

## Acta Reunión del Jurado de Notables

### Premio Bernardo Houssay Sociedad Argentina de Biología, 2016.

El día 22 de Noviembre de 2016 a las 10 h se reúne en el despacho del Dr. Charreau del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) (sito en la calle Vuelta de Obligado 2490, CABA) el Jurado de Notables del Premio Bernardo Houssay de la Sociedad Argentina de Biología, año 2016. El mismo se encuentra conformado por la Dra. Ana M. Franchi (CEFYBO), el Dr. Jorge Geffner (Academia Nacional de Medicina), el Dr. Daniel Gómez (Universidad de Quilmes), el Dr. Guillermo Juvenal (Comisión Nacional de Energía Atómica) y la Dra. Mónica Vazquez-Levin (IBYME; Presidente SAB). Participa también de esta reunión la Dra. Silvana Perez Martinez, Secretaria de la SAB.

Dando inicio a la reunión, la Dra. Vazquez-Levin agradece a los miembros del Jurado de Notables por haber aceptado formar parte de mismo. Posteriormente, la Dra. Vazquez-Levin da una breve introducción sobre las etapas previas de este concurso, haciendo mención a la presentación de un total de 14 trabajos, provenientes de diversas instituciones del sistema científico tecnológico, los que tuvieron una primera instancia de evaluación por parte de dos pares temáticos en cada caso, los que evaluaron siguiendo criterios establecidos en una planilla que detalló por categorías, la fundamentación de cada criterio. En todos los casos, los evaluadores pares enviaron por escrito el resultado de sus evaluaciones, las que se promediaron en cada caso, pudiéndose establecer de esta manera un orden de mérito y la elección de los cinco trabajos que recibieron los puntajes más altos, los que fueron remitidos a los miembros del Jurado de Notables con antelación a esta reunión presencial. Al final de este dictamen se presenta la lista de los 5 trabajos preseleccionados.

Posteriormente, se reflexionó sobre la fundamentación del premio a otorgar en cuanto al enfoque de lo que se premiaría, aclarándose que, según lo establecido en las bases, implica la presentación de un investigador joven, y aclarando que se premia al trabajo y todo su equipo, y no a la trayectoria del último autor. Dado que no se contaba con un criterio preestablecido de los criterios de evaluación, se conversó y se acordó sin cuestionamiento, los siguientes criterios de evaluación: el rol protagónico del primer autor del proyecto a través de la publicación, el avance en el conocimiento del estado del arte, y el impacto de las publicaciones de las primeras autorías.

Luego de presentar las opiniones sobre los trabajos evaluados en función de los criterios de evaluación establecidos, se acordó por unanimidad otorgar el Premio Bernardo Houssay al trabajo:

***-Las funciones antioncogénicas de p21 exceden y preceden a la inhibición de quinasas dependientes de ciclinas.*** Mansilla SF1 , Bertolin AP1 , González Besteiro M1 , Soria G2 , Gottifredi V1 . 1 Fundación Instituto Leloir. Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires. CONICET. 2 Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología/CONICET. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

## Dictamen

El trabajo presentado por Mansilla et al aborda el estudio de la proteína p21, un inhibidor no enzimático de quinasas dependientes de ciclinas o CDKs. La totalidad de los estudios hasta ahora realizados indican que la relevancia biológica de la función de p21 en células está exclusivamente relacionada con la inhibición de CDKs y estrictamente asociada a situaciones de daño al ADN. Sin embargo, los resultados aquí presentados demuestran que algunos compuestos genotóxicos causan la eliminación de p21 en vez de su acumulación. En dichos escenarios, la reducción en p21 promueve la correcta activación de la respuesta a estrés. Por lo tanto, la acumulación de p21 y la consecuente inactivación de CDKs no representan una respuesta universal al estrés genotóxico. Se buscó explorar procesos regulados por el segundo dominio de p21, el de interacción con PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Los autores encontraron una función antioncogénica de p21 que facilita (en vez de inhibir) el proceso de síntesis de ADN. Dicha función antioncogénica requiere niveles de p21 marcadamente reducidos si se los compara con los necesarios para inhibir CDKs, esta función antioncogénica de p21 se evidencia en ausencia de estrés genotóxico. Estos estudios posicionan a p21 en la categoría de supresores de tumores que actúan directamente sobre la replicación del ADN en manera independiente a la acumulación de ADN dañado.

Es de destacar la cantidad y calidad de trabajo experimental realizado, el cual guarda una perfecta coherencia interna con el objeto de estudio. La introducción es muy informativa y la discusión pertinente, agregando avances en el conocimiento del estado del arte. Parte de los avances de los estudios presentados han sido publicados con la primera autora de este premio en primer lugar en dos publicaciones en revistas de alto impacto en los años 2013 y 2016.

Es interesante además resaltar que según los trabajos de Klopffleisch et al, los tumores metastásicos caninos muestran niveles aumentados de p21 tanto en tumores primarios como en metástasis, a pesar del aumento de proliferación celular. Como mencionan los autores, p21 puede interactuar con el “proliferating cell nuclear antigen” (PCNA), un factor accesorio de DNA polymerase que juega un rol en la fase S de la replicación de ADN y en el sistema de “DNA damage repair”. Esta proteína es clivada específicamente por caspasa 3, lo que lleva a una activación de CDK2 y puede ser instrumental en la ejecución de apoptosis. Sin embargo, según Aldmond et al, p21 puede inhibir apoptosis sin inducir muerte celular por sí misma. El hecho que existan dos variantes de p21 generadas por splicing alternativo, codificando una misma proteína, podría explicar estas aparentes diferencias explicadas en la literatura. Un trabajo reciente (julio 2016), de Evangelou K et al., propone una acción bimodal para p21, actuando tanto como supresor tumoral y promotor tumoral dependiendo del microambiente tumoral. Sin embargo este trabajo no resta merito al presentado para este premio, sino que refuerza la hipótesis de los autores, toda vez que los autores han publicado sus resultados en 2013 y 2015. No menos importante y original es la inferencia que los autores presentan: que la clasificación de p21 como inhibidor de CDKs puede ser engañosa ya que está limitada a ciertos escenarios de daño al ADN.

Una vez finalizada esta evaluación, se procedió a evaluar el resto de los trabajos presentados a fin de elegir el trabajo Premio *Accesit*. Luego de conversar sobre los trabajos en función de los

criterios mencionados arriba, el Jurado de Notables acordó por unanimidad otorgar el Premio Accésit 2016 al proyecto titulado: ***“Mecanismos moleculares del proceso de fertilización: estudio a través del modelo de animales knockout para proteínas CRISP”*** de los autores Weigel-Muñoz M., Brukman N.G., Carvajal G., Da Ros V.G., Cuasnicú P.S.

#### Dictamen

El trabajo de Weigel Muñoz y colaboradores se ha destacado por la exhaustividad del estudio de la participación de la familia de proteínas (CRISP) a través del abordaje metodológico mediante el uso de diferentes de modelos de KO para las distintas variantes de dicha familia. El primer autor del premio, junto con otros miembros del equipo, ha publicado recientemente, compartiendo la primera autoría, parte de los estudios presentados en una revista de alto impacto en el área de la Biología Celular (Journal of Cell Biology). El jurado ha resaltado además que se trata del primer modelo KO desarrollado en la Argentina para evaluar la participación de proteínas en la fertilidad, así como también ha destacado al trabajo por el novedoso rol de CRISP en la fisiología reproductiva de la hembra. Un dato ha sobresaltar es el cuidado en la elaboración del escrito, con detalles metodológicos, abordajes experimentales adecuados, y presentación y discusión de los resultados de forma sólida.

Una vez finalizadas las evaluaciones, el Jurado de Notables acuerda los contenidos del acta. De esta manera, se da por concluida la presente reunión.



(De izquierda a derecha) Dr. Guillermo Juvenal, Dr. Daniel Gomez, Dra. Mónica Vazquez-Levin, Dr. Jorge Geffner, Dra. Silvina Perez Martinez.