

**Entrevista****Dra. Vanesa Rawe**

Directora del "Laboratorio de Biología, Investigación y Estudios Especiales" (LABINEE) del "Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción" (CEGyR). Viamonte 1438, Ciudad Autónoma de Buenos Aires (C1055ABB), Argentina.

**¿Cuándo se fundó el Laboratorio de Biología, Investigación y Estudios Especiales (LABINEE)?**

El Laboratorio de Biología, Investigación y Estudios Especiales (LABINEE) fue fundado en 1996 y desde entonces se encarga de los estudios de investigación Básica del Centro de Estudios en Ginecología y Reproducción (CEGyR).

Luego de su creación por el Dr. Aníbal Acosta y el Dr. Gustavo Doncel, el laboratorio ha estudiado diferentes aspectos de la interacción entre gametas, eventos celulares durante la fertilización in vitro (FIV) en bovinos y humanos y la patología espermática asociada a los casos más severos de infertilidad masculina.

**¿En qué temas se basan las líneas de investigación de LABINEE?**

Uno de los principales objetivos de las líneas de investigación del LABINEE es analizar los eventos celulares involucrados en la aparición de los fenómenos frecuentes de falla de fertilización que caracterizan la detención precoz del desarrollo embrionario en humanos. Para cumplir con este objetivo, el uso de técnicas como la inmunofluorescencia y la microscopía electrónica son una excelente herramienta ya que con ellas podemos obtener una aproximación a los eventos intracelulares para un mejor entendimiento de los problemas reproductivos. Es importante mencionar aquí, que los más recientes desarrollos en reproducción asistida, ampliamente usados hoy en el mundo, son el resultado de investigaciones básicas en modelos animales llevadas a cabo en laboratorios de investigación de instituciones académicas.

**Las investigaciones realizadas en esta Institución ¿han tenido aplicación en la práctica médico-asistencial? ¿Cuáles?**

Las investigaciones realizadas en el LABINEE tienen un impacto directo en la práctica médico-asistencial en nuestro Centro y son ofrecidas como parte de nuestro programa de reproducción asistida. La generación de conocimientos en áreas de la reproducción normal y patológica tiene una aplicación considerable si tenemos en cuenta que las conclusiones derivadas de estos estudios se pueden volcar de manera directa a las conductas a tomar en ciclos subsecuentes para los mismos pacientes.

En este momento el LABINEE ofrece dos tipos de estudios relacionados con la patología de la infertilidad que lo ubican en un lugar especial, ya que no se ofrecen de manera rutinaria en ningún otro Centro:

1) El primero se relaciona con la parte **diagnóstica** anterior al procedimiento de reproducción asistida y para definir conductas a tomar. Se estudian muestras con patología espermática (en general, casos severos) con un aumento a 400x para el estudio de anomalías estructurales. Se buscan anomalías flagelares, cefálicas y de pieza conectora sistemáticas y se informa al paciente y médico sobre el pronóstico del uso de esa muestra durante el procedimiento. De encontrar alguna anomalía importante, y dependiendo del caso en cuestión, se adiciona el uso de anticuerpos mono y policlonales para estudiar la estructura específica afectada. Al mismo tiempo y con toda esa información, se da aviso al laboratorio de embriología para el día de la realización del procedimiento.

2) Luego del procedimiento de reproducción asistida (FIV) o inyección intracitoplásmica de un espermatozoide (ICSI) se realizan estudios de **falla de fertilización**. Los mismos involucran el estudio de los oocitos no fertilizados de cada caso con anticuerpos poli y monoclonales para

explorar causas y futuras conductas para ciclos subsecuentes. Con este análisis (que lleva informe cuando es requerido), tenemos una idea cabal de lo que pasó y cómo actuar luego. Ante ciertas patologías de la fertilización, usamos anticuerpos específicos de interés.

### **¿Mantiene el LABINEE relaciones con entidades nacionales e internacionales?**

Con la ayuda de la Asociación CEGyR, entidad sin fines de lucro que patrocina la docencia y la investigación, el laboratorio subsidia los proyectos de investigaciones nacionales e internacionales de alta calidad que se realizan.

Entre los colaboradores a nivel nacional se encuentran el Dr. Héctor Chemes (Investigador CONICET, CEDIE, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez), Dra. Marta Tesone (Investigadora CONICET, IByME), Dr. Alfredo Vitullo (Investigador CONICET, Universidad Maimónides) entre otros.

A nivel internacional contamos con la colaboración de renombrados investigadores como Peter Sutovsky (Universidad de Missouri, USA), Richard Oko (Universidad de Queen, Canadá), Abraham Kierszenbaum (CUNY MEDICAL SCHOOL, USA), Césary Wójcik (Universidad de Indiana, USA).

### **¿En qué ha destacado su labor el LABINEE?**

Como consecuencia de la continua labor en temas relacionados con la reproducción humana, se han publicado más de 20 trabajos en revistas nacionales no indexadas. Entre los trabajos publicados en revistas internacionales se pueden mencionar:

- Failed fertilization after IVF and ICSI. *Alpha*, 5, 1999.
- Cytoskeletal organisation defects and abortive activation in human oocytes after IVF and ICSI failure. *Mol. Hum. Reprod.* 6: 510-516, 2000.
- Incidence of tail structure distortions associated with Dysplasia of the Fibrous Sheath in human spermatozoa. *Hum. Reprod.*, 5:879-886, 2001.
- A pathology of the sperm centriole responsible for defective sperm aster formation, syngamy and cleavage. *Hum. Reprod.*, 17, 2344-2349, 2002.
- Microtubules and parental genome organisation during abnormal fertilisation in humans. *Zygote*, 3, 223-228, 2002.
- Abnormal assembly of annulate lamellae: a possible explanation of fertilisation arrest at two pronuclei stage. *Hum. Reprod.* (trabajo de tapa), 3, 576-582, 2003.
- Should abnormal spermatozoa be used in assisted reproduction? Origin, characterization and fertility potential of abnormal sperm phenotypes in infertile men. (Review). *Hum. Reprod. Update.* (trabajo de tapa), Volume 9, Issue 5, September, 405-428, 2003.
- A trial to restore defective human sperm centrosomal function. *Hum Reprod.* 2005 Jul; 20(7):1933-7. Epub 2005 Apr 14.
- Proteasome function in mammalian fertilization: implications for fertilization failure in humans. *Int. J. Androl.*, 28, Suppl 1, 13, 2005.
- Profilin and actin-related proteins regulate microfilament dynamics during early mammalian embryogenesis. *Hum Reprod Vol.21, No.5 pp. 1143-1153, 2006.*

A partir de estos estudios, se llevaron a cabo disertaciones a nivel Nacional e Internacional. Entre las más destacadas de los últimos años se encuentran diversas presentaciones orales en los encuentros de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y el Congreso Internacional de Andrología, en junio de 2005 en Corea del Sur.

Los resultados obtenidos en nuestro laboratorio se expondrán durante el mes de noviembre del corriente año, en la "VI Tribuna Magistral de Reproducción Humana: Nuevos Avances en Reproducción Asistida" que tendrá lugar en el Hotel Emperador de Buenos Aires, y en el

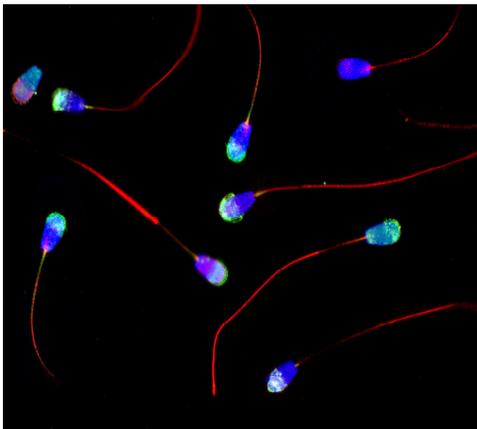
“Congreso de la Sociedad Internacional de Sociedades de Fertilidad” (IFFS) que tendrá lugar en abril de 2007 en Dubai, Sudáfrica.

### ¿Ha sido reconocido por ello?

El LABINEE ha sido merecedor de algunos honores entre los cuales se encuentran el Premio SERONO, 50<sup>th</sup> Aniversario de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva, SAMER en abril, 1999 y mejor trabajo científico en abril de 2003.

Otro de los premios a destacar consiste en aquel otorgado en mayo de 2006 por la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva (SAEGRE) en el marco del II Encuentro Latinoamericano de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva “Cronobiología de la mujer del siglo XXI” y V Congreso Argentino de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. El trabajo premiado tiene como título "Distribución normal y patológica de la teca perinuclear durante la espermatogénesis humana" y ha sido realizado en colaboración con el Dr. Héctor Chemes (CEDIE, Hospital de Niños R. Gutiérrez, CONICET), entre otros.

Dentro de los logros alcanzados durante el 2006, el LABINEE ganó el tercer puesto en un Concurso Nacional de Fotografía Científica patrocinado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (<http://www.concursofotociencia.gov.ar>) sobre un total de 309 fotografías que se presentaron desde todo el país. Se enviaron 3 fotografías; una salió premiada y las otras dos fueron seleccionadas y serán expuestas en el Centro Cultural Recoleta de Buenos Aires (fecha a confirmar). La figura ganadora tiene como título "Serenio Danzar" y fue tomada con un microscopio Olympus BX40 acoplado a una fuente de epifluorescencia.



*La figura representa espermatozoides de toro. Los mismos se pueden visualizar luego del uso de la técnica de inmunofluorescencia. El ADN se visualiza en la porción de la cabeza en azul, por su parte, el acrosoma (estructura necesaria para la penetración del óvulo de vaca) se observa en verde. En color rojo se inmunomarcó al flagelo, estructura comúnmente llamada 'cola' que le sirve a los espermatozoides para nadar por el tracto genital masculino y luego femenino hasta llegar a las proximidades del óvulo.*

*El estudio se realizó en el contexto de un proyecto científico llevado a cabo para dilucidar algunos mecanismos celulares espermáticos necesarios durante la fertilización en bovinos. Los resultados se visualizaron por microscopía de epifluorescencia con los filtros adecuados para la observación de los distintos fluorocromos (ROJO: microtúbulos, AZUL: ADN, VERDE: acrosoma).*

### ¿Realiza el LABINEE actividades académicas?

Dentro de las actividades docentes del LABINEE, este año tendrá lugar el "Primer Curso Internacional de Biología de la Reproducción", que consiste en seis semanas de intensos seminarios y prácticas de laboratorio organizadas para biólogos, bioquímicos, biotecnólogos y veterinarios que estén buscando entrenamiento en estrategias de investigación sobre gametas y embriones de mamíferos, así como también conocimientos de métodos para conducir estudios originales sobre reproducción en general. Se dictarán seminarios y talleres a cargo de médicos, biólogos y diferentes especialistas de la Biología y Medicina de la reproducción. Se intenta que el alumno entienda el funcionamiento integral de un Centro dedicado a la reproducción asistida participando en presentaciones de disertantes locales e invitados, ejercicios y demostraciones de laboratorio. El foco se centrará en la gamatogénesis femenina y masculina, eventos durante la fertilización, la patología espermática y el desarrollo embrionario temprano en bovinos y humanos. Al mismo tiempo, y en colaboración con la Universidad Maimónides y la Facultad de Agronomía de Buenos Aires, se tocarán temas relacionados con la implantación y clonación en mamíferos.

### **¿Cuál es el avance científico más destacado de este Laboratorio?**

Nuestro actual interés es patrocinar estudios básicos que se focalicen en la patología celular espermática y oocitaria y en las consecuencias que estas anormalidades ocasionan en la fertilización. Creemos que este aporte redundará en una creciente mejora de los recursos institucionales y su oferta a la comunidad.

Este año hemos publicado un importante reporte con el grupo del Dr. Schatten (Pittsburgh, USA):

#### ***‘Descubren una nueva proteína de importancia para el desarrollo embrionario’***

En la actualidad, las modernas técnicas de Biología Molecular y Celular han permitido estudiar la complejidad del funcionamiento de la célula. En los últimos años, especial interés ha tenido el estudio de proteínas relacionadas con el desarrollo embrionario, para así entender cómo funcionan los primeros eventos durante el comienzo de la vida. La forma de los embriones (y de la mayoría de las células) es mantenida por proteínas fibrosas que se encuentran en el citoplasma y que en conjunto conforman su "esqueleto". Éste está involucrado en la orientación espacial y coordinación de la mayoría de los procesos celulares y está formado por una compleja red de filamentos de actina y microtúbulos. Una correcta regulación de este esqueleto es lo que permite que las células se desplacen, crezcan y se dividan, por ejemplo.

En nuestro laboratorio pudimos determinar que una proteína llamada profilina (profilin en inglés) regula la dinámica y compleja biología de los embriones de mamíferos en división. La falla de división embrionaria resultante de la inhibición de profilina durante la fertilización in vitro en bovinos (vacas y toros), demuestra la importancia de esta proteína durante el desarrollo embrionario, proceso denominado embriogénesis. La Dra. Vanesa Rawe afirma que si bien los experimentos han sido realizados en bovinos, la dinámica de esta proteína es esencial durante el desarrollo embrionario temprano en humanos (debido a la similitud entre especies en este sentido). Lo importante de esta investigación es que ciertas fallas que ocurren durante el desarrollo embrionario en humanos, especialmente en pacientes con dificultades para tener hijos, pueden tener su explicación en ésta y otras proteínas que regulan el esqueleto del embrión.

### **¿Cómo ves al investigador Argentino aquí y en el mundo? ¿Cómo observas el futuro de la investigación en nuestro país?**

Este país fue tradicionalmente una gran fuente proveedora de recursos científicos altamente calificados al resto del mundo, pero desde hace más de 20 años los investigadores jóvenes recién formados migran hacia países extranjeros en busca de posibilidades de desarrollo profesional no necesariamente por un mejor salario, sino para desarrollar su creatividad y para lograr un rico intercambio científico con colegas profesionales. Una de las más importantes diferencias con países de vanguardia es que aquí no existe una decisión de conciencia enmarcada en un Estado que vele por su sociedad en los distintos ámbitos, y la ciencia y la técnica es uno de ellos.

En nuestro Instituto, estamos convencidos que el apoyo económico a la investigación y la implementación de políticas adecuadas, repercute en la formación de recursos humanos, especialización creciente de los profesionales involucrados y del personal técnico de apoyo. Sin duda, esto determina un impacto considerable sobre las capacidades científicas institucionales en particular y su habilidad para proveer a la población que concurre a estos centros con soluciones cada vez más adecuadas a sus problemas concretos.

### **¿Quién es Vanesa Rawe?**

Soy Bióloga egresada de la facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires, en 1994. Años más tarde me doctoré en Biología Celular de la Reproducción en la misma facultad. He publicado más de 40 trabajos científicos en revistas de la especialidad (nacionales e internacionales, 1997-2006). Luego de la realización de diversos cursos en

infertilidad y problemas reproductivos, recibí en 1999 la distinción de la Sociedad Argentina de Esterilidad y Fertilidad (premio Serono) y en el 2001 una beca para la realización de un prestigioso entrenamiento en reproducción en el Laboratorio de Biología Marina de Wood Holes, USA, donde posteriormente me desarrollé como instructora (Pittsburgh, USA). Desde el 2002 y hasta el 2005, realicé un entrenamiento postdoctoral en la Universidad de Pittsburgh, USA, dirigido por el Dr. Gerald Schatten. Allí obtuve una beca del programa RSANET para doctores latinoamericanos auspiciado por el National Institute of Health (NIH). En el 2003 y 2004 participé del curso internacional en FRONTIERS IN HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS (Pittsburgh, USA).

### **¿Cuándo regresaste a Argentina?**

De vuelta en Argentina, desde fines del año 2004 me encargué de la dirección del Laboratorio de Investigación, Biología y Estudios Especiales del CEGyR y soy la co-directora del Curso de Biología de la Reproducción de la Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMER) .

### **¿En qué área de la investigación te desempeñas actualmente?**

Mis proyectos de investigación examinan diferentes aspectos de la Biología de la fertilización en mamíferos. Nuestro actual interés se focaliza en la patología celular espermática y oocitaria y en las consecuencias que estas anomalías ocasionan en la fertilización con particular énfasis en humanos.

### **¿Cómo te ves en unos años, qué esperás?**

En el transcurso de unos años seguiré desarrollando líneas de investigación sobre los temas antes mencionados, que den lugar a descubrimientos que espero sean de relevancia en el campo de la biología de la reproducción. Concomitante con ello, seguiré con la formación continua de recursos humanos (de grado y de postgrado) en Biología y con participación en la formación de becarios médicos nacionales e internacionales en Reproducción Humana.

Espero desarrollar mis actividades en un marco de cooperación con colegas y amigos que entiendan, como yo lo hago, que el estudio del origen de la vida es una tarea fascinante que atañe a la propia naturaleza del hombre y que los descubrimientos al respecto nos conectan con nuestros orígenes más primitivos.

Dra. Griselda Basile