

ENTREVISTA

El **Dr Martín Isturiz** es Investigador Principal del CONICET, Presidente actual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC), trabaja en la Academia Nacional de Medicina y su especialidad es la **inmunidad celular**. En una amena entrevista realizada el 8 de octubre, QV conversó con el Dr Isturiz sobre política científica, sus propuestas para articular políticas de Estado en Ciencia y Técnica (CyT), el CONICET y la reglamentación de la ley de importación de insumos para el sector.



Proyecto de Políticas de Estado en Ciencia y Técnica

QV: ¿Cuáles son los lineamientos básicos y en qué estado se encuentra el proyecto que se está impulsando desde la SAIC?

MI: Las políticas de Estado en CyT son fundamentales ya que implican una planificación con continuidad en áreas clave para el desarrollo. Además, tienen que ser independientes de liderazgos partidarios o de los cambios de gobierno. Creo que una de las mayores debilidades de nuestro sistema científico reside en la falta de continuidad de los planes, pues las sucesivas administraciones van variando los objetivos y no se plantean políticas a largo plazo para un desarrollo independiente.

QV: ¿Cómo se articulan esas políticas?

MI: Sobre la base de un amplio acuerdo multisectorial, es decir, se debe involucrar además de los sectores específicos como los organismos de CyT y Universidades, a todos los sectores sociales que se sientan involucrados. Por ejemplo, partidos políticos, gremios, ONGs, PyMEs, etc. Sobre esas bases, la convocatoria que iniciamos desde la SAIC reunió hasta ahora unas 700 firmas individuales y 31 institucionales.

QV: ¿Las institucionales corresponden a sociedades científicas?

MI: No exclusivamente, también han adherido Instituciones con marcado perfil social, pero en general son sociedades científicas porque, si bien la convocatoria fue amplia, aún no tenemos formas de llegar a sectores que creemos que deben participar.

QV: ¿Cuáles son los pasos previstos para este proyecto?

MI: A partir de una convocatoria amplia, luego la idea es incorporar a representantes de departamentos, cátedras, institutos, de sociedades y de otros grupos para discutir los objetivos y actuar como grupo colectivo de gestión. Si bien la SAIC impulsó el proyecto, éste excede el marco de una sociedad científica. Cuando se logren las adhesiones y se conformen los grupos, ya deja de tener "pertenecer" a la SAIC. La conformación de un grupo de representantes activo es clave para la continuidad y un resguardo para evitar eventuales distorsiones en el futuro. Este grupo debe estar formado por los referentes que se incorporen y se debe trabajar sobre la base de un consenso previo, donde los objetivos sociales se

antepongan a los individuales. Mi opinión es, al principio, no plantear un megaproyecto que necesitaría de un Estado fuerte que lo apoye y lo implemente en varias áreas a la vez. En las circunstancias actuales creo que esto es imposible. Por eso pienso que hay que restringirlo y proponer una política de Estado en un tema de base que tiene que tener ciertas características, como por ejemplo, ser un tema líder, con clara llegada social para que se comprenda, y con argumentos irrefutables. Uno de ellos podría ser plantearse la producción de vacunas y otros productos biológicos como la insulina, por ejemplo.

Producción y desarrollo de vacunas

QV: ¿En qué tipo de vacunas ha pensado?

MI: Si el tema fuera vacunas, lo primero que hay que saber es cuáles son las vacunas obligatorias, las que el Estado provee en los planes sociales a través del Ministerio de Salud. En este momento son siete: BCG (tuberculosis), cuádruple bacteriana (difteria –tétano – coqueluche más Haemophilus influenza), triple bacteriana, doble adultos (difteria – tétano), triple viral (sarampión rubéola, parotiditis, Hepatitis B y Sabin. Prácticamente ninguna se produce acá. El Instituto Biológico de la Plata sólo produce BCG para la Provincia de Buenos Aires y la vacuna doble (difteria – tétano) sólo en pequeña escala. Las demás se importan, y el Estado para atender los planes de vacunación debe importar las otras vacunas con una erogación anual del orden de los 20 millones de dólares.

Conocidos estos datos, y existiendo tecnología en el país para producir algunas de ellas, habría que evaluar si conviene hacerlas y no importarlas teniendo en cuenta dos requerimientos básicos, en primer lugar, garantizar los estándares internacionales de calidad y en segundo lugar, lograr menores costos.

Una comisión de expertos debería determinar la factibilidad de elaborarlas acá y la relación de costos y calidad con las importadas. Si resulta económicamente favorable, la idea es impulsar la producción en distintos centros. Para ello no es necesario crear estructuras, ni centralizarlas, sino utilizar las disponibilidades existentes. Eso sí, contando con una coordinación muy eficiente, con un aporte de fondos genuinos y con continuidad en el marco de una política de Estado. Alrededor de esos centros de producción deben girar proyectos tecnológicos con objetivos precisos para optimizar los productos, o para nuevos desarrollos. Estas tecnologías no estarían directamente ligadas a la producción sino al desarrollo, ya que si hubiera algunas vacunas cuya producción no fuera competitiva hoy, podría serlo más adelante.

QV: ¿Esta política se llevaría adelante desde la Secretaría de CyT?

MI: Si se asume que una política de Estado es esencialmente una cuestión estratégica, la implementación debe ser de incumbencia de los organismos relacionados con los objetivos propuestos y no necesariamente debe depender de un área en particular. La conducción ejecutiva podría estar en manos del Ministerio de Salud y la Secretaría de CyT, siempre y cuando se sigan los planes previamente trazados. El otro requerimiento indispensable es que los fondos deben ser genuinos y estar disponibles es decir, no provenir de créditos internacionales sino por aportes directos del Estado que puede obtenerlos, por ejemplo, a través de retenciones a las importaciones o exportaciones, para aplicar directamente a esos planes. Semejante a lo que tuvo durante muchos años el INTA y luego se eliminó, que recibía un aporte directo de las exportaciones agropecuarias y lo reinvertía en el organismo y en tecnologías, retroalimentando el sistema.

QV: ¿Cómo se controla que los recursos sean adecuadamente aplicados al desarrollo de tecnologías y no se deriven a planes de investigación básica u otros rubros?

MI: Los proyectos tecnológicos tienen objetivos muy definidos y el seguimiento o evaluación de los mismos se debe hacer exclusivamente bajo esa perspectiva.. A diferencia de los proyectos de investigación básica, el control del cumplimiento de los objetivos de desarrollo es más fácil, ya que si no se alcanzan las expectativas previstas, se modifican los rumbos, pero los objetivos no se pueden cambiar.

QV: ¿Debería haber temas prioritarios?

MI: En Tecnología, sí. En países subdesarrollados debe haber políticas de apoyo a temas prioritarios de desarrollo tecnológico, elegibles sobre la base de consensos y no de intereses particulares que llevan a distorsiones. Por ejemplo, como política de Estado habría que pensar si no convendría hacer hincapié en la prevención de algunas enfermedades, por ejemplo mejorando las viviendas, más que en proyectos de investigación aplicada para diagnóstico o vacunas. Incluso, los proyectos tecnológicos deben ser encarados por profesionales de diversas áreas incluyendo tecnólogos, arquitectos, sociólogos y otros con una concepción integral.

QV: En cuanto a la investigación básica, ¿cómo se podrían aumentar y optimizar los recursos para el sector?

MI: En primer lugar, nunca habría que dejar de hacer ciencia básica la cual, en principio, debería realizarse en los centros de formación como las Universidades, ya que los planteles nuevos, en general, no se forman desde la tecnología. Pienso que en investigación básica no debe haber temas prioritarios sino investigaciones de calidad, escuelas de formación en distintas disciplinas con la calidad como requisito fundamental. Además, estos grupos son necesarios como consultores en proyectos tecnológicos. La única vía que veo para incrementar los recursos del sector, en las circunstancias actuales, es con el compromiso y la movilización de los científicos, pues si bien el sector es chico, puede ejercer presiones de otro tipo.

Ley de Exención de impuestos para insumos importados para investigación

Un ejemplo claro del valor de la movilización es el proyecto de implementación de la Ley de Exención de Impuestos para Insumos Importados para investigación, presentada por la Diputada Irma Parentella, que estuvo tres años "cajoneada" hasta que una presentación con 1600 firmas individuales y 61 adhesiones institucionales puso el tema en marcha. En una semana se hará la última audiencia pública con la participación de todo el que esté interesado.

QV: Además lo que resulta muy interesante es que el organismo encargado sería la Secretaría de CyT y no Economía

MI: Sí, justamente así había sido planteado por la Diputada Parentella, y se pudo conseguir que saliera de esa manera gracias al compromiso de la gente y haciendo públicas todas las instancias. Es posible que sin la movilización del sector las presiones de otras áreas hubieran cambiado el papel que se le otorga en el proyecto a la Secretaría de CyT, a favor de otras

dependencias del Estado.

Sobre el funcionamiento del CONICET

QV: En cuanto al ámbito del CONICET, ¿cómo piensa que se podría mejorar el sistema de evaluación?

MI: Existe una propuesta, originalmente planteada por la Coordinadora, que yo expuse como Presidente de la SAIC en la reunión convocada por el actual Presidente del CONICET, el Dr. Charreau, con el fin de aportar propuestas de mejoramiento del sistema. Partiendo de que considero que parte de los problemas se originan en el hecho de que las Comisiones Asesoras que evalúan son elegidas por el Presidente y Directorio sobre una plantilla de científicos conocidos. La idea es que las Comisiones Asesoras se conformen con científicos elegidos mediante un sorteo público a partir de una lista de evaluadores calificados de cada área, confeccionada previamente. Esto evitaría o minimizaría los conflictos de intereses y el amiguismo, y le daría mucha más transparencia al sistema. El sistema actual no es bueno y yo personalmente no he aceptado integrar la Comisión Asesora de Ciencias Médicas porque no estoy de acuerdo con el mecanismo de selección de evaluadores.

QV: Sobre los parámetros que se emplean para evaluar el ingreso de becarios y de investigadores a la Carrera, ¿cree que son adecuados?

MI: En el ingreso de becarios es muy poco lo que se puede evaluar, hay pocos parámetros ya que casi no tienen antecedentes científicos, pero pienso que el puntaje debe corresponder sólo al candidato. El Director y el plan no deben concursar, simplemente deben estar previamente evaluados y aprobados, entonces el candidato es lo único que se evalúa. Es distinta la situación de los ingresos a Carrera. El postulante ya tiene antecedentes, pero también debe tener ideas propias, demostrar que puede llevar adelante una línea de investigación, y la única forma de evaluar esa capacidad es mediante una entrevista personal. En una entrevista con un tribunal de evaluadores, los postulantes expondrían su plan y podría evitarse que sólo un mayor número de publicaciones sea el parámetro determinante. Hay gente que por estar en grupos con menos recursos o trabajar en temas de menor repercusión tienen menos "papers", pero eso no implica baja calidad ni idoneidad, ya que pueden estar mejor capacitados para llevar adelante ideas propias.

QV: Por último, ¿qué opina sobre la conformación del Directorio del CONICET con representantes de la Industria, el Agro, las Universidades y las Provincias?

MI: Pienso que todos los cargos del CONICET, hasta el de Presidente, deben ser electivos. El cargo político es el del Secretario de CyT. El CONICET debería ser autónomo con un Directorio formado por 8 miembros, 2 por gran área, y someter su gestión a un control anual en una audiencia pública. Ellos no deberían responder como funcionarios al poder político sino, por ser elegidos, a sus representados. Con respecto a los representantes del Agro, etc, podrían estar pero en calidad de asesores, y además sería conveniente que fueran elegidos por todos los integrantes de los sectores correspondientes a cada área, y no sólo por uno de ellos.

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **Química Viva**

Vol.1, número 1, 2002.

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

La viruela: peste del pasado, amenaza del presente

Recibido 3 de noviembre de 2002/Aceptado 24 noviembre de 2002

Celia E.Coto

Profesora Consulta. Laboratorio de Virología.
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. UBA

Hay pocos ejemplos tan ilustrativos como la historia de la viruela para demostrar la dualidad del accionar de los científicos cuyo pensamiento se nutre de la búsqueda de la verdad, pero en la realidad no son más que peones de ajedrez sometidos a la voluntad de los líderes políticos. Los líderes y sus cohortes cuyo insaciable deseo de poder se disfraza con frases grandilocuentes invocando como excusa que para lograr el bienestar de algunos es necesario la destrucción de otros.

La viruela es una enfermedad infecto contagiosa producida por un virus **ADN doble** cadena que pertenece a la familia de los virus Pox, término que significa pústula. Se trata de una enfermedad endémica de antigua data temida por el hombre, presente en cualquier lugar con suficientes pobladores como para mantener su transmisión. No tiene un reservorio animal aunque existen virus pox para varios mamíferos. La viruela por su carácter deformante y mortífero es una verdadera peste.

Desde la óptica científica, los eventos asociados a la investigación con el virus de viruela cuyo nombre científico es Variola* mayor han sido pródigos en enseñanzas y marcaron hitos dentro del campo de la salud pública. Para mencionar los más resonantes, el virus de viruela y su noxa asociada provocó el descubrimiento de la técnica de vacunación, la aplicación de ésta permitió que el virus de viruela fuera el primer agente infeccioso erradicado del planeta por un esfuerzo mancomunado por numerosos países.

* Variola fue usada por primera vez por el Arzobispo Mario de Avenches en Suiza, la palabra deriva del Latín varius que significa: manchado, grano o pústula.

La viruela y la conquista de América.

En su lucha para persistir como entidad biológica entre los humanos, a los que necesita como huéspedes, el virus de viruela ha causado estragos en forma natural pero también cuenta con la ayuda de sus propias víctimas ya que se considera, junto a otros microorganismos, un arma bacteriológica ideal. La conquista de América ilustra el papel importante jugado por las enfermedades infecciosas en el éxito de la invasión española, se sabe que junto a Cristóbal Colón y las sucesivas misiones llegaron además de los cerdos y los caballos, la gripe porcina, el tifus, el sarampión y la viruela.

Mientras en Asia y Europa la viruela era endémica, los pueblos precolombinos carecían de inmunidad contra el virus y fueron devastados bajo su influjo.

Los Taínos, habitantes de las islas del mar Caribe, fueron el primer grupo de indígenas americanos en tomar contacto con los españoles, extraño privilegio o desgraciado destino. Porque cuando Cristóbal Colón, en 1492,

arribó a la costa de la isla Bohío, que bautizó La Española - hoy Haití y Santo Domingo- vivían en el archipiélago varios millones de indígenas. En el transcurso de los siguientes 20 años quedaron apenas 50.000, diezmados por la gripe porcina, la viruela y el trato brutal de los ibéricos.

Muy poco se conoce a nivel escolar de la vida de los Taínos en comparación al conocimiento sobre Mayas y Aztecas, relatos históricos y restos arqueológicos señalan que se trataba de una notable civilización formada por agricultores que tenían como premisa el derecho de todos los miembros de la Comunidad a la alimentación. Vivían en una zona paradisíaca a lo largo de las riberas de los ríos y sus deltas en una tierra rica en palmeras y otras plantas cuyas frutos y raíces usaban como alimento. La profusa vegetación les proveía de madera para la construcción de sus casas y de grandes canoas que podían albergar hasta 30 remeros, en ese medio de transporte pescaban y recorrían las islas en total armonía con la naturaleza. El fruto y las raíces de la "Guayiga" (Zamia pumila) tal su nombre en lengua Arawak, que hablaban estos indígenas, les permitía producir pan, almidón y unas tortillas llamadas chola. Taíno significa en Arawak "hombre de buenos sentimientos" y así se manifestaban en sus costumbres, algunos de sus descendientes se fueron internando en el Continente y hoy viven a orillas de los ríos Orinoco y Amazonas.

La Universidad de Indiana, Estados Unidos, se encuentra reconstruyendo la vida de los Taínos por haber descubierto en Santo Domingo un santuario arqueológico bajo el agua en una zona boscosa en la que se han hallado pinturas rupestres que muestran a los nativos ofreciéndoles pan a los españoles. Por los relatos de Bartolomé de las Casas se conoce que varios caciques le habían propuesto a los españoles un plan por el que se comprometían a alimentarlos para siempre a cambio de continuar con su vida tradicional pero los conquistadores no se conformaban con pan querían oro y plata y para obtenerlos los sometieron a brutales castigos que los condujo al holocausto ayudados por la introducción de la viruela a fines de 1518.

La viruela no sólo diezmó a los Taínos hizo estragos también entre Mayas y Aztecas sellando su suerte y siguiendo la ruta de la conquista hizo su paso por el Río de la Plata y se introdujo en las altas planicies de los Andes en el territorio de los Incas. En 1519 Tenochtitlán, la capital azteca, contaba con una población de 200 a 250 mil habitantes. Unas cuatro veces el tamaño de Sevilla o la ciudad de Génova que conoció Colón. En el intervalo que transcurrió entre la primera visita de Hernán Cortés y su retorno triunfal el 13 de agosto de 1521 la viruela había diezmado a los Aztecas. Según se comenta en los libros de historia, la enfermedad fue llevada al Yucatán por la expedición de Pánfilo de Narváez, enviada para obligar a Cortés a regresar. Esa viruela pasó al norte por la zona central del Valle de México y en 1520 mató a más de la mitad de la población.

Cuando irrumpió en el Altiplano, 1524-1525, la viruela mató al jefe inca, Huayna Capac, junto con sus herederos miles de guerreros, plebeyos, mujeres y niños, desastre que facilitó el éxito de la conquista del Perú por Francisco Pizarro.

La destrucción causada por la viruela no sólo contribuyeron a la conquista de América también permitieron el tráfico de esclavos africanos. Los indios debilitados morían por miles en el ambiente malsano de las minas, los negros africanos resultaban mejor negocio, en su niñez se habían enfermado con formas leves de viruela y por ello podían resistir por más tiempo el trabajo forzado y las pésimas condiciones de vida.

Mientras en el nuevo continente el virus mataba sin piedad a sus infectados, en el Viejo Mundo la viruela era endémica y permitía la sobrevivencia del 90 al 95 % de los infectados, principalmente niños, hasta que esta situación varió abruptamente en 1544 con la aparición en Nápoles de una viruela más letal llamada también viruela negra con un 30% -50% de mortalidad. Comenzó entonces una época en que aparte de las formas benignas se alternaban brotes de las malignas convirtiéndose en una de las enfermedades más temidas que mataba o desfiguraba y para la que no existían tratamientos.

La enfermedad

La viruela se transmite de persona a persona en forma de aerosoles o de gotas provenientes de la mucosa respiratoria de la persona infectada. La ropa o las sábanas contaminadas son fuente de diseminación por lo que la ropa de los pacientes debe ser autoclavada. El virus es muy resistente a la desecación y puede permanecer activo hasta nueve meses en los restos de material contaminado. Para eliminarlo de las superficies de muebles, paredes

o pisos se debe usar hipoclorito de sodio o sales de amonio cuaternario. Los brotes de viruela crean graves problemas porque el virus se disemina rápidamente entre la población a menos que se aisle a los pacientes y a sus contactos cercanos. El tiempo que transcurre entre la liberación de un aerosol con virus de viruela y el diagnóstico de los primeros casos puede ser de unas dos semanas puesto que el período promedio de incubación es de 12 a 14 días. La fase prodrómica dura de dos a tres días y se caracteriza por fiebre alta (más de 40°C), malestar, postración con dolor de cabeza y de espalda. Todos estos síntomas se producen en forma abrupta. A veces aparece dolor abdominal fuerte y delirio. Al tercero o cuarto día de la aparición de la fiebre el paciente se cubre de pequeñas manchas rojas que se convierten en pápulas de 2-3 mm de diámetro en uno o dos días, luego de dos días más las pápulas se convierten en vesículas. Estas manifestaciones aparecen primero en la mucosa de la boca y faringe luego en la cara y extremidades, pero después pasan al tronco, a las palmas de las manos y pies. En los casos más terribles ocurren también en los ojos. Las vesículas evolucionan a pústulas que están llenas de pus, son dolorosas, densas, redondas y están muy inmersas en la dermis. Las costras aparecen cerca del día 8-9 de evolución y cuando se desprenden dejan una cicatriz en la piel depigmentada o poceada. Es una enfermedad deformante que deja sus huellas para toda la vida. Las marcas de viruela se observan en el 65-80 % de los sobrevivientes siendo las lesiones en el rostro las que prevalecen por la tendencia a la infección de las glándulas sebáceas. La ceguera debido a la queratitis viral o a infección secundaria de los ojos ocurre en el 1% de los pacientes. Existen otras complicaciones como encefalitis y neumonías. ([ver Fotos](#))

A finales del XVIII aproximadamente 400.000 personas morían en Europa a causa de la viruela y entre los sobrevivientes se encontraba el tercio de todos los individuos ciegos.

Existen formas de la enfermedad todavía más severas, como la viruela hemorrágica, que afecta a menos del 3% de los casos, los pacientes con este tipo de viruela mueren dentro de los primeros siete días de la enfermedad. Se las conoce con el nombre de viruela roja o negra. No existen antivirales contra el virus por lo que el tratamiento de la viruela consiste en una terapia de soporte con antibióticos para evitar las infecciones secundarias. Hay una variante del virus denominada Variola menor que produce una enfermedad más benigna que se conoce con el nombre de "Alastrin" y los relatos de nuestros mayores cuentan que se conocía también como "viruela boba". La mortalidad asociada a esta variante es del 1% o menos, fue descrita por primera vez en Sud Africa, luego en Estados Unidos, convirtiéndose en la variante prevalente en este último país, en Sud América, Europa y en áreas del sur de Africa.

¿Cuándo apareció la viruela?

Los historiadores especulan que la viruela emergió entre los habitantes de los primeros asentamientos agrícolas porque al no existir reservorios animales, el virus tenía que circular pasando de hombre a hombre, si esto fuera cierto su irrupción ocurrió algo así como unos 10.000 años AC. Evidencias más tangibles de la existencia de la viruela en tiempos antiguos se encuentran en las momias provenientes de la 18ava dinastía Egipcia (1580-1350 AC) o más claramente de la época de Ramsés V (1157 AC).

La viruela fue llevada probablemente por comerciantes egipcios a la India durante el primer milenio AC donde se estableció en forma endémica. No hay descripciones de los síntomas de la enfermedad entre los griegos y romanos a pesar que en la Biblia y en escritos grecorromanos se describen epidemias referidas a viruela. Fue el erudito islámico Al Razi quien en el año 910 describió una forma de viruela benigna aunque creyendo que la enfermedad formaba parte natural del engrosamiento de la sangre de los niños .

En China la viruela se conoció mucho antes que en Occidente ya que se reportó unos 1122 AC. Los sanadores de la antigua India y China observaron que un ataque de viruela confería protección (inmunidad) de por vida. Así es como concibieron la idea que un ataque leve de viruela podía proteger contra uno posterior más deletéreo y para ello procedieron a desarrollar un método protector que consistía en moler una costra de una pústula de un enfermo y soplar el polvo en una de las fosas nasales de un sujeto sano usando para esta operación un tubo de plata. Lo curioso de esta práctica, no siempre segura, era que si el individuo a proteger era hombre se lo inoculaba en la fosa izquierda y si era mujer en la derecha. La persona así tratada desarrollaba generalmente una forma suave de la enfermedad aún cuando el polvo infeccioso tuviera seis meses de almacenamiento. Un comerciante Joseph Lister, comunicó estas prácticas a un médico amigo de la Royal Society de Londres sin que su propuesta tuviera ninguna repercusión.

Los árabes, por su parte, habían desarrollado otro método de protección, realizaban pequeños cortes en el brazo sano de una persona y lo frotaban con material obtenido de una pústula. De esta forma se lograba una enfermedad leve protectora contra la infección natural más virulenta.

Nos encontramos ya en 1715-1717, en Constantinopla, ciudad donde residían un médico turco famoso, el Dr Emmanuel Timoni y Lady Mary Wortley Montagu, esposa del embajador inglés en Turquía. Timoni entusiasta practicante de la técnica que terminó conociéndose como variolación, por el nombre latino de la viruela - variola- escribió un libro en inglés sobre el tema con el fin de interesar a los médicos de Londres y popularizar su aplicación. Objetivo que no logró. En cambio, sería la intervención de Lady Montagu la que introdujo la variolación en Inglaterra, práctica que resultó ser de inmenso valor para el posterior desarrollo de la vacuna contra la viruela creada por Edward Jenner.

Leyendo el relato de la vida de Lady Montagu podemos imaginar que a su cuna se asomaron las tres hadas buenas y la dotaron de belleza, inteligencia y riqueza, el hada mala se reservó su hechizo para más adelante. En 1717 se contagió de viruela, seguramente por obra del hada mala y si bien sobrevivió, su bello rostro quedó desfigurado. Ese mismo año tuvo una hija que llegó al mundo en manos de su médico inglés el Dr Maitland. Para fortuna de mucha gente, Maitland pidió ayuda al Dr. Timoni, quien al conocer el drama de Lady Montagu la convenció de lo conveniente que resultaría variolar a su hija. Operación que se realizó en Londres con todo éxito, pero Lady Montagu no se conformó con su propia felicidad sino que comenzó una campaña para obtener la aprobación de la variolización por parte del Colegio Real de Médicos de Londres. La aprobación no resultó muy entusiasta, sin embargo, Lady Montagu adelantándose a su época invitó a la prensa a presenciar la primera variolización en Londres en manos del Dr.Maitland. Esta publicidad incidió notablemente en la popularización de la técnica que, sin embargo, no terminó de aceptarse hasta poco tiempo después, cuando convenció a la Reina de la conveniencia de vacunar a sus propias hijas. Recién así la práctica de la variolización quedó establecida.

Hacia 1735 se habían vacunado alrededor de 850 personas, una cifra no muy importante. Es que a los cirujanos, los médicos más prestigiosos de la época, se les había ocurrido, que antes de ser variolado el individuo debía ser sangrado, sometido a una dieta de bajas calorías y purgado concienzudamente. Con este tratamiento la persona llegaba a la variolación completamente debilitada por eso no es de extrañar que produjera un 12% de mortalidad, cifra altísima, inaceptable en nuestros días, para autorizar la aplicación de una vacuna aunque en comparación al 40% de mortalidad por infección natural debía tenerse en cuenta.

Edward Jenner

Es tiempo de ocuparnos del accionar de [Edward Jenner](#) (1749-1823) el hacedor de la práctica más eficaz para prevenir una enfermedad viral ¡cien años antes que se descubrieran los virus! Jenner se dedicó desde muy joven a la observación de las costumbres de las aves y a coleccionar diferentes especímenes en su pueblo natal, el condado de Gloucestershire en el oeste de Inglaterra. Amaba la música y podía tocar varios instrumentos, a los trece años emprendió el aprendizaje de la cirugía, que convalidó a lo 18 años viajando a Londres dónde se convirtió en ayudante del reconocido cirujano John Hunter. Para esa época realiza un extraordinario descubrimiento que no trasciende debidamente, entre otras razones, por la naturaleza bondadosa de Jenner. Realizando la autopsia de un hombre que había muerto de angina de pecho descubre la calcificación de las coronarias y propone que la causa de esta enfermedad es la obstrucción de las arterias, lo que verifica luego de otras autopsias de individuos muertos en iguales circunstancias. Ese hallazgo que sólo comunica a sus amigos, porque su mentor Hunter, sufría de ese mal, sale a la luz y le vale su ingreso a la Royal Society una vez que Hunter muere por un ataque cardíaco.

A pesar de numerosas propuestas tentadoras para permanecer en Londres, Jenner vuelve a Gloucestershire después de unos años para desempeñarse el resto de sus días como médico rural y realizar el experimento fundacional de la vacunología. En el transcurso de su práctica médica Jenner observó que los animales de granja vacas, equinos y cerdos sufrían enfermedades parecidas a la viruela que se conocían como Cowpox, Horsepox y Swinepox y que dichas enfermedades podían transmitirse al hombre. Conocía también el hecho de que las ordeñadoras de vacas que sufrían de Cowpox desarrollaban unas pocas pústulas en sus manos, estaban protegidas contra la viruela, porque no enfermaban en un brote epidémico.

Hoy sabemos, que esos virus miembros de la familia Poxviridae pertenecientes a la subfamilia que infecta a los vertebrados (Chordopoxvirinae) comparten antígenos comunes en su estructura, por lo que presentan inmunización o protección cruzada.

En diciembre de 1789 ocurre un acontecimiento de trascendental importancia que le permite a Jenner probar su teoría: que la enfermedad de los animales protegía contra la viruela humana. La niñera de uno de sus hijos contrae "swinepox", Jenner decide entonces recoger material de una pústula de la paciente y con el fluido variolar a otras dos mujeres que habían estado en contacto con ella y hace lo mismo con su propio hijo. Ninguno de los variolados desarrolla más que unas pocas lesiones en el sitio de la inoculación, pero lo que resulta fundamental es que pasado un tiempo los varioliza a los tres con líquido vesicular proveniente de un enfermo de viruela. ¡ Y los tres quedan protegidos! Con su hijo repite la variolización dos veces más para asegurarse una protección duradera.

Ante este éxito concibe el experimento de vacunar con Cowpox que debe realizar con urgencia ya que había observado que los brotes de Cowpox eran esporádicos y a veces desaparecían por largos períodos. Sin embargo, por diferentes circunstancias debe posponer los experimentos por varios años, entre otros motivos, por encontrarse enfermo con fiebre tifoidea. Durante su convalecencia diseña el experimento que es considerado hoy como uno de los 10 mayores descubrimientos de la medicina.

Al decir de los historiadores, con el fin de evitar posibles escándalos, el experimento fue planeado cuidadosamente. Eligió como sujeto a un niño de 8 años de edad, James Phipps, cuyo padre trabajaba en su finca asegurándose que no hubiera demandas. En cuanto a los problemas de conciencia que le planteaba el experimento se diluían frente a su larga experiencia con el Cowpox, sabía que se trataba de una enfermedad benigna que nunca había matado a nadie.

El memorable día del experimento fue el 14 de mayo de 1796, Jenner realizó dos incisiones en el brazo izquierdo de James después de sumergir su lanceta en el fluido vesicular de las pústulas de Sarah Nelmes que se había contagiado Cowpox ordeñando su vaquita Blossom. A los ocho días más tarde aparecieron en la zona de la inoculación unas pocas pústulas y el niño tuvo una fiebre ligera. Pero el gran desafío se produjo en los primeros días de julio, Jenner varioliza a James con una dosis de viruela que debía enfermarlo. Sin embargo, nada ocurre, el cowpox protegió contra la viruela. ¡Había nacido la vacuna! Nombre que fue adoptado por el origen del material obtenido a partir de la vaca (Vaccinus, vacca en Latin), un siglo después Pasteur extendió el nombre de vacunación a la inmunización contra otros agentes.

Después de repetir el experimento en varios sujetos más, Jenner escribe un trabajo para su publicación en "Philosophical Transaction", una vez enviado el manuscrito dos de los jueces lo aprueban calurosamente pero el presidente de la Royal Society, cuyo nombre no deseo consignar, lo rechaza. Así es como Jenner para dar a publicidad su descubrimiento de modo que pueda ser adoptado para beneficiar a la gente, escribe un opúsculo cuya impresión debe financiar ¡de su propio bolsillo!

Antes de abandonar a Jenner en los albores de nuestra independencia, antes de 1810, consignamos que Jenner atribuyó a un virus la causa de la viruela, claro que no se refería a la especie virus, sino porque virus en latín significa veneno.

La importancia de la experiencia de Jenner fue reconocida inmediatamente y su libro fue traducido a seis idiomas de modo que la vacuna comenzó a emplearse fuera de Inglaterra en muchos países de Europa.

No escapará al lector que la forma de conservar la vacuna, por pasaje de brazo a brazo era compleja resultando en una cadena viviente no siempre fácil de controlar. Así por ejemplo, una expedición española trajo, entre 1803 y 1806, la vacuna a la colonias de América por transmisión brazo a brazo entre niños huérfanos. Con el tiempo, este sistema de pasaje trajo problemas de contaminación , por ejemplo, con sífilis. Lo que desalentó a muchos para la aplicación de la vacuna. Por otra parte, la apreciación de Jenner que una sola dosis era suficiente para proveer inmunidad de por vida no se cumplió y se tuvieron que buscar estrategias de revacunación.

Jenner utilizó para vacunar una cepa de Cowpox, pero es muy probable que en el transcurso de su transferencia de hombre a hombre se haya contaminado con viruela. La cepa actual conocida como virus de Vaccinia que se ha usado y se usa para vacunar es una especie de virus Pox cuyo origen se desconoce, el análisis de su ADN indica que no es una variante de la viruela sino otra especie. ¿Cómo surgió? es un misterio. No se conoce su historial de

pasajes en huéspedes humanos y/o animales y algunos postulan que es una cepa de laboratorio que nunca ha existido en la naturaleza. De todos modos, cualquiera sea su origen es el virus que aplicado sistemáticamente ha permitido la erradicación de la viruela.

Hacia la extinción de una especie: avance y retroceso.

Nos salteamos casi dos siglos y nos encontramos en el 8 de mayo de 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anuncia que la viruela ha sido erradicada del planeta. El último caso de infección natural fue reportado en Somalia en 1977 y en los tres años transcurridos no se denunció ningún caso nuevo. La OMS recomienda que se suspendan los programas de inmunización contra la viruela y de esa forma evitar accidentes por vacunación en inmunosuprimidos. La agencia internacional también adopta la resolución de restringir la existencia de los stocks de viruela sólo a cuatro sitios y en cantidades limitadas para propósitos de investigación. Unos pocos años después aumenta la restricción y quedan autorizados únicamente el CDC de Atlanta, Estados Unidos y el Instituto Ivanovsky de Virología en Moscú.

Las palabras de Ken Alibek, un científico militar ruso, actual residente en los Estados Unidos, nos guían ahora a través de una increíble historia de aplicación del conocimiento científico, no para el bien de la humanidad, sino para su destrucción. Al igual que el resto del mundo, Rusia sufrió durante siglos el ataque de la viruela hasta que después de una intensa campaña de vacunación logró quedar libre de la enfermedad en 1936. En 1947 establece su primera fábrica de armas biológicas incluyendo al virus de viruela, la fiebre Q y la encefalitis equina venezolana, todos esos agentes se cultivaban en huevos embrionados. La cepa de viruela que poseían duraba congelada un año y no era lo satisfactoriamente virulenta que se deseaba. En 1959 la llegada de un viajante de la India, vacunado, pero infectado, contagia la viruela y antes que las autoridades se aperciban de qué se trata 45 personas caen enfermas. Con el propósito de ayudar a los Indios en la erradicación, un grupo de médicos viaja a la India para colaborar pero también lo hacen agentes de la KGB que muy satisfechos regresan a Rusia con una cepa nueva de viruela India-1967 que es mucho más virulenta que las conocidas.

El anuncio de la erradicación de la viruela en el mundo, a la que Rusia a través de sus gobernantes había contribuido a eliminar, y la inmediata determinación de suspender la vacunación, acicatea la imaginación de los agentes de la KGB. ¡Un mundo sin vacunación antivariólica es un mundo vulnerable!. Entonces, como respuesta a la nueva situación el Kremlin incluye a la viruela, su cepa India-1967, en una lista de armas biológicas bacterianas y virales que deberían ser perfeccionadas en el transcurso de un plan quinquenal que abarcaba desde 1981 a 1985. Para ello se realizan nuevas construcciones, se diseñan reactores de alta seguridad, se entrena a científicos para el cultivo del virus o en las técnicas de biología molecular para conseguir formas más virulentas aún. En diciembre de 1990 testean exitosamente un aerosol de viruela como nueva arma biológica dentro de un reactor conocido como Vector. A la vez que dentro de las instalaciones del nuevo edificio construido en Koltsovo se podía fabricar ¡100 toneladas de virus de viruela por año!.

Esta historia sigue hoy. Sabemos que la información contemporánea tiene características similares a un bombardeo. Todos los días la prensa: escrita, televisiva, por e-mail o Internet y las revistas científicas y/o de divulgación se refieren a la viruela. En especial en los Estados Unidos motivados por el terrorismo que terminó con la torres gemelas de Nueva York. El CDC alerta sobre la forma de prevención, provee de información para el entrenamiento médicos, que nunca vieron un enfermo de viruela, para realizar un diagnóstico diferencial con otras eruptivas, como por ejemplo, la varicela. Los laboratorios privados y estatales están produciendo vacuna a granel, se diseñan planes estratégicos ante un eventual ataque terrorista y dentro de esta gran agitación ¿qué se reserva para los pobres países Latinoamericanos?

Recuerdo que en algún momento, en los años posteriores a la declaración de la OMS, algunos científicos se inquietaron ante la idea de quemar los stocks de virus remanentes. Había preocupación por la desaparición deliberada de una especie de la faz de la tierra. Otros contestaban: no hay de qué preocuparse, el genoma del virus de viruela está totalmente secuenciado, en cualquier momento podemos reconstruirlo. Polémicas inocentes frente a la realidad de este 2002 medieval.

¿Escucharemos alguna vez la voz indignada de los científicos frente a la guerra bacteriológica? En tanto esperamos el devenir de los acontecimientos, prefiero pensar en ese pequeño héroe de 8 años que se prestó inocente a un experimento que salvó la vida a tanta gente.

Bibliografía

" Sheldon Watts. Epidemias y poder . Historia, enfermedad, imperialismo. Editorial Andrés Bello. 2000 ISBN 84-95-407-15-9. Capítulo 3. La viruela en el nuevo y el viejo mundo: del holocausto a la erradicación, 1518-1977.

" Meyer Friedman and Gerald W.Friedland. Medicine's 10 Greatest Discoveries. yale University Press. 1998. ISBN 0-300-07598-7.

" Biohazard. Ken Alibek with Stephen Handelman. A Delta Book. New York 1999. ISBN: 0-385-33496-6. cap.10.

" Joel Breman and D:A Henderson. Diagnosis and Management of Smallpox. The New England. J.of Medic. 346: 1300-1308, 2002.

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **Química Viva**

Vol.1, número 1, 2002.

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Priones: ¡una "locura" de proteína!

Recibido 25 de octubre de 2002/Aceptado 20 de noviembre de 2002

Luis Scolaro

Jefe de Trabajos Prácticos - Laboratorio de Virología - Departamento de Química Biológica
FCEyN - UBA

Los priones (prion: proteinaceous infectious particle) (17) son los agentes causales de las enfermedades de mamíferos conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE: transmissible spongiform encephalopathies) (Cuadro 1). Estas enfermedades se caracterizan por presentar alteraciones neurológicas y afectar a distintas zonas del sistema nervioso central produciendo vacuolización neuronal y una gliosis muy marcada lo que confiere al tejido neural un aspecto espongiforme (13). Todas ellas son de desarrollo lento y de desenlace fatal. Las TSE presentan la particularidad de ser infecciosas (transmisibles) y a su vez estar asociadas también a factores genéticos (formas familiares - hereditarias) y aleatorios (formas esporádicas). Luego de tiempos de incubación prolongados, las TSE producen trastornos neurológicos que pueden incluir alteraciones cerebelosas (ataxia, temblores, pérdida del equilibrio, discapacidad motora, etc), demencia, trastornos psiquiátricos, cambios comportamentales, insomnio, pérdida de la capacidad autonómica, etc. En estas enfermedades no se detectan procesos inflamatorios ni respuesta del sistema inmune (15).

Cuadro 1. Encefalopatías espongiformes transmisibles.

Enfermedad	Hospedador	Mecanismo de patogénesis	
		Aparición	Transmisión
Kuru	hombre (tribu de Nueva Guinea)	¿caso esporádico de CJD aparecido en la tribu?	infeccioso; por canibalismo
Creutzfeld - Jakob esporádica (sCJD)	hombre	mutación somática ocurrida al azar	-
CJD iatrogénica (iCJD)	hombre	contaminación con material infeccioso a través de una vía traumática	infeccioso; por tratamiento con hormona de crecimiento, trasplante de duramadre, utilización de electrodos contaminados con CJD
CJD familiar (fCJD)	hombre	genética	hereditaria; potencialmente infeccioso
CJD variante (vCJD)	hombre	¿infección por ingesta de alimentos contaminados con BSE?	-

Gerstman Strausler Scheinker (GSS)	hombre	genética	hereditaria; potencialmente infeccioso
Insomnio fatal familiar (FFI)	hombre	genética	hereditaria; potencialmente infeccioso
Insomnio fatalesporádico (FSI)	hombre	mutación somática ocurrida al azar	-
Scrapie (prurito lumbar)	oveja y cabra	?	infeccioso; ingesta de pasturas contaminadas, de madre a hijo, etc
Encefalopatía espongiforme bovina (BSE) "mal de la vaca loca"	vaca	infección por ingesta de alimentos contaminados con scrapie	infeccioso
Encefalopatía transmisible del visón (TME)	visones de criadero	infección por ingesta de alimentos contaminados con scrapie	infeccioso; por mordeduras en peleas, de madre a hijo, etc
Encefalopatía de ungulados exóticos (EUE)	antílopes de zoológico	infección de alimentos contaminados con BSE	-
Enfermedad del agotamiento crónico (CWD)	renos en cautiverio	?	infeccioso
Encefalopatía espongiforme felina (FSE)	gatos domésticos	infección por ingesta de alimentos contaminados con BSE	infeccioso

La proteína del prion: PrP

Si bien aún se discute si la estructura de los priones resulta asimilable a la de un agente infeccioso convencional, es decir constituídos por un genoma propio y proteínas específicas, en la actualidad se acepta la hipótesis que postula el hecho de que están formados solamente por una proteína, denominada PrP^{Sc} de 33-35 kDa (PrP por proteína del prión y Sc por scrapie, en una generalización para el resto de las enfermedades) careciendo, en consecuencia, de un ácido nucleico propio y convirtiéndose entonces en sinónimos los términos prión y proteína del prión. Se ha observado que una proteína similar a PrP^{Sc} está presente en las membranas de células de tejidos no infectados (normales) y que se encuentra codificada en el genoma celular del hospedador susceptible. Por el momento, las funciones de dicha proteína, denominada PrP^c (PrP por proteína del prion y c por celular), son temas de especulación; a diferencia de PrP^{Sc}, posee la capacidad de unir Cu²⁺ (21) y funcionaría como una superóxido dismutasa (3); se ha comprobado también su participación en la transducción de señales en neuronas (22) y asimismo, no se descarta que esta proteína cumpla varios tipos de funciones en el sistema nervioso (23). Cabe destacar que recientemente se ha encontrado una proteína similar a PrP^c, denominada Doppel (Dpl), cuyas funciones parecen ser la contraparte de las correspondientes a la proteína del prion (24).

Dentro de la fisiología de PrP^c, se ha postulado que un cambio a nivel conformacional induciría a esta proteína, también de 33-35 kDa, a adquirir un plegamiento alterado y transformarse, de esta manera, en PrP^{Sc}. PrP^c y PrP^{Sc} son idénticas en su secuencia aminoacídica y difieren solamente a nivel de su estructura secundaria y terciaria. A diferencia de PrP^c, PrP^{Sc} presenta un tiempo de síntesis y un "turn over" mucho más prolongado que su contraparte celular no infectiva, debido a su mayor resistencia a la degradación proteolítica, acumulándose de esta manera dentro de las neuronas y causando la muerte de las mismas. El tratamiento moderado de PrP^{Sc} y PrP^c (ambas de 209 residuos aminoacídicos) con proteinasa K lleva a la pérdida de 67 aminoácidos del extremo NH₂ terminal de PrP^{Sc} generándose PrP²⁷⁻

30, de 27-30 kDa, y a la hidrólisis total de PrPc. Tanto PrPSc como PrP27-30 son capaces de provocar infección. Como requerimiento para que esto ocurra es necesaria la presencia de PrPSc o PrP27-30 en la membrana celular, ya que la proteína normal "copia" la conformación patológica a partir de la proteína anómala cuando ambas se encuentran en dicho contexto (5). La endocitosis de PrPSc, luego de adsorberse al receptor de laminina (9), llevaría a la acumulación de la misma dentro de los lisosomas secundarios debido a su resistencia a la proteólisis llevando al estallido de los mismos con la consecuente muerte neuronal. La acumulación de PrPSc fuera de la célula en forma de agregados se observa en cortes histológicos como "placas amiloides", acúmulos proteicos que se tiñen intensamente con el colorante rojo Congo, característicos de las TSE. La transformación de la proteína normal en la patológica podría estar mediada por secuencias específicas de ADN celular que se unirían a estas proteínas facilitando su interacción (6).

Este tipo de hipótesis explicaría la naturaleza infecciosa de los priones ya que la presencia de PrPSc en la célula nerviosa sería suficiente para inducir la aparición exponencial de dicha proteína por conversión de la PrPc existente, la cual utilizaría como molde para plegarse a PrPSc. Por otro lado, una mutación espontánea a nivel del gen de PrPc en cualquier célula somática, podría llevar a la síntesis de una proteína con tendencia a plegarse de manera incorrecta. Una vez formada la proteína anómala, su cantidad aumentaría exponencialmente ya que podría ser usada como molde por PrPc para plegarse de manera similar. Este último mecanismo explicaría los casos esporádicos de CJD. En las TSE con un componente hereditario se han comprobado mutaciones específicas en el gen de PrPc que llevarían a la síntesis de una proteína anómala. Las TSE hereditarias podrían haber surgido a partir de una mutación espontánea en el gen de PrPc en una célula de la línea germinal.

El gen humano que codifica a PrP, denominado Prnp, está situado en el brazo corto del cromosoma 20. Posee un solo exón a diferencia de los correspondientes a ratones, vacas y ovejas que tienen 3 intrones. Los promotores de los genes de hamster y de ratón poseen varias copias de secuencias repetidas ricas en G+C pero carecen de TATA box. El ARNm de PrP se expresa de manera constitutiva y diferencial en distintas regiones del cerebro de animales adultos y sus niveles más elevados se encuentran en las neuronas (17).

Estructura molecular de Prp

La traducción del ARNm para PrP da como resultado un polipéptido de 254 aa, el cual sufre distintas modificaciones. En primer término se cliva la porción del extremo NH₂ terminal (22 aa) que actúa como señal para que la proteína que se comienza a sintetizar ingrese al retículo endoplásmico. Dentro del RE, la proteína forma un puente -S-S- entre las Cys 179 y 214. Allí también ocurre la glicosilación en los residuos Asn 181 y Asn 197. A nivel de la Ser 231 se agrega un grupo glicosilfosfatidil inositol (GPI) que actúa como anclaje a la membrana celular, eliminándose la cola COOH terminal correspondiente (17). Esta descripción corresponde tanto para PrPc como para PrPSc, ya que ambas poseen la misma secuencia aminoacídica. Sin embargo, ambas formas difieren marcadamente a nivel conformacional en cuanto al contenido de estructuras de hélice α (mayor en el caso de PrPc) y hoja plegada β (predominante en PrPSc). PrPc presenta 4 regiones con estructura de hélice α denominadas H1, H2, H3 y H4 que se vuelven a plegar adquiriendo la estructura de hoja plegada β , fundamentalmente entre los residuos 90 y 140, cuando se transforma en PrPSc (14). Los estudios realizados con la proteína del prion han abierto un campo nuevo en la investigación del plegamiento de proteínas y su funcionalidad, relegando conceptos de secuencia aminoacídica y destacando la participación de los distintos estadios energéticos de las mismas (25).

Genética molecular de PrP

La obtención de ratones knock out o transgénicos para el gen de PrP ha demostrado que dichos animales se desarrollan y sobreviven normalmente, por lo que el rol de PrP aún sigue desconocido. Dichos ratones, denominados Prnp0/0, resultan inmunes a la infección con priones (17). Si bien la mayoría de las TSE pueden ser reproducidas en distintos hospedadores, por ejemplo la inoculación con priones de CJD a ovejas y cabras produce una enfermedad indistinguible del scrapie, en la mayoría de los casos cuando los

priones inoculados provienen de una especie distinta de la que se inocula, se observa que se prolonga el tiempo de incubación de la enfermedad. Estas observaciones se confirmaron cuando ratones transgénicos para PrP de hamster (ratones TgSHaPrP) inoculados con priones de hamster presentaron tiempos de incubación más cortos que los ratones normales, aunque más prolongados que cuando los animales eran inoculados con priones de ratón o que cuando los hamsters eran inoculados con priones de hamster. Los ratones TgSHaPrP inoculados con priones de ratón o de hamster producían priones de ratón o de hamster, respectivamente, pero no una mezcla de ambos (16). Los ratones TgSHaPrP y además knock out para el gen de PrP de ratón (TgSHaPrP Prnp0/0), no se infectaban con priones de ratón pero sí lo hacían con priones de hamster, con tiempos de incubación tan cortos como lo hacían los mismos hamsters. Estos resultados que demostraban que la barrera de especie podía sortearse mediante el empleo de animales transgénicos para PrP también llevaron a postular la existencia de una proteína, denominada X, que reconocería a PrPc y mediaría su conversión PrPSc. En los ratones normales, PrPc estaría asociada a X y este complejo reconocería fácilmente a los priones de ratón pero no a los de hamster. En los ratones TgSHaPrP, los cuales producen tanto PrPc de ratón como de hamster, la proteína X estaría asociada mayoritariamente a la proteína de ratón y por este motivo, si bien son capaces de enfermarse con priones de hamster, los tiempos de incubación son algo mayores a los de hamsters inoculados con priones de hamster. Por otro lado, en los ratones TgSHaPrP Prnp0/0, los cuales carecen de PrPc de ratón, toda la proteína X estaría asociada a la PrPc de hamster y por consiguiente al ser inoculados con priones de hamster desarrollan la enfermedad tan rápidamente como los propios hamsters.

Características biológicas y físico-químicas de los priones:

Muchas de las características biológicas de los priones son similares a aquellas correspondientes a los virus. Sin embargo, se distinguen de los mismos debido a la marcada resistencia que presentan frente a los agentes inactivantes como el calor y las radiaciones.

Propiedades físico - químicas:

- Filtrables (tamaño de poro: 0.22 μm)
- No presentan estructuras de partículas definidas al microscopio electrónico
- Resistentes a: autoclavado, formol, radiaciones, etanol, agua oxigenada, nucleasas, parcialmente resistentes a proteasas.

Propiedades biológicas:

- Prolongado período de incubación
- No inducen respuesta inmune en el hospedador infectado
- Existencia de cepas
- Composición proteica exclusivamente: proteína del prión (PrP)
- Presentan barrera de especie

La inusual resistencia de los priones frente a la mayoría de los agentes inactivantes plantea un grave problema a la hora de decidir qué procedimientos pueden asegurar la destrucción de la infectividad. Los procedimientos que logran reducir el título de la infectividad a valores razonables incluyen:

- hipoclorito de sodio 10% (1 hora)
- hidróxido de sodio 2 M
- permanganato de potasio 0,002 M
- fenol 90%
- autoclavado a 134°C, 30 min
- cloroformo
- éter
- acetona
- urea 6 M

A pesar de que los procedimientos anteriores aseguran la disminución de la infectividad de materiales contaminados por priones, existen evidencias que materiales sometidos a una temperatura de 600°C, a la cual la materia orgánica ya se ha descompuesto, aún conservan restos de infectividad. Este hecho asombroso podría explicarse considerando que debido a la carbonización que sufre la materia orgánica a esa temperatura, se podrían formar “moldes” de carbón sobre las moléculas de PrP^{Sc} y esos moldes inorgánicos serían los que inducirían a PrP^C a plegarse de manera incorrecta.

Además de los hospedadores naturales, los priones pueden multiplicar en cultivos celulares exhibiendo características similares a la multiplicación in vivo en lo que respecta a susceptibilidad y barrera de especie (2).

Mecanismos de transmisión de las TSE

Las TSE pueden adquirirse de manera espontánea, hereditaria o infecciosa. La consecuencia directa de estos tres mecanismos es la aparición de PrP^{Sc} dentro del hospedador, lo que conduce a una probabilidad (factible en mayor o menor grado) de la conversión de PrP^C a la forma aberrante y resistente, utilizando como modelo de plegado dicha forma aberrante y resistente.

La aparición espontánea de PrP^{Sc} involucraría una mutación somática producida a nivel del gen de PrP^C, cuyo producto sería una proteína con una predisposición al plegamiento erróneo. Una vez producida PrP^{Sc}, la conversión de PrP^C a PrP^{Sc} es exponencial. Para esta conversión existen dos modelos propuestos, en uno de ellos la etapa limitante es la conversión de PrP^C a PrP^{Sc} (modelo de plegado asistido por templado) donde PrP^C formaría una especie intermediaria que luego se transformaría en PrP^{Sc}, la cual se agregaría rápidamente. En el otro modelo (modelo de formación de agregados) la conversión de PrP^C a PrP^{Sc} es rápida pero la formación del núcleo del agregado es lenta, una vez formado el agregado la transformación de PrP^C por contacto con el agregado es rápida (18). En la interpretación de cada modelo debe considerarse que recientemente se ha demostrado que para que ocurra transformación de PrP^C a PrP^{Sc} es condición necesaria que ambas proteínas se encuentren formando parte de la misma membrana (4).

En los casos hereditarios, el gen de PrP^C posee cambios específicos y propios de cada tipo de TSE

familiar, el que produciría una proteína con una marcada tendencia al plegamiento defectuoso. Estos cambios se encuentran en todas las células del individuo a diferencia de lo que ocurre con la forma esporádica, en donde el cambio aparece sólo en una célula del hospedador (17).

En la forma infecciosa, PrPSc ingresa al organismo por ingestión o de manera iatrogénica (cirugías o tratamientos invasivos). La ingestión ocurre en el caso del scrapie (las ovejas se infectan por consumir pasturas contaminadas con scrapie), del BSE y TME (las vacas y visones de criadero se infectan por consumir alimentos elaborados con restos de ovejas infectadas con scrapie), del vCJD, FSE y EUE (la infección aparece por consumo de derivados bovinos contaminados con BSE). El modo iatrogénico de infección se da en el caso del iCJD (colocación de electrodos infectados, tratamiento con hormona de crecimiento extraída de materiales infectados, accidentes de cirugía, trasplantes de duramadre, trasplante de córneas, etc) y del TME (mordeduras entre animales). Recientemente se ha demostrado que es posible prevenir la llegada de los priones al cerebro y bazo de ratones transgénicos que expresan anticuerpos anti PrP inoculados por vía intraperitoneal, estrategia que podría emplearse para evitar la dispersión del agente infeccioso y su llegada al órgano blanco (cerebro) (10).

El “mal de la vaca loca” y su importancia epidemiológica

Durante los últimos años se han detectado en Reino Unido una forma nueva de CJD que se denominó CJD variante (vCJD) que, a diferencia de la sCJD, ocurre en personas jóvenes. Si bien en un principio se subestimó la posibilidad de un contagio del mal de la vaca loca a humanos, debido a que nunca se había detectado transmisión de este tipo de enfermedades por consumo de ovejas con scrapie, se comprobó que esta variante apareció como consecuencia de la ingesta de derivados bovinos contaminados con BSE, ya que la caracterización bioquímica de PrPSc, aislada de cerebros de pacientes con vCJD, demostró su similitud con la PrPSc del BSE y no con la del sCJD ni la del scrapie (12). Debido a la facilidad con que los priones bovinos infectaron al hombre, el mayor problema que se enfrenta en estos momentos en dicha región es la posibilidad de que parte del ganado ovino también se encuentre infectado con BSE (1), desarrollando una enfermedad con sintomatología indistinguible del scrapie (8) pero con un potencial de contagio al humano mucho mayor (7). Más aún si se considera que la legislación vigente prohíbe el empleo para el consumo humano de vacas con BSE pero no así de ovejas con scrapie. Es probable que un alto porcentaje de la población del Reino Unido haya consumido carne con BSE y si bien hasta el momento el número de personas que desarrollaron vCJD no supera las 130, no puede descartarse que no se hayan infectado. Estas personas infectadas, pero no enfermas, podrían albergar el agente infeccioso tal como se ha comprobado en el caso de ratones infectados experimentalmente con dosis altas de priones de scrapie provenientes de hamster. Dichos animales no desarrollan la enfermedad aunque resulta posible aislar infectividad de sus cerebros durante toda su vida (19).

Si bien la mayor cantidad de infectividad se encuentra el tejido nervioso y linfático, ha sido posible transmitir la enfermedad a ratones inoculados por vía intracerebral con tejido muscular de vacas infectadas con BSE. Recientemente se ha comprobado que la transfusión de sangre de ovejas infectadas experimentalmente con BSE a ovejas sanas es capaz de transmitir la enfermedad (11). Como medida preventiva en USA está prohibido la donación de sangre de ciudadanos ingleses o personas que hayan permanecido por un lapso de tiempo prolongado en Reino Unido. Esto es así ya que hasta el momento no se dispone de un test que permita detectar a PrPSc en sangre. Por el contrario, cuando se trata de tejido nervioso se dispone de un kit diagnóstico que se basa en la detección de PrPSc por tratamiento con proteasas del material sospechoso y posterior detección de la proteína infectiva por la técnica de western-blot (20). En la Argentina no se han detectado casos de BSE y el país ha sido declarado libre de la enfermedad.

Bibliografía

1. Balter M. On the hunt for a wolf in sheep's clothing. *Science* 287:1906-1908, 2000.
2. Bosque PJ, Prusiner SB. Cultured cell sublimes highly susceptible to prion infection. *J Virol* 74:4377-4386, 2000.

3. Brown DR. Copper and prion disease. *Brain res Bull* 55:165-173, 2001.
4. Caughey B, Baron GS. Factors affecting interactions between prion protein isoforms. *Biochem Soc Trans* 30:565-569, 2002.
5. Caughey B, Raymond GJ, Priola SA, Kocisko DA, Race RE, Bessen RA, Lansbury PT Jr, Chesebro B. Methods for studying prion protein (PrP) metabolism and the formation of protease-resistant PrP in cell culture and cell free systems. An update. *Mol Biotechnol* 13:45-55, 1999.
6. Cordeiro Y, Machado F, Juliano Neto L, Juliano MA, Brentani RR, Foguel D, Silva JL. DNA converts cellular prion protein into the beta-sheet conformation and inhibits prion peptide aggregation. *J Biol Chem* 276:49400-49409, 2001.
7. Dormont D. Prion diseases: pathogenesis and public health concerns. *FEBS Lett* 529:17, 2002.
8. Foster JD, Parnham DW, Hunter N, Bruce M. Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *J Gen Virol* 82:2319-2326, 2001.
9. Gauczynski S, Peyrin JM, Haik S, Leucht C, Hundt C, Rieger R, Kraseman S, Deslys JP, Dormont D, Lasmezas CI, Weiss S. The 37 kDa/67 kDa laminin receptor acts as the cell surface receptor for the cellular prion protein. *EMBO J* 20:5863-5875, 2001.
10. Heppner FL, Musahl C, Arrighi I, Klein MA, Rulicke T, Oesch B, Zinkernagel RM, Kalinke U, Aguzzi A. Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science* 294:178-182, 2001.
11. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Parnham D, Eaton S, McKenzie C, Houston F. *J Gen Virol* 83:2897-2905, 2002.
12. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 37:1-9, 2000.
13. Kordek R. The diagnosis of human prion diseases. *Folia Neuropathol* 38:151-160, 2000.
14. Liu H, Farr Jones S, Ulyanov N, Llinas M, Marquese S, Groth D, Cohen F, Prusiner S, James T. Solution structure of syrian hamster prion protein rPrP(90-231). *Biochemistry* 38:5362-5377, 1999.
15. Mabbot NA, Bruce ME. The immunobiology of TSE diseases. *J Gen Virol* 82:2307-2318, 2001.
16. Prusiner SB. Molecular Biology of prion diseases. *Science* 252:1515-1522, 1991.
17. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci* 95:13363-13383, 1998.
18. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion Protein Biology. *Cell* 93:337-348, 1998.
19. Race R, Raines A, Raymond GJ, Caughey B, Chesebro B. Long-term subclinical carrier state precedes scrapie replication and adaptation in a resistant species: analogies to bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *J Virol* 75:10106-10112, 2001.
20. Schaller O, Fatzer R, Stack M, Clark J, Cooley W, Biffiger K, Egli S, Doherr M, Van de Velde M, Heim D, Oesch B, Moser M. Validation of a western immunoblotting procedure for bovine PrP^{Sc} detection and its

use as a rapid surveillance method for the diagnosis of bovine spongiform encephalopathy (BSE). Acta Neuropathol (Berl) 98:437-443, 1999.

21. Shaked Y, Rosenmann H, Hijazi N, Halimi M, Gabizon R. Copper binding to the PrP isoforms: a putative marker of their conformation and function. J Virol 75:7872-7874, 2001.

22. Spielhaupter C, Schatzl HM. PrPc directly interacts with proteins involved in signaling pathways. J Biol Chem 276:44604-44612, 2001.

23. Wechselberger C, Wurm S, Pfarr W, Hoglinger O. The physiological functions of prion protein. xp Cell Res 281:1-8, 2002.

24. Westaway D, Carlson GA. Mammalian prion proteins: enigma, variation and vaccination. Trends Biochem Sci 27:301-307, 2002.

25. Yon JM. Protein folding in the post-genomic era. J Cell Moll Med 6:307-327, 2002.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **Química Viva**

Vol.1, número 1, 2002.

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

RIBOZIMAS: RESABIOS DEL MUNDO PRIMITIVO

Recibido 30 de octubre de 2002/ Aceptado 29 de noviembre de 2002

Silvia Billi

Jefe de Trabajos Prácticos- Depto. de Química Biológica FCEyN - UBA

El estudio de catalizadores biológicos se intensificó a mediados de 1800 cuando Louis Pasteur llamó fermentos a los agentes presentes en las levaduras que convertían azúcar en alcohol. En 1926 se purificó la primer enzima, la "ureasa", a partir de plantas, encontrando que estaba compuesta por material proteico. Los cientos de enzimas purificadas y analizadas desde entonces resultaron ser de naturaleza proteica, por lo que se concluyó que todas las enzimas eran proteínas.

Este dogma pareció cambiar cuando en 1982, en el laboratorio de Thomas Cech, (1) estudiando el procesamiento de RNA en el protozoo ciliado *Tetrahymena thermophila* se observó que el corte y empalme (splice) de un intrón del pre-rRNA era autocatalítico. ¡El RNA se escindía por sí mismo sin ayuda de un catalizador proteico!. Paralelamente, en el laboratorio de Sidney Altman (2) se investigaban las propiedades de la enzima ribonucleasa P, que se encuentra en todos los organismos. Los sustratos de esta enzima son una serie de moléculas precursoras de tRNA inactivo que son transformadas en tRNA funcional. La ribonucleasa P consta de una subunidad proteica y un RNA de 377 nucleótidos enlazados en una sola cadena. Al separar los componentes, la subunidad RNA fue capaz de catalizar la hidrólisis de tRNA precursor en ausencia completa de la parte proteica. Como la característica prominente de estas moléculas de RNA era clivar otras cadenas de RNA se les llamó ribozimas. En 1989 se les otorgó, a Cech y a Altman el premio Nobel por el descubrimiento de estos catalizadores biológicos no proteicos. El descubrimiento de las ribozimas fortaleció la teoría del "mundo de RNA" que intenta develar el misterio del origen de la vida. La hipótesis del "mundo de RNA" propone que la evolución basada en la replicación del RNA precedió a la aparición de la síntesis proteica (3,4,5,6). En algún momento de la evolución de la vida la continuidad genética fue asegurada por la replicación del RNA, sin involucrar como catalizadores a las proteínas codificadas genéticamente, siendo el apareamiento de bases descubierto por Watson y Crick la clave para la replicación (3). Las evidencias(5,6) que sustentan esta teoría están basadas en las múltiples funciones que pueden cumplir el RNA o los ribonucleótidos: 1) el RNA es capaz de almacenar información genética, 2) puede servir de templado para la síntesis de cadenas complementarias de polinucleótidos, 3) puede actuar como catalizador, 4) nucleótidos de RNA actúan como coenzimas en muchas reacciones biológicas, 5) los deoxirribonucleótidos precursores del DNA son sintetizados a partir de ribonucleótidos, 6) la presencia de pequeñas ribonucleoproteínas ayudan en la expresión genética y en el mantenimiento del genoma, 7) las moléculas de RNA guía participan en la edición del RNA, y 8) numerosos virus llevan como único material genético RNA de simple o doble cadena.

Durante la evolución, a medida que el metabolismo celular se fue sofisticando el requerimiento de biocatalizadores con distinta especificidad hizo que las proteínas, con mayor versatilidad que el RNA (20 aminoácidos en comparación con cuatro bases) asumieran el rol de biocatalizadores, mientras que el DNA presumiblemente adquirió la función de guardar y transmitir la información genética, dada su mayor estabilidad. Los descendientes de la era dominada por el RNA habitan hoy en el mundo en forma de ribozimas presentes en organismos que van desde las bacterias al hombre.

Las ribozimas aumentan sustancialmente la velocidad de reacción (3,4,5,6). Así las constantes cinéticas son comparables a las de enzimas proteicas. Pueden usar cofactores como imidazol y presentar regulación alostérica. Su estructura molecular a semejanza de los catalizadores proteicos presenta pliegues dando origen a estructuras tridimensionales que forman sitios activos como hendiduras profundas, protegidas, e inaccesibles a solventes. Mediante esta estructura terciaria se facilita la catálisis orientando los sustratos al sitio catalítico.

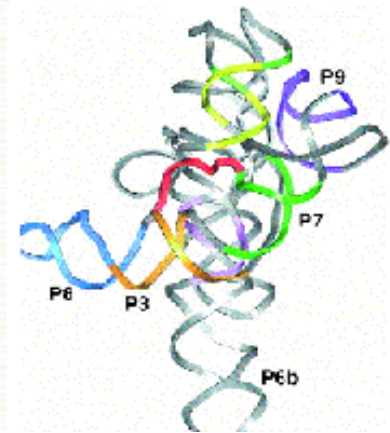


Fig. 1 Ribozima grupo I intrón Diagrama de cintas de la estructura terciaria.

El sitio catalítico está formado por dos dominios P4-P6 y P3-P9. Ref (3)

El 2'-OH del RNA (Fig 2) actúa como nucleófilo catalítico tanto para el autoprosesamiento de intrones como para el procesamiento catalizado por "spliceosomas". Actúa también como ligando de metales, de hecho, algunas ribozimas se comportan como metaloenzimas (7).

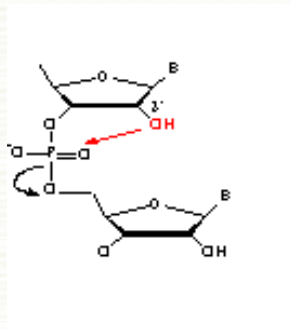


Fig.2 Reacción catalizada por la ribozima hammerhead (ver más abajo) y otras ribozimas pequeñas.

Ribozimas naturales

Las ribozimas que están presentes en la naturaleza son de distinto tipo, se conocen:

Grupo I intrón (3,4,5,6): Remueven intrones mediante dos transesterificaciones produciendo uniones 3'-5' y un 3'-OH. El mecanismo de acción involucra el sitio de unión al nucleótido, ataque nucleofílico (3'-OH de una guanosina exógena) y catálisis mediada por metales (Fig 3). Se encontraron en los núcleos de protozoos, mitocondrias de hongos, cloroplastos de algas, bacterias y sus fagos.

Grupo II intrón (3,4,5): Producen el autoclivaje de intrones vía dos transesterificaciones, produciendo una unión inicial 2'-5' y un 3'-OH. El mecanismo involucra ataque nucleofílico por un 2' OH de una adenosina especial dentro del intron que produce un cambio en la estructura del RNA (formación de un lazo). Se cree que los iones Mg^{++} están dentro del intrón participando de la catálisis. Esta clase se encontró en bacterias y genes de organelas de levaduras de células eucariotas.

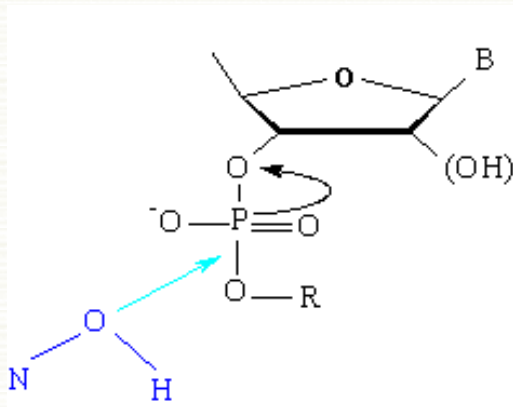


Fig 3 Reacciones catalizadas por las ribozimas: grupo I intrón (NOH: 3'-OH de una guanosina), grupo II intrón (NOH: 2'-OH de una adenosina dentro del intrón) y RNasaP (NOH: H₂O).

Ribonucleasa (Rnasa) P (3,4,5): Cataliza la hidrólisis sitio-específica de precursores de RNA incluyendo tRNA, RNA5S y la partícula de reconocimiento de RNA (SRP). Estos sustratos comparten probablemente características estructurales que permiten el reconocimiento específico por RnasaP posicionando los fosfatos reactivos en el sitio de unión para el ataque nucleofílico por una molécula de agua. Actúa como una endoribonucleasa hidrolítica que cliva el extremo 5' de RNA para producir 5'-fosfato y 3'-OH. RnasaP es un complejo RNA-proteína cuya actividad catalítica en bacterias reside en el componente RNA, en humanos no es activa sin el componente proteico. Es un verdadero catalizador en el sentido que cada ribozima cataliza el clivaje de múltiples sustratos. Tiene 300 a 400 nucleótidos de largo, forma dos dominios uno de los cuales tiene el sitio de reconocimiento del sustrato y el otro el sitio activo.

Cabeza de martillo (hammerhead) (3,4,8): Es la ribozima más pequeña, consiste en un RNA de 40 nucleótidos que se autocliva, contiene un motivo altamente conservado que ha sido encontrado en varios viroides y virus satélites de RNA que se autorepican a través de un mecanismo de círculo rodante ("rolling-circle"). Su estructura involucra tres ramas cortas I, II, y III, tiene una conformación en 'Y', las ramas están conectadas en una secuencia altamente conservada, donde se encuentran los nucleótidos esenciales para la catálisis. La rama I contiene el residuo citosina 17 que contiene la unión que se cliva. Cataliza el clivaje sitio específico de sus propias uniones fosfodiéster por un ataque nucleofílico del 2'-OH al fosfato a ser escindido. Se cree que hay iones divalentes que participan en el mantenimiento de la estructura.

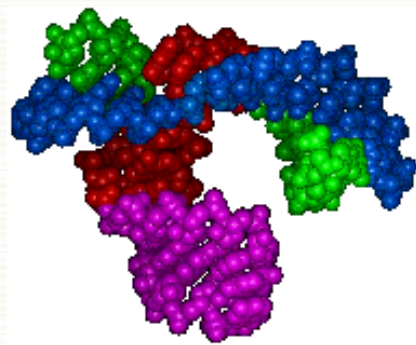


Fig.4 Es

estructura de la ribozima cabeza de martillo. En azul se indica un DNA inhibidor de la ribozima. El sitio catalítico está en color rojo. La rama I y III en verde y la II en púrpura. Ref (8)

Virus de hepatitis delta (HDV) y Horquilla (Hairpin): Catalizan la misma reacción que la ribozima tipo cabeza de martillo, y son los responsables de clivar intermediarios generados durante la replicación de HDV y de virus satélites de RNA de las plantas.

"Spliceosome" (U2+U6) (3,4,5,6,7): El núcleo de eucariotas contiene numerosas copias de varios RNA de 60 a

250 nucleótidos de longitud denominados pequeños RNA nucleares (snRNA), los cuales forman complejos con proteínas o sea ribonucleoproteínas (RNP). Los snRNP U1....U6 son miembros de una subfamilia de snRNA rica en uracilo que intervienen en el procesamiento del pre-mRNA. Los snRNP U1, U2, U5 y U4-U6 se ensamblan en los sitios de corte y empalme formando un gran complejo o "spliceosome". Los U2 y U6 producen el corte de sustratos de RNA via transesterificación. Se ensamblan con pre-mRNA y escinden los intrones (no es autoclivaje). El producto de la reacción es un fosfo-triester a diferencia de los obtenidos con otros "spliceosomes".

Ribozimas sintéticas

Los científicos han sintetizado ribozimas in vitro, (6,8,9) parten de secuencias de RNA seleccionadas al azar (más de 1015), luego separan a las moléculas en base a su habilidad para realizar funciones bioquímicas (unión a ligandos, catálisis), el material seleccionado es amplificado y el ciclo de selección y amplificación es repetido hasta que las secuencias activas dominan el conjunto. Por último se pueden introducir mutaciones para ampliar la diversidad de secuencias, incorporando de esta manera las características más relevantes de la evolución. Mediante esta técnica lograron sintetizar catalizadores de RNA más eficientes que pueden intervenir en otro tipo de reacciones, tal como formar nucleótidos a partir de un azúcar y una base, o sintetizar uniones amida. Se diseñan ribozimas para cortar determinados RNA con fines terapéuticos (6), remedando la estructura y la actividad catalítica de las ribozimas naturales conocidas. Se ha pensado que la función que cumplen estas ribozimas puede ser aplicada para varios problemas médicos, como el cáncer y el sida, teniendo en cuenta que si la molécula de RNA es clivada antes de llegar al ribosoma, la codificación que encierra esa cadena nunca se expresará completamente.

Bibliografía

- 1-Kruger,K., Grabowski, P.J., Zaug, A.J. Sands, J., Gottschling, D.E., Cech, T.R. (1982) Cell 31,147-157.
- 2-Guerrier-Takada, C., Gardiner, K., Mardh, T. Altman, S. (1983) Cell 35, 849-857.
- 3-The RNA World. Gesteland, R. F, Cech, T y Atkins J.F. Ed Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- 4- Doudna, J.A. Cech, T.R. (2002), Nature 418, 222-228.
- 5-<http://walden.mvp.net/~sklib/ribozyme.html> Ribozymes: Structure, function and application.
- 6-<http://www.aibs.org/biosciencelibrary/vol48/feb.98.html> Landweber L.F., Simon P.J., Wagner, T.A. (1998) Bioscience 48, 94.
- 7- <http://www.chembio.uoguelph.ca/educmat/chm730/k730.htm> Chem* 730 Proteins and Nucleic acids. Ribosomes and Ribozymes folding and function of RNA.
8. <http://attila.stevens-tech.edu/chembio/rsamuel/index.html> The structure and function of the Hammer Head ribozyme.
- 9-<http://web.mit.edu/newsoffice/tt/1995/Sep13/40700.html> Nicholson E.K. Scientists produce ribozymes in study molecules evolution.
- 10-Bartel, D.P. , Szostk J.W. (1993) Science 261, 1411-1418.

COMENTARIO EDITORIAL

En estos tiempos en que la palabra "globalización" tiene connotaciones tan poco agradables, con un significado de uniformar a la humanidad según los lineamientos de las grandes potencias, existe sin embargo otro posible significado, el de la universalidad de la información.

La Internet, como herramienta global de intercambio de información, pone al alcance de todo el mundo casi en forma instantánea lo que ocurre en cada rincón de la tierra. Y nada más pertinente a la raza humana que el intercambio de ideas, el avance hacia metas comunes, la preocupación por el desarrollo del ser humano en toda su dimensión.

Si consideramos que la Universidad es el lugar donde debemos buscar a los generadores de ideas, a los transmisores de información, entonces la educación en ciencia debería ser una prioridad de todos, especialmente de las sociedades en "vías de desarrollo", porque es precisamente el pensamiento científico el que, una vez detectado el problema, analiza las posibles maneras de estudiarlo, desarrolla la tecnología necesaria y pone en marcha los métodos para obtener o acercar soluciones.

En este marco, la aparición de QuímicaViva, una publicación electrónica del Departamento de Química Biológica que tiene como objetivo acercar temas de actualidad científica en esta área a lectores de diferentes niveles de educación y crear un canal de participación y comunicación entre científicos y de ellos con la comunidad, es un paso importante y refrescante en una sociedad que parece no valorar el esfuerzo, la dedicación, el razonamiento y el bien común.

¿Y por qué una revista electrónica? No hay duda que los avances y novedades que se producen casi a diario en el quehacer científico hacen necesaria una actualización rápida y permanente. Dada la variedad de revistas y la creciente dificultad de acceder a todos los títulos impresos en los tiempos adecuados, la utilidad de las publicaciones electrónicas es cada vez más evidente. De hecho, las editoriales científicas han tenido que recurrir al formato electrónico no solamente como complemento de sus versiones impresas, sino también como una forma de poner a disposición del público lector en forma avanzada lo que luego aparecerá en el formato clásico. Como mencionara más arriba, el avance científico en diversos campos es tan vertiginoso que ya no puede pretenderse la espera a que los ejemplares lleguen a los estantes de las bibliotecas. Por otra parte, el abaratamiento de costos y la formación de redes informáticas es, ciertamente, un beneficio apreciable que brindan las publicaciones en este formato.

En cuanto a QuímicaViva en particular, el acceso libre online promoverá una forma interactiva de comunicación que, sin menospreciar a la escrita, pondrá en contacto casi de inmediato a quienes visiten el sitio con especialistas en determinadas disciplinas y temas en los que trabajan. La posibilidad de intercambiar ideas y de llevar, en un futuro no muy lejano, esta información a nuestras escuelas secundarias es un valor agregado que debe tenerse en cuenta, en vista del valor de incorporar el pensamiento científico a la formación en las escuelas y dada la experiencia que cada año tenemos los que participamos en la semana de la Química acerca del entusiasmo que despiertan estos temas en los estudiantes y profesores asistentes.

Con mis mejores augurios de un éxito continuado.
Dr. Juan Carlos Calvo
Director del Departamento de Química Biológica

 **Química Viva**

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **Química Viva**

Vol.1, número 1, 2002.

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

[Alché L., Pifarré P., Berra A. and Coto C.](#) Laboratory of Virology, School of Science, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

DEVELOPMENT OF MURINE HERPETIC STROMAL KERATITIS IS IMPEDED BY TREATMENT WITH MELIACINE, A PLANT-DERIVED ANTIVIRAL

[Armanino, M.; Quaglino, A; Juknat; A.A. & Kotler, M](#) Biological Chemistry Department – School of Science – University of Buenos Aires - Argentina.

MELATONIN PREVENTS HYDROGEN PEROXIDE-INDUCED APOPTOSIS IN ASTROCYTES. IMPLICATIONS OF c-JUN N-TERMINAL KINASE AND BAX.

[Barquero A., Alché L. and Coto C.](#) Laboratory of Virology, School of Science, University of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

EFFECT OF MELIACINE, A PLANT-DERIVED ANTIVIRAL, IN THE INTRACELLULAR LOCALIZATION OF VIRAL PROTEINS

[Chaufan G, Ríos de Molina M. del C., San Martín de Viale L. C.](#) Laboratorio De Porfirias Experimentales y Metabolismo del Hemo, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

HOW DOES HEXACHLOROBENZENE TREATMENT AFFECT LIVER UROPORPHYRINOGEN DECARBOXYLASE?

[Fuchs J.1,4, Casabé N.1,4, Oneto M.L.1, Di Lello A.3, Lami M.3, Bongiovanni D.3, Vaccarezza M.3, Gómez Segura O.3, Vázquez C.3, Sánchez-Rivas C.2 y Kesten E.1.](#) 1Toxicología y Química Legal, 2Microbiología– Depto. de Qca. Biológica-FCEN-UBA, Ciudad Universitaria, Pab.II, (1428) Bs. As. 3CITEFA (DIACQ-Área de Medio Ambiente), S.J.B.Lasalle 4397, (1603) Villa Martelli, Pcia. de Bs. As. 4CONICET. ekesten@qb.fcen.uba.ar

ENSAYOS DE BIORREMEDIACIÓN DE UN SUELO CONTAMINADO CON TRINITROTOLUENO (TNT). (Bioremediation trials of trinitrotoluene (TNT)- contaminated soil)

[Fuchs J.1,4, Casabé N.1,4, Oneto M.L.1, Di Lello A.3, Lami M.3, Vaccarezza M.3, Gómez Segura O.3, Vázquez C.3, Sánchez-Rivas C.2 y Kesten E.1.](#) 1Toxicología y Química Legal, 2Microbiología–Depto. de Qca. Biológica-FCEN-UBA, Ciudad Universitaria, Pab.II, (1428) Bs. As. 3CITEFA-Villa Martelli, Pcia. de Bs. As. 4CONICET. ekesten@qb.fcen.uba.ar

CARACTERIZACIÓN QUÍMICA Y ECOTOXICOLÓGICA DE UN ÁREA CONTAMINADA CON 2,4,6-TRINITROTOLUENO (Chemical and ecotoxicological characterization of a TNT contaminated area)

[Fuentes F., Billi S., San Martín de Viale L.](#) Química Biológica, FCEyN, UBA. email: fedfue@hotmail.com

ALTERACIONES INDUCIDAS POR HEXACLOROBENCENO (HCB) EN LA ACTIVIDAD DEL CITOCROMO P450 SOBRE ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y UROPORFIRINÓGENO III
HEXACHLOROBENZENE (HCB) INDUCED ALTERATIONS OF CYTOCHROME P450 ACTIVITIES ON ARACHIDONIC ACID AND UROPORPHYRINOGEN III

[Gadaleta P., Vacotto M. and Coulombié F.](#) Laboratorio de Virología, Depto. de Química Biológica, Fac.de Ciencias Exactas y Naturales, Univ. de Buenos Aires, Pab II, Piso 4, Ciudad Universitaria, 1428-

EL VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULAR INDUCE APOPTOSIS TEMPRANAMENTE Y NO REQUIERE DE LA REPLICACION DEL MISMO. VESICULAR STOMATITIS VIRUS INDUCES APOPTOSIS AT EARLY STAGES IN THE VIRAL CYCLE AND DOES NOT DEPEND ON VIRUS REPLICATION

[García Franco S1, Prieto González EA2, Baltar OS1, Fuchs J1,3, Kesten E1, Wood EJ1,3](#)† 1Toxicología y Química Legal, Depto. de Química. Biológica-FCEN-UBA, Ciudad Universitaria, Pab.II, (1428) Bs. As. 2 Grupo de Genotoxicología y Salud Ambiental, Centro de Investigaciones Biomédicas, Universidad Médica, La Habana, Cuba. 3CONICET. ekesten@qb.fcen.uba.ar
COMPORTAMIENTO GENOTOXICO Y ANTIGENOTOXICO DE EXTRACTOS DE VALLESIA GLABRA EN EL ENSAYO COMETA
(Genotoxic/antigenotoxic behavior of Vallesia glabra extracts in Comet Assay)

[Gazzaniga S1, Bravo A I2, Maschi F3, Mordoh J4, Wainstok R1.](#)
1Dpto. de Química Biológica, FCEyN, UBA; 2Hospital Eva Perón, Buenos Aires; 3Fac. Cs. Veterinarias, LaPlata, 4IIB-Fundación Campomar. sgazzaniga@hotmail.com
TRANSFECCIÓN PARA LA PRODUCCIÓN DE MCP-1 (MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEIN-1) DE UNA LÍNEA DE MELANOMA HUMANO: ANÁLISIS IN VIVO E IN VITRO DE SU CAPACIDAD QUIMIOTÁCTICA SOBRE DIFERENTES CÉLULAS MONONUCLEARES

[Lelli, S. M.; Mazzetti, M. B.; San Martín de Viale, L. C.](#)
Dto. Química Biológica. 4ºp. Pab. II, Ciudad Universitaria. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Buenos Aires, ARGENTINA. e-mail: smlelli@qb.fcen.uba.ar
MELATONINA, CARBOHIDRATOS Y PORFIRIA EXPERIMENTAL AGUDA.

[Llambías, Elena B.C., Aldonatti, Carmen y San Martín de Viale, Leonor C.](#)
Departamento Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Pabellón II, (1428) Buenos Aires. e-mail: ebcl1@qb.fcen.uba.ar >
INDOLES EN GLÁNDULAS PINEAL Y HARDER DE RATAS CON PORFIRIA EXPERIMENTAL
INDOLES IN PINEAL AND HARDERIAN GLANDS FROM EXPERIMENTAL-PORPHYRIC RATS

[Ortalli A. L., Sassetti B.](#) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
ACCIÓN DE LA ALBÚMINA GLICOSILADA EN EL ENDOTELIO VASCULAR Y OTROS ÓRGANOS MURINOS.

[Ortalli A. L., Zanaro N. L., Ouviaña S. M., Sassetti B.](#) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
ALBÚMINA GLICOSILADA: SU ACCIÓN SOBRE LA INDUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO.

[1, 2 Ouviaña S., 2La Greca R., 2 Palmer L., 1 Ortalli A., 1 Sassetti B.](#) 1Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires y 2Hospital Churruca. Buenos Aires Argentina.
ENDOTELINA-1, NO Y FvW EN DIABÉTICOS TIPO II.

[Pauza N. L.; Pérez J.; Godar L.; Schierloh P.; Sopena de Kracoff Y.; Ferramola de Sancovich A. M. y Sancovich H..](#)
EFECTO "IN VITRO" DE ALGUNOS CATIONES METALICOS MONO Y DIVALENTES SOBRE LA ACTIVIDAD DE LA ALA-DEHIDRASA DE EMBRIONES DE POLLO

Pérez G., Garbossa G., Di Risio C., Vittori D., Pregi N., Nesse A. Laboratorios de Análisis Biológicos y de Radioquímica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. gperez@qb.fcen.uba.ar
EL ALUMINIO INTERFIERE CON LA CAPTACIÓN DE HIERRO Y AFECTA LA SÍNTESIS DE HEMOGLOBINA EN CÉLULAS K562.

[Pettinari M. J., Chaneton L, Vázquez G. J. y Méndez B. S.](#) Depto. de Química Biológica, Fac.de Ciencias Exactas y Naturales, Univ. de Buenos Aires, Pab II, Piso 4, Ciudad Universitaria, 1428- Núñez. jul@qb.fcen.uba.ar
ANÁLISIS GENÉTICO Y MOLECULAR DE LOS GENES RESPONSABLES DE LA SÍNTESIS DE POLY-3-HIDROXIBUTIRATO (PHB) EN Azotobacter sp. FA8.

[Pettinari M.J.1, Vazquez G1, Rehm B.H.A2., Steinbüchel A2 and Mendez B. S1.](#) 1Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. 2 Institut für Mikrobiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, D-48149 Münster, Germany.
POLY (3-HYDROXYBUTYRATE) SYNTHESIS IN *Azotobacter*: CLONING AND MOLECULAR ANALYSIS OF THE *Azotobacter* SP. FA8 PHB GENES.

[Prieto González E.A.1, Fuchs J.2,3, Casabé N.2,3, Oneto M.L.2, Kesten E.2.](#) 1Grupo de Genética Toxicológica y Salud Ambiental, Centro de Investigaciones Biomédicas del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. 2Toxicología y Química Legal, Departamento de Química Biológica, FCEN-UBA-Ciudad Universitaria, Pab. II, 4º P, (C1428EHA), Bs. As. 3CONICET.
ekesten@qb.fcen.uba.

ENSAYO COMETA EN CELOMOCITOS DE LOMBRICES (*Eisenia fetida*) EXPUESTAS A 2,4,6-TRINITROTOLUENO (Comet assay on coelomocytes of 2,4,6 trinitrotoluene exposed worms (*Eisenia fetida*))

[Quaglino A., Armanino M.V., Kotler M.L. & Juknat A.A.](#) Biological Chemistry Department – School of Science – University of Buenos Aires - Argentina. E-mail: aajuknat@qb.fcen.uba.ar
HYDROGEN PEROXIDE - INDUCED APOPTOSIS INVOLVES THE PROCESSING OF CASPASES IN ASTROCYTES

[Riva D., Perfetti X., Gadaleta P., Coulombié F. y Mersich S.](#) Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, FCEyN, UBA.
COMPARACIÓN DE LA APOPTOSIS INDUCIDA POR LOS VIRUS DE VSV E INFLUENZA IN-VITRO. COMPARISON OF IN-VITRO INDUCED APOPTOSIS: VSV AND INFLUENZA VIRUSES.

[Rosignoli, F.; Pérez Leirós, C.](#) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CONICET.
ALTERACIONES EN LA ACTIVIDAD Y EXPRESION DE OXIDO NITRICO SINTETASA EN GLANDULAS SALIVALES DE RATONES NOD.

Ruiz J. A., López N. I. Y Méndez B. S. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, 1428 Buenos Aires TOLERANCIA A ESTRÉS Y PRODUCCIÓN DE POLIHIDROXIALCANOATOS EN *Pseudomonas oleovorans*. ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DEL GEN *rpoS* Y DE LA ACCIÓN DE AGENTES OXIDANTES.

[Vittori D, Garbossa G, Lafourcade C, Pérez G, Nesse A.](#) Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires. (dvittori@qb.fcen.uba.ar)
INHIBICIÓN DEL DESARROLLO DE CFU-E Y ALTERACIONES DE BANDA 3 DE ERITROCITOS PROVOCADAS POR ALUMINIO EN CÉLULAS HUMANAS.

[Wachsman M: B1., Ramirez J2., Galagovsky L. R2. y Coto C:](#) E1. 1Departamento de Química Biológica y 2Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Exactas Y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Pabellón 2. Piso 4. Ciudad Universitaria. 1428 Capital. wachsman@qb.fcen.uba.ar
ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE NUEVOS DERIVADOS DE BRASSINOSTEROIDES FRENTE A LOS VIRUS , JUNIN, SARAMPION Y HERPES SIMPLEX TIPO 1 Y 2.

