

Poliomielitis, la historia sin fin

Erina Petrera

*Laboratorio de Virología: agentes antivirales y citoprotectores. Departamento de Química Biológica,
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires*

epetrera@qb.fcen.uba.ar

[Versión para imprimir](#) 

Muchos de ustedes tal vez son muy jóvenes y no recuerdan o nunca oyeron hablar de la poliomiélitis, pero en la década del 50 ocurrió en nuestro país y en el mundo, el mayor brote epidémico por el virus de la polio. Como la poliomiélitis es una enfermedad muy contagiosa que generalmente afecta a menores de 5 años, los padres tenían tanto miedo de que sus hijos se enfermaran que no los dejaban ni asistir a la escuela. Y no era para menos, el virus se transmite por vía fecal-oral y multiplica en los intestinos, los síntomas iniciales son fiebre, cansancio, cefalea, vómitos, rigidez del cuello y dolores en los miembros, pero también puede infectar el sistema nervioso central. Mientras que un gran porcentaje de infectados no presenta síntomas, el poliovirus puede producir una parálisis irreversible en una de cada 200 infecciones y entre el 5 y el 10% de esos casos muere por parálisis de los músculos respiratorios. Las imágenes de niños con muletas, en sillas de ruedas o durmiendo en pulmotores para poder respirar representan a esa terrible época.

En 1955, luego de varios años de investigación, se aprobó el uso de la vacuna con virus inactivado desarrollada por Jonas Salk que gracias a que no fue patentada pudo ser producida por distintas farmacéuticas y así aumentar su distribución, aunque de forma muy lenta ya que era difícil de producir. Además, en 1961 se comenzó a administrar de forma oral la vacuna a virus atenuado desarrollada por Albert Sabin. Esta vacuna, de menor costo y muy fácil de aplicar permitió inmunizar grandes regiones, entre ellas países de muy bajos recursos donde la otra vacuna hubiera tardado mucho en llegar.

Debido a la decisión política de hacer prioritaria la vacunación a nivel mundial y a la Iniciativa de Erradicación de la Poliomiélitis encabezada por la OMS, la Asociación Rotaria Internacional, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE.UU. y UNICEF, y que contó con el apoyo de asociados como la Fundación Bill & Melinda Gates, los casos provocados por poliovirus salvaje han disminuido en un 99% y la vacunación ha evitado más de 16 millones de casos de parálisis.

De las tres cepas salvajes de poliovirus (tipo 1, tipo 2 y tipo 3), el poliovirus tipo 2 se erradicó en 1999. La inexistencia de poliomiélitis se certificó en la Región de las Américas de la OMS en 1994, en la Región del Pacífico Occidental en 2000, en la Región de Europa en 2002 y en la Región de Asia Sudoriental en 2014.

Si bien la cobertura global de la vacunación contra polio en las regiones de la OMS es del 85%, hay algunos países donde es menor al 50%. Lamentablemente, la transmisión continúa siendo endémica en Afganistán y Pakistán, y si no se detiene se podrían producir hasta 200 000 nuevos casos anuales en 10 años en todo el mundo.

La disminución en la vacunación por motivos políticos, religiosos, guerras o de diversas índoles como ha sido el cese de actividades debido a la pandemia por SARS-CoV-2 o el movimiento antivacunas, ha puesto en peligro el faraónico logro de estar cerca de la erradicación de la poliomiélitis.

En poblaciones con niveles de inmunización reducidos los virus atenuados de la vacuna oral que son excretados con las heces pueden infectar a personas susceptibles lo que mediante recombinación y mutaciones genéticas puede dar lugar a virus de origen vacunal que producen la enfermedad. También

se han reportado casos de parálisis producida por la vacuna oral aunque el riesgo es bajo, está en el rango de 1 a 4,7 casos por millón de nacimientos. Debido a la erradicación de la cepa de polio tipo 2, en el año 2016 se ha cambiado la vacuna oral trivalente contra los 3 tipos de polio por una bivalente con solo los tipos 1 y 3. Para bajar aún más la incidencia de parálisis por la vacuna se ha instado a agregar una dosis de la vacuna inactivada, algo que muchos países en desarrollo no han podido hacer aún y que es un desafío debido a que no se producen suficientes dosis para todo el mundo.

El 22 de Julio del corriente año se ha diagnosticado con polio a una persona adulta en el estado de Nueva York. Por primera vez en diez años vuelve a haber polio en Estados Unidos. Esta persona no está vacunada, presenta parálisis y como no hay tratamiento para la enfermedad, sólo se pueden tratar los síntomas con medicamentos para la relajación muscular o con terapia física. La secuenciación del virus muestra que es una revertante de la vacuna oral del tipo 2. Si bien en Estados Unidos desde el año 2000 no se usa la vacuna oral, se estima que podría tratarse de virus originado fuera del país, aunque la persona infectada no ha viajado, por lo que podría haber sido introducido por otra persona y estar en circulación. Actualmente, los centros de salud de la región afectada le están pidiendo a la población no vacunada que se vacune para prevenir un brote mayor en esta población susceptible.

Lamentablemente mientras algunos no tienen la posibilidad de conseguir vacunas para sus hijos, otros las rechazan debido a que como todavía viven rodeados de personas vacunadas están protegidos. Esperemos que estos porcentajes entre vacunados y no vacunados no se modifiquen significativamente porque vamos a volver a sentir el terror de enfermarnos con una enfermedad que estuvo cerca de ser erradicada hace varios años.

Referencias:

Organización Mundial de la Salud. Poliomieltis. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>, accesado 1/8/2022

Organización Mundial de la Salud. La pandemia de COVID-19 causa el mayor retroceso ininterrumpido de la vacunación en treinta años. <https://www.who.int/es/news/item/15-07-2022-covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-in-vaccinations-in-three-decades>, accesado 1/8/2022

Lopalco PL. (2017) Wild and vaccine-derived poliovirus circulation, and implications for polio eradication. *Epidemiology & Infection* 145: 413 - 419. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268816002569>

New York State Department of Health. New York State Department of Health and Rockland County Department of Health Alert the Public to A Case of Polio In the County. https://health.ny.gov/press/releases/2022/2022-07-21_polio_rockland_county.htm, accesado 1/8/2022.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Número 2, año 20, Agosto 2021

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

La viruela del mono

Carlos Alberto Bueno

Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores. Departamento de Química Biológica.

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN- CONICET

cbueno@qb.fcen.uba.ar

[Versión para imprimir](#) 

Resumen

La viruela del mono (MPX) es una enfermedad zoonótica y actualmente es la infección por ortopoxvirus más prevalente en humanos después de la erradicación de la viruela y el cese de la vacunación antivariólica universal. MPX probablemente se mantiene en la naturaleza a través de la circulación entre varios mamíferos, con eventos indirectos ocasionales para los humanos. La mayoría de los casos de MPX en humanos experimentan síntomas de leves a moderados. La tasa de letalidad varía de 0% a 11% en brotes en áreas endémicas, afectando principalmente a niños pequeños. El tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo. Los antivirales tecovirimat, brincidofovir y cidofovir son opciones potenciales para casos severos. La vacunación previa contra la viruela puede conferir protección cruzada contra MPX. Actualmente no hay ninguna vacuna autorizada contra MPX, pero la vacunación temprana posterior a la exposición (dentro de los cuatro días de la exposición a un caso de MPX) con la vacuna contra la viruela puede prevenir la enfermedad o hacer su curso menos grave. Entre humanos, el virus puede transmitirse por vías respiratorias durante el contacto directo y prolongado cara a cara. Además, el MPX puede ser transmitido por contacto directo con fluidos corporales de una persona infectada, o con objetos contaminados con virus. MPX rara vez se exporta desde el continente africano. Sin embargo, recientemente, el 7 de mayo de 2022, el Reino Unido notificó un caso importado MPX en una persona que viajaba de Nigeria. Hoy, la prevalencia de los casos de MPX continúa aumentando en todo el mundo. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud ha declarado la MPX como emergencia sanitaria mundial el 23 de Julio del 2022, instando a los gobiernos a tomar medidas coordinadas para detener la propagación del virus.

Palabras clave: viruela del mono, virus, propagación viral.

Monkeypox

Summary

Monkeypox (MPX) is a zoonotic disease and is currently the most prevalent orthopoxvirus infection in humans after the eradication of smallpox and the cessation of universal smallpox vaccination. MPX is probably maintained in nature through circulation among various mammals, with occasional spillover events to humans. Most human cases of MPX experience mild to moderate symptoms. The case-fatality rate of MPX ranges from 0% to 11% in outbreaks in endemic areas with mortality mostly affecting young children. Treatment is primarily symptomatic and supportive. The antivirals tecovirimat, brincidofovir, and cidofovir are potential options for severe cases. Previous smallpox vaccination may confer cross-protection against MPX. There is currently no licensed vaccine against MPX, but early post-exposure vaccination (within four days of exposure to an MPX case) with smallpox vaccine may prevent the disease or make its course less severe. Between humans, the virus can be transmitted through the respiratory tract during direct and prolonged face-to-face contact. In addition, MPX can be transmitted by direct contact with fluids of an infected person, contact with mucous membranes or non-intact skin with open skin lesions, or with virus-contaminated objects. MPX is rarely exported from the African continent.

However, as recently as May 7, 2022, the UK reported an imported MPX case in a person traveling from Nigeria. Today, the prevalence of MPX cases continues to increase worldwide. In this sense, the World Health Organization has declared MPX a global health emergency on July 23, 2022, urging governments to take coordinated measures to stop the spread of the virus.

Keywords: monkeypox, virus, virus spreading

La viruela del mono (MPX) es una enfermedad zoonótica y actualmente es la infección por ortopoxvirus más prevalente en humanos después de la erradicación de la viruela y el cese de la vacunación antivariólica universal [1-3]. El nombre “viruela del mono” se debe al hecho de que el virus infecta a los primates y se aisló inicialmente de un mono de laboratorio en la República Democrática del Congo en 1970 [4].

MPX probablemente se mantiene en la naturaleza a través de la circulación entre varios mamíferos, incluyendo ardillas, ratas gambiañas (*Cricetomys gambianus*), ratones rayados, lirones y primates [5], con eventos indirectos ocasionales para los humanos [6-9]. En áreas endémicas, el MPX se transmite a los humanos a través de una mordedura o contacto directo con sangre, carne, fluidos corporales o lesiones cutáneas/mucosas de un animal infectado [1]. Los casos humanos de MPX son reportados cada vez más en varios países africanos después de su primera identificación, debido a una combinación de factores que incluyen una mayor exposición (deforestación, conflicto y desplazamiento), así como una mejor vigilancia y capacidad de laboratorio en la región de África [4,5,10].

El período de incubación del virus de MPX puede oscilar entre 5 y 21 días, con un promedio de una semana entre la infección y la aparición de los síntomas [5,11]. Los síntomas iniciales generalmente incluyen fiebre, ganglios linfáticos inflamados, dolor de cabeza y dolores musculares; y estos síntomas son seguidos por una erupción cutánea distintiva que consiste en vesículas claras llenas de líquido. Las vesículas finalmente se llenan de pus y finalmente se forman costras para dar paso a una nueva capa de piel sana. Los primeros síntomas son similares a los de la varicela, que es causada por el virus varicela-zoster (un herpesvirus, no relacionado con los poxvirus). Sin embargo, a diferencia de las lesiones de la varicela, que pueden existir individualmente en diferentes etapas de desarrollo a lo largo del curso de la infección, las lesiones de MPX generalmente aparecen, progresan y desaparecen juntas [5,11].



Figura 1: Lesiones de MPX.

La mayoría de los casos de MPX en humanos experimentan síntomas de leves a moderados. Complicaciones en países endémicos incluyen encefalitis, infecciones bacterianas cutáneas secundarias, deshidratación, conjuntivitis, queratitis y neumonía [5,11]. Las tasas de mortalidad publicadas varían sustancialmente y son vulnerables al sesgo de determinación de casos [12]. Se han informado tasas de letalidad que oscilan entre el 1 % y el 10 % en brotes en la cuenca del Congo, y el clado del virus que circula en esta región parece estar asociado con mayor virulencia [12-14]. El clado de África occidental, que es responsable de los brotes recientes en Nigeria, está asociado con una tasa de mortalidad general más baja consistentemente inferior al 3% [12,15]. Hasta la fecha, la mayoría de las muertes notificadas han ocurrido en niños pequeños y personas con VIH [12,15,16].

MPX no se propaga fácilmente entre las personas. Entre humanos, el virus puede transmitirse por vías respiratorias durante el contacto directo y prolongado cara a cara. Además, el MPX puede ser transmitido por contacto directo con fluidos corporales de una persona infectada, contacto de mucosas o piel no intacta con lesiones cutáneas abiertas o con objetos contaminados con virus, como ropa de cama o ropa [2,5]. La transmisión sexual de MPX se ha descrito en la literatura, pero con poca frecuencia. Ogoima et al. [17] planteó la hipótesis de que la transmisión sexual era una ruta plausible de infección, ya que implicaba contacto directo piel con piel, contacto durante las relaciones sexuales o transmisión a través de las secreciones genitales, al informar sobre el brote de MPX en humanos durante 2017 en Nigeria. La infección de parejas sexuales, tanto femeninas como masculinas, se ha informado previamente por el virus vaccinia, otro virus del género Orthopoxvirus, post vacunación contra la viruela [18,19].

MPX rara vez se exporta desde el continente africano. En 2003, hubo un brote zoonótico en EE. UU. que causó 47 casos confirmados o sospechosos [20-22]. Este brote estuvo relacionado con la importación de ratas gigantes, ardillas y lirones de Gambia, que habían transmitido el virus a los perritos de las praderas, que luego se vendían como mascotas. Solo 14 pacientes fueron hospitalizados y no hubo casos confirmados de transmisión de persona a persona. Se informaron infecciones importadas de viruela del simio en humanos después de un viaje en el Reino Unido [23], Israel [24], Singapur [25], y en 2021, en los EE. UU [20]

Recientemente, el 7 de mayo de 2022, el Reino Unido (UK) notificó un caso importado de MPX en una persona que viajaba desde Nigeria. A partir del 18 de mayo, varios Estados miembros de la UE/EEE informaron casos sospechosos o confirmados adicionales [26]. Hoy, la prevalencia de los casos de MPX continúa aumentando en todo el mundo, con un total de más de 16.500 casos globales confirmados hasta el 24 de julio de este año [27].

El tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo (alivio de la fiebre y el prurito, hidratación), que incluye prevención y tratamiento de infecciones bacterianas secundarias. Los antivirales tecovirimat, brincidofovir y cidofovir son opciones potenciales para casos severos [5]. Solo Tecovirimat tiene autorización de comercialización en la UE para el tratamiento de infección por ortopoxvirus, incluido MPX. Actualmente existen datos limitados sobre eficacia y seguridad, mientras que los estudios clínicos están en curso en África [28].

La vacunación previa contra la viruela puede conferir protección cruzada contra MPX, que se estimó a partir de estudios anteriores a ser tan alto como 85% [2]. El efecto protector de la vacuna contra la viruela disminuye con el tiempo, aunque las serologías indican que puede durar más de 20 años. Sin embargo, se cree que a pesar del efecto menguante la vacuna contra la viruela confiere protección de por vida contra enfermedades graves debido a las células B y T de memoria [29]. Actualmente no hay ninguna vacuna autorizada en la UE contra MPX, pero la vacunación temprana posterior a la exposición (dentro de los cuatro días de la exposición a un caso de MPX) con la vacuna contra la viruela puede prevenir la enfermedad o hacer su curso menos grave [30,31]. Una vacuna contra la viruela no replicante de tercera generación (Imvanex™ - Modified Vaccinia Ankara) fue autorizada en circunstancias excepcionales por la EMA en 2013 para su uso contra la viruela [32]. Esta vacuna tiene indicación de uso en pacientes con infección por VIH para la viruela, pero actualmente no tiene autorización para su uso contra MPX [32]. Las vacunas contra la viruela de generaciones anteriores se han utilizado durante años (Dryvax™ y ACAM2000™), sin embargo, están asociadas con efectos secundarios graves, incluidos efectos secundarios cardíacos, y ya no están autorizados en la UE.

Teniendo en cuenta todos estos factores y debido al aumento de casos, la Organización Mundial de la Salud ha declarado a la viruela símica como emergencia sanitaria mundial el 23 de julio instando a los gobiernos a tomar medidas coordinadas para detener la propagación del virus [33].

Referencias:

1. **Durski KN, McCollum AM, Nakazawa Y, Petersen BW, Reynolds MG, Briand S, et al.** (2018) Emergence of monkeypox— west and central Africa, 1970–2017. *Morbidity and mortality weekly report*. 67(10):306. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6710a5.htm>
2. **McCollum AM, Damon IK.** (2014) Human monkeypox. *Clinical Infectious Diseases*. 58(2):260-7. <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/58/2/260/335791>
3. **Simpson K, Heymann D, Brown CS, Edmunds WJ, Elsgaard J, Fine P, et al.** (2020) Human monkeypox—After 40 years, an unintended consequence of smallpox eradication. *Vaccine* 38(33):5077-81. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X2030579X>
4. **Ladnyj I, Ziegler P, Kima E.** (1972) A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bulletin of the World Health Organization*. 46(5):593. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2480792/>
5. **World Health Organization (WHO).** Monkeypox fact sheet. Geneva: WHO; 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
6. **Doty JB, Malekani JM, Kalemba LsN, Stanley WT, Monroe BP, Nakazawa YU, et al.** (2017) Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human–animal interface in the Democratic Republic of the Congo. *Viruses* 9(10):283. Available at: <https://www.mdpi.com/227974>

7. **Essbauer S, Meyer H.** (2007) Genus Orthopoxvirus: Monkeypox virus. In: Poxviruses. Basel, Switzerland: Birkhäuser.
8. **Learned LA, Reynolds MG, Wassa DW, Li Y, Olson VA, Karem K, et al.** (2005) Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 73(2):428-34. <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/73/2/article-p428.xml>
9. **Nolen LD, Osadebe L, Katomba J, Likofata J, Mukadi D, Monroe B, et al.** (2016) Extended human-to-human transmission during a monkeypox outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerging infectious diseases*. 22(6):1014. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc4880088/>
10. **MacNeil A, Reynolds MG, Braden Z, Carroll DS, Bostik V, Karem K, et al.** (2009) Transmission of atypical varicella-zoster virus infections involving palm and sole manifestations in an area with monkeypox endemicity. *Clinical Infectious Diseases*. 48(1):e6-e8. <https://academic.oup.com/cid/articleabstract/48/1/e6/291721>
11. **Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al.** (2005) Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis* 41: 1742–51.
12. **Beer EM, Rao VB.** (2019) A systematic review of the epidemiology of human monkeypox outbreaks and implications for outbreak strategy. *PLoS Negl Trop Dis* 13: e0007791.
13. **Jezek Z, Grab B, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M.** (1988) Clinicoepidemiological features of monkeypox patients with an animal or human source of infection. *Bull World Health Organ* 66: 459–64
14. **Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al.** (2005) A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol* 86: 2661–72.
15. **Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al.** (2019) Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis* 19: 872–79.
16. **Ogoina D, Iroezindu M, James HI, et al.** (2020) Clinical course and outcome of human monkeypox in Nigeria. *Clin Infect Dis* 71: e210–14.
17. **Ogoina D, Izebewule JH, Ogunleye A, Ederiane E, Anebonam U, Neni A, et al.** (2019) The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria—report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. *PLoS One*. 14(4):e0214229. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214229>
18. **Shao H, McDonald EC, Ginsberg MM, Yee LM, Montgomery JR, Allan-Martinez F, et al.** (2010) Vaccinia virus infection after sexual contact with a military smallpox vaccinee—Washington, 2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 59(25):773-5. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5925a2.htm>
19. **McLaughlin J, Schmidt T, Westcott M, Baumbach J, Lofgren J, Gerber S, et al.** (2007) Vulvar vaccinia infection after sexual contact with a military smallpox vaccinee—Alaska, 2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 56(17):417-9. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/207576>
20. **CDC.** Monkeypox in the United States. 2021. <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/outbreak/us-outbreaks.html> , accesado 14/03/2022.
21. **Reed KD, Melski JW, Graham MB, et al.** (2004) The detection of monkeypox in humans in the western hemisphere. *N Engl J Med* 350: 342–50.
22. **Reynolds MG, Yorita KL, Kuehnert MJ, et al.** (2006) Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection. *J Infect Dis* 194: 773–80
23. **Vaughan A, Aarons E, Astbury J, et al.** (2018) Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill* 23: 1800509.
24. **Erez N, Achdout H, Milrot E, et al.** (2029) Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis* 25: 980–83.
25. **Ng OT, Lee V, Marimuthu K, et al.** (2019) A case of imported monkeypox in Singapore. *Lancet Infect Dis* 19: 1166.
26. Monkeypox multi-country outbreak 23 May 2022 ECDC
27. The Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED) <https://promedmail.org/>
28. **European Medicines Agency (EMA).** Tecovirimat SIGA. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecovirimat-siga>
29. **Kunasekaran MP, Chen X, Costantino V, Chughtai AA, MacIntyre CR.** (2019) Evidence for residual immunity to smallpox after vaccination and implications for re-emergence. *Military Medicine* 184(11-12):e668-e79. <https://academic.oup.com/milmed/article-abstract/184/11-12/e668/5542515>
30. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Monkeypox - Treatment. Atlanta: CDC; 2021. <http://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/treatment.html>
31. **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** Factsheet for health professionals on monkeypox. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/monkeypox/factsheet-healthprofessionals>
32. **European Medicines Agency (EMA).** Imvanex - Smallpox vaccine (Live Modified Vaccinia Virus Ankara) - Authorisation details. London: EMA; 2013. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imvanex#authorisation-details-section>
33. **Organización Panamericana de la Salud.** <https://www.paho.org/es/noticias/23-7-2022-director-general-oms-declaro-que-brote-viruela-simica-constituye-emergencia> , accesado 26/07/2022.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva

Número 2, año 21, Agosto 2022

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

CUATRO AÑOS DE PAMPA: DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS EN ARGENTINA

Guadalupe Buda², Lorenzo Erra², Silvia Daniellian³, Graciela Espada⁴, Matías Oleastro³, Ana Clara
Lugones¹, Marcelo A. Martí^{2*}

1. BITGENIA, Alicia Moreau de Justo 1750 Piso 3H Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
2. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (FCEyN-UBA) e Instituto de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (IQUIBICEN) CONICET, Pabellón 2 de Ciudad Universitaria, Ciudad de Buenos Aires C1428EHA, Argentina.
3. Hospital Juan P. Garrahan, Servicio de Inmunología y Reumatología, Buenos Aires, Argentina
4. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Servicio de Reumatología, Buenos Aires, Argentina.

marti.marcelo@gmail.com

Recibido: 11/04/2022 - Aceptado: 27/06/2022

[Versión para imprimir](#) 

Resumen

Las enfermedades autoinflamatorias engloban un conjunto de Enfermedades Poco Frecuentes caracterizadas todas ellas por la presencia de inflamación sistémica crónica o recurrente, como consecuencia de una disregulación del control del proceso inflamatorio. Muchas son hereditarias y monogénicas. Su variabilidad clínica y el elevado número de genes asociados a las mismas, favorece su abordaje por técnicas de secuenciación masiva.

En este contexto, nació en el año 2018 el Programa Argentino de Medicina de Precisión en enfermedades Autoinflamatorias, con el apoyo de Novartis y el acompañamiento de un consejo asesor, compuesto por médicos y bioquímicos especializados en Genética, Inmunología y Reumatología. El proyecto tuvo 3 Ediciones, incorporó a más de 160 pacientes y tuvo como principal objetivo brindarles a los pacientes la posibilidad de acceder a un diagnóstico preciso de forma gratuita. Los resultados muestran que la tasa de éxito -casos donde se arribó a un diagnóstico molecular– se estimó entre un 15-35% lo que es consistente con estudios realizados a nivel internacional. Varios de los casos, además, han permitido encontrar variantes nóveles que representan el punto de partida para el estudio de los fenómenos moleculares subyacentes al desarrollo patológico.

La exitosa implementación y desarrollo de tres Ediciones del Proyecto PAMPA durante cuatro años consecutivos, constituye una clara evidencia de que es posible implementar servicios de diagnóstico molecular basados en secuenciación de próxima generación a nivel nacional.

Palabras clave: NGS, Exoma, Enfermedades Autoinflamatorias, Proyecto PAMPA.

FOUR YEARS OF PAMPA: MOLECULAR DIAGNOSIS OF AUTOINFLAMMATORY DISEASES MADE IN ARGENTINA

Summary

Systemic autoinflammatory diseases encompass a group of Rare Diseases characterized by the presence of chronic or recurrent systemic inflammation, as a consequence of inflammatory pathways dysregulation. Many

are hereditary and monogenic. Their clinical variability and the high number of associated genes makes this group of disorders an ideal case for massive sequencing technologies.

In this context, the Argentine Precision Medicine Program in Autoinflammatory diseases, better known as PAMPA -(for its Spanish acronym, <https://apps.bitgenia.com/pampa/>)-, started at the beginning of 2018, with the support of Novartis and the accompaniment of a Medical Advisory Board. The 3 editions of the project incorporated over 160 patients with suspected AIDs, aiming to provide an accurate molecular diagnosis, bringing an opportunity to receive adequate therapy in the context of a true personalized medicine. The diagnostic efficiency was estimated between 15-35%, which is consistent with previous international studies. Several cases also led to the discovery of novel variants that became a trigger for further molecular studies to research the underlying causes of the pathological process.

The successful development of three PAMPA Editions during four consecutive years constitutes clear evidence that it is possible to implement molecular diagnostic services based on next generation sequencing at a national level.

Keywords: NGS, Exome, Autoinflammatory Diseases, PAMPA Project.

Introducción

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica (EAI) fue propuesto en 1999 por el doctor Kastner para agrupar algunas enfermedades poco frecuentes (EpoF) con manifestaciones clínicas similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes), y se estableció que la ausencia de autoanticuerpos a títulos elevados o de células T específicas de antígenos propios, eran características diferenciales respecto de las enfermedades autoinmunes [1-3]. Desde entonces, el número de enfermedades autoinflamatorias hereditarias ha ido aumentando progresivamente, debido principalmente a un creciente conocimiento del funcionamiento del sistema inmune, y a los avances en genética humana.

En la tabla I se incluyen algunos ejemplos de EAI poligénicas o multifactoriales y se las distingue de las formas monogénicas, divididas en tres grupos: Infamosomopatías, Interferonopatías y Relopatías. Adicionalmente, se las clasifica de una manera gráfica teniendo en cuenta la vía afectada, sus manifestaciones clínicas más destacadas, y el target terapéutico [4–8] (Ver Tabla I).

Monogénicas				Poligénicas
Inflamasomopatías	Interferonopatías	Relopatías	Otras	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Behçet • PFAPA • CRMO/CNO • Síndrome SAPHO (forma esporádica) • Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa • AIJs/ Enfermedad de Still • Síndrome de Schnitzler • Psoriasis/artritis psoriásica • Gota • Otras
<ul style="list-style-type: none"> • FMF • HIDS/MKD • TRAPS • CAPS • PAPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Aicardi-Goutières • SAVI • CANDLE • Síndrome COPA 	<ul style="list-style-type: none"> • HA20 • Deficiencia de OTULIN • Síndrome de Blau 	<ul style="list-style-type: none"> • DADA2 • DIRA • DITRA • Síndrome de Majeed • Deficiencia de ADAM17 • Querubismo 	
Vía afectada				
IL-1	IFN tipo I	NF-kB, IL-1, IL-6, TNF		
Clínica y tratamiento				
Fiebre y rash <i>Distinto espectro de severidad</i>	Calcificación CNS, vasculopatía y fibrosis acral y pulmonar	Granuloma, Uveítis, Úlceras		
Sobreactivación del	Respuesta	Ubiquitilación		

inflammasoma	aumentada a IFN	anormal		
Tratamiento: Inhibidores de IL-1	Tratamiento: Inhibidores JAK	Tratamiento: Anti-TNF		

Tabla I: Enfermedades autoinflamatorias monogénicas y poligénicas: clasificación, vía afectada, manifestaciones clínicas características y target terapéutico [5–9].

FMF, Fiebre Mediterránea Familiar; MKD/HIDS, Deficiencia de mevalonato quinasa (Síndrome de hiper-IgD); TRAPS, Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral; CAPS, Síndrome de Fiebre Periódica Asociada a Criopirina; PAPA, Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné; SAVI, Vasculopatía asociada a STING con inicio en la infancia; Síndrome de dermatosis neutrofilica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada; HA20, Haploinsuficiencia A20; DADA2, Deficiencia de la adenosina desaminasa-2; DIRA, Deficiencia del antagonista del receptor de la Interleucina 1; DITRA, Deficiencia del antagonista del receptor de la Interleucina-36; PFAPA, Fiebre periódica asociada a adenitis, faringitis y estomatitis aftosa; CNO/CRMO, Osteomielitis crónica no bacteriana/osteomielitis crónica multifocal recurrente; AIJs, Artritis idiopática juvenil sistémica; SAPHO, Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis; NF- κ B, Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; TNF, Factor de necrosis tumoral, IFN: Interferón, IL: interleucina.

Como se muestra en la Tabla I y según su origen, las enfermedades autoinflamatorias se pueden dividir en [9]:

- **Enfermedades autoinflamatorias monogénicas:** son aquellas causadas por mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en vías inflamatorias, cuya alteración conduce a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada por la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias, principalmente la IL-1 β , en el caso de las inflamatomopatías (FMF, TRAPs, MKD y CAPS). La mayoría son heredadas y sigue un patrón de herencia mendeliano dominante o recesivo, aunque algunas enfermedades se han descrito asociadas a mutaciones de novo. Generalmente, se presentan durante la infancia o adolescencia, pero en algunas ocasiones alcanzan la edad adulta debido al retraso diagnóstico. Se caracterizan por episodios de inflamación sistémica órgano-específica, con un amplio espectro de las características inflamatorias.
- **Enfermedades autoinflamatorias poligénicas o multifactoriales:** son enfermedades que presentan una base autoinflamatoria pero etiología genética desconocida [10]. Algunas de ellas están mediadas por la IL-1, ya que responden a su bloqueo específico. Entre éstas se encuentran el síndrome de PFAPA [11], Osteomielitis crónica no bacteriana/osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO/CNO), la Enfermedad de Crohn, la Artritis Idiopática Juvenil Sistémica (AIJ sistémica), la enfermedad de Still del adulto, el Síndrome de Schnitzler [2,10], el Síndrome SAPHO (acrónimo de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) y la gota, entre otras.
- **Enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas (o indefinidas):** corresponden a cuadros o síndromes clínicos que cursan con fiebre recurrente o persistente, normalmente junto a otras manifestaciones inflamatorias, en los que se han descartado las causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, y el estudio genético es negativo o no concluyente (p.ej. presencia de variantes benignas o de penetrancia incompleta, no asociadas con la expresión clínica). Además, suelen responder a fármacos utilizados en las enfermedades monogénicas, como la colchicina, dosis altas de glucocorticoides y/o agentes anti-IL-1. Actualmente, se reconoce que un fenotipo autoinflamatorio clásico o atípico, también puede ser ocasionado por mutaciones determinantes de mosaicismos somáticos, gonadales o gonosomales [11,12]. En este contexto, los pacientes sin mutaciones identificables continúan siendo un enigma y el mosaicismo somático podría proveer una explicación a algunos de estos dilemas clínicos, generando nuevos desafíos en la comprensión y el tratamiento de las enfermedades de transmisión genética [13].

El diagnóstico de las EAI es clínico y se basa en las características fenotípicas evidenciadas en los pacientes. Las EAI más frecuentes se asocian a fiebre periódica, erupciones cutáneas, compromiso de serosas y elevación de reactantes de fase aguda (RFA). Sin embargo, existe una gran variabilidad clínica, que incluye vasculopatías, enteropatías y, en algunos casos, alteraciones neurológicas [14]. Los autoanticuerpos, aunque usualmente ausentes, pueden observarse en ciertos síndromes.

Actualmente, las tecnologías de secuenciación masiva permiten determinar, en tiempos y a costos accesibles, la secuencia completa de nuestros genes dándonos la oportunidad de precisar cuál (o cuáles) son las

variantes responsables del desarrollo patológico en un porcentaje moderado de los casos. El diagnóstico genético es muy importante, pero debe ser realizado e interpretado correctamente. Por lo tanto, es necesario contar con un equipo profesional con acceso a tecnologías adecuadas y con la experiencia suficiente acumulada en la interpretación y validación de variantes de significado incierto y de nuevas mutaciones, que se detectan con mucha frecuencia. El correcto diagnóstico, permite en muchos casos un abordaje terapéutico con agentes biológicos que bloquean citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1 [15], anti-TNF [16] y bloqueantes de IFN [17,18], que han demostrado ser efectivos en muchos pacientes.

En el año 2018 surgió el proyecto PAMPA, que tuvo tres Ediciones, incorporó a más de 160 pacientes con sospecha de EAI y buscó brindarles la posibilidad de acceder a un diagnóstico preciso de forma gratuita, promoviendo de esta manera la oportunidad de recibir un tratamiento adecuado en el contexto de una verdadera medicina personalizada.

Materiales y Métodos

La difusión del proyecto tuvo un enorme impacto en todo el territorio argentino y permitió la inclusión de pacientes provenientes de instituciones de salud tanto públicas como privadas. La postulación de casos fue realizada a través de un formulario online por diversos profesionales de la salud, especializados en identificar pacientes con sospecha de Enfermedad Autoinflamatoria. La postulación del caso incluye además la firma por parte del paciente del consentimiento informado correspondiente, y la aprobación del mismo por parte del comité de ética de la institución que lo postula (ver sección correspondiente). Como criterio de selección se dio prioridad a aquellos casos en los cuales el profesional médico tuviera sospecha diagnóstica clínica de EAI. Los escenarios clínicos más frecuentes de presentación de estas enfermedades, en función de lo establecido por Federici y Gattorno [19-20], fueron adaptados a las ediciones de PAMPA y contemplaron la inclusión de pacientes con:

- Fiebre recurrente o periódica;
- Fiebre crónica y eczema;
- Formas atípicas de artritis recurrente o crónica;
- Lesiones pustulosas e inflamación sistémica;
- Lesiones osteolíticas inflamatorias estériles;
- Lesiones cutáneas afebriles.

En todos estos escenarios, el ejercicio clínico de diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas, inflamatorias autoinmunes, y oncológicas resultó fundamental para enfocar el diagnóstico de estas entidades. Se descartaron aquellos casos con una fuerte sospecha de enfermedad multifactorial o que tuvieran una alta probabilidad de ser causados por modificaciones genéticas no detectables por medio de la secuenciación exómica. Todos los casos postulados fueron analizados en profundidad por los integrantes del *Advisory Board* y se seleccionaron aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Todos los casos analizados formaron parte de: i) protocolos investigación aprobados por los comités de ética de las instituciones que atienden los pacientes, con los consentimientos informados correspondientes; o alternativamente ii) casos enmarcados en un proceso de innovación clínica [21] donde el médico responsable del caso otorga y explica el consentimiento informado al paciente. En todos los casos el análisis se limitó a aquellos genes previamente consensuados con el profesional como directamente relacionados con el diagnóstico presuntivo, para disminuir la posibilidad de hallazgos incidentales.

Una vez aprobado el caso, e informados el médico y paciente, se solicitó la firma del consentimiento informado y la declaración jurada. Luego se procedió con la extracción de una muestra de sangre periférica y a la purificación de ADN de linfocitos circulantes en cada caso, mediante la utilización de kits comerciales QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN), logrando una concentración final mínima de 50 ng/ul y una pureza mayor a 1,8 en relación de absorbancia 260nm/280nm.

La captura exómica se realizó con el kit de “*Agilent SureSelect Human All Exon V5 (Edición 2018)*”, “*Agilent SureSelect Human All Exon V7 (Edición 2019-2020)*” y las muestras fueron secuenciadas mediante la tecnología “*Illumina HiSeq 4000*” con una longitud de lectura de 100 pares de bases y una profundidad

promedio de 100X. Todas las muestras fueron anonimizadas en todos los pasos del análisis, desde la extracción de sangre hasta la entrega de resultados finales al médico responsable.

Las lecturas pareadas obtenidas fueron alineadas contra el genoma de referencia de “*The Genome Reference Consortium*” en su versión 37 (GRCh37), por medio del software *Barrow Wheelers Aligner* (BWA) [22]. El procesamiento de las lecturas alineadas se llevó a cabo según las recomendaciones del *Genome Analysis Toolkit* (GATK) [23–25]. En primer lugar se procedió a marcar las lecturas que pudieran ser producto de duplicaciones de PCR por medio del software PICARD, se detectaron regiones con varias lecturas de baja calidad y se realizó un realineado local con el fin de detectar posibles deleciones o inserciones pequeñas. La tipificación de haplotipos y la genotipificación conjunta también se realizaron siguiendo la recomendación de GATK, utilizando la herramienta “*Haplotype Caller*” de GATK. El siguiente paso consistió en detectar las diferencias entre el consenso de las lecturas obtenidas y el genoma de referencia, en un proceso denominado “llamado de variantes” (del inglés “*variant calling*”) mediante la herramienta “*Haplotype Caller*” de GATK. A partir de la información de calidad de las variantes se realizó un filtrado, con el protocolo “*Hard Filtering*”, según las recomendaciones detalladas por GATK, con el fin de detectar y filtrar aquellas variantes llamadas de baja calidad. Como último paso se procedió a anotar el VCF (vincular las variantes con datos biológicos) con información externa de bases de datos utilizando el paquete de software SnpEff/SnpSift [26] y Annovar [27]. Para ello se utilizaron las siguientes fuentes: dbSNP, ExAC, 1000 Genomas, GnomAD para frecuencia poblacional [28], ClinVar [29] para la relevancia clínica y Polyphen [30], SIFT [31] y Mutation Taster [32], entre otros, para las predicciones de patogenicidad.

A partir de la información anotada en las variantes y en base a su impacto molecular, se seleccionaron aquellas con mayor probabilidad de ser causantes del cuadro clínico presentado, en un proceso denominado priorización de variantes utilizando el software B_platform. Para la priorización de variantes se utilizó un panel de genes asociados a EAI, que fueron determinados por el *Advisory Board* y actualizados anualmente.

El panel principal incluyó, entre otros, los siguientes genes: *ACP5, ACTB, ADAM17, ADAR, ADGRE2, AGBL3, AP1S3, ARPC1B, CARD14, CECR1, COPA, DDX58, DNASE2, EGFR, IFIH1, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, ISG15, LACC1, LPIN2, MEFV, MVK, NCSTN, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NLRP7, NOD2, OSMR, OTULIN, PLOG2, POLA1, POMP, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSMG2, PSTPIP1, RBCK1, RELA, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF31, SAMHD1, SH3BP2, SHARPIN, SLC29A3, STIM1, TMEM173, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TREX1, TRNT1, USP18, WDR1.*

En caso de no encontrar variantes de relevancia clínica en el panel principal, se procedió a analizar un panel ampliado, que contempló el estudio adicional de aquellos genes de interés para cada caso en particular. En general, la búsqueda adicional se concentró en paneles de Inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria intestinal, de acuerdo con la historia clínica del paciente en cuestión y en función de las sugerencias y recomendaciones realizadas por el *Advisory Board* y la médica genetista del equipo.

Todos los casos fueron sometidos al protocolo de priorización de variantes diseñado previamente, con la finalidad de descartar variantes que no cumplieran con los requisitos para ser consideradas como “patogénicas”, “posiblemente patogénicas” o de “significado incierto” según los criterios del *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) [33] y de enriquecer los resultados con aquellas variantes candidatas a ser las causales de la sintomatología presentada. Dicho protocolo consta de grupos de filtros (descritos en el Figura 1), que se aplican secuencialmente y para los cuales se analizan los resultados de manera detallada.

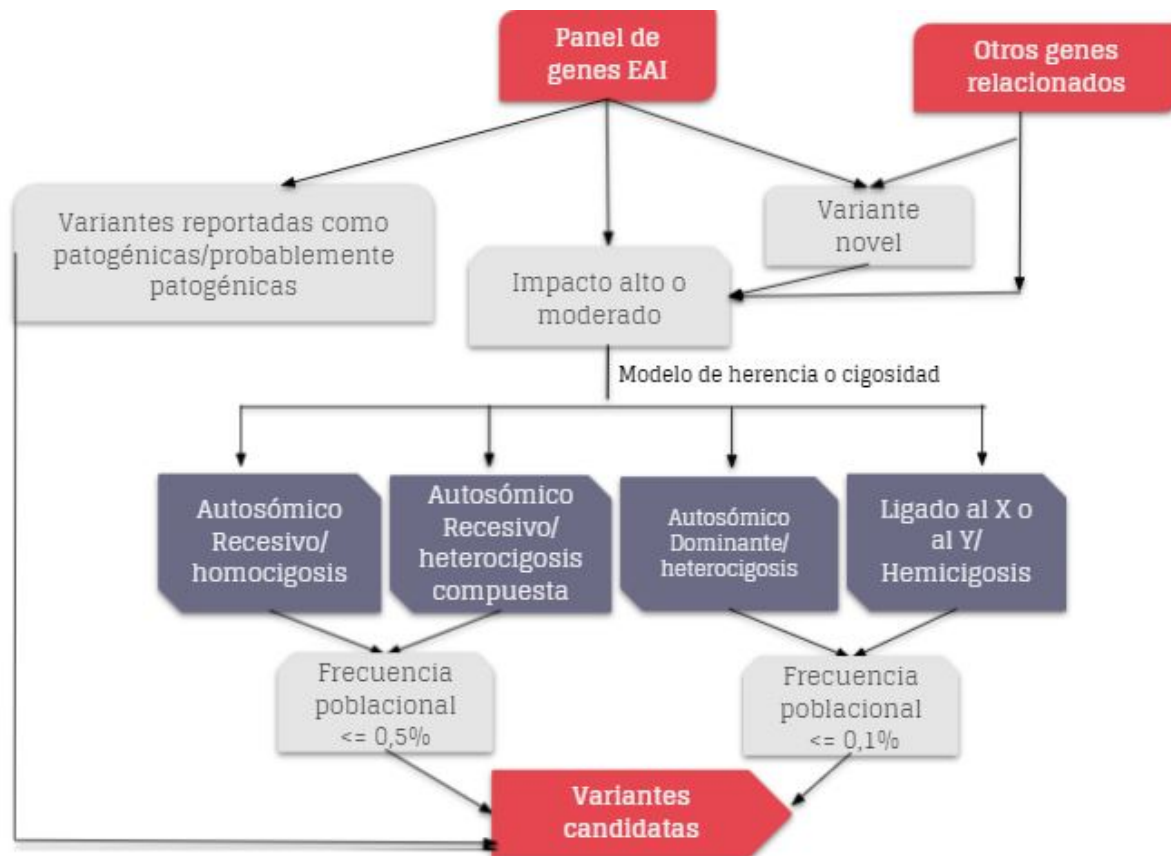


Figura 1: Esquema de priorización de variantes. En primer lugar se buscaron variantes reportadas en bases de datos. Luego, se analizaron variantes de alto impacto y baja frecuencia poblacional, según el modelo de herencia ó nóveles en los genes candidato. De no encontrarse resultados de relevancia, se continuó con la búsqueda de variantes nóveles de impacto alto o moderado en genes indirectamente relacionados a la sospecha clínica.

Brevemente, cada variante fue categorizada primero de acuerdo a su impacto a nivel molecular. Se le asignó un alto impacto a aquellas variantes que resultan en ganancia o pérdida de codones de inicio, finalización de la traducción (*stop*), cambios en el marco de lectura y/o variantes en los sitios de splicing. El impacto se consideró moderado cuando las modificaciones a nivel proteico involucran cambios no sinónimos de un único aminoácido, y/o pequeñas inserciones o deleciones que conserven el marco de lectura. El resto se consideró de bajo impacto. Luego, para cada variante se analizó su frecuencia poblacional (si la hubiera), la evidencia previa de asociaciones clínicas (calificación de ClinVar [29], considerando valores de ClinSig 4 o 5, correspondientes a las categorías “*Likely pathogenic*” y “*Pathogenic*”, respectivamente), el efecto fenotípico previsto, el modelo de herencia para mutaciones ya reportadas en ese gen según OMIM [34] y, si fuera posible, el efecto sobre la estructura y función proteica (predicciones de algoritmos bioinformáticos, modelado de estructuras proteicas).

Además, se buscó información adicional en Infevers [35–38] para cada una de las variantes encontradas dentro de los genes incluidos en esa base de datos. Finalmente, para las variantes reportadas en pacientes con FMF, MKD, TRAPS y CAPS, también se recurrió a las bases de datos Eurofevers [39], que recientemente incluyó información sobre la correlación genotipo-fenotipo de estas entidades.

Procesados y analizados los datos, el equipo de trabajo generó para cada caso un reporte de resultados que fue presentado al profesional médico correspondiente, quién fue responsable de entregarle una copia a la familia, orientarlos en la correcta interpretación de los datos y brindarles el asesoramiento genético pertinente.

Resultados

En el marco del proyecto PAMPA se postularon un total de 239 casos, de los cuales 165 fueron aprobados para proceder con la secuenciación exómic. En concordancia con las prevalencias reportadas en Orphanet [40] para las enfermedades autoinflamatorias más frecuentes, se obtuvo un mayor número de postulaciones con sospecha de FMF (1-5/10.000), seguidos por casos con sospecha de TRAPS (Alemania: 1/1.785.000) y,

posteriormente, CAPS (Francia: 1/360.000, USA: 1-2/1.000.000). Adicionalmente, se incluyeron pacientes con sospecha de enfermedades muy poco frecuentes, entre las que podemos resaltar los Síndromes de DIRA/DITRA, PAPA, Blau, Espondilo Condrodysplasia y Síndrome H (< 1/1.000.000). En la Figura 2 se puede observar el número de casos totales postulados, y aceptados de acuerdo con el diagnóstico presuntivo. Es importante remarcar también el carácter federal del proyecto, resultando que se recibieron casos de pacientes provenientes de numerosas provincias de Argentina.

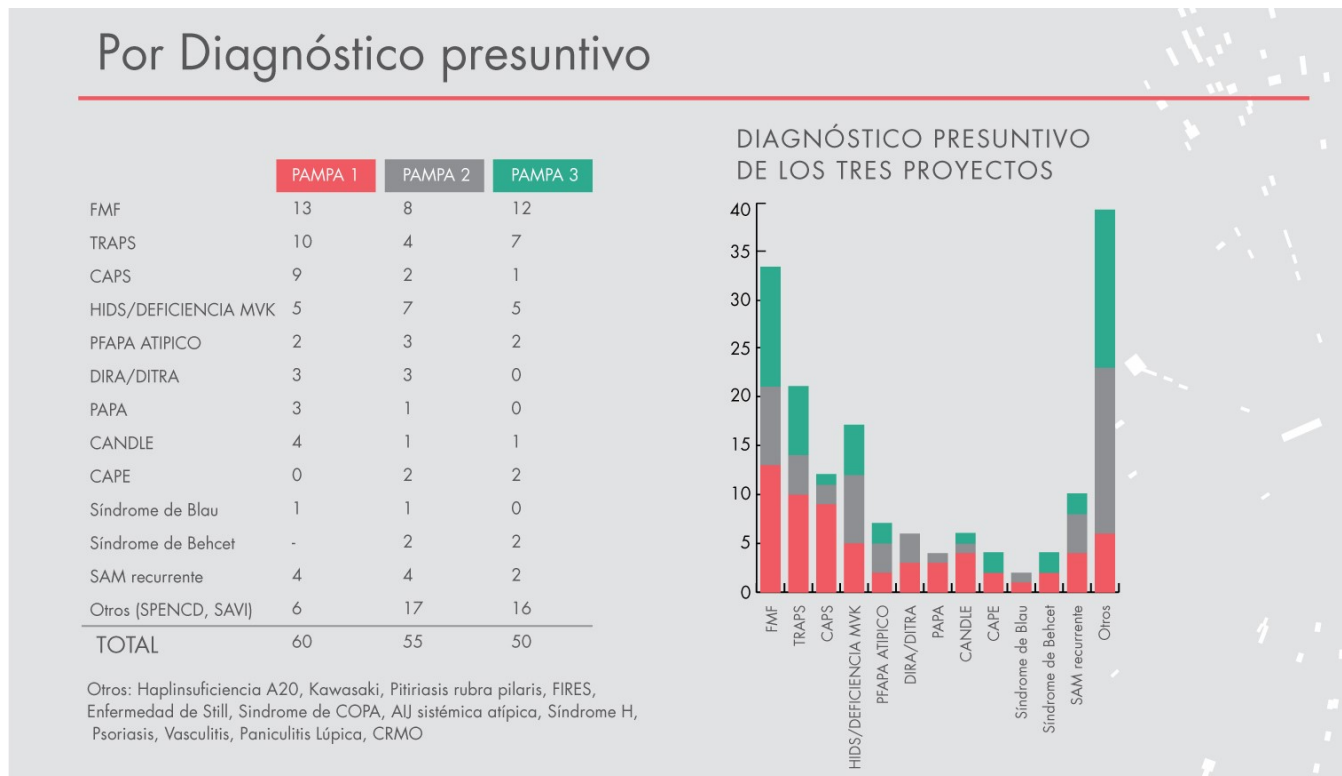


Figura 2: Número de casos aceptados agrupados en función del diagnóstico tentativo. Se observa un mayor número de postulaciones de las EAI más frecuentes, en concordancia con lo esperado. Asimismo, llama la atención el gran número de postulaciones recibidas con sospechas diagnósticas muy poco frecuentes.

Para analizar la eficiencia diagnóstica, cada caso fue clasificado en una de las siguientes categorías: “positivo”, “hipótesis de trabajo” y “negativo”, de acuerdo al grado de asociación entre el diagnóstico presuntivo (o los síntomas) del paciente y el fenotipo patológico reportado para defectos en el gen donde se encontraron la(s) variante(s) potencialmente diagnóstica(s), y teniendo en cuenta también el tipo y nivel de evidencia disponible para cada una de las variantes reportadas (Ver Tabla II).

Resultado	Observaciones	Número de casos
Positivo	Se consideran como resultados “positivos” aquellos casos en los cuales se informaron una o más variantes directamente relacionadas con el diagnóstico clínico presuntivo.	<u>Pampa 1:</u> 14
		<u>Pampa 2:</u> 3
		<u>Pampa 3:</u> 9
		Total: 26

Hipótesis de trabajo	Se consideran como “Hipótesis de trabajo” aquellos donde se informaron alguna/s potencial/es variante/s que podría/n explicar parcialmente el fenotipo observado.	<u>Pampa</u> <u>1:</u> 15
		<u>Pampa</u> <u>2:</u> 16
		<u>Pampa</u> <u>3:</u> 25
		Total: 56
Negativo	Se consideran como resultados “negativos” aquellos casos donde no se encontró ninguna variante relevante para ser informada tanto en el/los gen/es directamente relacionados con la sospecha clínica, como en otros genes que podrían estar asociados con los signos y síntomas evidenciados.	<u>Pampa</u> <u>1:</u> 31
		<u>Pampa</u> <u>2:</u> 36
		<u>Pampa</u> <u>3:</u> 16
		Total: 86
Total	Número total de casos incorporados, secuenciados, procesados y analizados para todas las ediciones del Proyecto.	165

Tabla II: Resultados de las tres Ediciones del Proyecto PAMPA. Se indica el número de casos “positivos”, “hipótesis de trabajo” y “negativos” en función del criterio mencionado.

Se consideraron como “positivos” aquellos casos en los que se informó una (o más) variantes directamente relacionadas con la sospecha clínica y/o con el fenotipo evidenciado por el paciente, pudiendo considerarse el resultado como diagnóstico. De acuerdo a este criterio, el porcentaje de casos diagnosticados fue del 16%.

Aquellos casos en los que se informaron alguna/s potencial/es variante/s que podría/n considerarse como “hipótesis de trabajo”, y explicar parcialmente el fenotipo observado fueron agrupados en la segunda categoría, abarcando al 34% de los casos.

Finalmente, se consideraron como resultados “negativos” aquellos casos donde no se encontró ninguna variante relevante para ser informada, tanto en el/los gen/es directamente relacionados con la sospecha clínica, como en otros genes que podrían asociarse con los signos y síntomas de los pacientes estudiados (50%).

Los resultados de la Tabla III muestran 16 variantes interesantes, potencialmente asociadas a EAI, en 12 de los genes candidato estudiados (MEFV, NLRP3, MVK, NOD2, RIPK1, ACP5, SLC29A3, ISG15, TRAP1, COPA, NLRP12 y ADA2). Estos hallazgos resaltan la relevancia de este tipo de estudios sistemáticos para ampliar el conocimiento de la genética molecular subyacente a las EAI, y demuestra un gran potencial para lograr una mayor eficiencia diagnóstica futura.

Gen	D	PR	Variantes Noveles potencialmente asociadas con EAI	
MEFV	10	3	1	NM_000243.2:c.2230G>T (p.Ala744Ser) Clasificación ACMG:

				VUS (PM1, PM2, PP2, BP4)
NLRP3	7	5	1	NM_001079821.2:c.980G>A (p.Arg327Gln) Clasificación ACMG: VUS (PM2, BP4)
NOD2	5	-	1	NM_022162.2:c.1558C>T (p.His520Tyr) Clasificación ACMG: Probablemente patogénica (PS2, PM1, PM2, PP3)
MVK	3	4	1	NM_000431.4:c.151C>T (p.Leu51Phe) Clasificación ACMG: VUS (PM2, PP2, PP3)
SLC29A3	2	-	2	NM_018344.5:c.728T>G (p.Leu243Arg) Clasificación ACMG: VUS (PM2, PM1, PP3) NM_018344.5:c.1077_1084delCCTATGTG (p.Asp359fs) Clasificación ACMG: Patogénica (PVS1, PM2, PP3)
ACP5	2	1	1	NM_001111036.3:c.632T>C (p.Ile211Thr) Clasificación ACMG: Probablemente Patogénica (PM1, PM2, PP2, PP3)
ISG15	2	-	2	NM_005101.4:c.285del(p.Tyr96ThrfsTer5) Clasificación ACMG: Patogénica (PVS1, PS3, PM2, PM3) NM_005101.4:c.299_312del(p.Leu100Argfs) Clasificación ACMG: Patogénica (PVS1, PS3, PM2, PM3, PP3)
RIPK1	1	1	1	NM_003804.6:c.1814T>G(p.Leu605Arg) Clasificación ACMG: Probablemente Patogénica (PM1, PM2, PP2, PP3)
COPA	1	-	1	NM_001098398.2:c.718T>G (p.Trp240Gly) Clasificación ACMG: VUS (PM5, PM2, PP3, BP1)
NLRP12	4	-	2	NM_001277126.2:c.1463_1471del (p.Gly488_Asp490del) Clasificación ACMG: VUS (PM2, PM4, PP3)

				NM_001277126.1:c.3154C>T(p.Arg1052Ter) Clasificación ACMG: Patogénica (PVS1, PM2, PP3)
TRAP1	4	-	2	NM_016292.2:c.319T>G (p.Ser107Ala) Clasificación ACMG: VUS (PM2, PP3, BP1) NM_016292.2:c.1711G>A (p.Ala571Thr) Clasificación ACMG: VUS/Probablemente benigna (PM2, BP1, BP4)
ADA2 (CECR1)	4	2	1	NM_001282225.2:c.145C>T(p.Arg49Trp) Clasificación ACMG: Probablemente Patogénica (PM5, PM1, PM2, PP2, PP3)
AP1S3	1	1	-	
RBCK1	1	-	-	
TNFAIP3	2	-	-	
TNFRSF1A	2	-	-	
PSTPIP1	2	-	-	
TNFRSF11A	1	-	-	

Tabla III: Variantes detectadas en genes seleccionados. Se distinguen el número de variantes previamente reportadas como P/LP en la literatura/bases de datos de aquellas “noveles” que presentaron evidencia de asociación con Enfermedades Autoinflamatorias. D: Número de variantes totales detectadas. PR: Número de variantes previamente reportadas en la literatura como Patogénicas o Probablemente patogénicas.

De los 13 casos mencionados en la Tabla III, se seleccionaron 3 que resultaron de particular interés por las características de la relación genotipo-fenotipo. La descripción clínica detallada y la relevancia de los hallazgos moleculares reportados se encuentran incluidos en los BOX 1-3.

BOX 1

Un ejemplo de diagnóstico exitoso y certero lo comprende el caso de una paciente en edad pediátrica de sexo femenino, postulado por médicos genetistas, pediatras e inmunólogos de dos Hospitales de CABA, con un diagnóstico clínico presuntivo de enfermedad autoinflamatoria.

La paciente presentó fiebre aguda y autolimitada, pioderma gangrenoso, úlceras recidivantes en regiones de pliegues, sibilancias y neumonías recurrentes, alteración general del crecimiento, adenitis, leucocitosis episódica y vasculitis leucocitoclástica con cambios hipóxicos/isquémicos secundarios y ulceración epidérmica en biopsia de lesión cutánea.

Se encontraron en la paciente dos variantes frameshift en heterocigosis compuesta en el gen ISG15 (OMIM: 147571), que codifica para una proteína similar a la ubiquitina (denominada ubiquitina como modificador ISG15). Mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en este gen están asociadas con Inmunodeficiencia 38 (OMIM: 616126), una condición de herencia autosómica recesiva, que predispone a una enfermedad clínica grave por infección con micobacterias. Los individuos afectados presentan calcificaciones intracraneales, úlceras necróticas de la piel y linfadenopatías fistulizantes luego de la vacunación con BCG y poseen defectos en la inmunidad intrínseca e innata [52,53].

La primera variante c.285del (NM_005101.4), también conocida como c.284del, corresponde a una delección de un solo nucleótido que produce un cambio de marco de lectura del exón 2 (p.Tyr96Thrfs*5) y la consecuente ganancia de un codón stop prematuro 5 residuos río abajo de la variante. La segunda variante, c.299_312del (NM_005101.4), también conocida como c.297_313del, corresponde a una delección de 14 nucleótidos, que modifica el tamaño de la proteína resultante y produce también el desplazamiento del marco de lectura río abajo del residuo Leu100. Ambas variantes se localizaron dentro del dominio Ubiquitina-like 2, presentaron muy baja frecuencia poblacional (ausente en la base de datos de GnomAD) y no se encontraron previamente reportadas en bases de datos ni publicaciones científicas. Ambas variantes de frameshifts interrumpen claramente el segundo dominio ubiquitina, provocando la pérdida de la región C-terminal, que contiene una secuencia de aminoácidos muy conservada Leu Arg Leu Arg Gly Gly (LRLRGG), correspondiente al sitio de ISGilación y desencadenando así la pérdida de función de la proteína entera.

Según los criterios del ACMG, ambas variantes se clasificaron como patogénicas.

Este hallazgo permitió confirmar el diagnóstico molecular de la paciente, quien presentó deficiencia completa de ISG15 autosómica recesiva, seguida de lesiones cutáneas ulcerativas y enfermedad pulmonar.

El fenotipo clínico de esta paciente es único dada la presencia de manifestaciones pulmonares recurrentes y la ausencia de infecciones micobacterianas, resultando así un fenotipo distinto al descrito previamente en pacientes con variantes bialélicas de pérdida de función (LOF) en ISG15. Este caso destaca el papel de ISG15 como factor inmunomodulador cuyas variantes de LOF dan como resultado presentaciones clínicas heterogéneas. Este hallazgo motivó la incorporación de este gen al panel de autoinflamatorias.

BOX 2

Paciente pediátrico de sexo femenino, sin historia familiar de relevancia, aportado por una médica reumatóloga de un Hospital de Niños de Santa Fe. Entre los síntomas principales presentó artritis exuberante de carpos y tobillos (bilateral) con tenosinovitis marcada, dolor articular, rash maculopapular generalizado, fijo. Sarcoidosis confirmada por biopsia cutánea, BAAR negativo, PAS negativo para elementos micóticos. Se propone como diagnóstico tentativo al Síndrome de Blau.

Se detectó la variante NM_022162.2:c.1558C>T(p.His520Tyr) en heterocigosis en el gen NOD2 (OMIM:605956), que produce un cambio de nucleótido único en el exón 4, generando la sustitución del residuo Histidina 520 por Tirosina en la proteína resultante. La misma posee muy baja frecuencia poblacional (ausencia de homocigotas en GnomAD), cuenta con predicción “disease causing” por varios algoritmos bioinformáticos y se encuentra reportada en Infervers como probablemente patogénica, habiéndose detectado en un paciente sintomático con diagnóstico de Síndrome de Blau (OMIM: 186580), un trastorno de herencia autosómica dominante que se caracteriza por incluir, entre los síntomas

principales, artritis granulomatosa, uveítis y rash [54]. El síndrome de Blau se asocia, usualmente, a polimorfismos de nucleótido único (SNP) de ganancia de función en el dominio NACHT del receptor inmune innato NOD2. NOD2 es un miembro de la familia de receptores de reconocimiento de patrones NLR citosólicos y constituye una proteína activada por el componente dipeptido murmil [55]. Una vez activa, interactúa con el receptor adaptador RIP2, para iniciar vías de señalización proinflamatorias que involucran el factor nuclear kappa B (NF-κB) y quinasas de estrés. De esta manera, desempeña un papel importante en la respuesta a la infección bacteriana, incluida la activación de la autofagia [55,56].

Adicionalmente, se analizó la segregación de la variante en el trío (paciente y ambos padres), demostrando la presencia de la misma en heterocigosis únicamente en la paciente. Este hallazgo aportó la evidencia necesaria que permitió reclasificar esta variante de tipo VUS a probablemente patogénica, de acuerdo a las recomendaciones y guías del ACMG. Este caso representa un ejemplo interesante en el cual la sospecha diagnóstica del profesional a cargo se termina confirmando mediante la detección de una variante probablemente patogénica a partir de la secuenciación del exoma de la paciente, en conjunto con el análisis de la segregación familiar de la misma por Sanger.

BOX 3

Paciente pediátrico de sexo femenino, sin historia familiar de relevancia, aportado por un médico inmunólogo de un Hospital de niños de Rosario. Entre los síntomas principales presentó fiebre episódica, dolor óseo, dismorfias faciales y osteoarticulares, rash, lipodistrofia, alteración general del crecimiento, esplenomegalia, reactantes de fase aguda elevados y persistentes. Como diagnóstico clínico tentativo se contempló CANDLE y, como alternativo, Síndrome H.

Se detectaron dos variantes en heterocigosis en el gen SLC29A3 (OMIM: 612373), que codifica para un transportador que regula el influjo y eflujo de nucleósidos, localizado en las membranas de lisosomas, mitocondrias y otras organelas intracelulares. Mutaciones en homocigosis o heterocigosis compuesta en este gen están asociadas con el Síndrome de histiocitosis con linfadenopatía (OMIM: 602782), un grupo de condiciones que incluye al Síndrome H y produce signos y síntomas multisistémicos compartidos. Una característica común es la histiocitosis, crecimiento y acumulación de histiocitos en los tejidos, especialmente en los ganglios linfáticos del cuello, causando inflamación (linfadenopatía). Otros síntomas pueden incluir parches cutáneos hiperpigmentados con hipertrichosis, diabetes, anomalías cardíacas, hipogonadismo, hepatoesplenomegalia, bajo peso y estatura y pérdida de la audición [57]. Variantes patogénicas en el gen SLC29A3 que reducen o eliminan la actividad de la proteína codificada, conducen a la acumulación de nucleósidos en los lisosomas y otras estructuras celulares, resultando perjudicial para las mismas y afectando la producción de energía celular.

La primera variante NM_018344.5:c.728T>G(p.Leu243Arg) produce un cambio de nucleótido único en la región codificante del exón 5, generando la sustitución del residuo Leucina 243 por Arginina (un cambio significativo desde una perspectiva bioquímica), dentro del dominio transportador de nucleósidos [58]. La misma posee muy baja frecuencia poblacional, cuenta con predicción patogénica por numerosos algoritmos bioinformáticos y no se encuentra previamente descrita en bases de datos ni publicaciones científicas.

La segunda variante, NM_018344.5:c.1077_1084delCCTATGTG(p.Asp359fs), corresponde a una deleción de 8 nucleótidos, que produce el desplazamiento del marco de lectura de la región codificante del exón 6 y la ganancia de un codón stop prematuro. La misma posee muy baja frecuencia poblacional y no se encuentra reportada en bases de datos clínicas ni publicaciones científicas.

La primera variante se clasificó como de significado incierto (por falta de evidencia adicional y no por poseer propiedades que se asocian con una variante benigna) y la segunda, como probablemente patogénica.

La enfermedad autoinflamatoria causada por la presencia de ambas variantes patogénicas en SLC29A3 género en la paciente un estado de inflamación crónica con compromiso multisistémico progresivo y severo:

Hematológico: Anemia,

Dermatológico: hipertrichosis, hiperpigmentación, cambios esclerodermiformes,

Oftalmológico: opacidades corneales.

Óseo: osteopenia, camptodactilia, contracturas,

Endocrinológico: hipocrecimiento severo, hasta el momento la niña sólo hizo hiperglicemias pero se debe monitorizar por su riesgo aumentado de diabetes mellitus,

Ginecológico: hipogonadismo hipogonadotrófico,

Cardíaco: taquiarritmia ventricular mejorada pero aún con riesgo aumentado de muerte súbita de origen cardíaco y necesidad de controles permanentes con cardiología y arritmología,

Dado que uno de los importantes efectos de las mutaciones en SLC29A3 es aumentar la expresión de IL-6, los inhibidores de IL-6 (por ejemplo, Tocilizumab) han demostrado ser beneficiosos en estos pacientes, por tal motivo inició tratamiento con Tocilizumab 8 mg/Kg/dosis cada 15 días según recomendaciones para Síndrome H.

En este caso, la validación de la segregación familiar de las variantes no pudo llevarse a cabo, ya que ninguno de los progenitores se encontró disponible para el análisis. Sin embargo, los hallazgos reportados aportaron información de relevancia consistente con la sospecha clínica alternativa, posibilitando el arribo a un diagnóstico molecular preciso y ampliando el espectro fenotípico del poco frecuente Síndrome H.

Desde una perspectiva molecular es de destacar que la mayoría de las variantes corresponden a variantes missense (12, siendo las restantes 3 frameshift y 1 nonsense) que son las más difíciles de interpretar y de asignar criterios de patogenicidad. Para profundizar este análisis, en la Figura 3 se muestra un score de patogenicidad que utiliza información de las distintas bases de datos como GnomAD, Clinvar y el análisis de la conservación a lo largo de las proteínas para los genes *NLRP3*, *ISG15*, *NOD2* y *MEFV*. Con esta información se estableció un score que varía entre 0-1, el cual permite determinar zonas más o menos propensas a poseer variantes patogénicas o benignas. Como se puede observar para los 4 genes, todos presentan regiones donde las variantes tienden a ser patogénicas y regiones donde las mismas tienden a ser benignas. Interesantemente, las regiones benignas suelen ubicarse en los extremos, y específicamente en zonas con ausencia de dominios. La utilización de este análisis en relación a su contribución para la clasificación de variantes se hace evidente al analizar las variantes previamente reportadas (PR) y las potencialmente noveles encontradas en estos 4 genes en el presente trabajo. Para *NLRP3*, las variantes se ubican en zonas neutras (amarillas) o con tendencia a ser patogénicas (Naranja/Rojo), encontrando la variante p.Arg327Gln en una zona naranja, lo que sostiene su valor diagnóstico. Lo mismo ocurre con las variantes noveles de *ISG15*, *NOD2* y *MEFV*, que se localizan en zonas con alta probabilidad de patogenicidad.

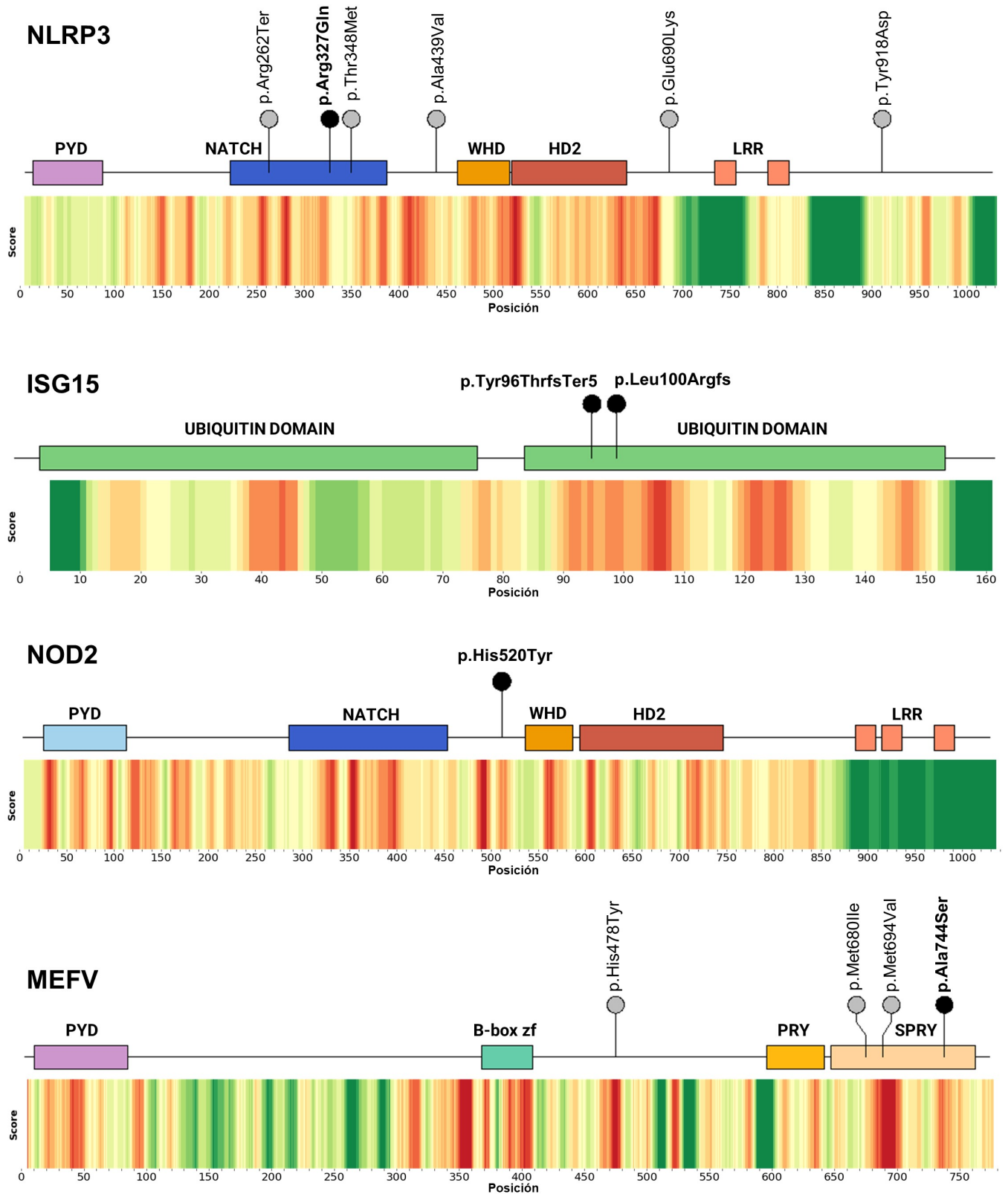


Figura 3: Representación gráfica del score de patogenicidad a lo largo de la secuencia codificante de los genes *NLRP3*, *ISG15*, *NOD2* y *MEFV*. Naranja/Rojo indica mayor probabilidad de variante patogénica, Verde indica mayor probabilidad de variante benigna. Para cada uno de los genes se indican las variantes noveles (círculos negros) y previamente reportadas (círculos grises) encontradas en los pacientes.

Discusión

Los resultados muestran que la tasa de éxito -casos donde se arribó a un diagnóstico molecular- se estimó entre un 15-35% [42] lo que es consistente con estudios realizados a nivel internacional [43,44]. Varios de los casos, además han permitido encontrar variantes novedales que representan el punto de partida para el estudio de los fenómenos moleculares subyacentes al desarrollo patológico, algunos de los cuales han dado lugar a publicaciones de primer nivel en el marco de colaboraciones internacionales [45,46].

Si bien los resultados de los Proyectos PAMPA no incluyeron una cantidad de casos suficiente como para realizar afirmaciones estadísticamente significativas sobre la capacidad de la secuenciación exómica para diagnosticar de manera precisa las causas moleculares de las EAI, permitieron avanzar en el descubrimiento de nuevos genes y/o la detección de nuevas variantes potencialmente patogénicas en genes con conocida asociación con estas enfermedades. Adicionalmente, se pusieron a prueba las capacidades locales con sus virtudes y dificultades, para la implementación de estas tecnologías en contextos de investigación científica e innovación clínica, y compararlos con experiencias similares realizadas en países centrales. Los resultados muestran que tanto los procesos, como la eficiencia y calidad diagnóstica son equivalentes a aquellos observados a nivel internacional.

Por otro lado, el programa posibilitó el hallazgo de algunas variantes noveles, que además de su potencial diagnóstico, constituyeron interesantes hipótesis de trabajo. Mediante la realización de estudios funcionales posteriores -como se ha realizado para las variantes detectadas en ISG15- se buscó profundizar nuestra comprensión de los mecanismos asociados a la etiopatología molecular de las EAI y al funcionamiento del sistema inmune a nivel molecular-celular. Además, el análisis de las variantes noveles de tipo missense (tanto las reportadas como las descartadas), en el contexto de aquellas conocidas y asignadas como Patogénicas o Benignas, permitió obtener una mayor comprensión del potencial efecto de las mismas, contribuyendo a evaluar la gran cantidad de variantes de significado incierto detectadas en estos genes.

Finalmente, y desde una perspectiva sociológica, la experiencia de estos proyectos permitió darle peso y reforzar la siguiente filosofía de trabajo interdisciplinario: si bien la división de tareas es un proceso lógico, práctico y adecuado para muchos trabajos, tales como el relevamiento de la historia clínica por parte del médico, la toma y procesamiento de la muestra por el bioquímico de laboratorio, el procesamiento de datos por parte del bioinformático, la priorización de variantes por parte de bioquímicos/biólogos moleculares/médicos genetistas y finalmente la interpretación de las mismas y devolución al paciente por parte del médico; la eficiencia y las chances de éxito se maximizan cuando todos los profesionales trabajan en conjunto. Particularmente, esto se evidencia tanto en la etapa de postulación y selección de pacientes como en la priorización e interpretación de las variantes, la cual requiere integrar conocimientos asociados al experimento de NGS (cobertura, profundidad, calidad de la variante, entre otras), al impacto a nivel molecular de las mismas y, por supuesto, a su potencial relación con la clínica. A lo largo de estos 3 años de experiencia, destacamos principalmente el carácter federal del programa, que brindó la posibilidad a pacientes de diversos puntos del país de incorporarse a un proyecto de medicina de precisión financiado por Novartis. Adicionalmente, queremos resaltar que la probabilidad de éxito se vio incrementada en aquellos casos en los que se evidenció la identificación de un diagnóstico presuntivo preciso, y el profundo conocimiento de los genes asociados a enfermedades autoinflamatorias por parte del equipo médico postulante.

Referencias:

1. **Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al.** (2018) The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 38: 129–143. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
2. **Ciccarelli F, Martinis M, Ginaldi L** (2013) An Update on Autoinflammatory Diseases. *Current Medicinal Chemistry* 21: 261–269. DOI:10.2174/09298673113206660303
3. **Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R** (2010) Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 140: 784–790. DOI:10.1016/j.cell.2010.03.002
4. **Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S** (2018) Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr* 6: 377. DOI: 10.3389/fped.2018.00377
5. **Davidson S, Steiner A, Harapas CR, Masters SL** (2018) An Update on Autoinflammatory Diseases: Interferonopathies. *Curr Rheumatol Rep* 20: 38. DOI: 10.1007/s11926-018-0748-y
6. **Harapas CR, Steiner A, Davidson S, Masters SL** (2018) An Update on Autoinflammatory Diseases: Inflammasomopathies. *Curr Rheumatol Rep* 20: 40. DOI: 10.1007/s11926-018-0750-4
7. **Steiner A, Harapas CR, Masters SL, Davidson S** (2018) An Update on Autoinflammatory Diseases: Relopathies. *Curr Rheumatol Rep* 20: 39. DOI: 10.1007/s11926-018-0749-x

8. **Manthiram K, Zhou Q, Aksentijevich I, Kastner DL** (2017) Corrigendum: The monogenic autoinflammatory diseases define new pathways in human innate immunity and inflammation. *Nat Immunol* 18: 1271. DOI: 10.1038/ni.3777
9. <https://sademi.com/wp-content/uploads/2016/01/Cuadernos-Autoinmunidad-A%C3%B1o-13-num-2.pdf>, accesado 17/09/2021
10. **Al-Mayouf S, Alsonbul A** (2015) Monogenic and multifactorial autoinflammatory diseases: Clinical and laboratory characterization in a pediatric Saudi population. *Pediatric Rheumatology* 13(Suppl 1): P160. DOI: 10.1186/1546-0096-13-s1-p160
11. **Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M** (2016) PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 14: 38. DOI: 10.1186/s12969-016-0101-9
12. **Labrousse M, Kevorkian-Verguet C, Boursier G, Rowczenio D, Maurier F, Lazaro E, et al.** (2018) Mosaicism in autoinflammatory diseases: Cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) and beyond. A systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 55: 432–442. DOI: 10.1080/10408363.2018.1488805
13. **Hoffman HM, Broderick L** (2017) Editorial: It Just Takes One: Somatic Mosaicism in Autoinflammatory Disease. *Arthritis Rheumatol* 69: 253–256. DOI: 10.1002/art.39961
14. **Ryan JG, Goldbach-Mansky R** (2008) The spectrum of autoinflammatory diseases: recent bench to bedside observations. *Curr Opin Rheumatol* 20: 66–75. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282f1bf4b
15. **Jesus AA, Goldbach-Mansky R** (2014) IL-1 Blockade in Autoinflammatory Syndromes. *Annual Review of Medicine* 65: 223–244. DOI: 10.1146/annurev-med-061512-150641
16. **Caorsi R, Federici S, Gattorno M** (2012) Biologic drugs in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev* 12: 81–86. DOI: 10.1016/j.autrev.2012.07.027
17. **Reinhardt RL, Liang H-E, Bao K, Price AE, Mohrs M, Kelly BL, et al.** (2015) A novel model for IFN- γ -mediated autoinflammatory syndromes. *J Immunol* 194: 2358–2368. DOI: 10.4049/jimmunol.1401992
18. **Eftimiou P** (2019) Auto-Inflammatory Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Springer.
19. **Federici S, Gattorno M** (2014) A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 28: 263–276. DOI:10.1016/j.berh.2014.05.005
20. **Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al.** (2019) Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 78: 1025–1032. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
21. **Holzer FS, Mastroleo ID** (2018) Ethical Aspects of Precision Medicine: An Introduction to the Ethics and Concept of Clinical Innovation. *Precision Medicine* 1–19. DOI:10.1016/b978-0-12-805364-5.00001-9
22. **Li H, Durbin R** (2009) Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics* 25: 1754–1760. DOI: 10.1093/bioinformatics/btp324
23. **McKenna A, Hanna M, Banks E, Sivachenko A, Cibulskis K, Kernytsky A, et al.** (2010) The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res* 20: 1297–1303. DOI: 10.1101/gr.107524.110
24. **DePristo MA, Banks E, Poplin R, Garimella KV, Maguire JR, Hartl C, et al.** (2011) A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data. *Nat Genet* 43: 491–498. DOI: 10.1038/ng.806
25. **Auwer GA, Carneiro MO, Hartl C, Poplin R, del Angel G, Levy-Moonshine A, et al.** (2013) From FastQ Data to High-Confidence Variant Calls: The Genome Analysis Toolkit Best Practices Pipeline. *Current Protocols in Bioinformatics* 43: 1-33. DOI:10.1002/0471250953.bi1110s43
26. **Cingolani P, Platts A, Wang LL, Coon M, Nguyen T, Wang L, et al.** (2012) A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly* 6: 80–92. DOI: 10.4161/fly.19695
27. **Wang K, Li M, Hakonarson H** (2010) ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 38: e164. DOI: 10.1093/nar/gkq603
28. **Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, et al.** (2016) Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 536: 285–291. DOI:http://dx.doi.org/10.3410/f.726646180.793565293 10.1038/nature19057
29. **Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al.** (2016) ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Res* 44: D862–8. DOI: 10.1093/nar/gkv1222
30. **Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR** (2013) Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Curr Protoc Hum Genet* 7: Unit7.20. DOI: 10.1002/0471142905.hg0720s76
31. **Donev R** (2022) Advances in Protein Chemistry and Structural Biology. Immunotherapeutics. *Academic Press* 129: 1-477
32. **Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, Seelow D** (2010) MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nat Methods* 7: 575–576. DOI: 10.1038/nmeth0810-575
33. **Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.** (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17: 405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30
34. <https://omim.org/>, accesado 20/09/2021
35. **Van Gijn ME, Ceccherini I, Shinar Y, Carbo EC, Slofstra M, Arostegui JI, et al.** (2018) New workflow for classification of genetic variants' pathogenicity applied to hereditary recurrent fevers by the International Study Group for Systemic Autoinflammatory Diseases (INSAID). *Journal of Medical Genetics* 55: 530–537. DOI:10.1136/jmedgenet-2017-105216
36. **Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, Slim R, El-Shanti H, Aksentijevich I, et al.** (2008) The infEVERS autoinflammatory mutation online registry: update with new genes and functions. *Hum Mutat* 29: 803–808. DOI: 10.1002/humu.20720
37. **Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al.** (2004) InfEVERS: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Muta* 24: 194–198. DOI: 10.1002/humu.20080
38. **Sarrauste de Menthère C, Terrière S, Pugnère D, Ruiz M, Demaille J, Touitou I** (2003) INFEVERS: the Registry for FMF and hereditary inflammatory disorders mutations. *Nucleic Acids Res* 31: 282–285. DOI: 10.1093/nar/gkg031
39. <https://www.printo.it/eurofever/registry>, accesado 08/08/2021

40. <http://www.orpha.net>, accesado 21/08/2017

41. **den Dunnen JT, Dalgleish R, Maglott DR, Hart RK, Greenblatt MS, McGowan-Jordan J, et al.** (2016) HGVS Recommendations for the Description of Sequence Variants: 2016 Update. *Hum Mutat* 37: 564–569. DOI: 10.1002/humu.22981
42. **Zhang X** (2014) Exome sequencing greatly expedites the progressive research of Mendelian diseases. *Front Med*. 8: 42–57. DOI: 10.1007/s11684-014-0303-9
43. **Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, Beaulieu CL, Schwartzentruber J, Smith A, et al.** (2016) Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet* 89: 275–284. DOI: 10.1111/cge.12654
44. **Kosukcu C, Taskiran EZ, Batu ED, Sag E, Bilginer Y, Alikasifoglu M, et al.** (2021) Whole exome sequencing in unclassified autoinflammatory diseases: more monogenic diseases in the pipeline?. *Rheumatology* 60: 607–616. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa165
45. **Buda G, Valdez RM, Biagioli G, Olivieri FA, Affranchino N, Bouso C, et al.** (2020) Inflammatory cutaneous lesions and pulmonary manifestations in a new patient with autosomal recessive ISG15 deficiency case report. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 16:77. DOI: 10.1186/s13223-020-00473-7
46. **Martin-Fernandez M, Bravo García-Morato M, Gruber C, Murias Loza S, Malik MNH, Alshime F, et al.** (2020) Systemic Type I IFN Inflammation in Human ISG15 Deficiency Leads to Necrotizing Skin Lesions. *Cell Rep* 31: 107633. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107633
47. **Shinar Y, Giat E, Cohen R, Livneh A** (2015) Assessment of the pathogenicity of the p.K695R and p.A744S Mediterranean fever gene variants. *Pediatric Rheumatology* 13 (Suppl 1): P122. DOI:10.1186/1546-0096-13-s1-p122
48. **Fokkema IFAC, Fokkema IFA, Taschner PEM, Schaafsma GCP, Celli J, Laros JFJ, et al.** (2011) LOVD v.2.0: the next generation in gene variant databases. *Human Mutation*. 32: 557–563. DOI:10.1002/humu.21438
49. **Lalaoui N, Boyden SE, Oda H, Wood GM, Stone DL, Chau D, et al.** (2020) Mutations that prevent caspase cleavage of RIPK1 cause autoinflammatory disease. *Nature* 577: 103–108. DOI: 10.1038/s41586-019-1828-5
50. **Standing ASI, Hong Y, Paisan-Ruiz C, Omoyinmi E, Medlar A, Stanescu H, et al.** (2020) TRAP1 chaperone protein mutations and autoinflammation. *Life Science Alliance* 3: e201900376. DOI:10.26508/lsa.201900376
51. **Burillo-Sanz S, Montes-Cano M-A, García-Lozano J-R, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, García-Hernández F-J, et al.** (2017) Mutational profile of rare variants in inflammasome-related genes in Behçet disease: A Next Generation Sequencing approach. *Sci Rep*. 7: 8453. DOI: 10.1038/s41598-017-09164-7
52. **Bogunovic D, Byun M, Durfee LA, Abhyankar A, Sanal O, Mansouri D, et al.** (2012) Mycobacterial disease and impaired IFN- γ immunity in humans with inherited ISG15 deficiency. *Science* 337: 1684–1688. DOI: 10.1126/science.1224026
53. **Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B, Francois-Newton V, Speer SD, Yuan C, et al.** (2015) Human intracellular ISG15 prevents interferon- α/β over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 517: 89–93. DOI: 10.1038/nature13801
54. **Parkhouse R, Boyle JP, Monie TP.** (2014) Blau syndrome polymorphisms in NOD2 identify nucleotide hydrolysis and helical domain 1 as signalling regulators. *FEBS Lett*. 588: 3382–3389. DOI: 10.1016/j.febslet.2014.07.029
55. **Girardin SE, Boneca IG, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, et al.** (2003) Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem* 278: 8869–8872. DOI: 10.1074/jbc.C200651200
56. **Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE** (2014) NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nature Reviews Immunology* 14: 9–23. DOI:10.1038/nri3565
57. **Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, Doviner V, Babay S, Luis SJ, et al.** (2014) H syndrome: the first 79 patients. *J Am Acad Dermatol* 70: 80–88. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.019
58. **Limviphuvadh V, Tan CS, Konishi F, Jenjaroenpun P, Xiang JS, Kremenska Y, et al.** (2018) Discovering novel SNPs that are correlated with patient outcome in a Singaporean cancer patient cohort treated with gemcitabine-based chemotherapy. *BMC Cancer* 18: 1–16. DOI: 10.1186/s12885-018-4471-x



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Número 2, año 21, Agosto 2022

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

“Saberes en Territorio”: la experiencia de la primera agencia interuniversitaria de cultura científica de Argentina

María Eugenia Fazio¹, Jimena Vera², Rosales, Tazio¹

¹ Universidad Nacional de Quilmes. ² Universidad Nacional de José C. Paz.

meugenia.fazio@gmail.com, jvera@unpaz.edu.ar, taziorosales@gmail.com

Recibido: 27/05/2022 - Aceptado: 01/07/2022

[Versión para imprimir](#) 

La ciencia es colectiva y la cultura científica también.

Resumen

Este artículo describe la génesis y trayectoria de “Saberes en Territorio” (SeT), la 1ª Agencia Interuniversitaria de Cultura Científica de Argentina. La iniciativa, conformada por siete universidades nacionales y públicas del Conurbano Bonaerense, con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, busca generar nuevos espacios de participación y diálogo ciudadano con el conocimiento científico tecnológico creado por los equipos de investigación universitarios, a través de diversas iniciativas culturales. El presente trabajo introduce, por un lado, algunas posibilidades y desafíos que plantea la tarea de dar visibilidad a la producción de conocimiento de las universidades, tradicionalmente asociadas a su función académica; y, por el otro, las tramas interinstitucionales colaborativas necesarias para el fortalecimiento y la generación de capacidades en materia de comunicación científica. La historia común y múltiples experiencias de articulación compartidas, componen la trayectoria de esta propuesta que busca tender nuevos puentes entre las universidades, el conocimiento científico y sus comunidades.

Palabras clave: CULTURA CIENTÍFICA; UNIVERSIDADES; COOPERACIÓN; PARTICIPACIÓN

Summary

This article describes the origin and trajectory of “Saberes en Territorio” (SeT), the 1st Interuniversity Agency for Scientific Culture in Argentina. The initiative, made up of seven national and public universities from Buenos Aires, with the support of the Ministry of Science, Technology and Innovation, has the aim of generating new spaces for citizen participation and dialogue with the technological scientific knowledge created by the teams of university research, through various cultural initiatives. This work introduces, on the one hand, the challenges posed by the task of giving visibility to the production of knowledge in universities, traditionally associated with their academic function; and, on the other hand, the collaborative inter-institutional frameworks, necessary for the strengthening and generation of communication capacities. The common history and multiple shared articulation experiences make up the trajectory of this proposal that seeks to build new bridges between universities, scientific knowledge and their communities.

Keywords: SCIENTIFIC CULTURE; UNIVERSITIES; COOPERATION; COOPERACIÓN; INVOLVEMENT

Comunicación de las ciencias en las universidades

Las universidades latinoamericanas son protagonistas del desarrollo científico y tecnológico regional y su relevancia en los territorios de influencia es cada vez más importante para “la economía, la cultura y la vida social” [1]. En gran parte de la región, más de la mitad del financiamiento de la investigación

científica y el desarrollo tecnológico proviene del Estado, y son las universidades públicas las que concentran en mayor medida las capacidades de creación de conocimientos [2] [3]. En este panorama latinoamericano, Argentina no es una excepción: más del 70% de las y los investigadores y becarios argentinos producen conocimiento científico y tecnológico en el seno de las universidades públicas nacionales [4].

Las actividades de vinculación con el entorno, entre las que se incluye la de comunicación de las ciencias, ocupan una parte de las acciones universitarias y gozan de una percepción positiva por parte de la comunidad académica regional [1]¹. En línea con ello, en Argentina gran parte de las y los investigadores universitarios declaran que difunden sus trabajos en medios no académicos.²

Sin embargo, la percepción social en términos más amplios es diferente [5]. Por ejemplo, el rol de las universidades en la creación del conocimiento científico y el desarrollo tecnológico, al igual que el de otras instituciones que componen el sistema, es ampliamente desconocido por la población general. Parte de esto se expresa en la Quinta Encuesta Nacional de Percepción Pública de la Ciencia realizada en Argentina [4], donde solo el 33% de los encuestados “pudo mencionar espontáneamente alguna institución” que realiza ciencia y tecnología en el país.

Un dato que complementa parcialmente esta percepción surge de un estudio reciente sobre la comunicación científica que realizaron las universidades nacionales de Argentina, a través de redes sociales, durante los primeros meses de la pandemia covid-19. El trabajo revela que menos de un cuarto (24%) del total de los contenidos compartidos por las universidades, en ese período y a través de Twitter, refiere a resultados o procesos de investigaciones científicas [6].

Uno de los mayores desafíos en materia de comunicación de las instituciones de investigación y desarrollo (I+D) es, justamente, hacer visible la producción de conocimiento para su entorno e incorporar un “giro comunicativo” en las estructuras y rutinas organizacionales [5], es decir, promover el crecimiento del área en un sentido amplio y en el cual la interacción entre ciencias y públicos se expanda en “una gran variedad de canales, soportes, prácticas y agentes” [7].

Este proceso se encuentra en desarrollo [8], algo que se refleja, en parte, en la creación de unidades específicas para la comunicación pública de la ciencia y la tecnología al interior de los institutos de I+D, y en la generación de programas específicos de popularización y/o comunicación, como muchas de las agencias universitarias de noticias científicas creadas recientemente.³

Si bien la práctica de comunicar ciencias no es nueva, en el presente tecnocientífico dejó de ser una esfera marginal, accesoria y reducida a la comunicación entre pares, para constituir un factor estructurante de las prácticas e instituciones científicas contemporáneas [9]. El campo crece desde diversas acciones y espacios y, en particular, son muchas las universidades que realizan, a partir de sus programas de popularización y comunicación de la ciencia y tecnología, variadas actividades y propuestas.

Sin embargo, aún no existen indicadores nacionales que permitan analizar el impacto y alcance de dichas actividades. En este escenario, los proyectos institucionales de cultura científica en los que el conocimiento universitario gane lugar y ocupe las agendas públicas, y en los se prevean recursos para evaluar los impactos orientados a guiar decisiones, son desafíos a atender.

Adicionalmente, los retos actuales no se limitan a la creación de nuevas estructuras de difusión y medición del impacto de contenidos científicos universitarios. También está en juego crear proyectos genuinos de participación ciudadana, espacios inclusivos de promoción de vocaciones científicas y lugares y dispositivos que contemplen diversidades para tender puentes entre ciudadanas y ciudadanos con visiones del mundo polarizadas (que se expresan, entre otros, en temas como vacunas, desarrollos de alto impacto ambiental y cuestiones de género), algo que, por cierto, no está escindido del escenario

expansivo de la desinformación y los cuestionamientos sobre la legitimidad del conocimiento científico en la era de la posverdad [10], un tópico altamente expuesto durante la pandemia covid-19.

En este escenario, catalizar la participación y la coproducción del conocimiento, cuidando especialmente la inclusión de grupos sociales tradicionalmente excluidos, es lo que nos puede permitir fortalecer la cultura y la ciudadanía científicas a la vez que afrontar controversias y dilemas actuales, así como reconstruir espacios de diálogo y confianza entre visiones polarizadas sobre el mundo [10, 12-15].

También resulta indispensable desarrollar proyectos integrales que incluyan los diversos espacios que forman el ecosistema de la cultura científica -iniciativas periodísticas, educativas, artísticas, de ciencia participativa-, para alcanzar e involucrar a nuevos colectivos sociales.

Este trabajo presenta el caso de “Saberes en Territorio” (SeT), la 1ª Agencia Interuniversitaria de Cultura Científica de Argentina, una experiencia que nace, justamente, en el marco de los retos mencionados, vinculados a visibilizar la producción de conocimiento de las universidades, tradicionalmente asociadas a su función académica, y a alimentar las tramas interinstitucionales y territoriales colaborativas, necesarias para el fortalecimiento y generación de las capacidades en materia de comunicación.

SeT está conformada por las universidades nacionales de Quilmes (UNQ), Avellaneda (UNDAV), José C. Paz (UNPAZ), Hurlingham (UNAHUR), del Oeste (UNO), Moreno (UNM) y Jauretche (UNAJ), y se gestó en el marco de la convocatoria “Proyectos de Cultura Científica 2021”, organizada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MINCYT). Es una iniciativa de un (1) año de duración y, al momento de escritura de este artículo, promedia su implementación.⁴

En lo que sigue, el presente artículo narra la creación y trayectoria parcial de esta Agencia, en diálogo con los desafíos mencionados y el contexto descrito de la comunicación de las ciencias desde las universidades nacionales.

En primer lugar, el trabajo relata algunos antecedentes de SeT que contextualizan su existencia. Luego se describe su plan de acción y se explica cómo y por qué se orientó a sembrar un espacio colaborativo para comunicar, visibilizar, generar participación y diálogo ciudadano con el conocimiento científico tecnológico universitario, a través de tres (3) ejes de organización de las acciones de la Agencia: i) un eje se orientó a diseñar instancias de formación, transferencia y articulación de capacidades entre universidades y para audiencias más amplias; ii) otro eje se centró en generar contenidos, a través de diversos lenguajes, que pongan en diálogo (en muchos casos por primera vez) a las comunidades universitarias entre sí y compartan conocimientos científicos previamente poco visibilizados o relevantes para los territorios de influencia; iii) y otro eje se enfocó en crear instancias participativas que conecten a las ciencias universitarias con nuevos colectivos y audiencias que, a su vez, inspiren e intervengan en la creación de contenidos.

Antecedentes de SeT

En 2017 se creó la Red Interuniversitaria de Popularización de la Ciencia y Tecnología (Rediup), una de las primeras articulaciones en materia de comunicación de la ciencia entre seis de las universidades nacionales que integran SeT (UNAJ; UNAHUR; UNM; UNDAV; UNQ y General Sarmiento (UNGS)). La Rediup se creó para favorecer una mayor democratización del conocimiento creado en las casas de estudio. Además, desde el 2018, las universidades de la Rediup, a excepción de la UNGS, conforman el Consorcio “Colaboratorio Universitario de Ciencias, Artes, Tecnología, Innovación y Saberes del Sur”, orientado a analizar y reflexionar sobre distintas formas de producción, gestión y difusión de los conocimientos en ciencia, arte, tecnología, innovación y saberes, en articulación con el sistema de educación superior y la sociedad.

Más allá de los antecedentes de las universidades que integran SeT, hay muchas más iniciativas previas relevantes para el campo de la comunicación de las ciencias, en particular, dentro del periodismo científico, e implementadas por diversas instituciones locales e internacionales. Muchas de ellas

renovaron las agendas mediáticas con enfoques y temas tradicionalmente ignorados; lograron visibilizar temas y trabajos al interior de la comunidad científica; provocaron sinergias novedosas; y tendieron nuevos puentes con ámbitos diversos de la cultura. Entre las nacionales, están la Agencia TSS (UNSAM); la Agencia de Noticias CTyS (UNLAM); la Agencia CyTA (Fundación Leloir). Entre las internacionales, la Agencia regional Sci.Dev; la Agencia Bori (Brasil) y la Agencia SINC (España).

SeT se suma a estas y otras iniciativas previas con el objetivo de aumentar las estrategias de visibilización del conocimiento científico que producen las universidades públicas, y de crear más espacios de intercambio con la ciudadanía, las y los tomadores de decisiones y los medios de comunicación.

Saberes en acción

SeT se puso en marcha en agosto de 2021 e inauguró su vida pública el 28 de septiembre del mismo año, fecha en la que se celebra el “Día Internacional de la Cultura Científica”⁵. En el marco de esta efeméride estrenó su logo (Figura 1)⁶ y redes sociales⁷. También se creó un video de presentación⁸ y, en simultáneo, comenzó la construcción de la página web⁹.

Adicionalmente, en línea con el eje de acción (mencionado en el primer apartado de este artículo) orientado a crear instancias participativas que conecten a las ciencias universitarias con nuevos colectivos y públicos, SeT nació con una primera iniciativa de intercambio con las audiencias, a través del lanzamiento de un “buzón ciudadano de preguntas para las ciencias” (Imagen 2). Esta acción buscó que estudiantes, docentes, trabajadores, trabajadoras y la ciudadanía en general acerquen preguntas sobre temas que quieren descubrir, indagar y plantear en diálogo con el conocimiento universitario. El buzón se encuentra abierto de forma permanente durante la duración del proyecto y actualmente se estudian estrategias para integrar a los contenidos y acciones de SeT las contribuciones e ideas volcadas allí por la ciudadanía.



Figura 1: Logo de SeT.



Figura 2: Buzón ciudadano de preguntas a las ciencias.

Como se mencionó, SeT actuó desde el inicio para articular capacidades y coordinar acciones entre siete universidades públicas nacionales, algo de por sí desafiante y a lo cual se sumó el hecho de que sucedió en el contexto de aislamiento obligatorio durante la pandemia covid-19. En esta situación, resultó imposible realizar encuentros presenciales y también fue necesario contemplar la sobrecarga de demandas y dedicación virtual de la comunidad universitaria, debido al contexto de emergencia sanitaria.

Atenta a la coyuntura, SeT puso en marcha un newsletter interno de frecuencia quincenal que informa las actividades realizadas y proyectadas, a la vez que plasma las necesidades de la iniciativa y articula demandas con los actores estratégicos de cada institución.¹¹ Este sistema de comunicación interno facilitó la actualización permanente y una articulación fluida entre las y los integrantes del proyecto, sin sobrecargar al equipo de trabajo con reuniones virtuales.

Producción de contenidos científico gráficos y audiovisuales

En línea con el eje centrado en compartir y comunicar conocimientos científicos poco visibilizados o relevantes para los territorios de influencia, y en alimentar las tramas interinstitucionales y territoriales colaborativas, el inicio de la producción de contenidos audiovisuales y de periodismo gráfico de SeT consistió en elaborar, con contribuciones de las y los integrantes de la Agencia, una agenda temática de acuerdo con criterios como: escasa visibilidad, potencial interés y relevancia territorial y/u originalidad.

Una vez publicados, tanto los contenidos de las notas de prensa gráfica como los audiovisuales pusieron en diálogo -en la mayoría de los casos por primera vez- a investigadores e investigadoras de las distintas universidades que integran SeT y que trabajan en temas afines o conectados. Todos los materiales fueron elaborados por docentes y periodistas profesionales de las propias universidades¹². Las notas gráficas, además, contaron con ilustraciones originales (Figura 3)¹³.

La orientación de los contenidos buscó refrescar la agenda de temas en el periodismo científico, diversificar voces expertas y establecer puentes interuniversitarios entre ellas. Además, hubo instancias

en las que los contenidos de prensa fueron generados por estudiantes e investigadores en formación de las universidades que integran SeT, supervisados por profesionales. Esto permitió formar nuevos recursos humanos en periodismo científico que puedan sostener la práctica en las universidades una vez finalizado el proyecto.



Figura 3: Ilustraciones para notas gráficas de SeT.

Atenta al objetivo de diversificar voces expertas y establecer puentes inter y extra universitarios, SeT produjo en el área audiovisual, al momento de redacción de este trabajo, un informe audiovisual sobre videojuegos en el que investigadoras de la UNQ dialogan con un desarrollador que trabaja para el ámbito privado y con proyección internacional.¹⁴ También se realizó un spot sobre las contribuciones de las universidades que conforman SeT para proteger y cuidar a la ciudadanía durante la pandemia covid-19, a partir del material audiovisual ya existente generado por cada casa de estudio.¹⁵

Luego, para la conmemoración del “Día Internacional de la Mujer y la Niña en las Ciencias” (11 de febrero),¹⁶ se realizaron viñetas ilustradas¹⁷ e inspiradas en ideas, mensajes y desafíos solicitados a referentes de las ciencias y la comunicación de las ciencias de Argentina y Uruguay, en torno a la pregunta: ¿por qué hacen falta más mujeres en las ciencias? (Figura 4) Esta producción se llevó a cabo en colaboración con el estudio de diseño Mirá Mamá (Uruguay),¹⁸ y se orientó a crear contenidos inspirados en ideas de referentes diversos, explotando lenguajes variados -como la ilustración y el diseño- que tengan el potencial de alcanzar nuevas audiencias y crear nuevas conexiones inter y extra universitarias, otro de los ejes de acción de SeT.



Figura 4: Ilustraciones para conmemorar el “Día Internacional de la Mujer y la Niña en las Ciencias”

Los materiales gráficos y audiovisuales se publicaron en la web y las redes sociales de SeT, y fueron replicados por diversos medios de las universidades que integran la Agencia. En el caso de la UNQ, por ejemplo, las notas gráficas se integraron a la clásica sección “Lunes de Ciencias” del blog oficial “La ciencia por otros medios”¹⁹ y a la nueva Agencia de Noticias Científica AgNo.²⁰ Adicionalmente, se creó un newsletter externo (diferente al utilizado para las comunicaciones internas) para difundir las novedades en forma homogénea y unificada desde todas las universidades hacia diversos colectivos y audiencias (Figura 5).

Si no puedes visualizar este correo haz [click aquí](#)



saberes en territorio
PROYECTO INTERUNIVERSITARIO
DE CULTURA CIENTIFICA



SeT de novedades

¡Hola! Esperamos que te encuentres muy bien. Somos #SaberesEnTerritorio, el primer proyecto interuniversitario de cultura científica de Argentina. Con el apoyo del MINCyT y convicción infinita en lo colectivo, siete universidades nacionales del Conurbano nos unimos en este proyecto para compartir conocimiento científico a través de diversas experiencias culturales. Recién comenzamos y el inicio está resultando muy lindo. Te contamos algunas iniciativas que ya están en marcha y en las que podés participar para ayudarnos a hacerlas crecer.

Presentamos el proyecto con este reel ✓



Inauguramos un buzón de preguntas a las ciencias ¡Enviá las tuyas! ✓

Figura 5: Newsletter de SeT

Charlas, talleres y convocatorias

Las actividades presenciales y de alcance regional también formaron parte del menú de acciones de SeT, orientadas a refrescar las agendas temáticas sobre comunicación de las ciencias y a crear nuevas conexiones inter y extra universitarias. Entre ellas, se llevó a cabo un encuentro para poner en valor y reflexionar sobre la relevancia del periodismo científico desde las universidades públicas, en el espacio de la Secretaría de Políticas Universitarias dentro del parque Tecnópolis.²¹

Adicionalmente, junto al medio independiente de comunicación científica “Entre tanta ciencia, tantas historias” (Etc)²² se organizó el taller “Yo genero, vos generás, nos generamos. Comunicación Pública de la Ciencia y la Tecnología con perspectiva de Género”, en el marco del VIII Congreso Internacional de Comunicación Pública de la Ciencia y la Tecnología - 2022 (COPUCI).²³ El objetivo de esta iniciativa fue lograr un espacio de interacción y diálogo junto a un grupo con diversidad federal, de género, de experiencias y de formaciones, para pensar y crear colectivamente propuestas comunicacionales sobre ciencia y tecnología con perspectiva de género.

Tras la meta ya mencionada, enfocada en crear instancias participativas que conecten a las ciencias universitarias con nuevos colectivos y audiencias, que también compartan la palabra, inspiren e intervengan en la creación de contenidos de SeT, en ocasión del Día Mundial de la Ciencia de 2021 se puso en marcha la convocatoria regional de afiches “Diseñar el Derecho a la Ciencia”, junto a la Oficina Regional de la UNESCO en Montevideo, el medio de comunicación científica Etc, el estudio de diseño Mirá Mamá (Uruguay) y la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC).²⁴ Esta iniciativa tuvo el objetivo de integrar y potenciar los vínculos entre las ciencias, el diseño y la ilustración para comunicar más y mejor los desafíos y el valor del conocimiento científico para las democracias de la región. También buscó compartir con las y los diseñadores e ilustradores de la región la posibilidad de recrear, con estilos, connotaciones e interpretaciones propias, un tema poco conocido y abstracto, pero que atañe al Derecho a la Ciencia del gozamos todas y todos.

Para la difusión de esta convocatoria se creó una campaña con diversos afiches y producciones audiovisuales orientadas, no solo a convocar, sino además a informar sobre el “Derecho a la ciencia” (Figura 6). De esta manera, la convocatoria cumplió con la triple función de dar a conocer el tema del “Derecho a la Ciencia”, convocar a nuevos colectivos (las y los ilustradores y diseñadores latinoamericanos) desde la información y compartir la temática con audiencias más amplias a través de las piezas creadas por las y los aficionados y profesionales del diseño y la ilustración.



Figura 6: Piezas gráficas para redes sociales sobre la convocatoria “Diseñar el Derecho a la Ciencia”

Así, esta acción buscó refrescar y renovar canales, flujos y lenguajes para enriquecer la experiencia cultural en torno a tópicos científicos como equidad de géneros, ciencia abierta, comunicación y educación en ciencias. Se recibieron más de ochenta trabajos de distintos países de Latinoamérica y el Caribe, entre otros, de Argentina, Uruguay, Costa Rica, Cuba y Ecuador. Luego se seleccionó una veintena de afiches e ilustraciones que conforman la muestra inaugurada en el Observatorio de la UNESCO en Villa Ocampo.²⁵

La inauguración de la muestra propició además la oportunidad para el primer encuentro presencial del equipo integrante del proyecto, luego del aislamiento social debido a la pandemia covid-19.

La muestra de afiches, que también se encuentra disponible en una galería virtual,²⁶ comenzó a itinerar en su formato físico en junio de 2022 por las universidades que integran de SeT, así como por otras instituciones y casas de estudio que la solicitaron y se manifestaron interesadas en recibirla y alojarla.²⁷

Más allá de las brechas: creación y fortalecimiento de capacidades interinstitucionales

Como se mencionó previamente, los ejes de acción en los que se organizan las actividades de SeT no se limitan a visibilizar conocimientos científicos generados en las universidades que la integran ni a crear espacios de diálogo con los territorios de influencia. Otra meta principal de esta Agencia es consolidar equipos profesionales en cada institución con capacidad y autonomía para desarrollar contenidos y experiencias de cultura científica -en forma independiente a la existencia de SeT-, enfocados en audiencias y temas tradicionalmente ignorados. Además, se busca promover y alentar la generación de formatos y lenguajes disruptivos, con el propósito de crear un semillero inspirador y renovado de cultura científica, al mismo tiempo que fortalecer, complementar y generar capacidades humanas y de infraestructura al interior de las instituciones que integran la Agencia.

Estos desafíos articulan uno de los ejes centrales de SeT debido a que la experiencia compartida entre universidades, a través de instancias interinstitucionales como la Rediup y CONUSUR, y cierta identidad común entre las casas de estudios, convive con diferencias en cuanto a las experiencias y capacidades particulares desarrolladas en materia de comunicación de las ciencias y las tecnologías.

Sumado a ello, el proyecto intenta promover instancias de interacción y popularización con el territorio que trasciendan acciones aisladas y que tengan un alcance amplio e inclusivo con sectores tradicionalmente excluidos en este tipo de iniciativas. También es parte de los retos acortar brechas y poner en valor el conocimiento generado por los equipos de investigación, establecer diálogos nuevos entre las propias casas de estudio y con los territorios para la apropiación e integración de saberes.

Por lo expuesto, SeT también implementó desde el inicio estrategias de formación orientadas a crear sinergias entre capacidades existentes, instalar nuevas herramientas y aprovechar las experiencias particulares y potencialidades de cada institución.

Así, a fines de octubre de 2021 se realizó la primera capacitación para integrantes SeT,²⁸ con el taller "Puesta en práctica del Ciclo de Indagación. La ciencia contada por vos", a cargo del biólogo Emanuel Machín.²⁹ La actividad se centró en refrescar la curiosidad de los participantes y en entrenar la forma de hacer preguntas desde una perspectiva científica, recolectar información y reflexionar sobre los resultados, es decir, en aplicar el ciclo de indagación, una metodología de investigación científica validada a nivel internacional y alternativa al método hipotético deductivo.³⁰

El objetivo de esta capacitación consistió en incorporar herramientas de la investigación científica a la comunicación de las ciencias. Desde la coordinación de SeT esto se consideró original y relevante debido a que la comunicación de las ciencias suele estar centrada en los resultados [16], y las capacitaciones en comunicación científica habitualmente se enfocan mucho más en estrategias de

comunicación que en conocer los procesos rigurosos de construcción de conocimiento científico para compartirlos con las audiencias en los contenidos divulgación.

En mayo de 2022 se realizó otra capacitación, en este caso sobre *fact checking* y desinformación, a cargo del medio Chequeado. Esta vez el objetivo fue crear un espacio de entrenamiento en estos temas para las y los integrantes de las universidades de SeT, con el objetivo de aplicar la metodología de chequeo de contenidos desinformantes a temáticas científicas. La instancia también se ponderó relevante y original debido a que este tipo de capacitaciones aún son inusuales en la formación universitaria en comunicación y periodismo, y resultan aún más desconocidas y lejanas en las formaciones específicas sobre comunicación de las ciencias y cultura científica.

Adicionalmente, fueron parte de las instancias de capacitación de SeT un encuentro con Fernando Peirano, actual presidente de la Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación; y otro en encuentro con la bióloga, investigadora y especialista en educación en ciencias Guadalupe Nogués. En el primer encuentro se dialogó sobre la historia y el presente del Sistema Nacional de Investigación y Desarrollo. Y en el segundo sobre la importancia de comunicar los procesos y herramientas de las ciencias como instrumentos ciudadanos valiosos en la posverdad.

Nuevos desafíos y reflexiones finales

Si bien las universidades son actores centrales de las relaciones entre ciencia, tecnología y sociedad, los vínculos con su entorno han sido históricamente distantes. Por contraposición, las universidades del Bicentenario del Conurbano Bonaerense han planteado desde su propia génesis una interacción dinámica y horizontal con el territorio, explicitada tanto en sus misiones y funciones como en sus programas, y en donde la integración es un elemento fundamental [17,18].

La demanda de conocimiento del entorno hacia las universidades implica un proceso dinámico de interacción de diferentes actores para la construcción de problemáticas sociales [19]. La universidad no es una generadora de soluciones que se imponen a un medio pasivo. La generación de conocimiento es un proceso poroso, de coproducción en algunos casos, interactivo entre componentes humanos y no humanos, y las instancias de popularización científica también pueden ser valoradas como espacios de construcción de problemáticas y soluciones, de integración con el medio, de participación crítica y generación de sentidos.

SeT comenzó, como fue mencionado, en agosto de 2021 y prevé su finalización para el mismo mes de 2022. En el trayecto que le resta transitar, planifica generar nuevos contenidos audiovisuales, sonoros y gráficos. También la realización de una convocatoria-concurso adicional, capacitaciones para las y los integrantes del proyecto y una exhibición inspirada en algunos temas recurrentes de interés y preocupación recogidos en el “buzón ciudadano de preguntas a las ciencias”.

Los principales desafíos que enfrenta esta Agencia interuniversitaria en los meses venideros se vinculan, fundamentalmente, con el uso eficiente de los recursos económicos y humanos disponibles, en el tiempo y la forma estipulados.

Por lo pronto, en función de la ejecución y resultados parciales, SeT logró hacer cultura científica en forma colectiva e interinstitucional, también con participación de la ciudadanía y, en particular, logró poner en primer plano nuevas formas de compartir el conocimiento científico generado en las universidades públicas de Argentina, principales usinas del conocimiento soberano basado en evidencias (Figura 7).

Más allá del cumplimiento de los objetivos propios del proyecto, se abren nuevos desafíos profundos, que pondrán a prueba las capacidades interinstitucionales de articulación para seguir potenciando iniciativas de manera conjunta, generar y fortalecer capacidades.

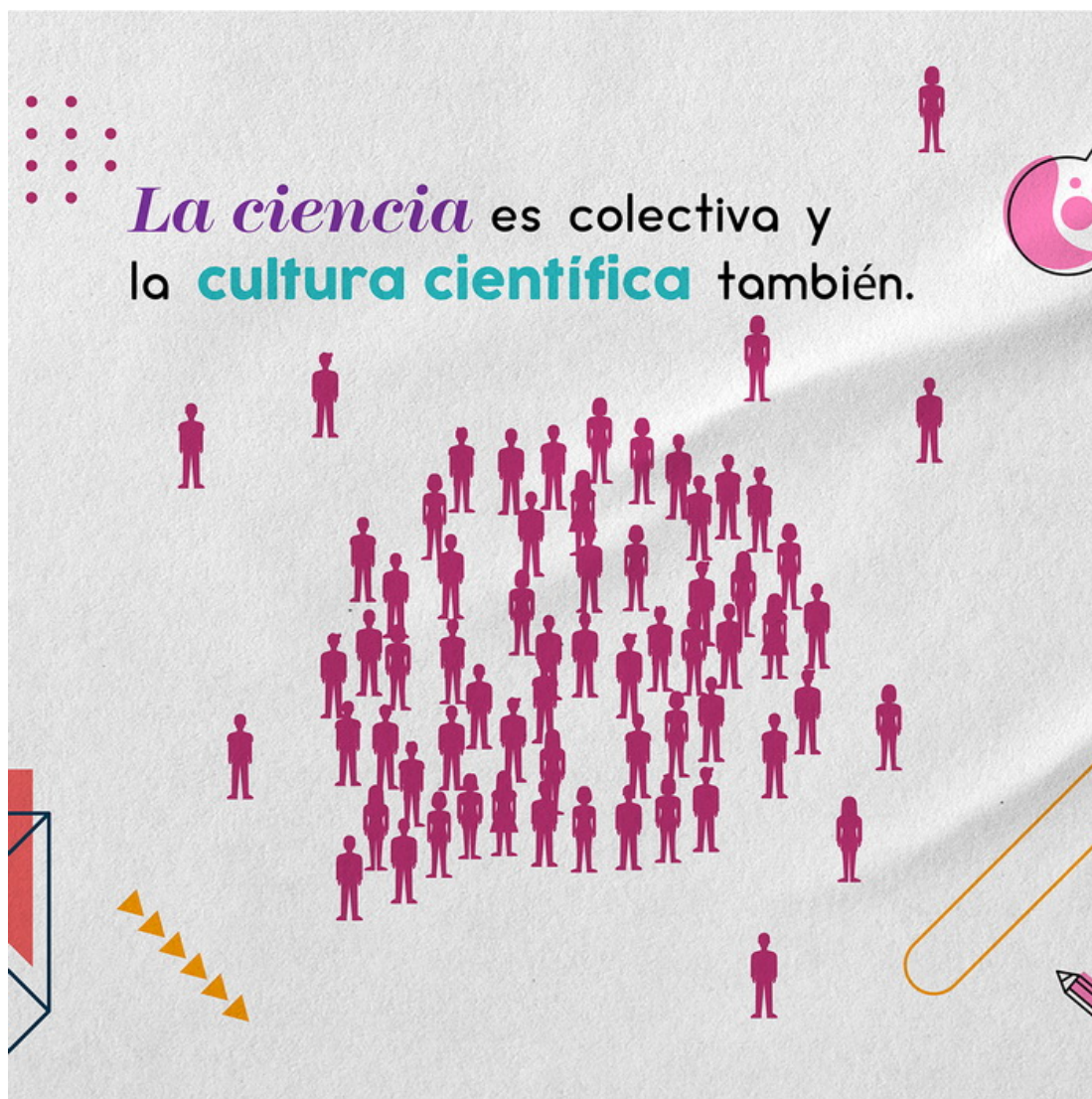


Figura 7: Pieza gráfica de SeT para redes sociales

SeT plantea la comunicación de la ciencia como un diálogo superador de las nociones de divulgación en términos de mera emisión de nociones e información científica. La iniciativa persigue un nuevo paradigma en materia de comunicación de la ciencia en el ámbito académico, en el cual, más allá de los alcances institucionales, los saberes científicos, tecnológicos y territoriales circulan, se apropian, se resignifican, dialogan y habilitan una reflexión crítica. En definitiva, se transforman en capacidades, no solo de comunicación de las ciencias, sino de toma de decisiones para toda la ciudadanía, es decir, en cultura científica en acción.

Notas al pie

1 El Manual Iberoamericano de Indicadores de Vinculación de la Universidad con el Entorno Socioeconómico (Manual de Valencia) especifica que la divulgación social de los resultados de la investigación abarca, por un lado, acciones y contenidos destinados a compartir información entre profesionales, como la publicación de artículos en revistas especializadas de sectores profesionales; también publicaciones como protocolos, normas o guías de utilidad para profesionales; la participación en congresos o conferencias de tipo profesional en el ámbito social; y, por otro lado, la participación en actividades no académicas destinadas y al público general como ferias, jornadas y exposiciones; actividades realizadas en escuelas, museos y entidades de bien público el ámbito de la comunicación social; y actividades de divulgación científica realizadas en medios radiales, audiovisuales, escritos o digitales, entre otras [1].

2 Las declaraciones surgen de la encuesta realizada en 2019 por el Observatorio Iberoamericano de Ciencia, Tecnología y Sociedad (OCTS), creado por la Organización de Estados Iberoamericanos y la Red Iberoamericana de Indicadores de Ciencia y Tecnología (RICYT), a un conjunto amplio de investigadores e investigadoras universitarias y latinoamericanas, cuya producción científica fue registrada en las revistas de mayor impacto internacional. La encuesta obtuvo más de tres mil respuestas completas [1].

3 Las agencias de noticias científicas de las universidades nacionales de San Martín, La Matanza y Quilmes, entre otras, al igual que el Programa de Popularización de las Ciencias de la Universidad Nacional de Avellaneda son algunos ejemplos de este tipo de iniciativas en crecimiento y expansión.

4 Las y los integrantes de SeT son: por la UNQ, María Eugenia Fazio, Leticia Spinelli, Pablo Esteban y Tazio Juan Rosales; por la UNPAZ, Alejandra Roca, Pilar Cuesta, María Jimena Vera, Ornella Paez, Micaela Sciaiini, Aldana Rago, Julieta Serfilippo, Rosalyn Ruiz; por la UNO, María Fernanda Rodella; por la UNAJ, Dolores Chiappe y Julio Longa; por la UNM, Adriana Sánchez, Alexis Burgos, Alejandro Cánepa; por la UNDAV, Patricia Domench y María Florencia Podestá; por la UNAHUR, Juan Pedrosa y Pedro Moreno Ross.

5 El “Día Internacional de la Cultura Científica” es una iniciativa impulsada por la Sociedad Mexicana para la Divulgación de la Ciencia y la Técnica A. C., en la que participan países de América, Asia, África y Europa. El objetivo de la efeméride es “evidenciar la importancia de la cultura científica en el mundo actual; y celebrar las actividades e instituciones que brindan espacios para que las personas hagan de la ciencia una parte relevante de sus vidas”. Ver: <https://somedicyt.org.mx/divulgacion/dicc/>

6 El logo de “Saber en Territorio” fue elegido por votación entre los integrantes de la Agencia, a partir de una serie de opciones diseñadas por un profesional del área.

7 Instagram: @saberenterritorio, Twitter: @SabEnTerritorio y el canal en YouTube: SaberEnTerritorio.

8 Video de presentación de “Saber en Territorio”: <https://www.youtube.com/watch?v=Acnf7A5btdo>

9 Página web: <https://saberenterritorio.conusur.org.ar/>

10 Algunos ejemplos de preguntas recibidas en el “buzón ciudadano” al momento de escribir este trabajo son: ¿Se puede producir sin dañar el ambiente? ¿Cuándo desaparecerá la capa de ozono? ¿Por qué hay desigualdades en las ciencias? ¿Cuál es la historia oral de la salud de nuestras comunidades? ¿El agua dulce del planeta se va a acabar? ¿Las universidades estudian el agua que consumimos? ¿Hay investigaciones sobre fútbol y géneros? ¿Cuáles son los trastornos alimenticios que afectan a la población del Conurbano Bonaerense?

11 Por ejemplo, esta metodología de comunicación interna permitió resolver, con agilidad y eficacia, el armado interuniversitario de agendas temáticas científicas de interés, a fin de cubrirlas a través de notas gráficas y audiovisuales. También permitió, entre otros, contactar a fuentes científicas de diversas universidades que trabajan sobre temas conectados, para ponerlas en diálogo en los contenidos periodísticos elaborados por SeT.

12 Por ejemplo, el periodista científico Pablo Esteban.

13 Realizadas por Tazio Rosales.

14 Ver el informe audiovisual aquí: <https://www.youtube.com/watch?v=8fgRdv9uXeg>

15 Ver el spot aquí: <https://www.youtube.com/watch?v=vYC8Za6k4iw>

16 La efeméride es impulsada por Naciones Unidas para reconocer e incentivar la participación de las mujeres en la comunidad científica y la tecnológica: <https://www.un.org/es/observances/women-and-girls-in-science-day>

17 Realizadas por la ilustradora uruguaya Natalia Lyskina (@tiny.queen.art)

18 Ver difusión de viñetas ilustradas aquí: <https://www.instagram.com/p/CZ10LVjustd/>

19 Ver ejemplos aquí: <http://lacienciaporotrosmedios.web.unq.edu.ar/2022/02/21/como-observar-la-ficcion-para-entender-la-realidad/> ; <http://lacienciaporotrosmedios.web.unq.edu.ar/2021/12/20/la-lengua-en-disputa-y-el-derecho-a-comprender/> ; <http://lacienciaporotrosmedios.web.unq.edu.ar/2021/11/01/ciencia-y-religiones-distintas-pero-complementarias/> ; <http://lacienciaporotrosmedios.web.unq.edu.ar/2021/11/15/cannabis-medicinal-evidencias-acceso-legal-mercado-negro-y-aprendizajes/>

20 Ver ejemplos aquí: <https://agencia.unq.edu.ar/?p=4465> y <https://agencia.unq.edu.ar/?p=4513>

21 <https://twitter.com/SabEnTerritorio/status/1456614690025574403?s=20&t=RyvFSdBzuqrqCfd0JllgVQ>

22 <https://entretanciencia.com.ar/>

23 <https://copuci.wordpress.com/>

24 <https://saberenterritorio.conusur.org.ar/?p=641>

25 <https://saberenterritorio.conusur.org.ar/?p=684>

26 <https://saberenterritorio.conusur.org.ar/?p=665>

27 Más información: <https://agencia.unq.edu.ar/?p=4211>

28 Las personas que participaron en el taller tienen formaciones variadas y cumplen roles diversos en las universidades que integran. Por ejemplo, hubo miembros del personal administrativo y de servicio (PAS) de algunas secretarías de ciencia y técnica; graduadas y graduados; integrantes de equipos de investigación; miembros de las áreas universitarias de prensa y comunicación; coordinadores y directores de carreras, entre otros.

29 Emanuel Machín es integrante del Centro de Estudios y Aplicación del Ciclo de Indagación de la Facultad de Ciencias Naturales e Instituto M. Lillo, de la Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. <https://info.csnat.unt.edu.ar/investigacion/institutos/ceyaci>

30 Ver, por ejemplo, Feinsinger, P. et al (2020): “The Inquiry Cycle and Applied Inquiry Cycle: Integrated Frameworks for Field Studies in the Environmental Sciences”, *BioScience* XX: 1–17. Published by Oxford University Press on behalf of the American Institute of Biological Sciences. Doi:10.1093/biosci/biaa108

Referencias:

1. **Albornoz M, Barrere R, El CR, Bas N, Redes C, Sokil J, et al.** (2019) Impacto social de la ciencia y la tecnología: estrategias para su análisis. En: Red Iberoamericana de Indicadores de Ciencia y Tecnología (2003): El Estado de la Ciencia 2002. Principales indicadores de la Ciencia y la Tecnología, Buenos Aires, RI.
2. **Lugones GE.** (2014) El papel de las universidades en la generación, apropiabilidad, transferencia y difusión de conocimiento para contribuir al desarrollo y la inclusión social. *Horizontes y desafíos estratégicos para la Cienc. en Iberoamérica* 125–137.
3. **Albornoz M, Barrere R y Sokil J.** (2020) Investigación y vínculo con la sociedad en universidades de América Latina.
4. **Mincyt.** (2021) Quinta Encuesta Nacional de Percepción Pública de la Ciencia.

5. **Cortassa C.** (2012) La Ciencia ante el público, Colección. EUDEBA, Buenos Aires.
6. **Fazio ME, Casasola MS, Rosales T, Fernández Báez N, Tallarico G, Gasparri E, García G, Amatta JM, Arrabal V, López A.** (2021) Comunicar ciencias en pandemia: Las narrativas de las Universidades Nacionales de Argentina en redes sociales. In Congreso Internacional de Comunicación Pública de la Ciencia y la Tecnología (COPUCI), Bariloche, Argentina.
7. **Cortassa C.** (2019) La investigación en Comunicación Pública de las Ciencias. La reconfiguración de las instituciones y prácticas científicas en el Siglo XX. El giro hacia la ciencia mediatizada.
8. **Nieto Galán A.** (2011) Los públicos de la ciencia: expertos y profanos a través de la historia,. Marcial Pons Historia.
9. **Polino, C. y Castelfranchi Y.** (2012) The 'Communicative Turn' in Contemporary Techno-science: Latin American Approaches and Global Tendencies. In *Science Communication in the World Practices, Theories and Trends* S. Schiel, B.; Claessens, M.; Shi, ed. Springer, London.
10. **Nogués G.** (2018) Pensar con otros,. ABRE, Buenos Aires.
11. **De Semir V.** (2010) El mutatis mutandis de la comunicación científica en la era de Internet. *Artefactos* 3: 49–79.
12. **Sharon AJ, and Baram-Tsabari A.** (2020) Can science literacy help individuals identify misinformation in everyday life? *Sci. Educ.* 104: 873–894 DOI: 10.1002/SCE.21581.
13. **Moreno Castro, Mendoza-Poudereux I y Vengut Climent E** (2020). E papel que desempeña la comunicación de la ciencia en la opinión de la ciudadanía en EVSU de CC y de la I de la U de V. (2020) El papel que desempeña la comunicación de la ciencia en la opinión de la ciudadanía en España. *Sci. Unidad Cult. Científica y la Innovación la Univ. València.*
14. **Castelfranchi Y, Vilela E, Castro Moreira I, Massarani L, Simões S, Fagundes V, Corrieri AC, Costa E y Lacerda F.** (2015) Os mineiros e a ciência. Resultados da primeira enquete de Percepção Pública da C&T no Estado de Minas Gerais,. Minas Gerais.
15. **Division B, and Sciences, National Academies of Science E and M.** (2017) Communicating science effectively: A research agenda,. *National Academies Press.*
16. **Merril PW.** (1989) Cómo escribir mal. *Av. y Perspect.* 40(8), oct.
17. **Casas R.** (2015) Hacia un enfoque analítico y de políticas para las interacciones entre ciencia, universidad y sociedad en la región latinoamericana. *Cuest. Sociol.* 12: 55–74.
18. **Roca A, and Schneider C.** Inclusión Democracia Conocimiento.
19. **Romero L, Buschini J, Vaccarezza L, Zabala JP.** (2015) La universidad como agente político en su relación con el entorno: Aproximación teórica metodológica para el estudio de la conformación de vínculos entre la Universidad y su entorno social municipal. *Ciencia, Docencia y Tecnol.* 26: .1-25.

Referencias Complementarias

- Aliaga J.** (2019). Algunas propuestas para el Sistema de Ciencia y Técnica argentino. Informe. Jorge Aliaga - Página personal. <http://jorgealiaga.com.ar/wp-content/uploads/2019/12/CARACTERISTICAS-DEL-SISTEMA-DE-CIENCIA-Y-TECNICA-ARGENTINO-Y-ALGUNAS-PROPUESTAS.pdf>
- Bauer M, Allum N, y Miller S.** (2007). What can we learn from 25 years of PUS survey research? Liberating and expanding the agenda, *Public Understanding of Science*, vol. 16, 79-95.
- Castelfranchi Y y Pitrelli N.** (2007). Come si comunica la scienza?, Roma/Bari, Laterza.
- Godin B. y Gingras Y.** (2000). What is scientific and technological culture and how is it measured? A multidimensional model, *Public Understanding of Science*, 9 (1), 43-58.
- Gregory J. y Miller S.** (1998). Science in Public. Communication, culture and credibility, Nueva York, Plenun.
- Shapin S.** (2000). La revolución científica: una interpretación alternativa, Barcelona, Paidós.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista QuímicaViva

Número 2, año 21, Agosto 2022

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Desovillando el misterio de la Atrofia Muscular Espinal

María Alejandra Petino Zappala

Facultad de Filosofía y Letras, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires –
CONICET

mapz@ege.fcen.uba.ar

Recibido: 26/06/2022 - Aceptado: 27/06/2022

[Versión para imprimir](#) 

Científicos de nuestro país lideran el desarrollo de una terapia combinada para una devastadora enfermedad que por el momento fue efectiva en ratones.

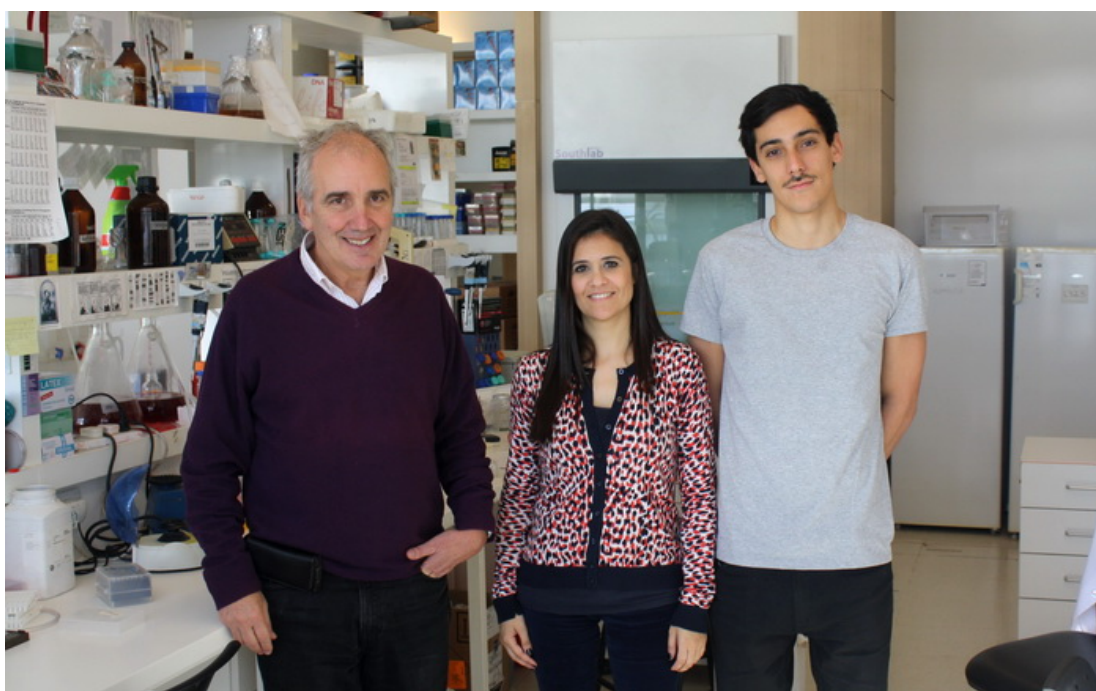


Figura 1: De izquierda a derecha, Alberto Kornblihtt, Vanina Sánchez (presidenta de FAME) y Luciano Marasco, primer autor del paper. Fuente: CONICET

A principios de Junio tuvimos un gran anuncio protagonizado por el laboratorio liderado por el biólogo Alberto Kornblihtt. Este grupo del Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE) dependiente de UBA y CONICET salió en los medios del país por haber dado un paso en la lucha contra una elusiva enfermedad. Pero el caso no es solamente interesante por su costado científico, sino porque ilustra la organización de familiares de pacientes y sus diálogos con investigadores e instituciones: fue un grupo que nuclea a 400 familias de personas afectadas por esta patología quien puso en marcha los engranajes del anunciado avance contra la Atrofia Muscular Espinal (AME).

¿Qué es la AME?

La enfermedad que motivó esta investigación es en muchos casos ciertamente devastadora. De naturaleza neurológica, causa en las personas afectadas una debilidad muscular progresiva que en muchos casos puede llegar a ser terrible: en la forma más común y grave, AME1, los primeros síntomas aparecen dentro de los seis meses de vida y sin intervención suelen causar la muerte antes de los dos años. Su severidad y la rapidez de su avance depende de factores genéticos, y el otro extremo del espectro incluye formas de comienzo adulto que no afectan la expectativa de vida, aunque sí su calidad.

Gracias a las investigaciones previas se sabe que son las deficiencias en el gen SMN1 (por Survival Motor Neuron 1) las que causan el cuadro. Como su nombre lo indica, la proteína SMN que codifica este gen es vital para la supervivencia neuronal, y su ausencia o pérdida de función puede tener los efectos incapacitantes ya mencionados. Pero hasta hace unos años no existían tratamientos para esta patología. Fueron necesarios años de trabajos en ciencia básica y muchos estudios específicos sobre los mecanismos de la enfermedad para que en 2017 finalmente se aprobase el nusinersen, una droga desarrollada de forma específica para la AME.

¿Las ventajas? Incluso en los casos más graves su pronta aplicación puede hacer una diferencia abismal. Vanina Sánchez, presidenta de Familias AME Argentina (FAME), lo ilustra claramente: cuando son diagnosticados y tratados muy tempranamente hasta los pacientes del tipo más severo pueden desarrollarse de forma normal.

Por otro lado, su versión comercial, llamada Spinraza, estuvo desde el principio en el ojo de la tormenta por ser una de las medicinas más caras del mundo. En Argentina, hubo una larga pulseada entre el Estado y el laboratorio Biogen, que fabrica la droga, para negociar el acceso de los pacientes. Luego de un primer acuerdo previo muy desventajoso para nuestro país, que permitía a la empresa especular con el precio y mantenerlo en la confidencialidad, se firmó en 2021 un nuevo convenio. Este acuerdo asegura que las prepagas, obras sociales o el Estado cubran la totalidad del medicamento para los casos de AME1. A su vez el laboratorio ha aceptado bajar el costo, que igualmente, sigue siendo exorbitante: unos 80.000 dólares por dosis, tres de ellas al año por cada paciente.

Con o sin convenios, adquirir drogas para tratar la AME puede ser prohibitivo para un país periférico. Incluso dentro del norte global el acceso para los pacientes puede depender de las vicisitudes de los sistemas de salud y de los nexos, no siempre transparentes, entre el laboratorio, los seguros médicos y los Estados. Además su costo restringe en muchos casos la cobertura sólo a los casos más graves. Esta fue una de las preocupaciones que motivó el estudio que fue anunciado por el laboratorio del IFIBYNE: ¿puede mejorarse la eficiencia del fármaco para hacerlo más accesible a quienes lo necesitan?

Luces y sombras de un genoma inquieto

Para entender cómo funciona el nusinersen y cómo el equipo de Alberto Kornblihtt está contribuyendo a mejorar el tratamiento hay que adentrarse un poco en nuestra historia evolutiva reciente. La región del cromosoma 5 en que se encuentra el ya mencionado gen SMN1 es testigo del dinamismo de nuestro material genético. Se trata de una zona que en el pasado de nuestra especie sufrió una duplicación e inversión, que contiene secuencias repetitivas o complementarias, y que es por lo tanto susceptible a rearrreglos y deleciones frecuentes que pueden afectar al gen SMN1. Semejante inestabilidad explica que la AME sea la más común de las enfermedades genéticas que causan muerte infantil.

Tal vez paradójicamente, esta agitada historia de nuestro genoma fue la llave para el desarrollo del nusinersen. Como producto de la duplicación en el cromosoma 5, en el linaje humano existe un gen parálogo de SMN1 llamado SMN2, es decir una réplica casi exacta. "Casi" es la palabra clave: aún siendo escasas y silenciosas, las diferencias entre SMN1 y SMN2 impiden que el duplicado compense las falencias en el gen original. La principal causa es una variante en un sitio de splicing de SMN2. Al procesarse el ARN mensajero del gen, a diferencia de lo que ocurre en su parálogo SMN1 en personas sanas, el exón 7 se elimina en una alta proporción de los transcritos. La secuencia del polipéptido de SMN que se genera es normal, pero la exclusión de ese exón hace que la proteína sea inestable. La expresión de SMN2, entonces, no alcanza generalmente para compensar las alteraciones en SMN1 en personas afectadas. Por eso, aún teniendo este "backup" genético, las mutaciones en SMN1 causan la patología.

Si tan solo se pudiese modificar el equilibrio del splicing alternativo de este exón en SMN2 para aumentar su inclusión, los pacientes podrían contar con una mayor producción de proteína SMN

funcional. Y de hecho gran parte de los esfuerzos contra la AME se enfocan en este proceso y logran enlentecer el curso de la enfermedad. Así funciona el nusinersen, desarrollado por el uruguayo Adrián Krainer en su laboratorio en Cold Spring Harbor. Es un oligonucleótido antisentido que se inyecta directamente en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes; por su secuencia, puede pegarse al ARN mensajero de SMN2 en un sitio inhibidor del splicing cercano al exón 7. De esta forma, la droga altera el balance del splicing hacia la inclusión del exón 7 y así aumenta la cantidad de proteína SMN capaz de “rescatar” a las neuronas motoras. Esta fue la primera droga disponible contra la AME.

Ciencia básica, ciencia aplicada y ciudadanos científicos

La historia no termina aquí, por supuesto. Hay muchos factores que pueden afectar los procesos de splicing, por lo que la eficacia del nusinersen es variable y mejorable. Aquí radica el potencial para bajar el costo del tratamiento: lograr que el fármaco funcione mejor y en menores cantidades a través de otros factores que inclinen la balanza aún más a favor de la inclusión del exón 7. Esta era una de las esperanzas de Kornblihtt y sus colaboradores, con una ya amplísima historia de investigación de los mecanismos del splicing alternativo, cuando empezaron a trabajar en este desarrollo.

Pero aún con su gran experiencia en el tema, este fue el comienzo de un nuevo camino para el laboratorio del biólogo. “Nosotros siempre trabajamos en los mecanismos básicos, en ciencia básica – aclaró Kornblihtt en una conferencia de prensa difundida por CONICET – pero hace unos seis años golpearon la puerta de mi oficina los padres de los niños que sufren AME”. A sabiendas de que el principal tratamiento para la enfermedad involucraba este equilibrio en el splicing alternativo, fueron ellos quienes se pusieron al hombro la tarea de contactar a los expertos. En la Argentina, Kornblihtt era “número puesto”.

La colaboración no empezó de forma inmediata: como manifestó el investigador en su charla, la relación entre los científicos y los pacientes o sus familias puede ser complicada. Siempre existe el riesgo de que las expectativas no se cumplan, y sobre todo ante una patología tan cruel, es posible alimentar involuntariamente esperanzas desmedidas. Las familias insistieron. “Desde 2003 teníamos un sueño, que era que en algún momento se investigue en nuestro país” contó emocionada Vanina Sánchez en el evento. “Alberto nos cerró una puerta pero dejó abierta una ventana. Se quedó pensando, un tiempo después nos llamó y nos dijo que sí”. Como aclaró el biólogo, los familiares no sólo querían que se hiciera investigación básica en el país, sino tener contactos científicos que les permitieran interpretar los avances que se producían afuera. Así fue que estos ciudadanos, originalmente agrupados para contenerse mutuamente ante la devastadora y hasta ese momento intratable enfermedad, se involucraron de forma directa en la investigación. No sólo financiaron parte de los reactivos hasta que el laboratorio acumuló suficiente evidencia para acceder a los subsidios necesarios, sino que establecieron también un ida y vuelta invitando a los investigadores argentinos a comunicar sus descubrimientos en reuniones en el país y el mundo.

Aprovechando la sinergia

Uno de los factores que en el laboratorio del IFIBYNE ya habían detectado como relevante para el splicing alternativo es el grado de condensación del ADN. Se sabe que cuando la estructura de la cromatina se encuentra más laxa, la transcripción se realiza a mayor velocidad. Luciano Marasco, becario doctoral y primer autor del paper, explica en el video difundido por CONICET por qué el grupo puso su atención en este fenómeno: en el caso particular de SMN2, cuanto más veloz sea la transcripción, más aumenta la proporción de transcritos que incluyen al exón 7, y por ende la cantidad de proteína SMN funcional. Estudiando el splicing en esta zona además verificaron que el nusinersen tendía a condensar la cromatina en la región de pegado, por lo que limitaba su propia efectividad. Contrarrestar este efecto indeseado del fármaco podría mejorar su funcionamiento. Esa fue la punta del hilo del que empezaron a tirar.

Para eso tuvieron que probar con los compuestos ya conocidos por su efecto en la condensación del ADN. Así llegaron al ácido valproico, un medicamento usado en algunos casos de epilepsia y trastorno bipolar que ejerce sus efectos relajando la estructura de la cromatina. La apuesta era por una terapia combinada con el nusinersen, en la que se potenciasen los efectos de ambas drogas en la inclusión del exón 7 de SMN2. Y, al menos en modelos animales, funcionó, como anunciaron en la conferencia de prensa y en un [paper publicado en Junio en la revista Cell \[1\]](#).

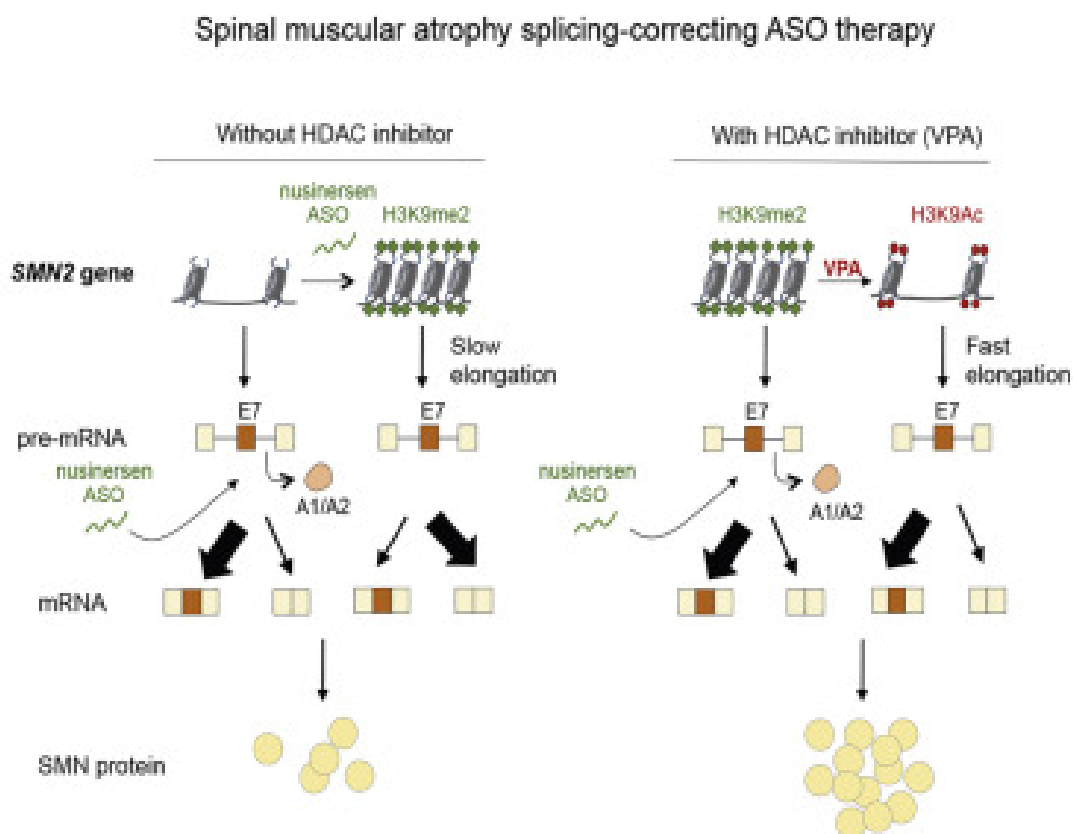


Figura 2: La imagen del paper muestra los efectos combinados de nusinersen y ácido valproico (VPA) en el splicing alternativo del exón 7. Fuente: [1].

Con Marasco como primer autor, el trabajo presenta los resultados en ratones: los efectos de la administración combinada de nusinersen y ácido valproico se ven en los productos de splicing de SMN2, pero también en el nivel de expresión proteica, en el fenotipo a nivel neuronal, en el crecimiento y la supervivencia de los animales. Aunque son buenas noticias, todavía resta conocer los efectos de la combinación en pacientes de AME. Vanina Sánchez se ocupó de aclarar en la conferencia de prensa que la expectativa entre las familias es muy grande, pero que tienen cautela y se encuentran a la espera de los ensayos clínicos que corroboren si la terapia combinada es efectiva en humanos.

Por lo pronto, todos los participantes de la conferencia aprovecharon para destacar que tanto el desarrollo original del nusinersen como de esta terapia combinada hubiesen sido imposibles si no fuese por la inversión en ciencia básica, y mencionaron la importancia de la soberanía científica y del rol del Estado para implementar políticas de largo plazo independientes de las necesidades del mercado. Vale destacar que al menos hasta esta etapa el financiamiento de los ensayos de la terapia combinada ha provenido de las organizaciones de familias, fundaciones o de fondos públicos, sin el involucramiento de multinacionales farmacéuticas que eventualmente pudiesen especular con el costo de la terapia.

Nota: María Alejandra Petino Zappala es Especialista en Comunicación Pública de la Ciencia y la Tecnología e integrante de [esparCiencia](#)

Referencias:

1. LE Marasco, G Dujardin, R Sousa-Luís, YH Liu, JN Stigliano, T Nomakuchi, NJ Proudfoot, AR Krainer, AR Kornblihtt. (2022) Counteracting chromatin effects of a splicing-correcting antisense oligonucleotide improves its therapeutic efficacy in spinal muscular atrophy. *Cell* 185(12):2057-2070.e15. doi: 10.1016/j.cell.2022.04.031.



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **Química Viva**

Número 2, año 21, Agosto 2022

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar