

CRITERIO DESDE 1928

EDITORIAL

Devolver la esperanza

OPINIÓN

Enfrentar la corrupción

HOMENAJE

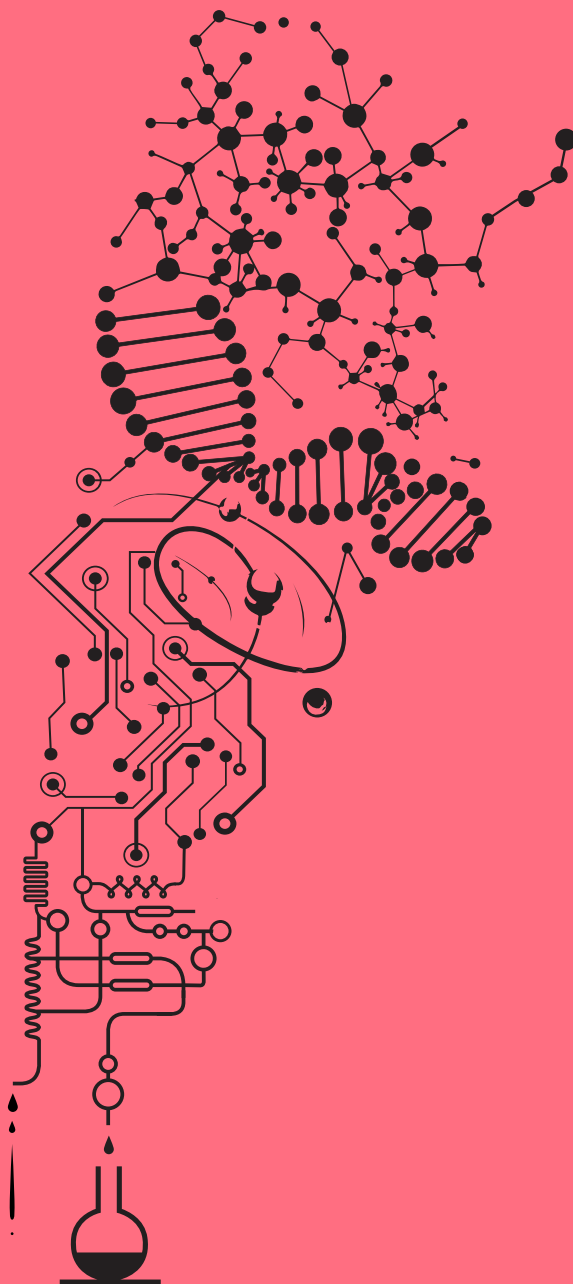
Referentes religiosos, víctimas del COVID-19

LETRAS

Don Quijote en pandemia

DEBATES

El futuro de la ciencia en la Argentina



EL FUTURO POS PANDEMIA DE LA CIENCIA BIOMÉDICA EN ARGENTINA

Damasia Becu de Villalobos

Doctora en Bioquímica, Directora del Instituto de Biología y Medicina Experimental, investigadora del CONICET, miembro titular de la Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires

La pandemia de COVID-19 enfrentó a investigadores básicos biomédicos con un desafío urgente que requería de todos los conocimientos adquiridos en décadas anteriores. La gran respuesta no fue fruto de un momento iluminado, sino de la preparación y el trabajo silencioso de científicos y biotecnólogos. En la Argentina, la pandemia situó al investigador básico en una posición nueva y movilizante. Por un lado, se paralizaron todos los proyectos y trabajos en los laboratorios, y se suspendieron las tesis doctorales, mientras el mundo giraba en torno a nuevos cuestionamientos biomédicos, necesidades focalizadas, y desconocidos interrogantes. Una gran cantidad de investigadores y becarios supo reaccionar en forma rápida, reorientar sus investigaciones hacia el COVID-19, y dar respuestas en forma de nuevos diagnósticos, proyectos, vacunas, creación de redes, trabajos interdisciplinarios.

El Estado propuso financiamiento orientado, y rápidamente comenzaron a verse resultados concretos. Se desarrollaron tests serológicos para detección de inmuno-gamaglobulinas, se secuenció el genoma de cepas de SarCov2 de Argentina, se desarrollaron tests rápidos para detectar el ARN o antígeno del virus, se generó una plataforma única en Latinoamérica

para medir respuesta de linfocitos T, y se iniciaron centenares de proyectos de exploración terapéutica, incluyendo el desarrollo de vacunas nacionales y el suero hiperinmune equino. Por otro lado, se establecieron centros de diagnóstico por PCR en Institutos del CONICET, con el trabajo desinteresado de investigadores, técnicos y becarios para dar los resultados de los hisopados. Esta movilización de científicos del área biomédica se acompañó de iniciativas de ingenieros, sociólogos, informáticos, psicólogos, educadores, resultando en la producción de prototipos de mascarillas, respiradores, alcohol en gel, barbijos, aplicaciones y modelos matemáticos que estudian la expansión de la enfermedad, estudios del impacto social y psicológico de la cuarentena, la calidad de la educación a distancia, el cambio de hábitos alimentarios, y estrategias para mitigar la infodemia. Sin lugar a dudas, la transdisciplina cruzó todas las áreas de investigación, ciencia y tecnología para dar respuestas a un mundo amenazado. Esa maquinaria de trabajo paró un instante, y si bien 18 meses más tarde la investigación científica retoma sus horizontes, y los becarios sus tesis, el golpe sanitario y social dejó una impronta en todos los científicos, proponiendo una visión de alerta para el futuro.

¿Cuál será el futuro de la investigación básica, y qué lecciones hemos aprendido y seguimos aprendiendo

JUAN MANUEL BOGGIO VIDELA

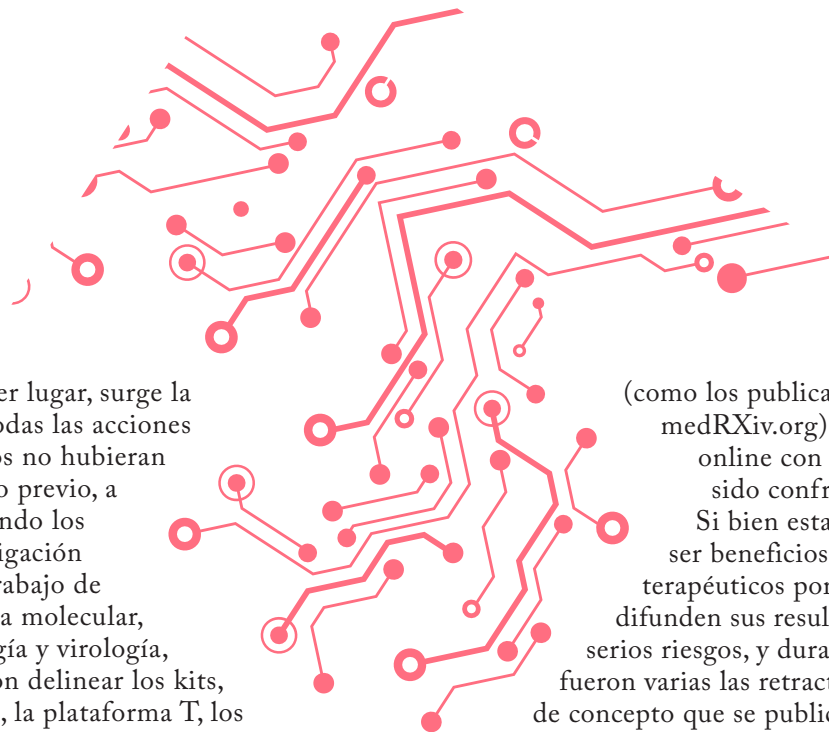
LILIAN MOYANO DE FOSSATI
DOCTORA EN MEDICINA
DOCENTE AUTORIZADA DE DERMATOLOGÍA DE LA UBA
CONSULTORIO 4813-2231

NFL&A

Navarro Floria, Loprete & Asociados

JUAN GREGORIO NAVARRO FLORIA
MARCELO ANIBAL LOPRETE
BERNARDO DUPUY MERLO
MATEO TOMÁS MARTINEZ
MARÍA EUGENIA PIRRI
TATIANA MARÍA MASSUN

Lavalle 1527, Piso 11 - 44 (C1048AAK) CABA
Teléfono: (54-11) 4375-3597 Fax: (54-11) 4375-3598
E-mail: estudio_nfla@nfla.com.ar
Web-site: www.nfla.com.ar



de la pandemia? En primer lugar, surge la clara convicción de que todas las acciones tomadas por los científicos no hubieran sido posibles sin el trabajo previo, a veces árido y lento, siguiendo los pasos críticos de la investigación científica. Gracias a ese trabajo de especialización en biología molecular, epidemiología, inmunología y virología, los investigadores pudieron delinear los kits, los diagnósticos por PCR, la plataforma T, los programas bioinformáticos, los ensayos clínicos, las secuenciaciones del genoma, y el desarrollo de vacunas noveles en tiempo récord. Por lo tanto, a futuro es impostergable no abandonar la ciencia básica, de excelencia, y la búsqueda de la verdad. A modo de ejemplo, los coronavirus no son virus nuevos, y una parte proporcionalmente pequeña de la comunidad científica se dedicaba a su estudio. Si buscamos la palabra “coronavirus” en PubMed.gov (la base de datos de trabajos biomédicos) vemos que hasta el 2002 se publicaban un promedio de 150 trabajos por año en todo el mundo sobre esta temática. En 2003 este número salta a aproximadamente 400-700 trabajos por año (correspondientes a la epidemia de SARS), y luego en 2013 con la epidemia de MERS observamos un nuevo salto a 700-900 trabajos por año. Estos trabajos dedicados al estudio de distintos coronavirus emparentados con el SARS Cov2 fueron fundamentales en 2020 cuando se desató la pandemia COVID-19, y permitieron prever el mecanismo de acción de este nuevo coronavirus, sus vulnerabilidades, los posibles blancos terapéuticos, su capacidad de expandirse, etc. La pandemia nos encontró un paso adelante gracias a la ciencia precursora. Luego del fin del SARS y MERS las curvas de publicaciones sobre el tema lentamente fueron decayendo, lo que previene sobre la necesidad de una investigación sostenida en los temas médicos y biológicos que pueden poner a la humanidad en riesgo.

Otro conflicto para la ciencia en la pos pandemia responde al incremento inusitado de publicaciones en revistas sin referato de pares, los famosos *preprints*

(como los publicados en la plataforma medRxiv.org) que están disponibles online con resultados que no han sido confrontados o revisados. Si bien esta práctica puede ser beneficiosa para los avances terapéuticos por la rapidez con que se difunden sus resultados, también supone serios riesgos, y durante la pandemia fueron varias las retractaciones y los errores de concepto que se publicaron. La toma de decisiones médicas basadas en publicaciones preliminares, en ciertos casos con fallas de ética, sumadas al miedo de la población por la pandemia y la publicidad en los medios de comunicación y las redes, pueden llegar a convertir un fármaco con mínimos beneficios en un boom de ventas. Y la ciencia estará perdida si no se retoman los chequeos regulatorios serios para publicar, informar, y producir.

El COVID-19 deja al descubierto la importancia de la ciencia en todas sus disciplinas, y la necesidad del trabajo en conjunto y transdisciplinario. El desarrollo de la ciencia, la tecnología e innovación debería ser una prioridad de los gobiernos, una agenda de Estado en forma independiente del partidismo. En nuestro país se debe mejorar también el apoyo privado a las investigaciones científicas; en el área biomédica tenemos que agradecer el apoyo de las Fundaciones Bunge y Born, Honorio Bigand, Lucio Cherny, Rene Baron, Sales y Williams, pero hace falta un mayor compromiso de empresas y ciudadanos. Faltan fondos que apoyen a los innovadores, las tecnologías de riesgo, y existen fallas en la conexión entre ciencia y producción. Nunca es muy atractivo invertir en investigaciones básicas. Sin embargo, son incontables los ejemplos de mejoras en la salud humana obtenidas por interpretación de estudios. El Dr. César Milstein estudiaba inmunoglobulinas y desarrolló una técnica para crear anticuerpos con idéntica estructura química. Nunca patentó su hallazgo, que fue la base para la generación de anticuerpos monoclonales que se usan en diagnóstico e inmunoterapia. El Dr. Braun Menéndez estudió y describió el sistema



Renina-Angiotensina, hoy blanco de la mayoría de los antihipertensivos. El Dr. Louis Ignarro, premio Nobel, estudiaba el mecanismo de señalización del óxido nítrico, y sus hallazgos no patentados dieron origen al sildenafil, un boom en las ventas. Para promover el descubrimiento y mejorar los tratamientos biomédicos hay que invertir en investigadores talentosos movidos por la curiosidad y la pasión, sea con preguntas orientadas a la enfermedad, o simplemente a secretos misterios de la naturaleza. Porque cuando la ciencia es de excelencia finalmente redundante en el bien de la humanidad.

Es difícil predecir cómo será la ciencia en veinte años, o siquiera en cinco. Veamos a modo de ejemplo la evolución de la investigación en endocrinología. En tiempos fundacionales del Dr. Houssay se estudiaba el papel de una glándula mediante su extirpación en animales de experimentación. En segunda instancia se trataba de purificar los principios activos de la glándula para inyectarlos y ver sus efectos. Así logra Houssay los grandes y fundamentales avances en endocrinología y metabolismo, siendo recordados sus estudios con perros hipofisectomizados o pancreatectomizados que le merecieron el Premio Nobel en 1947. Más adelante se conoció la identidad química de varias hormonas que fueron sintetizadas e inyectadas, para luego avanzar en la decodificación de los genes que las producían. Esto condujo a la síntesis de anticuerpos que bloqueaban su acción, y más tarde a modificar el ADN, generando

mutantes que sobre-expresaban el gen de una hormona o su receptor, o que tenían anulado el gen en todo el organismo. Las preguntas fundamentales siguen siendo cómo actúa una glándula a través de sus hormonas por ausencia o suplementación.


La biología molecular en su avance vertiginoso luego habilitó la delección de un gen en un tipo celular específico y no todo el organismo, permitiendo una interpretación más certera de los mecanismos subyacentes a estas interacciones.¹ Se sintetizan ARN de interferencia con el mismo propósito, y mediante microarrays se analizan simultáneamente miles de genes en distintas condiciones endocrinas. Más recientemente se analiza e interviene el epigenoma, y se avanza en la elucidación de los roles de una gran cantidad de ADN que era llamado “basura”. Se aplica la secuenciación del Transcriptoma Entero para Clonación al Azar conocido como RNAseq, que permite revelar la identidad y nivel de incontables transcritos (mRNA) en una muestra biológica. Todos estos nuevos desarrollos vienen apoyados por capacidades inusitadas de bioinformática y *big data*, que facultan a compartir y utilizar datos generados en todos los laboratorios del mundo, multiplicando el conocimiento y manipulación de las vías de transducción de señales de una hormona. Los desarrollos biotecnológicos son cada vez más accesibles a los científicos, pero detrás de ellos deberá destacarse una idea original, una pregunta fundamental, un pensamiento transversal, que será lo que defina

qué es un buen investigador. Siempre está latente la tentación de repetir lo conocido utilizando técnicas más sofisticadas, lo que recuerda las palabras del director de tesis de Houssay, quien sostenía que *“cuando no se confía en las fuerzas para crear, debe uno copiar o traducir honradamente”*. Houssay, en conflicto con estas ideas, nos deja un mensaje en el prólogo de su tesis: *“Es llegada la hora de variar el hábito explicable hasta hace poco de limitar la actividad personal a repetir hechos conocidos, por lo que orienté mis esfuerzos a la investigación original que, por modesta que sea, estimula y enseña infinitamente más, y fundamenta las bases de una verdadera ciencia nacional”*. Este consejo es aplicable en la ciencia del futuro.

Los avances científicos básicos vierten en la ciencia clínica en forma de nuevos fármacos, inmunoterapia, testeos orientadores. Un caso iluminador del presente y futuro de la ciencia básica entroncada con la clínica es el de Crispr Cas.^{2,3} Esta herramienta permite modificar el genoma con una precisión sin precedentes y de forma mucho más sencilla y barata que cualquier otro método biotecnológico. Ya se ha aplicado en moscas, levaduras, gusanos y plantas, entre otros, e incluso se han realizado algunas pruebas en embriones humanos. Se sueña con la generación de cerdos genéticamente modificados como donantes de órganos humanos, mamuts lanudos y unicornios. Se estudia su aplicación fundamentalmente en enfermedades genéticas, con especial énfasis en aquellas con una única mutación invalidante, tales como la anemia de células falciformes, fibrosis quística y corea de Huntington, entre otras, y también se estudia su eficacia en infecciones virales y cáncer. La edición genética trae promesas de salvación a miles de individuos que sufren de condiciones incurables, quienes no sólo estarían libres de la enfermedad, sino que tampoco la transmitirían a sus hijos.

Pero como todos los avances de la ciencia, el horizonte se ve ensombrecido con la posibilidad que la modificación genética se aplique no sólo con fines curativos, sino eugenésicos o de diseño de seres humanos. Cuando la tecnología progresa y se vuelve más sofisticada la gente argumentará que lo no ético sería **no** usar modificación

genética, porque estaríamos negando una cura posible. Y la tentación hacia la perfección también puede asomar. Haremos a nuestros hijos inmunes al Alzheimer, ¿y por qué no con visión perfecta? ¿Y si fueran altos y resistentes a la calvicie? Pensando bien, dotarlos de una inteligencia extraordinaria no estaría mal... Finalmente, en algún momento se podría luchar contra la vejez. Hay animales como la langosta, el turrítopsis nutricula y el planaríam que tienen genes de regeneración o inmortalidad. Quizás podríamos tomar prestados estos genes...

Las deliberaciones éticas y legales sobre los avances que se perfilan en el futuro deben ir de la mano de la concientización y participación de la sociedad, logrando una interdependencia entre la ciencia, la ética y la consulta pública.⁴ En varios países se ha comenzado a trabajar sobre la ética de la edición del genoma⁵, y lo mismo debería suceder para nuevos descubrimientos. Todos los procesos de modificaciones genéticas en humanos pueden ser lentos, o no suceder, pero las nuevas tecnologías nos proveen herramientas para llevarlos a cabo hipotéticamente. Y como la edición genética se puede hacer en células reproductivas o embriones, un gradual e irreversible cambio en el pool genético humano pareciera perfilarse en el horizonte. Sin embargo, es imposible detener el progreso de los desarrollos científicos, que sin lugar a dudas podrían ser parte de la evolución de la humanidad. 

NOTAS

¹. Lopez-Vicchi F, Ladyman SR, Ornstein AM, Gustafson P, Knowles P, Luque GM, Grattan DR, Becu-Villalobos D 2020 Chronic high prolactin levels impact on gene expression at discrete hypothalamic nuclei involved in food intake. *The FASEB Journal* 34:3902-3914

². Becu-Villalobos D 2017 [Will the CRISPR / CAS9 system change the genome of humanity?]. *Medicina* (B Aires) 77:521-523

³. Becu-Villalobos D 2019 [CRISPR-CAS9 in medicine, the saga continues]. *Medicina* (B Aires) 79:522-523

⁴. Scheufele DA, Krause NM, Freiling I, Brossard D 2021 What we know about effective public engagement on CRISPR and beyond. *Proceedings of the National Academy of Science* 118:

⁵. *The Lancet* 2017 Genome editing: science, ethics, and public engagement. *Lancet* 390:625