



Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo H. Charreau

EDITORES

Armando J. Parodi y Enrique J. Baran

PUBLICADO POR



ANCEFN

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo H. Charreau

EDITORES

Armando J. Parodi y Enrique J. Baran

**PUBLICADO POR**

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales [ANCEFN]

SERIE: PUBLICACIONES CIENTIFICAS N° 15 (2019)

Baran, Enrique José

Jornada de homenaje al Dr. Eduardo H. Charreau / Enrique José Baran ; Armando J. Parodi ; editado por Enrique José Baran ; Armando J. Parodi. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : ANCEFN - Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 2019.

Libro digital, PDF - (Publicaciones científicas ; 15)

Archivo Digital: online

Edición para Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ISBN 978-987-4111-14-2

1. Ciencias Biológicas. 2. Biografía. I. Parodi, Armando J. II. Título.

CDD 570.92

Fecha de catalogación: noviembre de 2019

Esta publicación es propiedad de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ISBN 978-987-4111-14-2

Primera edición, Buenos Aires,

Copyright © by Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Toda la correspondencia referida a esta publicación debe dirigirse a:

All enquires regarding this publication should be addressed to:

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Av. Alvear 1711, 4° piso, (1014) Buenos Aires.

E-mail: biblio@ancefn.org.ar

Sitio web: www.ancefn.org.ar

Queda hecho el depósito previsto por la Ley 11.723

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopiado, grabación o cualquier otro sistema de archivo y recuperación de información, sin el previo permiso por escrito de la Academia.



ÍNDICE

PREFACIO.....	1
Palabras de apertura a cargo del Presidente de la ANCEFEN, Dr. <i>Roberto J.J. Williams</i>	3
Eduardo Charreau en el CONICET, por <i>Carlos W. Rapela</i>	6
La firmeza de un caballero amable, por <i>Damasia Becú Villalobos</i>	16
Profesor Eduardo Charreau: Un viaje de tres décadas desafiando los paradigmas de las causas y el tratamiento del cáncer de mama, por <i>Patricia Elizalde</i>	20
De las hormonas al cáncer, un puente: Eduardo Charreau, por <i>Juan. C. Calvo</i>	24
Palabras de cierre a cargo del Dr. <i>Lino Barañao</i>	27
Apéndice I- Carta de la Sra. Ana Rosa de la Cámara de Charreau	30
Apéndice II - Fotos de la Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo Charreau	31

PREFACIO

El Dr. Eduardo Hernán Charreau nació en San Fernando (Provincia de Buenos Aires) el 27 de mayo de 1940 y falleció el 23 de marzo de 2019 en la Capital Federal. Estudió la carrera de Doctorado en Química en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, institución en la que llegaría a ser Profesor Titular de Química Biológica. Se formó inicialmente con el Dr. Bernardo Houssay en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME) y luego en la Universidad de Harvard bajo la dirección del Dr. Claude A. Villée. Regresó posteriormente al IByME donde desarrolló la totalidad de su brillante tarea de investigación en ciencias. La disciplina de las contribuciones científicas del Dr. Charreau podría ser denominada como “Endocrinología Molecular”. El término molecular indica que el interés del Dr. Charreau no estaba dirigido a los aspectos clínicos de la endocrinología (rama de la biología que estudia la producción y acción de hormonas) sino que buscó la explicación íntima, a nivel molecular, de lo observado por los médicos en sus pacientes. Estudió así el mecanismo de acción de los andrógenos, el papel de la insulina en la regulación del metabolismo esteroideo, los receptores hormonales en cánceres humanos, la caracterización del receptor y el mecanismo de acción de la hormona luteinizante en la célula de Leydig, el papel de la prolactina en el metabolismo andrógeno, la etiología del síndrome de resistencia del ovario, la caracterización de proteínas transportadores de esteroides, el papel de la hormona juvenil y sus análogos sobre la esteroidogénesis en los mamíferos, el papel del IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1) en la proliferación linfocitaria y en la diferenciación de la glándula mamaria, el estudio del factor IGF-1 en adenocarcinomas murinos con distinta capacidad metastatizante y finalmente debemos mencionar los muy relevantes estudios sobre los mecanismos de la progesterona en la carcinogénesis mamaria.

La labor científica del Dr. Charreau recibió amplio reconocimiento nacional e internacional. Fue Investigador Superior y luego Emérito de la Carrera del Investigador Científico del CONICET, miembro de la Academia Nacional de Medicina, de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (de la cual fue presidente por dos periodos, 2008-2012), de la Academia de Medicina de Córdoba y de la Nacional de Ciencias en Córdoba. Fue además miembro de la Academia Mundial de Ciencias (TWAS). Ha recibido numerosísimos premios como el *Diploma al Mérito Konex* en Ciencias Biomédicas Básicas, el de la Fundación Antorchas por su trayectoria científica, así como los Premios Rafael A. Labriola y Luis F. Leloir de la Asociación Química Argentina, entre otros. Asimismo recibió importantes distinciones de parte de los gobiernos de Francia y Brasil.

Otro aspecto que es necesario resaltar en el currículum del Dr. Charreau, además de sus actividades docentes y de investigación, es su extensa participación en organismos nacionales e internacionales administradores y/o propulsores de ciencias. Además del cargo de Director del IByME (1993-2010), el Dr. Charreau ha ocupado, entre otros, el cargo de Presidente de la Sociedad Argentina de Biología, de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, y de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, de Director del Centro Argentino-Brasileño de Biotecnología, de Jefe del Comité Argentino del Programa Internacional Fogarty del NIH (EE.UU.), de miembro del Comité de Selección de becas de la PEW Charitable Foundation y de Vicegobernador Argentino ante el Consejo de Directores del Centro Internacional para la Ingeniería Genética y la Biotecnología de las Naciones Unidas (Trieste-Italia). Dejamos para el final el mencionar el desempeño del Dr. Charreau como Presidente del CONICET en el periodo 2002-2008. Es por este desempeño que será recordado por futuras generaciones de científicos argentinos de todas las disciplinas. Tomó las riendas del organismo rector de la ciencia argentina en un momento crucial, cuando la misma existencia de dicho organismo había sido recientemente puesta en duda. Su gestión volvió a dar solidez y prestigio a la institución creada por Bernardo Houssay y consiguió que nuestra clase política y la población en general tomaran conciencia de que la actividad científica es un elemento esencial para el desarrollo material y cultural argentino.

Durante la Reunión Plenaria del 29 de marzo de 2019, y luego de rendir sentido homenaje al Dr. Charreau, la ANCEFAN decidió organizar una sesión extraordinaria para recordar a su ex-presidente y dejar así testimonio de su extensa labor en la planificación y desarrollo de la ciencia argentina. Las ponencias de esta Jornada, realizada el 12 de Agosto de 2019, constituyen el contenido de esta publicación.

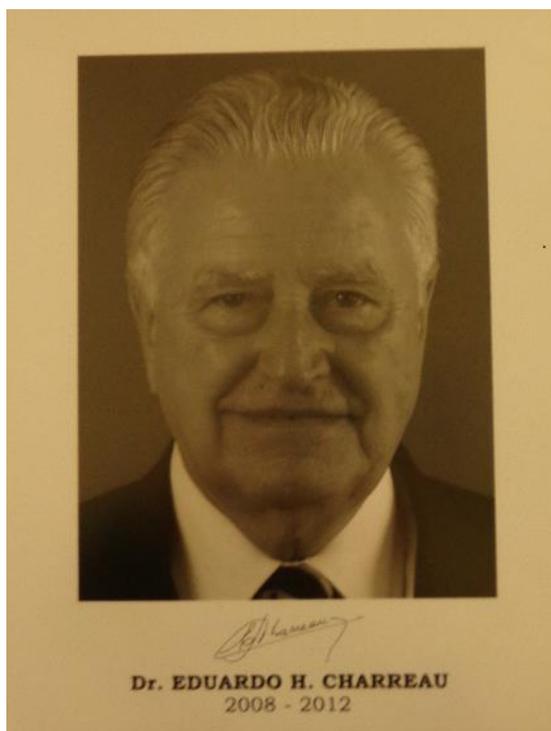
Acad. Dr. Armando J. Parodi
Acad. Dr. Enrique J. Baran

APERTURA DE LA JORNADA DE HOMENAJE A EDUARDO CHARREAU

Roberto J.J. Williams

Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

En mi carácter de Presidente de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales brindo la más cordial bienvenida a nuestra casa a los participantes de la Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo Charreau. Su reciente e inesperado fallecimiento originó una profunda consternación en la comunidad científica del país. Su trayectoria fue reseñada en distintos foros y medios periodísticos. En particular, el plenario de esta Academia recordó a nuestro querido colega con palabras sentidas de muchos de sus miembros y la descripción de aspectos relevantes de su distinguida trayectoria a cargo del Académico Armando Parodi. En el mismo acto, todos sentimos la necesidad de recordarlo mediante una jornada de homenaje a través de quienes compartieron su gestión en el CONICET y de sus colegas y discípulos en la investigación científica.



Haré a continuación una breve semblanza de la impronta que dejó el Dr. Charreau en esta Academia. Nuestras actividades se desarrollan en tres Secciones: a) Ciencias Químicas, Biológicas y de la Tierra; b) Matemática, Física y Astronomía y c) Ciencias de la Ingeniería y Tecnología. La Academia

mantiene una larga tradición de elegir a su Presidente representando en forma sucesiva a cada una de estas Secciones. Esta larga tradición fue interrumpida en la elección del Presidente para el período 2008-2012. El Dr. Charreau fue elegido por unanimidad, continuando con la representación de una misma Sección. Claramente, uno de nuestros integrantes era considerado un representante de toda la ciencia del país por encima de la de un área disciplinar, distinción implícita que conservó durante todos sus años en esta institución. Varios años después de haber terminado su gestión como Presidente de la Academia, la Comisión de Ciencia y Tecnología de la Cámara de Diputados elaboró un borrador de proyecto de Ley para la Academias Nacionales y lo acercó a esta Academia para su consideración. En esa ocasión la Presidencia de esa Comisión propuso al Dr. Charreau como coordinador de la discusión con otras Academias. Un ejemplo simple que muestra que desde la política se seguía identificando al Dr. Charreau como una figura con enorme consenso y prestigio para representar a toda la ciencia argentina.

Deseo mencionar algunos hechos destacados producidos durante su período como Presidente de esta Academia. El primero fue la consolidación de nuestra participación en la Red Interamericana de Academias de Ciencias (IANAS), organismo que incluye a las Academias de Ciencias de todo el continente, desde Canadá en el norte hasta Argentina y Chile en el sur. El Dr. Charreau participó activamente en este organismo integrando su Comité Ejecutivo. IANAS desarrolla actividades en las que participan todas las Academias de Ciencias en distintos programas y proyectos. Los más relevantes son los programas de educación en ciencias basada en la indagación, la gestión del recurso agua, la valorización del rol de la mujer en las ciencias, la evolución de las energías renovables en el continente y la seguridad alimentaria y nutricional. Durante la gestión del Dr. Charreau como Presidente de la Academia se realizaron en nuestro país Talleres Latinoamericanos relacionados con la enseñanza de las ciencias y se desarrollaron los programas Hacer Ciencia en la Escuela y Voy por Ciencia. Estos programas utilizaban la metodología de enseñanza por indagación y tuvieron lugar en la sede de la Academia, en dependencias de la Universidad de Buenos Aires y del Ministerio de Educación y en diferentes provincias en colaboración con Ministerios de Educación provinciales. Cabe mencionar a la Académica Norma Nudelman como una entusiasta coordinadora de toda esta actividad. Además, durante ese período la Academia organizó en Buenos Aires el *Foro Internacional Rosenberg* sobre Políticas del Agua. Este Foro se reúne cada dos años en distintos lugares del mundo, con exclusiva participación por invitación de un conjunto de académicos y administradores del recurso agua de alto rango y tiene como objetivo la adopción de políticas de gestión del agua basadas en la ciencia. Por otra parte se organizaron en Buenos Aires importantes reuniones interamericanas sobre el futuro energético sostenible y sobre la comunicación científica, ésta última dirigida a periodistas.

Destaco también la vinculación de nuestra Academia con la Academia Nacional de Medicina, propiciada por el Dr. Charreau en su carácter de miembro titular de ambas Academias. Esta vinculación fue particularmente

importante en la participación de nuestra Academia en el grupo de afinidad S20 (Science20), integrado por las Academias de Ciencias de los países del G20. La reunión constitutiva de este grupo tuvo lugar en Alemania en 2017, en el marco de la reunión del G20 realizada en ese país. Los temas analizados en esa oportunidad estaban relacionados con la salud global. La gestión del Dr. Charreau fue importante para acordar que un miembro de la Academia Nacional de Medicina representara a nuestra Academia en la redacción del documento sometido a los Jefes de Estado.

Los ejemplos mencionados ilustran algunas de las muchas actividades que el Dr. Charreau promovió en esta Academia. Sus discursos en los actos anuales de premiación son verdaderas piezas literarias que quedaron registradas en nuestros Anales. Con una prosa elegante destacaba el significado de los premios estímulo y los premios consagración, recordando en ocasiones palabras de Houssay (la única recompensa del investigador está en su conciencia satisfecha...). Otra de sus facetas fue la incorporación a nuestra sede de un conjunto de pinturas cedidas en préstamo por galerías de arte vecinas. Lamentablemente, el visible deterioro edilicio de nuestra sede determinó la devolución de esas pinturas.

Un último recuerdo personal. Nos conocimos con el Dr. Charreau a mediados de la década del '90 en la sede de la Fundación Antorchas. Nos tocó recibir el mismo año, la Beca Antorchas, un generoso subsidio que otorgaba esa Fundación a investigadores consolidados para desarrollar sus proyectos. Al salir nos quedamos charlando un rato en la vereda deseándonos suerte con nuestros proyectos, sin imaginar la interacción que tendríamos a lo largo del tiempo en comisiones de todo tipo y particularmente en el ámbito de esta Academia. El Dr. Charreau imponía un respeto natural por su trato afable, conceptos claros y excelente disposición. Este respeto natural me hizo siempre difícil el tuteo y el Eduardo que me imponía cuando se me escapaba un trato más formal. Seguramente, sus discípulos, colegas y amigos aquí presentes podrán ahondar en estos conceptos.

Finalmente, agradezco a los Académicos Enrique J. Baran y Armando J. Parodi la organización de esta Jornada y los dejo a cargo para continuar con su desarrollo.

EDUARDO CHARREAU EN EL CONICET

Carlos W. Rapela

Académico Titular de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

Una gran mayoría de las personas que están hoy en este homenaje a Eduardo Charreau, colegas de la Academia, científicos, y sus familiares, lo conocieron a Eduardo mucho antes que yo. Algunos de los académicos en nuestra sección, en la que estaba Eduardo, se conocen de la época en que estudiaban en Exactas de la UBA.

Aunque no lo conociera desde hace tantos años, lo llegué a apreciar extraordinariamente por su comportamiento humano y ético, que eran inherentes a su persona, no solo por sus méritos científicos que lo destacaron. Años después, su ejemplo influyó mi gestión como Director del Centro Científico CONICET La Plata. A veces, ante un problema complejo, me preguntaba "¿Qué hubiera hecho Charreau en este caso?".

Fue una persona entrañable para mí, y su ausencia inesperada me provoca una gran tristeza. Nunca nos dejamos de ver por mucho tiempo, porque al terminar la Presidencia en el CONICET en 2008, yo ingresé a la Academia en el mismo año, lo que nos permitió seguir siempre en contacto. En la Sección, a nadie le gusta sentarse en la que considerábamos su silla, y para mí siempre está faltando alguien.

Voy a recordar aquí algunos aspectos de los cuatro años y medio en el Directorio del CONICET con la Presidencia de Eduardo Charreau, que considero entre los más significativos de mi carrera, en gran medida por su brillante gestión como Presidente.

Lo conocí a Eduardo en reuniones informales de investigadores, que se realizaron meses antes de la elección presidencial de 1999. Los motivos de esas reuniones eran los de siempre: la ciencia devaluada, ignorada, con inversión solo de subsistencia y un ministro de economía para el cual la ciencia no era santo de su devoción. Largas reuniones en el Colegio Carlos Pellegrini, con muchos asistentes, que se separaban en grupos temáticos, y hacían proyectos que se volcaban en documentos. No recuerdo una sola acción del gobierno entrante que pusiera en práctica lo considerado en esos documentos. Con el correr de los meses la situación política se fue deteriorando tanto, que terminó incluyendo como Ministro de Economía a la misma persona que no tenía simpatía por la ciencia argentina. Por si esto fuera poco, en la Secretaría de Ciencia y Técnica se había diseñado un plan, que en el mediano plazo conducía claramente a la desaparición del CONICET. Para la comunidad científica esa fue la gota que hizo rebalsar el vaso, y la disconformidad y protesta se hizo generalizada, sin distinción de ideología o partido político, con manifestaciones en todo el país.



Directorio que acompañó al Dr. Charreau en el año 2004. De izq a derecha: Dr. Luis María Fernández, Dr. Carlos Rapela, Sr. Carlos Alberto Martínez, Dr. Mario Lattuada, Dr. Eduardo Charreau, Dr. Ricardo Farias, Dra. Noemí Girbal, Dr. Faustino Siñeriz, Lic. Carlos Debandi

A pesar de que esto ocurrió no hace tanto tiempo, pocos lo recuerdan. Y es que la crisis del final del 2001 opacó todo lo que ocurrió con anterioridad. Fue uno de los episodios más críticos del país en toda su historia, que produjo una gravísima situación institucional, política, económica y social. Había una sensación de que el país se desvanecía. Y recuerdo todo esto, porque esa era la situación en la que pocos meses después Eduardo Charreau se hizo cargo de la presidencia del CONICET. Hay que recordar la gestión de las personas, en las circunstancias en las que le toca desenvolverse.

Esa crisis fue muy profunda y decidió el destino posterior de mucha gente. En alguna medida lo fue también para mí, ya que hasta ese momento me había dedicado “full time” a la investigación y a la docencia universitaria en la Universidad Nacional de La Plata y en el CONICET. No me interesaba la gestión institucional de ningún tipo, ni aún en mi propio instituto de doble dependencia. Pero me pareció que yo no podía estar al margen de lo que estaba sucediendo, que tenía que hacer algo al respecto. Eso le ocurrió igual a muchas personas, a Eduardo Charreau en grado superlativo.

Al volver de un congreso, en abril de 2002, tomé dos determinaciones: presentarme al concurso para Director del Centro Investigaciones Geológicas al que habían llamado el CONICET y la Universidad, y presentarme a la elección como Miembro del Directorio del

CONICET por el Área de Ciencias Exactas y Naturales. Los más sorprendidos por este vuelco fueron mi familia y mis colegas cercanos.

El concurso de Director de Instituto se substanció en el mismo 2002, y me hice cargo del Centro el 1 de enero de 2003. La elección como miembro del Directorio fue a mediados del 2003, pero recién fui nombrado en diciembre de 2003; y la primera reunión de Directorio fue el 4 de enero de 2004. Allí comenzó mi labor en ese cuerpo y mi trato más cercano con Eduardo.

A través del Dr. Juan Tirao, que me había precedido en el mismo cargo en el CONICET, tenía conocimiento de cuál había sido el ambiente en la institución en la etapa previa al nombramiento de Eduardo como Presidente. Las reuniones de Directorio eran multitudinarias y anárquicas. Esto derivó en última instancia en un conflicto entre los miembros del Directorio y el Presidente, entre los cuales dejó de haber comunicación. Era un reflejo de lo que ocurría entonces en el país.

Esas eran las circunstancias en 2002, que heredó Eduardo al iniciar su gestión como Presidente. Una institución devastada, no solo por esa crisis, sino también por un deterioro que venía de gestiones anteriores. Para las autoridades nacionales de transición que había en ese momento, el CONICET debió haber tenido una prioridad bajísima. E imaginamos que alguien, o algunos, le debieron haber aconsejado a las autoridades responsables, “poner a un científico de mucho prestigio, trayectoria y con experiencia en gestión, para que calme las aguas”. Y lo eligieron a Eduardo Charreau, en lo que fue una decisión providencial. Porque en mi opinión, coincidente con la de muchos colegas, pocas personas han hecho tanto por el progreso de la ciencia argentina como logró Eduardo.

Voy a volver a enero de 2004, cuando como novato, asistí a mi primer reunión de Directorio, haré esta descripción y las siguientes en forma más humana, tal cual las viví, con algunos detalles anecdóticos, porque creo que de esta manera resulta más comprensible y amena, que hacer una mera descripción de las acciones político-científicas y su importancia, tomadas por el CONICET que presidió Eduardo Charreau en el intervalo 2003-2008.

En esa mi primera reunión, al único miembro que conocía previamente era al Presidente. Nos sentamos a la mesa del Directorio, Eduardo sentado en la cabecera que da la espalda a la calle Rivadavia, vestido como siempre impecablemente, con traje oscuro y corbata. En la otra cabecera se sentaba el Vicepresidente de Asuntos Científicos, el Dr. Ricardo Farías, y los restantes repartidos. Un poco más lejos en una mesa aparte, la secretaria del Directorio, Mónica, invisible y muy eficiente, como aprendí con el tiempo. Frente a cada uno de nosotros un agenda con el Orden del Día de la reunión. Todo muy ordenado, pulcro y formal, mucho más de lo que yo esperaba. Podía haber sido la reunión del directorio de una empresa en Ginebra.

Eduardo dio comienzo a la sesión, dándonos la bienvenida a los nuevos miembros, después de la cual pasó a realizar una descripción de la

situación actualizada de la institución. Toda la información pormenorizada que nos dio, contenía mayor precisión, pero en términos globales no era nada nuevo para todos los que éramos miembros de la carrera del investigador del CONICET. En síntesis, el estado en prácticamente todos los rubros era muy malo, además del incumplimiento de casi todos los convenios internacionales. Acto seguido dijo "Bueno, vamos a comenzar con el orden del día", se llamó a un gerente que presentó un informe que se discutió, después se llamó a otro gerente, lo mismo, y después vino el *break* del mediodía.

Yo estaba internamente sorprendido porque estábamos tratando asuntos administrativos, cuando lo que yo creía que se debía discutir era lo que tenía que hacer el Directorio para comenzar a revertir el estado de decadencia del CONICET. Y eso a pocos meses después de la asunción de un nuevo gobierno democrático. Conversando, en ese *break* con otros miembros del Directorio, tuve la respuesta: esa decisión estratégica ya había sido tomada previamente por Eduardo y el Directorio, en 2003.

El norte hacia el cual se iba a dirigir el esfuerzo principal del CONICET eran los Recursos Humanos. Con un presupuesto magro que no alcanzaba para una gran diversificación, los esfuerzos debían concentrarse en el aspecto más crítico: los recursos humanos, Sin recursos humanos no hay ciencia. Sin formación continua de nuevos recursos humanos no hay futuro para la ciencia. Como decía a menudo Eduardo: "Los recursos humanos en ciencia y tecnología son difíciles de obtener y muy fáciles de perder".

La distribución etárea de los miembros de la carrera del investigador científico, era de la de una base pequeña de Investigadores Asistentes, que comenzaba a ensancharse con los Adjuntos, se hacía muy grande con los Independientes, se achicaba substancialmente con los Principales y luego hacía una meseta pequeña con los Superiores. Alguien le puso un nombre a esta distribución, llamándolo "el perfil del cajón de muertos", muy gráfica, que describía una evolución en extinción, para la Carrera del Investigador Científico.

Llevar a cabo esta política significaba revitalizar en primer término la Carrera, cuyas promociones estaban cuasi-paralizadas o con cuenta-gotas desde hacía tiempo, y aumentar substancialmente los ingresos a la Carrera pero sin renunciar nunca a los criterios de excelencia que eran la marca distintiva de la institución. Cambiar el "perfil del cajón de muertos" por una lógica pirámide etárea implicaba necesariamente, ensanchar la base. Y ensanchar la base de la pirámide con jóvenes Investigadores Asistentes, requería sí o sí aumentar substancialmente el número de becas doctorales. Una estadística de aquel entonces mostraba que en Argentina el número de doctores que se formaban por año era muy bajo comparativamente con otros países del orden de 200 o 300, no recuerdo bien la cifra. La diferencia con Brasil era sideral, aun teniendo en cuenta el mayor número de habitantes.

Para llevar a cabo la política de recursos humanos descripta más arriba se necesitaban fondos, un incremento de presupuesto que superara las pautas definidas para la institución, y por encima de los aumentos de la administración pública nacional. Esto es fácil de decir pero muy difícil de realizar, y una mayoría de investigadores desconocen las dificultades de la gestión. Suponen que el Directorio llena una planilla con el aumento de presupuesto deseado, la presenta en el Ministerio de Educación y espera el año que viene a ver que le otorgan. No tienen idea de cómo funciona administrativamente Argentina. Tal vez funcione así en Suecia o Noruega, pero no aquí. Si sólo se llena una planilla con números generosos, a los que se le adosa una justificación, lo que van a recibir es el mismo presupuesto del año anterior, que con suerte han multiplicado por 1,1, o 1,2, semejante a lo que recibió la Administración Pública Nacional.

Perdón que me detenga tanto tiempo en esto, pero lo hago para resaltar los méritos de Eduardo Charreau. Una persona puede ser un sobresaliente investigador pero un muy mal gestor en ciencia. El éxito en su labor de gestión, cimentada en sus reconocidos méritos científicos, ¿se basó en su capacidad de liderazgo y sus cualidades políticas y humanas combinadas. Y eso unido a una voluntad de servicio y energía sin descanso para el trabajo!!

Las gestiones para incrementar el presupuesto del CONICET las llevaron a cabo personalmente el Presidente y el Vicepresidente, el Dr. Ricardo Farías, con el asesoramiento de la Gerencia de Administración. Las tareas tenían varias etapas en orden jerárquico ascendente. La primera eran los funcionarios del área económica de la Secretaría de Ciencia y Técnica, y luego los funcionarios correspondientes del Ministerio de Educación, ambos pasos indispensables porque hay que contar con la aprobación del Ministro. Pero uno sabe, que aún con la aprobación de un Ministerio, eso va luego al Ministerio de Economía, que es el que abre o cierra la canilla de los fondos. Para eso hay que saber quiénes son los altos funcionarios de Economía que pueden llegar a “mover el amperímetro” de los fondos para la ciencia. Estas personas no conocen de ciencia, lo único que los conmueve son los números, y resultan difíciles de persuadir.

En síntesis, ese era el “vía crucis administrativo” que transitaban incansablemente Eduardo y Farías. El que comenzaba a hablar en estas entrevistas era Farías, que exponía la problemática particular, su importancia y los objetivos presupuestarios que proponía el CONICET para resolverlos. Para los que no lo conocen, es una persona alta, robusta, que habla con voz potente. Dice lo que piensa sinceramente y tiende a levantar la voz cuando el interlocutor no entiende hechos obvios. Presencí un par de estas reuniones, por lo cual podía imaginarme otras decenas de situaciones similares que tuvieron lugar por distintos aspectos del presupuesto. El funcionario de turno respondía con todas las dificultades normativas que significaban las nuevas erogaciones, las que además implicaban dejar de atender otras erogaciones igualmente importantes. Farías iba muy preparado para responder a cada una de las trabas normativas y las cuestiones de fondo. Entonces se iniciaba un

intercambio de opiniones que iba subiendo de tono, y que a menudo se volvía acalorada. El adjetivo “acalorada”, es un eufemismo. En un punto la reunión estaba terminada, con un desacuerdo total entre las partes. Ese era el momento preciso en que comenzaba a hablar Eduardo, que había permanecido callado. Y el funcionario se encontraba entonces frente a una personalidad completamente distinta, que emanaba del mismo tono de voz que tenía Eduardo. Que sugería mirar el problema desde distintos ángulos, que él entendía su punto de vista como funcionario, basado en algunas partes de la normativa, pero que eso podía ser subsanable si se enfocaba el pedido desde otra modalidad. Y conversando, conversando, el funcionario finalmente accedía a que era posible buscar la vuelta para que la ampliación presupuestaria fuera aceptada.

Nos acostumbramos a estas “excursiones presupuestarias” de Eduardo y Farías, las que a veces coincidían con una reunión de Directorio, y nos quedábamos hasta bastante tarde para saber cómo les había ido. Cuando regresaban con la cara sonriente sabíamos que les había ido bien, y están entre los momentos felices de ese período. En una de esas ocasiones, uno de los miembros del Directorio dijo:

"-¿Ustedes se dan cuenta de lo que están haciendo Eduardo y Ricardo? ¡Sin quererlo, están haciendo el rol del policía malo y el policía bueno!". Y lo festejábamos, porque sabíamos que con su trabajo de habían conseguido lo que pretendíamos.

Ya para el final del 2004 la situación mejoró mucho, porque se había logrado incrementar el presupuesto base, y luego fue más fácil conseguir nuevas partidas para continuar con el crecimiento. Por ese entonces la comunidad científica comenzó a percibir que los vientos habían cambiado, y que esa tendencia iba a continuar. En el lapso 2003 - mediados de 2009 el número de investigadores pasó de 3619 a 5813, un incremento del 61%. Y el número de becarios totales (doctorales y post-doctorales) pasó de 2199 en 2003 a 7372 a mediados de 2009, un incremento de 235%, cuando Eduardo terminó su mandato. Se dio inicio también al programa de Investigadores en Empresas, una iniciativa del Dr. Mario Lattuada que era el Vicepresidente de Asuntos Tecnológicos.

Hay que decir que estas medidas produjeron una importante inyección de optimismo en la relegada comunidad científica. Comenzó a verificarse el regreso del exterior de muchos investigadores que habían emigrado, lo cual se consolidó además con el Programa Raíces de la Secretaría de Ciencia y Técnica.

A final de 2004, con la política de Recursos Humanos ya bien encaminada, me empecé a preguntar qué otra cosa importante se podía hacer para consolidar el camino de crecimiento que se estaba produciendo en el CONICET. Diseñar una política para los institutos y centros, que el CONICET

denomina Unidades Ejecutoras, parecía una buena opción. Con esa inquietud lo fui a ver a Eduardo a comienzos de 2005. Inmediatamente me dijo "Presentalo al Directorio".

Entre los antecedentes sobre este importante tema, se encontró que las Unidades Ejecutoras estaban contempladas desde el documento mismo de creación del CONICET en 1958, y que Bernardo Houssay tenía muy claro que debía haber una simbiosis entre el CONICET y las Universidades Nacionales. Y, efectivamente, se corroboró que las mejores producciones científicas sostenidas en el tiempo, se daban en aquellos lugares en los cuales el CONICET se asociaba con las Universidades, nutriéndose directamente de los recursos humanos que ellas producen.

Todo esto llevó a la redacción del documento:

“UNIDADES CIENTÍFICO-TECNOLÓGICAS DEL CONICET - POLÍTICA INSTITUCIONAL PARA SU CREACION Y FUNCIONAMIENTO”, cuya primer versión fue considerada en junio de 2005, y luego pulida en sesiones sucesivas del Directorio durante la segunda mitad de ese mismo año. La versión final de marzo de 2006, que incluía la creación de los Centros Científicos Tecnológicos (CCT), fue aprobada por el Ministerio de Educación en 2006, e incorporada casi textualmente, al Decreto Ley 310 de marzo de 2007, sancionado un año después.

Este Decreto Ley para el CONICET, produjo primero la desaparición de UE insostenibles, y luego la creación de numerosos institutos de investigación, un número mayor que en los 50 años de historia previa del CONICET. La positiva aceptación de esta iniciativa por parte de la comunidad científica obró como otro importante estímulo, después de tantos años de postergación. Cuando se ve la curva de crecimiento del número de los Institutos, la misma muestra una región “plateau” por muchos años, que se incrementa a partir de 2007, y que llegan a 294 en 2018. La gran mayoría de ellos está en relación directa con Universidades Nacionales, como instituciones de doble dependencia. En 2007-2008 se crearon los Centros Científicos Tecnológicos de Córdoba, Santa Fe, La Plata, Tucumán, Rosario, Bahía Blanca, Mendoza y San Luis, lo que dio comienzo a la federalización del CONICET. Actualmente existen 16 CCT en el país.

Debo describir algo muy importante aquí, que es la metodología de trabajo del Directorio presidido por Eduardo Charreau. En cuatro años y medio se tomaron centenares de decisiones, y todas ellas fueron por unanimidad, menos una sola que fue por votación. Y esta única votación, fue por diferencias de opinión sobre la promoción de un investigador, no por un tema de estrategia política del CONICET.

La pregunta es: ¿Porque existió esa unanimidad de criterio, siendo que en ese Directorio había una mayoría de personas con perfil alto, que no se quedaban callados y que exponían sus ideas sin inhibiciones?

Cuando el problema a tratar era importante y complejo, las discusiones eran vehementes y muy largas, durante las cuales Eduardo escuchaba atentamente, pero hablaba poco. Al final, ya cansados, sin haber llegado a un acuerdo, él tomaba la palabra. Resumía rápidamente la situación, diciendo por ejemplo que la variante A era inconveniente por tal y tal razón, la variante B también era inconveniente porque podía tener problemas con el Estatuto, en tanto que la variante C era la que tenía mejores perspectivas, aunque había que consultar con Legales algunos puntos. Resultado: el Directorio votaba por unanimidad la variante C, porque entendíamos que era la más plausible y lógica. Y no lo era porque nos fuera impuesto por el Presidente, que no lo había sido.

Estas cualidades de Eduardo, que aunaron una gran inteligencia, capacidad de liderazgo, tino político y convicciones éticas y democráticas profundas, hicieron de él un gran Presidente, que será recordado en generaciones venideras. Las virtudes de Eduardo afectaron positivamente no solo al Directorio sino a toda la administración del CONICET. La institución vio multiplicada su acción en la mayoría de sus objetivos en un período corto de tiempo, que determinó una intensificación extrema de la labor de todas las gerencias, que requirieron además la informatización total del CONICET. La colaboración armónica y efectiva de los gerentes fue un factor importante de los cambios efectuados en ese período, trabajo muy complejo por el cual debo nombrar a Jorge Tezón, Jorge Fígari, Cynthia Jeppesen y Alberto Arleo.

Como dato anecdótico también hubo episodios gratos. Como cuando a Eduardo lo nombran Miembro de la Academia Nacional de Medicina, con un Auditorio colmado de gente, al que yo asistí con mi esposa. Se dieron los discursos de rigor, y la ceremonia finalizó con palabras de Eduardo, en las cuales recordó y agradeció a todas las instituciones y personas que lo habían ayudado y habían tenido una importancia significativa en su vida. El párrafo final lo dedicó a quien dijo, había sido el crítico más severo e inapelable que había tenido en su vida, que le recordaba siempre sus errores, que era.... su esposa. Muchas risas en la Audiencia. Eduardo dijo agradecer en alto grado esas críticas, porque él sabía que nacían del afecto y de la inteligencia, y que lo habían ayudado en muchos aspectos de su vida. A mi lado, mi esposa sonreía abiertamente, porque se sentía identificada con Ana Rosa. Es que ella también es mi crítica más exigente.

Para finalizar, quiero leerles el mensaje que me envió Mario Lattuada cuando supo de esta Jornada, lectura que hago con su consentimiento. Dice Mario Lattuada:

-Lo de Eduardo ha sido una pérdida muy dura para todos los que lo conocimos. En mi caso lo siento como la pérdida de un padre y maestro, y no dejo de pensar con tristeza todos los días, en algún momento, en el vacío que ha dejado su ausencia. En 8 años de compartir todos los días muchas horas diarias en CONICET y la continuidad posterior de su amistad, sin duda hay numerosas anécdotas en lo laboral y personal, pero más allá de la descripción

del hecho en sí mismo, creo importante destacar la persona que uno, al menos yo, descubriría como ser humano excepcional en sus valores, sentimientos, lealtad, y comprensión del otro. Esto acompañaba la primera imagen, que se presentaba de destacado y muy respetado científico y la autoridad que emanaba de su sola presencia.

-Lo que menciono probablemente no fuese una novedad para muchos que conocían a Eduardo por su trayectoria previa, pero no era mi caso, un investigador independiente de ciencias sociales, del interior del país, que no pertenecía a ningún instituto de CONICET, y sin experiencia en la gestión institucional más allá de un año de participar en las hasta ese momento anárquicas reuniones del Directorio.

-Tengo muy presente la imagen del día que lo conocí en el despacho de CONICET en la que me recibió con una amplia y cálida sonrisa, así como de la sorpresa de pocos meses después, en la que me ofreció acompañarlo como Vice-Presidente de Asuntos Tecnológicos, en un directorio poblado de personalidades y personajes fuertes. Sin duda tomaba decisiones arriesgadas, pero las acompañaba con un apoyo y sostén constante. En ninguna otra experiencia de gestión he sentido tanta seguridad y respaldo como bajo la presidencia de Eduardo, y la sensación de saber que estábamos en un mismo equipo y un mismo proyecto. Y esto, creo, lo transmitió a cada nuevo directorio que se conformaba, independientemente de los integrantes que se renovarían.

-Un líder natural, donde la mística se creaba en su forma de ser y hacer todos los días, y en su promoción y respeto por las iniciativas de los otros, y no en discursos grandilocuentes. Entre esas iniciativas recuerdo tanto el tema de los investigadores en empresas, como la propuesta de reorganización institucional que vos propusiste y que culminó en los CCT y las unidades ejecutoras con las universidades y en red, como muchas otras: el espacio de arte para los trabajadores de CONICET, las gestiones ante el ONABE por los terrenos en los que hoy se elevan los nuevos edificios del MINCyT y el CONICET, y las obras de infraestructura para los institutos.

-Quizás haya un aspecto menos conocido de la historia de Eduardo que mis vivencias pueden recordar, cierta picardía de chico de barrio que sólo en la intimidad florecía, sus recuerdos de las comidas en la isla, que su padre hacía con sus amigos, y la pasión por la cocina en el que su maestría era incomparable, pero que era motivo del cambio de recetas y secretos de cocineros de fines de semana, cuando los lunes nos volvíamos a reunir para iniciar la jornada laboral. Y el estar presente, activamente presente, en los momentos difíciles de la vida familiar.

-Bueno, debo decirte que al escribir esto lo hago muy emocionado, y creo que esa es la mejor señal del cariño que generó en todos los que lo conocimos. Mario”.

En el año 2017 finalizó mi etapa como director del Centro de Investigaciones Geológicas, luego de la cual he vuelto, ahora “full time”, a la

investigación científica. Los 4 años en el Directorio y los 4 siguientes al frente del CONICET-La Plata, llevan la impronta del maestro Eduardo Charreau, con el cual tuve la suerte y el privilegio de compartir sus pensamientos sobre la Ciencia.

LA FIRMEZA DE UN CABALLERO AMABLE

Damasia Becu de Villalobos

IByME- Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET

“Recuperar a los maestros es tarea de todos los que quieran tenerlos. Hoy es más urgente que nunca, porque, si algo define a nuestra época es la sensación convertida ya en peligrosa convicción, que el mundo comienza con la vida de cada uno.”

Esas son palabras pronunciadas por Eduardo en ocasión de recibir un premio. Él siempre respetó a sus maestros, y por eso se convirtió en EL MAESTRO para nosotros en IByME.

Hablar de Eduardo me produce una gran emoción. Eduardo fue fundamental para el IByME, instituto al que amaba, y donde trabajó por más de cuarenta años en posiciones de liderazgo y ejecución. Su energía, audacia, pasión, y originalidad posicionaron al IByME dentro del sistema científico argentino. Para absolutamente todos los que estamos en IByME, Eduardo siempre estuvo. Cuando ingresé como Directora él me dio una cálida bienvenida, pero dejó bien claro “No me voy”. Y no se fue nunca, trabajó hasta el último aliento. Desde su cuarto de internación discutíamos por *wasap* qué se podía esperar de la Secretaría de Ciencia de la Ciudad de Buenos Aires. Eduardo no se fue, sigue estando como un ejemplo. Y todos estamos inmensamente agradecidos.



Grupo de trabajo del IByME. Año 1994

Su participación en la ciencia argentina, en la política científica, su capacidad de creación de organismos, liderazgos de otros, jerarquización de sociedades, de Academias, su trabajo internacional, y de biotecnología, nos deslumbran. Como científico brilló en IByME, y eso que el Dr. Charreau se dedicó de lleno a la gestión hace casi veinte años.

Su accionar en el IBYME fue genial. Él decidió crear la primera unidad de vinculación tecnológica (UVT) del país, la Fundación IBYME, que presidió hasta el final. Y el primer proyecto fue la alianza con la empresa *Beta* para la formulación de un principio activo de insulina totalmente nacional. Proyecto que cristalizó, fue comprado por Denver S.A. y actualmente se está escalando en la planta de Pilar. Le debemos a Eduardo, junto con muchos investigadores que ayudaron y formaron un gran equipo, la construcción sobre Obligado, la nueva biblioteca, el planeamiento de dos pisos nuevos. Su ejemplo fue el motor de muchas acciones, de mucha gente. Junto a él se sentía que todo se puede, pero hay que trabajar, hay que involucrarse, hay que ser original. Y siempre respetando al prójimo, con una sonrisa, esa cálida sonrisa con la que nos recibía en su despacho. Fortaleza y ternura; firmeza y amabilidad.

Ya otros han hablado de su acción como líder en la política científica, yo quiero hablar de cualidades que pienso que son el origen de su gran capacidad como líder indiscutido.

Y entre sus muchas cualidades que cimentan su vida exitosa elegí tres. La primera: él era un grande, pero se dedicaba a las cosas pequeñas. Humildad. Toda tarea para él era importante, jamás ponía excusas, jamás pensó que algo no le correspondía. Se ocupaba de todo, como si todo fuera importante. Se reunía con el presidente, o con el Comité de becarios, realizaba evaluaciones eternas, pedidos, revisiones, gente que se peleaba, visitas de embajadores, Cámara de Diputados, caños que perdían, la plata que no alcanzaba. Siempre cumplía con lo que decía que iba a hacer, y lo hacía rápido. Como jefe, trabajaba más que el resto. Uno lo encontraba siempre en su despacho trabajando, hasta el último día, en las cosas importantes y en todo lo demás. Y cuando no estaba trabajando estaba escuchando.



Dr. Eduardo Charreau en el IBYME

Y eso me lleva a la segunda cualidad. Eduardo tenía una capacidad de empatía personal increíble. Hablaba poco, pero escuchaba a todos, y se preocupaba por todos. Creo que cada uno de nosotros tiene una anécdota personal de su amabilidad y generosidad. Una técnica me contó “El abrió su billetera y me dio la plata que necesitaba para mi hijo”, un investigador me contó “yo estaba deprimido y me regaló un libro”. Gozaba siendo amable y generoso. Y su generosidad era silenciosa, no hacía alarde. Su amabilidad y caballerosidad, cualidades no fáciles de encontrar, eran un deleite. Todos recordaremos los kilos de paté casero que hizo para una celebración del instituto, o verlo bailar a pata suelta en un congreso, reírse cuando bailábamos folklore, y participar en el campeonato de ping pong. Si bien la vida no fue siempre fácil para él, Eduardo se sentía bendecido. Amaba a su mujer, vivía pendiente de sus hijos, y siempre contaba feliz cuando cocinaba para miles de su familia en los fines de semana. Disfrutaba su trabajo en IByME y en el CONICET, y se llevaba bien con la gente. Lo querían los que pensaban como él y los que pensaban distinto. Así que detrás de esa expresión algunas veces severa y parca, detrás del hombre político y de ciencia, se escondía un hombre generoso, amable, que disfrutaba la vida y el trabajo. Firmeza y amabilidad.

Y la última cualidad la encuentro en sus escritos. Para mí Eduardo era un poco poeta. Cuando escribía discursos, cuando se dirigía a los becarios ingresantes, lo hacía con frases literarias, que revelaban un hombre soñador. Había un niño detrás del prócer. Siempre me encantó la frase final de su asunción en el Conicet, que decía “*El cargo que hoy asumo no es para decorar ni envilecer, trasunta la responsabilidad de servir con amor al progreso de la Institución..... y saber esperar la floración de rodillas ante el milagro de una nueva primavera*”.

O la frase que resumía un poco su vida cuando le otorgaron uno de los numerosos premios que recibió: *Un largo caminar que como todo camino tiene paisajes diferentes, valles fértiles pero también bosques cerrados, cumbres borrosas y precipicios profundos.*

El gran hombre que homenajeamos hoy tenía su fortaleza en el amor a su familia, a la gente, pasión por el trabajo, la conciencia tranquila, audacia, inteligencia, sentido del humor, dignidad, humildad y ... un alma de poeta. Conozco pocos líderes en ciencia que combinen estas cualidades.

Y muestra de su excepcionalidad fueron dos momentos claves que tuve el privilegio de ser testigo. Cuando terminaba su presidencia en CONICET, hubo una ceremonia de premiación a investigadores eméritos y superiores en el Aula Magna de la Facultad de Derecho a la que asistieron muchísimos investigadores, becarios y profesionales. Cuando Eduardo terminó su discurso, hubo una ovación de pie, que duró más de cinco minutos. Algo espontáneo que congelaba la sangre.

Y el segundo momento fue el día de la última despedida. Por pedido de Ana Rosa, mío y probablemente suyo, el cortejo fúnebre pasó por la puerta del IByME, Instituto que lo vio llegar durante cuarenta años. Toda la gente del

Edificio de Obligado 2490 bajó a la calle, todos! Los jóvenes, los viejos, los quejosos y los positivos, los de izquierda o de derecha. Y nuevamente durante más de cinco minutos lo despedimos en un aplauso cerrado y respetuoso, con muchas lágrimas.

Y termino con una reflexión. Eduardo Charreau pertenecía a la generación eslabón, aquella que conoció en primera persona a Houssay, y establecía la conexión con todos los que no lo conocimos, para que no se perdiera su carisma, sus obras, su modo de hacer ciencia. Hoy creo que nosotros somos la generación eslabón. La que conoció muy de cerca de Eduardo y tiene la grata responsabilidad de transmitir sus valores a los nuevos becarios e investigadores. Y de ese modo, eslabón tras eslabón, ayudamos a construir la historia de la ciencia argentina, aquella que no está escrita sino que trasmite el sentimiento y valores de nuestros científicos.

PROFESOR DR. EDUARDO CHARREAU: UN VIAJE DE TRES DÉCADAS DESAFIANDO LOS PARADIGMAS DE LAS CAUSAS Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Patricia V. Elizalde

IByME- Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET

Conocí al Dr. Charreau en el año 1980, cuando fui su alumna en la materia Química Biológica en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

El Dr. Charreau fue un profesor formidable. No tengo dudas de que como estudiantes influyó en muchos de nosotros para que luego nos dedicáramos a la investigación científica.

Realicé mi tesis doctoral bajo su dirección en su emblemático Laboratorio de Endocrinología Molecular en el Instituto de Biología y Medicina Experimental.

El Dr. Charreau fue un mentor excepcional. Un científico brillante en el diseño experimental, en la mesada y en el análisis de datos. Entusiasta, siempre estuvo abierto a nuevos desafíos y proyectos. Fue un hombre de gran temple, un estratega, un visionario y un hacedor, siempre sereno ante las dificultades. Fue para mí un privilegio y un honor ser su alumna y luego su colega y amiga. Estimuló lo mejor de nosotros, y nos impulsó a ser independientes.

El Dr. Charreau fue ante todo un hombre bueno, que nos apoyó a todos sus discípulos no sólo en nuestras carreras, sino que también fue un consejero sabio en situaciones de nuestra vida y nos acompañó en los buenos momentos y en las dificultades. Nos escuchó a todos siempre con sincero interés y enorme paciencia.

Su caballerosidad y su exquisito sentido del humor transformaron en un placer las larguísimas horas en el laboratorio.

La investigación que realizamos con mi grupo de trabajo junto con el Dr. Charreau ha contribuido a revelar el mecanismo de acción del receptor de la hormona esteroidea progesterona (receptor de progesterona, PR) en cáncer de mama (CM) y las interacciones bidireccionales entre el PR y ErbB-2, un miembro de la familia ErbBs de receptores de membrana con actividad de tirosina quinasas (RTKs) (Balana *et al.*, 2001; Balana *et al.*, 1999; Beguelin *et al.*, 2010; Carnevale *et al.*, 2007; Diaz Flaque *et al.*, 2013a; Diaz Flaque *et al.*, 2013b; Labriola *et al.*, 2003; Proietti *et al.*, 2007; Proietti *et al.*, 2005; Proietti *et al.*, 2011; Proietti *et al.*, 2015). PR y ErbB-2 tienen un protagonismo clave en el CM. En su mecanismo de acción canónico, ErbB-2 activa cascadas de señalización río abajo que transducen sus efectos biológicos. Nuestros trabajos han desafiado el dogma

de la función de ErbB-2 revelando que en el núcleo de células de CM, ErbB-2 actúa como un factor de transcripción o como un co-activador transcripcional, para promover crecimiento y resistencia a las terapias contra el CM (Beguelin *et al.*, 2010; Cordo Russo *et al.*, 2015). Nosotros también hemos hecho investigación clínica en cohortes de CM de Latinoamérica y hemos demostrado, por primera vez, que ErbB-2 nuclear es un biomarcador de mal pronóstico en CM. Nuestros estudios translacionales en dichas cohortes identificaron nuevos biomarcadores de evolución clínica en CM (Schillaci *et al.*, 2012). Nuestras investigaciones han sido pioneras también en el estudio de la regulación de microRNAs por el PR en CM. Usando una estrategia genómica, revelamos que PR reduce los niveles de miR-16, el cual funciona como un supresor tumoral (Rivas *et al.*, 2012). Encontramos que miR-16 también es mediador de la respuesta a terapia en el subtipo de cáncer de mama ErbB-2-positivo y en cáncer gástrico (Venturutti *et al.*, 2016). Hemos demostrado la capacidad de PR de actuar como represor transcripcional en CM, un campo de investigación muy poco explorado (Izzo *et al.*, 2014). Nuestros estudios genómicos han revelado recientemente el transcriptoma inducido por ErbB-2 nuclear en CM.

Ninguno de estos estudios hubiesen sido posibles sin el apoyo decidido y generoso del Dr. Charreau, sin dudas alguien irremplazable

Todo mi agradecimiento y mi afecto para mi mentor y amigo, querido Dr. Eduardo Charreau.

Referencias

Balana, M. E., Labriola, L., Salatino, M., Movsichoff, F., Peters, G., Charreau, E. H., and Elizalde, P. V. (2001). Activation of ErbB-2 via a hierarchical interaction between ErbB-2 and type I insulin-like growth factor receptor in mammary tumor cells. *Oncogene* 20, 34-47.

Balana, M. E., Lupu, R., Labriola, L., Charreau, E. H., and Elizalde, P. V. (1999). Interactions between progestins and heregulin (HRG) signaling pathways: HRG acts as mediator of progestins proliferative effects in mouse mammary adenocarcinomas. *Oncogene* 18, 6370-6379.

Beguelin, W., Diaz Flaque, M. C., Proietti, C. J., Cayrol, F., Rivas, M. A., Tkach, M., Rosemlit, C., Tocci, J. M., Charreau, E. H., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2010). Progesterone receptor induces ErbB-2 nuclear translocation to promote breast cancer growth via a novel transcriptional effect: ErbB-2 function as a coactivator of Stat3. *MolCell Biol* 30, 5456-5472.

Carnevale, R. P., Proietti, C. J., Salatino, M., Urtreger, A., Peluffo, G., Edwards, D. P., Boonyaratanakornkit, V., Charreau, E. H., Bal de Kier, J. E., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2007). Progestin effects on breast cancer cell proliferation, proteases activation, and in vivo development of metastatic phenotype all depend

on progesterone receptor capacity to activate cytoplasmic signaling pathways. *MolEndocrinol* 21, 1335-1358.

Cordo Russo, R. I., Beguelin, W., Diaz Flaque, M. C., Proietti, C., Venturutti, L., Galigniana, N. M., Tkach, M., Guzman, P., Roa, J. C., O'Brien, N., *et al.* (2015). Targeting ErbB-2 nuclear localization and function inhibits breast cancer growth and overcomes trastuzumab resistance. *Oncogene* 34, 3413-3428.

Diaz Flaque, M. C., Galigniana, N. M., Beguelin, W., Vicario, R., Proietti, C. J., Russo, R. C., Rivas, M. A., Tkach, M., Guzman, P., Roa, J. C., *et al.* (2013a). Progesterone receptor assembly of a transcriptional complex along with activator protein 1, signal transducer and activator of transcription 3 and ErbB-2 governs breast cancer growth and predicts response to endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 15, R118.

Diaz Flaque, M. C., Vicario, R., Proietti, C. J., Izzo, F., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2013b). Progestin drives breast cancer growth by inducing p21(CIP1) expression through the assembly of a transcriptional complex among Stat3, progesterone receptor and ErbB-2. *Steroids* 78, 559-567.

Izzo, F., Mercogliano, F., Venturutti, L., Tkach, M., Inurriagarro, G., Schillaci, R., Cerchietti, L., Elizalde, P. V., and Proietti, C. J. (2014). Progesterone receptor activation downregulates GATA3 by transcriptional repression and increased protein turnover promoting breast tumor growth. *Breast Cancer Res* 16, 491.

Labriola, L., Salatino, M., Proietti, C. J., Pecci, A., Coso, O. A., Kornblihtt, A. R., Charreau, E. H., and Elizalde, P. V. (2003). Heregulin induces transcriptional activation of the progesterone receptor by a mechanism that requires functional ErbB-2 and mitogen-activated protein kinase activation in breast cancer cells. *MolCell Biol* 23, 1095-1111.

Proietti, C., Beguelin, W., Rosembliht, C., Carnevale, R., Rivas, M. A., Charreau, E., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2007). Signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) enhances progesterone receptor (PR) activation of transcription in breast cancer cells. In *Proc.Am.Assoc.Cancer Res.*, p. 1029.

Proietti, C., Salatino, M., Rosembliht, C., Carnevale, R., Pecci, A., Kornblihtt, A. R., Molinolo, A. A., Frahm, I., Charreau, E. H., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2005). Progestins induce transcriptional activation of signal transducer and activator of transcription 3 (Stat3) via a Jak- and Src-dependent mechanism in breast cancer cells. *MolCell Biol* 25, 4826-4840.

Proietti, C. J., Beguelin, W., Flaque, M. C., Cayrol, F., Rivas, M. A., Tkach, M., Charreau, E. H., Schillaci, R., and Elizalde, P. V. (2011). Novel role of signal transducer and activator of transcription 3 as a progesterone receptor coactivator in breast cancer. *Steroids* 76, 381-392.

Proietti, C. J., Izzo, F., Diaz Flaque, M. C., Cordo, R. R., Venturutti, L., Mercogliano, M. F., De Martino, M., Pineda, V., Munoz, S., Guzman, P., *et al.* (2015). Heregulin Co-opts PR Transcriptional Action Via Stat3 Role As a Coregulator to Drive Cancer Growth. *MolEndocrinol* 29, 1468-1485.

Rivas, M. A., Venturutti, L., Huang, Y. W., Schillaci, R., Huang, T. H., and Elizalde, P. V. (2012). Downregulation of the tumor-suppressor miR-16 via progestin-mediated oncogenic signaling contributes to breast cancer development. *Breast Cancer Res* 14, R77.

Schillaci, R., Guzman, P., Cayrol, F., Beguelin, W., Diaz Flaque, M. C., Proietti, C. J., Pineda, V., Palazzi, J., Frahm, I., Charreau, E. H., *et al.* (2012). Clinical relevance of ErbB-2/HER2 nuclear expression in breast cancer. *BMCCancer* 12, 74.

Venturutti, L., Cordo Russo, R. I., Rivas, M. A., Mercogliano, M. F., Izzo, F., Oakley, R. H., Pereyra, M. G., De Martino, M., Proietti, C. J., Yankilevich, P., *et al.* (2016). MiR-16 mediates trastuzumab and lapatinib response in ErbB-2-positive breast and gastric cancer via its novel targets CCNJ and FUBP1. *Oncogene* 35, 6189-6202.

**DE LAS HORMONAS AL CÁNCER, UN PUENTE:
EDUARDO CHARREAU**

Juan Carlos Calvo

IByME- Instituto de Biología y Medicina Experimental – CONICET

Mi presentación se enfocará en el papel del Dr. Eduardo Charreau como pionero en el área de la investigación.

Al decir del poeta Antonio Machado, el Dr. Charreau hizo camino al andar y dejó una estela como para que muchos la siguieran.

En particular, ejemplificaré su calidad pionera en tres ámbitos de su investigación.

El primero tiene que ver con su trabajo de tesis doctoral. El Dr. Charreau presentó su tesis en el año 1975, cuando tenía 35 años. Con los parámetros actuales, tal vez no hubiese ingresado al sistema científico. Sin embargo, para ese entonces ya tenía 18 trabajos publicados.

Lo que tal vez pocos sepan, es que el Dr. Charreau hizo dos Tesis Doctorales, una con el Dr. Bernardo Houssay en relación con el metabolismo intermedio en tejido periodontal, la que nunca presentó y otra en la caracterización de la molécula receptora para la hormona luteinizante, con la Dra. María Dufau en los Institutos Nacionales de la Salud, en los Estados Unidos de Norteamérica, que fue la que finalmente presentó para recibir su título de Doctor en Ciencias Químicas, en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Para poner el tema en contexto, cuando una hormona proteica (que no puede atravesar la membrana celular) llega al tejido efector, debe ser reconocida por una proteína que la selecciona de entre todas las hormonas que llegan a ese lugar. La hormona seleccionada, se une a esta proteína que llamamos “receptor” y desencadena un cambio en la conformación espacial que, a su vez, es el comienzo de una cascada de señalización intracelular que llevará como resultado a la respuesta de ese tejido. Esta respuesta es muy variada y depende del tejido en cuestión, como también de la característica de esa interacción. Esto ya se pensaba desde fines del siglo XIX, cuando el fisiólogo y farmacólogo alemán Paul Ehrlich estableció el principio que “ningún cuerpo responde a menos que se lo toque”, es decir que para tener una respuesta primero debió existir una interacción.

El asunto es que, al momento en que el Dr. Charreau investigaba las características del receptor para la hormona proteica luteinizante (encargada de desencadenar el proceso de ovulación, como también de estimular la síntesis de testosterona por el testículo), poco se conocía de la cascada de señalización. En particular, lo que ocurría dentro del marco de la

membrana celular era una “caja negra” que tardaría varios años en desentrañarse.

Para estudiar las características del receptor, había que extraerlo de la membrana. Para esto, se utilizó un detergente que lo liberaba de la parte lipídica. Luego, se estudiaba su tamaño y forma. Al hacer esto, el Dr. Charreau encontró una diferencia cuando la extracción se realizaba primero y, luego, se agregaba la hormona marcada radiactivamente para poder seguirlo en los diferentes pasos de purificación que cuando primero se permitía la unión de la hormona y, luego, se extraía y purificaba a partir de la membrana. Al hacer esto último, el tamaño indicaba un peso molecular mayor, equivalente a 46.000, como si hubiese algo más pegado al receptor, además de la hormona.

Años más tarde, los Dres. Lefkowitz y Kobilka recibieron el Premio Nobel de Química (2012) por caracterizar los receptores para compuestos β -adrenérgicos y cómo estos interactuaban con una proteína de membrana (proteína G) y, de este modo, resolvían la “caja negra” de lo que ocurría dentro de la membrana celular. Cuando uno busca las características de esta proteína G (la subunidad α) que interactúa con el receptor, resulta que tiene un peso molecular de 45.660 lo que nos lleva a pensar que, de haber continuado con este tema, el Premio Nobel hubiese sido para el Dr. Charreau.

El segundo aspecto que quiero traer como ejemplo de pionero, es la determinación de receptores hormonales en cáncer mamario.

En los '60 se marcó por primera vez la molécula de estradiol con tritio (forma radiactiva de hidrógeno), posibilitando el estudio de los receptores para esta hormona (en este caso derivada del colesterol). Como esta molécula puede atravesar la membrana celular, el receptor para la misma se encuentra en el interior (citoplasma o núcleo) y, luego de esta interacción, altera la transcripción de genes, es decir actúa directamente sobre la molécula de ADN.

Resulta que, en el caso del cáncer mamario, la idea predominante era que, siendo la glándula mamaria un tejido que responde a hormonas tales como estradiol y progesterona, también lo haría el tumor mamario. Por lo tanto, cuando una mujer consultaba por cáncer mamario se le practicaba también la remoción de los ovarios, como fuente de estas hormonas y, de este modo, se trataba de ofrecer a la paciente una mejor chance de sobrevivida. Pero, lamentablemente, un 50% de estas pacientes volvía a tener un tumor mamario. Sorpresa para los médicos e indicativo de que había tumores que no respondían a una quita de estas hormonas.

A partir de la posibilidad de estudiar la presencia de receptores gracias a la marcación radiactiva de estradiol y progesterona, podría determinarse qué tumores responderían a una terapia hormonal: aquellos que presentaran estos receptores serían catalogados como dependientes de hormonas y las pacientes se beneficiarían con una terapia hormonal. Con el mejor conocimiento del funcionamiento de estas hormonas, ya no hacía falta la

cirugía ovárica sino, en su lugar, podrían utilizarse antihormonas, como la clásica tamoxifeno que es el tratamiento de elección en este tipo de situaciones.

El Dr. Charreau, siguiendo en su camino de estudio de receptores hormonales y la respuesta celular, inmediatamente se puso sobre los hombros la ardua tarea de convencer a los oncólogos de la importancia de evaluar la presencia de estos receptores, como indicativos de terapias a aplicar a las pacientes. Una vez más, fue pionero y le mereció que su actividad fuese catalogada como “un cambio radical en los tratamientos” por una revista médica.

El tercero de los ejemplos continúa en la línea de lo que hoy llamamos la “medicina translacional” es decir del laboratorio a la cama del paciente. Una de las preocupaciones del Dr. Charreau fue siempre tratar de trasladar lo aprendido en el laboratorio a la mejora de tratamientos o diagnósticos de enfermedades.

En este orden de cosas, fue el primero en impulsar el estudio de las causas moleculares subyacentes al llamado “síndrome de ovario resistente”. En esta afección, las pacientes presentan características de ovarios que nunca recibieron estímulo hormonal. Teniendo en mente las características de un camino de señalización hormonal, el problema podía estar en las hormonas, en el receptor o en la cascada de señales (“segundos mensajeros”). El estudio de cada una de estas etapas indicó que la causa residía en la existencia de anticuerpos circulantes dirigidos contra el receptor de la hormona folículo estimulante, encargada de contribuir a la maduración folicular en los ovarios y, eventualmente junto a la luteinizante, llevar a la ovulación. Pero esto no quedaría solamente en la mera descripción de la posible causa sino que el estudio se llevó un paso más hacia adelante.

En este punto, tengo que reconocer que me siento orgulloso de haber contribuido a demostrar la presencia de dos tipos de anticuerpos: unos que se unían al receptor para FSH con igual afinidad que la hormona y otros que presentaban una afinidad 100 a 1000 veces superior. Estos últimos se unían con tal fuerza que un simple aumento en la concentración hormonal no podría separarlos. Esta distinción llevó a pensar la terapia más adecuada: para los primeros bastaría administrar cantidades más grandes de FSH exógena, mientras que para los segundos esto no sería posible y debería recurrirse a otras formas de “limpiar” la sangre de las pacientes.

Estos tres ejemplos llevan a la misma dirección: hizo falta la visión de un pionero para cambiar radicalmente la manera en que ciertas enfermedades eran estudiadas y, eventualmente, tratadas. Este pionero fue el Dr. Eduardo Hernán Charreau y se entiende como, un químico, llegaría a ocupar un asiento en la Academia Nacional de Medicina y consagrarse como “Maestro de la Medicina”.

Vaya mi homenaje a este gigante de la investigación, la docencia y la vida.

PALABRAS DE CIERRE A CARGO DEL DR. LINO BARAÑAO

Lino Barañao

Secretario de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación y
discípulo destacado de Eduardo Charreau

El año pasado visitó Argentina “Venki” Ramakrishnan, Premio Nobel de Química y presidente de la Royal Society. Cada vez que viene un funcionario de alto rango yo le pregunto cómo hace para evaluar a los investigadores, que siempre es una asignatura pendiente. En esta oportunidad, Venki me dijo que “hay muchos métodos, el *índice-h*, por ejemplo, pero el que nosotros usamos es el de la abducción marciana. Nos imaginamos que 20 o 30 años atrás, vino una nave marciana y se lo llevó. Entonces vemos cómo cambia el ámbito del conocimiento, cómo cambia la realidad por la ausencia de ese investigador”. Es como un “*knock out* de genes” en biología molecular, sacarlo y ver qué pasa.

Y yo les puedo decir que en el caso de Eduardo, no solo todo lo que ustedes han oído no hubiera existido, sino que todo lo que yo he hecho no existiría. Porque creo que así como él era un visionario en cuanto a la ciencia, también decidió, cuando me conoció, que mi futuro estaba en la gestión y no en la ciencia. Y así desarrolló un plan oculto para introducirme en la tarea de gestión.

Yo entré a trabajar con él en su laboratorio en 1975. Había decidido ir ahí porque tenía un tío que trabajaba en hormonas y ese era el tema del laboratorio de Eduardo. Me acuerdo que estaba con Jorge Tezón y lo tuteábamos. En un momento le dije “me parece que somos los únicos que lo tuteamos”. Quisimos cambiarlo y tratarlo de usted pero ya era incómodo. Había un ambiente muy agradable en ese laboratorio. Había un escritorio central donde estaba Eduardo, Ana Rosa. Trabajábamos de manera circular porque no había lugar y Eduardo había desarrollado una capacidad que ahora es propia de los *millennials* que es el *multi tasking*; estaba al tanto de lo que hacía todo el mundo e intervenía en todas las conversaciones. Era increíble.

Mi primera tarea, no tan glamorosa como las que contaron los demás, fue estudiar el efecto de una proteína sobre una enzima, una proteína muy común, muy barata hoy en día, pero en ese momento no tanto: albúmina de suero de vaca. “No tenemos albúmina así que tenés que purificarla”, me dijo. Entonces mi tarea era traer tachos de 50 litros de sangre de vaca, llevarlos al cuarto frío y purificar esa proteína. Una vez tuve un pequeño accidente con un charco de sangre en la puerta del laboratorio. Eduardo me llama y me dice “vos vení, pero con un brazo atrás”. Por ahí estaba otra investigadora y cuando me voy acercando le dice “¡No sabés lo que pasó! ¡Lino tuvo un tremendo accidente y perdió un brazo!”. Por poco se desmaya. Eso muestra que a pesar de su compostura y sus dotes de investigación, tenía un notable sentido del humor.

Cuando terminamos la materia me dice “tengo una buena noticia, te puedo conseguir una beca de CONICET”. Me manda a hablar con un distinguido investigador en virología. Voy a hablar con él, me muestra todas las instalaciones y era realmente atractivo el proyecto. “Bueno acá los pasillos son chicos porque acá se viene a trabajar y no a hablar”. Ahí decidí volverme al IBYME, aunque sea gratis.

Años más tarde empecé con la tarea de docente, como jefe de trabajos prácticos y luego como profesor. Recuerdo que Eduardo estuvo en mi primera teórica y fue la clase en la que más nervioso estuve.

Pero como dije antes, se ve que Eduardo tenía otro plan oculto para mí porque imperceptiblemente él me asignaba todas tareas de gestión. Una de ellas fue hacerme cargo de unos seminarios que se llamaban el Club de Esteroides. Cada vez que digo que fui presidente del Club de Esteroides la gente piensa que presidí un club de fisicoculturistas; claramente no coincide el estereotipo, pero se llamaba así. Con 22 años me tocó invitar a De Robertis, a Lanari, había que conseguir el salón, organizar la colecta, tener todo dispuesto para los paneles. Era una tarea importante para la edad que tenía.

Después empezó con la Sociedad Argentina de Biología y más tarde con el Centro Argentino Brasileiro de Biotecnología (CABBIO). Bernardo Houssay, que era su maestro, le había transmitido no solo la importancia de la ciencia sino de las instituciones. Houssay ya había creado el CONICET y la Asociación para el Progreso de las Ciencias. Entonces Eduardo iba ocupando cargos y cuando se iba me los dejaba a mí.

Dicen que para hacer algo bien uno necesita 10 mil horas. Todos los que se han destacado en algo han incurrido en 10 mil horas de práctica. Eso fue parte de mi entrenamiento. Así que cuando surgió la oportunidad de ser presidente de la Agencia¹, yo tenía cierto *background*. Luego pasé a ser Ministro² y cada vez que había una decisión difícil yo lo llamaba a Eduardo. Yo sabía que él me daría la orientación adecuada para resolver cualquier situación. Y realmente fueron años, algunos más felices y otros menos, en los que sabía que siempre contaba con ese respaldo.

Y por eso digo que todo lo que ocurrió, lo que pude hacer desde 2003 a la fecha, fue por ese impulso, ese apoyo que me entregó Eduardo. Incluso el tema de la vaca transgénica. Yo estaba en el laboratorio y me dijo “acá hay un proyecto del CABBIO que quedó acéfalo, de hacer transmisión *in vitro* de bovinos ¿te animás a agarrarlo?” Me animé y salió, y eso fue parte de lo que me catapultó finalmente a este proceso que culminó años más tarde con la obtención de la primera vaca clonada transgénica.

Para finalizar, hay un hecho que yo recuerdo porque marca un poco la calidad de la persona. En la última gestión, llamé a Eduardo porque tenía

¹ Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica

² Ministro de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación

que cubrir dos cargos. No era fácil, en 2016, y bueno, barajamos nombres y demás. “¿Y quién puede ir al CONICET?”, le pregunto. Y él me dice “a mí me gustaría volver al CONICET”. Es un gesto muy peculiar porque de alguna forma yo iba a pasar a ser el jefe. Fui yo quien no pudo aceptar esa situación, me iba a ser imposible, pero muestra la humildad y el amor que tenía Eduardo por la institución. Así que, como decía un viejo proverbio, “Vivir se debe la vida de tal suerte, que viva quede en la muerte” y creo que Eduardo satisfizo plenamente esta condición.



Los Dres. Eduardo Charreau y Lino Barañao, en el aniversario 55 del CONICET.
Septiembre de 2013

APÉNDICE I

Buenos Aires 30 de agosto de 2019.

Señor

Presidente de la ANCEFEN

Prof. Dr. Roberto Williams

Por la presente, en mi nombre y en el de mis hijos Hernán, Annette, Roberto, Chantal y Luis, quiero agradecerle el sentido homenaje que Ud. y su cuerpo directivo, Dres. Parodi, Rapella y Baran organizaron en memoria de mi marido Eduardo Charreau. Dicho homenaje fue para nosotros imborrable por la calidez de los disertantes para recordar a mi marido, y fue al decir de todos lo que a él le hubiese gustado por el estilo sincero y de gran aprecio a su persona. Algunos de los asistentes me comentaron que suerte la de poder asistir a un acto así, y es raro que todos coincidan en elogiar a alguien en forma tan sincera por su lucha por la Ciencia en nuestro país. Hoy más que nunca, en que estamos pasando momentos muy críticos para todos, en todos los ámbitos, estos valores deben ser resaltados por aquellos que como los Académicos, tienen una voz autorizada.

Nuevamente agradezco a todos Uds. Por habernos brindado la oportunidad de repasar la vida de un científico que quiso mucho a la Ciencia y a su país y trató de servirlo desde cada Institución donde estuvo, llámese Universidad, IByME, CONICET; Academia Nacional de Ciencias Exactas Físicas y Naturales, Academia Nacional de Medicina y Asociación para el Progreso de las Ciencias.

Saluda a Ud. y demás integrantes de ese cuerpo Académico,

Ana Rosa de la Cámara de Charreau

Apéndice II

Fotos de la Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo Charreau



Palabras de apertura a cargo del presidente de la ANCFN,
Dr. Roberto Williams



Eduardo Charreau en el CONICET, por Carlos W. Rapela



La firmeza de un caballero amable, por Damasia Becú Villalobos



Profesor Eduardo Charreau: Un viaje de tres décadas desafiando los paradigmas de las causas y el tratamiento del cáncer de mama, por Patricia Elizalde



De las hormonas al cáncer, un puente: Eduardo Charreau, por Juan. C. Calvo



Palabras de cierre a cargo del Sr. Secretario de Gobierno de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación, y discípulo destacado de Eduardo Charreau, Lino Barañao



A la derecha de la foto las Sras. Ana Rosa de la Cámara de Charreau y Chantal Charreau (su esposa e hija)



Asistentes al homenaje

Agradecemos las fotos a la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación



Jornada de Homenaje al Dr. Eduardo H. Charreau



ANCEFN

Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales

ISBN 978-987-4111-14-2



9 789874 111142