia Molecular y Celular de la Fundación Instituto Leloir. El trabajo trata sobre el descubrimiento de nuevos mecanismos moleculares a través de los cuales un tumor es capaz de metastatizar, es decir, salir de donde esta alojado, llegar a la circulación, diseminarse por el organismo y empezar a crecer en otras regiones del mismo, de manera muy agresiva. Los autores han demostrado que la proteína SPARC juega un rol preponderante en la adquisición de funciones como la invasión de tejidos circundantes y el pasaje a través de las paredes de los vasos sanguíneos”, explicó la Dra. Llera. Y agregó: La metastasis es el estadio de la progresión de un tumor que lleva a la muerte y por eso es fundamental evitarla en cualquier tipo de estrategia de lucha contra el cáncer. El conocimiento detallado de cómo el tumor es capaz de invadir otros tejidos y de cuales son las proteínas involucradas en ello hace posible diseñar mejores drogas que ataquen varias proteínas blanco a la vez, mejorando las posibilidades de detener el avance de los tumores en el organismo.

■ **El Premio “Accesit” de la mencionada Fundación** ha sido concedido al trabajo “Células que sobreexpresan el oncogén Ras presentan resistencia a la Terapia Fotodinámica mediante mecanismos mediados por adhesión celular”. “La Terapia Fotodinámica (TFD) es un tratamiento antitumoral que se

encuentra en experimentación y que consiste en la administración de una sustancia activable por la luz, llamada fotosensibilizante. Esta sustancia se localiza en el tumor y seguidamente se activa mediante la iluminación con una luz láser, para producir la muerte selectiva del tumor”, explicó la Dra. Adriana Casas del Centro de Investigaciones sobre Porphirinas y Porphirias (CIPYP)-CONICET-Hospital de Clínicas José de San Martín. Y continuó: En este trabajo encontramos algunas de las razones del por qué algunos tumores son resistentes y no responden a este tratamiento. Para ello usamos células de mama a las cuales se les insertó un oncogén llamado Ras, que es un gen que les confiere tumorigenicidad. Encontramos que la resistencia a la Terapia Fotodinámica se relaciona con la adhesividad de las células y con su forma, que está dada por el esqueleto celular, llamado citoesqueleto. Las moléculas relacionadas con dichos procesos, denominadas vinculina, actina y E-cadherina, se encuentran alteradas en las células que poseen el oncogén. También vimos que al tratar con Terapia Fotodinámica células no adheridas entre sí, aumentaba la resistencia al tratamiento. Estos estudios nos sirven para mejorar la efectividad de esta terapia y de otras terapias antitumorales. En el estudio también participaron la licenciada Lorena Rodríguez, la Dra. Gabriela Di Venosa y la Dra. Alcira Batlle del CIPYP y Martín Rivas que trabaja en el Laboratorio de Mecanismos Moleculares de Carcinogénesis Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME) - CONICET.

■ **También se otorgó la Beca “Jorgelina Ortiz de Rozas de Álvarez”** al Licenciado Nahuel Aquiles García por el plan de trabajo: “Actividad supresora de tumores mamarios de la tristetra prolina (TTP)”. El Licenciado García trabaja bajo la

dirección de la Dra. Edith Claudia Kordon y su investigación se lleva a cabo en el Laboratorio de Expresión Génica en Mama y Apoptosis del Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (CONICET) y el Departamento Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA.

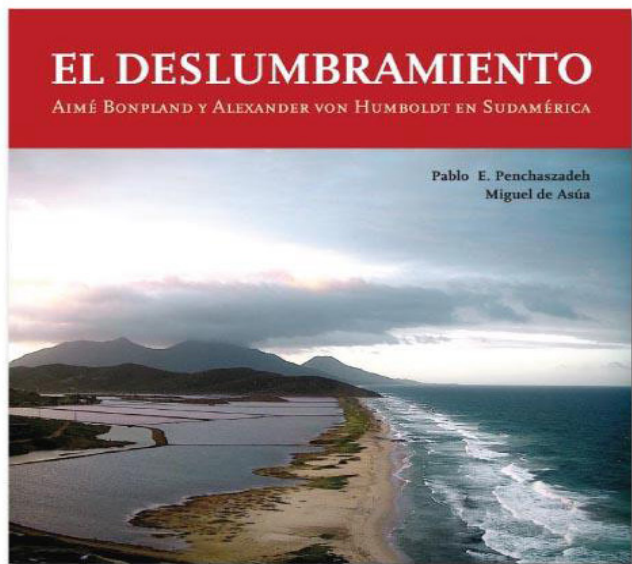
■ **El Premio “EUGENIA SACERDOTE DE LUSTIG”**, Instituido por CEDIQUIFA año 2010, fue otorgado a los siguientes trabajos:

Resistencia constitutiva y adquirida al tratamiento hormonal de carcinomas mamarios murinos. a: Victoria Wargon, Virginia Navarro, Sebastián Giulianelli, María Gorostiaga y Claudia Lanari; Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME).

The Neural Cell Adhesion Molecule (NCAM) is involved in the metastatic capacity in a murine model of lung cancer. a: Paola Campodónico, Elisa Bal de Kier Joffé, Alejandro Urtreger, Lilia Lauria, Lydia Puricelli, Laura Todaro. Área de Investigación del Instituto de Oncología A. H. Roffo.

■ **El Premio MEDIO AMBIENTE Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER** se otorgó al trabajo: Exposición en aire ambiental a carcinógenos en un área de alto tránsito vehicular. a: Valeria Messina, María Victoria Spinetto, Liliana Guinzburg, Juan Carlos Aguirre Carlos Romero, María del Carmen Iriarte, Lucio De Oto. Dirección de Salud Ambiental del Municipio de Vicente López; CNEA-Comisión Nacional de Energía Atómica; CEISPAL-Centro de Estudios Sanitario Ambiental para América Latina; CONICET).

La entrega del Premio tuvo lugar el 2 de diciembre en la Facultad de Medicina, UBA, Paraguay 2155, piso 1.



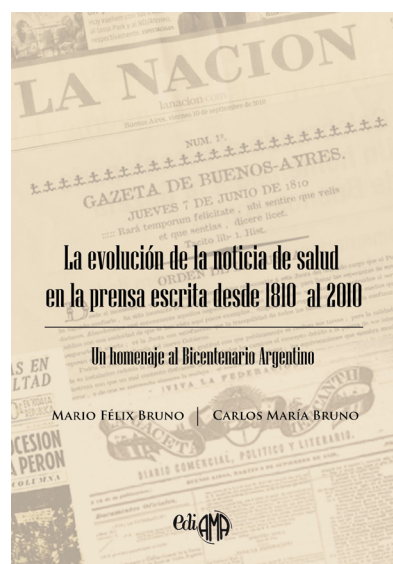
PRESENTACIÓN DEL LIBRO

EL DESLUMBRAMIENTOAIMÉ BONPLAND Y ALEXANDER VON HUMBOLDT
EN SUDAMÉRICA

por Pablo E. Penchaszadeh y Miguel de Asúa

Museo Argentino de Ciencias Naturales
Av. Ángel Gallardo 490
Buenos Aires

CIENCIAHOY



El Viernes 26 de Noviembre, a las 19 horas, la Asociación Médica Argentina, invita al acto conmemorativo del Bicentenario Patrio, que llevará a cabo, en su sede de Santa Fe 1171 CABA. Durante el mismo se presentará el libro: "La evolución de la noticia de salud en la prensa escrita, desde 1810 al 2010. Un homenaje al Bicentenario Argentino" de los Drs. Mario Félix Bruno y Carlos María Bruno. El acto será presidido por el titular de la entidad, Prof. Dr. Elías Hurtado Hoyó

La **ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS EXACTAS, FÍSICAS Y NATURALES** abre el concurso correspondiente al año 2010, para cubrir vacantes en las siguientes becas:

IN LIBRIS CARPE ROSAM una beca en el área de Ciencias Biológicas ("Paulo D. Barroso Mastronardi") y dos becas en el área Matemática ("Marcelo G. Barroso Mastronardi") para estudiantes de la Universidad de Buenos Aires, menores de 22 años.

EDUARDO GROS dos becas en el área de Química, para estudiantes de la Licenciatura en Química, de Universidades Nacionales.

La inscripción se efectuará mediante formulario especial, que podrá ser retirado de la sede de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, de lunes a viernes, de 9 a 16 horas, o de su página web, y entregado personalmente o remitido por correo, Fax, o correo electrónico a acad@ancefn.org.ar, junto con una copia del D.N.I.

CIERRE DE INSCRIPCIÓN: 3 de diciembre de 2010. Si usted desea, puede ver los **Reglamentos** y **Formularios de Inscripción** en la página web de la Academia: www.ancefn.org.ar
Dr. Eduardo H. Charreau Presidente A.N.C.E.F.N

Av. Alvear 1711 4º piso
(1014) Ciudad de Buenos Aires
Tel (0054) 11 4811/2998/4815-9451
Fax (0054) 11 4811-6951
acad@ancefn.org.ar

INSTRUCCIONES PARA AUTORES

CIENCIA E INVESTIGACIÓN

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC) difunde en forma electrónica temas 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, reuniones nacionales e internacionales, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

El artículo deberá presentarse en un CD cuyos caracteres no excedan 10.000 caracteres, letra Time New Roman tamaño 12, simple espacio, deberá incluir el Título del trabajo, Nombre del/los autor/res, Institución a que pertenece/n y lugar de trabajo, incluyendo correo electrónico. Deberá contener tres palabras claves en castellano y en inglés, un resumen del trabajo en castellano y otro en inglés, con un máximo de 250 caracteres. El artículo incluirá figuras con sus leyendas, tablas, esquemas y bibliografía.

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 deberá ser de alta calidad, preferentemente a 300 dpi al tamaño real, se presentará como:

a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas correlativamente independientemente de las figuras (Ej. Tabla 1). Las ilustraciones de no ser originales deberán citarse sus orígenes 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 1 o Tabla 1, en negrita y tamaño de letra 14). La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenársela alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen, página y año de publicación, este último entre paréntesis. Ej. Benin L.W., Hurste J.A. y Eigenel P. The non lineal hypercycle. Nature 277, 108 – 115 (2008).

Tanto la versión CD como la impresa deberá incluir una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación y remitirse a: **AAPC, Revista CeI, Av. Alvear 1711, 4ºP (C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobado para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) debe ser nuevamente enviada por los autores.

¡¡Oferta!!
Pipetas y
Artículos
Plásticos

buscamente publicidad



ThermoForma

ThermoLabsystems



Nikon



ThermoSorvall



ThermoSorvall



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

 **microlat**
instrumental científico

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



Thermo

TMC



FOTODYNE

convion

HITACHI

TELEDYNE (CO)
A Honeywell Technology Company



Molecular Devices

Oferta promocional. Precios especiales de pipetas, centrifugador y artículos plásticos hasta el 30-6-2007.