

Ciencia e Investigación C_eI

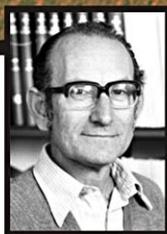
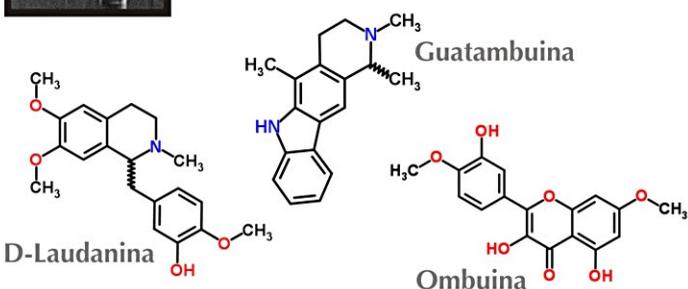
ASOCIACIÓN ARGENTINA PARA EL PROGRESO DE LAS CIENCIAS

Primera revista argentina de información científica / Fundada en enero de 1945



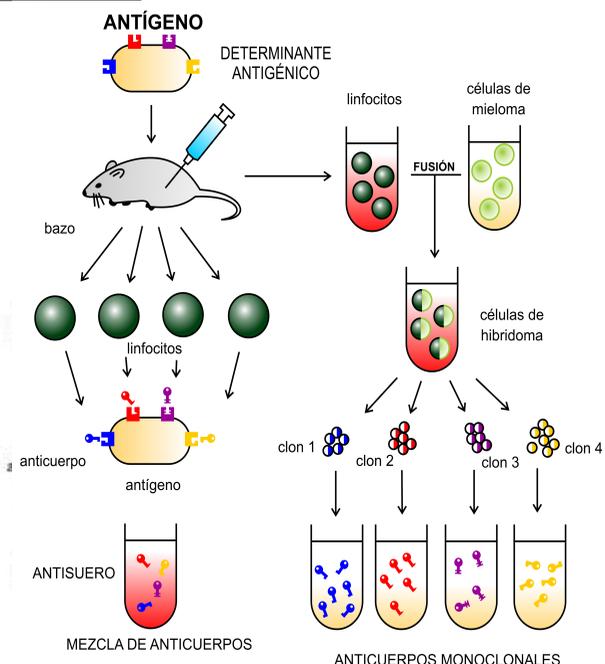
Dr. Venancio Deulofeu

Estructura de compuestos
Orgánicos Naturales



Dr. César Milstein

Desarrollo de los Anticuerpos
Monoclonales



LA AAPC HACIA EL BICENTENARIO Homenajes al Dr. Venancio Deulofeu y al Dr. César Milstein

- JORGE ZENÓN COMÍN
- JORGE SPROVIERO
- GERARDO BURTON
- ISRAEL ALGRANATI
- CARLOS FOSSATI
- GABRIEL FIZSMAN
- NORBERTO ZWIRNER

Nanociencias y nanotecnología. Nociones y aplicaciones

- JAVIER I. AMALVY

Racionales e irracionales, Apolo y Dionisos. De Pitágoras a J. S. Bach

- ENRIQUE C. SEGURA



UNSAM

UNIVERSIDAD
NACIONAL DE
SAN MARTÍN

E S C U E L A D E P O S G R A D O

DOCTORADOS, MAESTRÍAS Y ESPECIALIZACIONES en temas de:

- Química
- Medioambiente y Desarrollo Sustentable
- Microbiología
- Toxicología
- Educación
- Derechos Humanos
- Familia
- Cooperación Internacional
- Derecho
- Medicina Legal

**CURSOS DE FORMACIÓN CONTINUA, PRESENCIALES Y A DISTANCIA.
SÓLIDA EXPERIENCIA EN INVESTIGACIÓN, TECNOLOGÍA Y TRANSFERENCIA DE CONOCIMIENTO.**

MÁS INFORMACIÓN:

ESCUELA DE POSGRADO

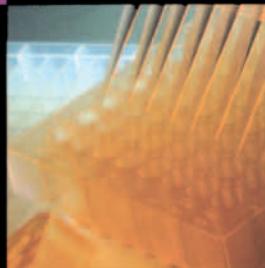
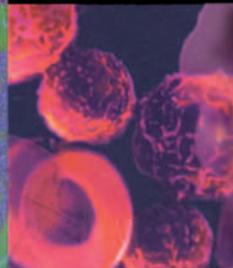
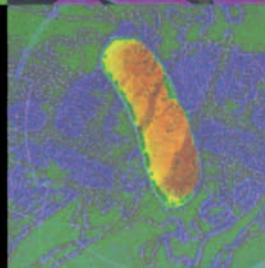
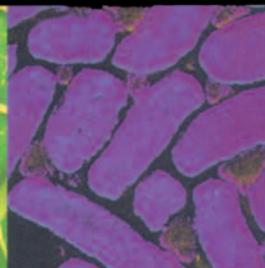
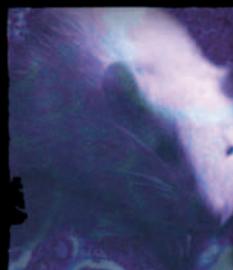
Teléfonos: 4372-3990 / 4580-7264 / 7300

E-mail: posgrado@unsam.edu.ar

www.posgrado.unsam.edu.ar

KITS PARA PURIFICACIÓN de Ácidos Nucleicos

AxyPrep™
Plasmid
Multisource Genomic DNA
Blood Genomic DNA
Body Fluid Viral DNA/RNA
Bacterial Genomic DNA
Multisource RNA
Blood RNA
Cultured Cell RNA
PCR Clean-up
DNA Gel Extraction



CIENCIA Y EXCELENCIA



ETC Internacional S.A.
Tel (54 11) 4639 3488 (rotativas)
etcventa@etcint.com.ar
etcinfo@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar

AXYGEN®

B I O S C I E N C E S



FUNDACIÓN DE HISTORIA NATURAL
FÉLIX DE AZARA

En todo el país

Por el estudio y la conservación
del patrimonio de todos los argentinos.

CIENCIA | CONSERVACIÓN | EDUCACIÓN | DIVULGACIÓN



Proyectos de investigación y conservación - Servicio de Información - Reservas - Relevamiento de campos - Estudios de impacto ambiental - Estudios de impacto sobre bienes arqueológicos - Publicaciones
Arqueología de rescate - Asesoramiento en temas ambientales - Trabajos de campo - Lucha contra el tráfico ilegal de flora y fauna silvestres - Viveros - Congresos y jornadas - Cursos y conferencias - Biblioteca
Exposiciones temporarias e itinerantes - Producciones televisivas y radiales - Talleres educativos - Visitas guiadas - Charlas en escuelas - Colecciones - Archivo de imágenes - Prensa y difusión

www.fundacionazara.org.ar

Acompañamos a la Fundación en su compromiso con el país, con sus recursos y con su gente.



Fundación de Historia Natural Félix de Azara
Departamento de Ciencias Naturales y Antropología
CEBBAD - Instituto Superior de Investigaciones

 **Universidad Maimónides**

EDITOR RESPONSABLE

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC)

COMITÉ EDITORIAL

Directores

Dr. Alberto Baldi
Dr. Marcelo Vernengo

Editores Asociados

Dr. Guillermo Juvenal
Dr. Claudio Parica
Dra. Alicia L. Sarce
Dr. Ángel M. Stoka
Dra. Marta Toscano
Dr. Norberto Zwirner
Dr. Juan R. de Xammar Oro

CIENCIA E INVESTIGACIÓN

Primera Revista Argentina de información científica. Fundada en enero de 1945. Es el órgano oficial de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias.

Av. Alvear 1711, 4º piso, (C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Teléfono: (+54) (11) 4811-2998 Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 82.657. ISSN-0009-6733.

Lo expresado por los autores o anunciantes, en los artículos o en los avisos publicados, es de exclusiva responsabilidad de los mismos. Ciencia e Investigación no se hace responsable por su contenido.

SUMARIO



EDITORIAL

¿EXCESO DE INFORMACIÓN?

Marta **Toscano** 3

ARTÍCULOS

Nanociencias y nanotecnología. Nociones y aplicaciones

Javier I. **Amalvy**. 4

**LA AAPC HACIA EL BICENTENARIO
Homenajes al Dr. Venancio Deulofeu
y al Dr. César Milstein** 15

Venancio Deulofeu

Jorge **Zenón Comín** 16

Antecedentes sobre la evolución de la química orgánica en el Río de La Plata

Jorge **Sproviero** 18

Venancio Deulofeu y sus seguidores

Gerardo **Burton** 25

César Milstein

Israel D. **Algranati** 27

Nuestra experiencia con anticuerpos monoclonales, algunas aplicaciones

Carlos A. **Fossati** 29

La biotecnología de los anticuerpos monoclonales: desde su desarrollo a la actualidad

Gabriel L. **Fizman** 34

La biotecnología de los anticuerpos monoclonales, su implicancia en la inmunología tumoral y el legado de César Milstein

Norberto W. **Zwirner** 41

**Racionales e irracionales, Apolo y Dionisos.
De Pitágoras a J. S. Bach**

Enrique C. **Segura**. 46

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES..... 52

Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

COLEGIADO DIRECTIVO

PRESIDENTE

Dr. Alberto C. Taquini (hijo)

VICEPRESIDENTE

Dr. Jorge Zenón Comín

SECRETARIA

Dra. Nidia Basso

TESORERO

Dr. Horacio H. Camacho

PROTESORERO

Ing. Juan Carlos Almagro

PRESIDENTE ANTERIOR

Dr. Alberto Baldi

MIEMBROS TITULARES

Dr. Máximo Barón

Dr. Eduardo H. Charreau

Ing. Oscar Mazzantini

Dr. Raúl Racana

Dr. RenaTo Radicella

Dr. Carlos Alberto Rinaldi

Dr. Héctor Torres

Dr. Marcelo Vermengo

Dr. Juan R. de Xammar Oro

MIEMBROS INSTITUCIONALES

Sociedad Argentina de Farmacología Experimental

Sociedad Argentina de Investigación Bioquímica

Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Unión Matemática Argentina

MIEMBROS FUNDADORES

Dr. Bernardo A. Houssay – Dr. Juan Bacigalupo - Ing. Enrique Butty

Dr. Horacio Damianovich – Dr. Venancio Deulofeu – Dr. Pedro I. Elizalde

Ing. Lorenzo R. Parodi – Sr. Carlos A. Silva – Dr. Alfredo Sordelli - Dr. Juan C. Vignaux

Dr. Adolfo T. Williams – Dr. Enrique V. Zappi

AAPC

Avenida Alvear 1711 – 4° Piso

(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

www.argentinapciencias.org

¿Exceso de información?

Marta **Toscano** ■

Laboratorio de Inmunopatología
IBYME-CONICET martalitos@yahoo.com.ar

Un evento que ha cambiado radicalmente la forma de hacer ciencia en el mundo es el advenimiento de internet. Si bien fui testigo de su nacimiento, actualmente me resulta difícil imaginar un mundo sin internet y menos aun desarrollar tareas de investigación sin tener acceso a todos los recursos electrónicos de información que actualmente consultamos.

Un proyecto de investigación comienza, se desarrolla y concluye, fundamentalmente en base al estudio continuo del estado del arte del área y una constante búsqueda bibliográfica.

Hasta hace un par de décadas atrás el proceso de búsqueda bibliográfica implicaba una gran inversión de tiempo y energía. Consultar el Current Contents (compendio de los trabajos publicados en la semana), y obtener el artículo completo podía llevar semanas. Actualmente, esa información está disponible de forma inmediata. No obstante, mantenerse al día es cada vez más difícil a causa de que el número de publicaciones en Biomedicina y Ciencias Biológicas crece vertiginosamente. En consecuencia, tendemos a "micro-especializarnos" ya que solo tenemos tiempo de leer aquellos trabajos concernientes a nuestros proyectos de investigación. Es evidente que en poco tiempo, seremos incapaces de abarcar la literatura e imagino un escenario donde nadie sabrá qué es lo que se sabe en otros temas.

Este aparente exceso de información nos obliga a cambiar de estrategia, salir de la "micro-especialización" y tratar de ver el proceso de forma global. Este enfoque necesita de herramientas informáticas para la búsqueda, manejo y análisis de gran cantidad de datos. Sostengo que la biología experimental tal como la conocemos, conduce a la acumulación de datos y que es hora de integrarlos.

La Biología de Sistemas es una disciplina que aplica un enfoque global, donde los procesos biológicos se representan mediante un modelo matemático que integra los datos existentes. A partir del modelado se obtiene una serie de predicciones del estado de dicho proceso biológico que debe confirmarse experimentalmente. Si bien es una disciplina en desarrollo preveo que en un futuro no muy lejano este tipo de estrategias será de uso cotidiano.

Yo me pregunto: ¿No sería prudente empezar a interiorizarnos en este tema

... La revista aspira a ser un vínculo de unión entre los trabajadores científicos que cultivan disciplinas diversas y órgano de expresión de todos aquellos que sientan la inquietud del progreso científico y de su aplicación para el bien.

Bernardo A. Houssay

Nanociencia y nanotecnología

Nociones y aplicaciones

Palabras clave: nanociencia, nanotecnología, nanomateriales poliméricos
Keywords: nanoscience, nanotechnology, polymeric nanomaterials

Javier I. Amalvy* ■

*Mención Especial Premio
"Dr. Eduardo Braun Menéndez 2008"

javier.amalvy@ing.unlp.edu.ar

Grupo de (Nano) Materiales Poliméricos
(LIMF) - Facultad de Ingeniería (UNLP).

Departamento de Ingeniería Química
Facultad Regional La Plata (UTN).

Grupo (Nano)Materiales Poliméricos
INIFTA (CONICET CCT La Plata – UNLP).

El presente trabajo introduce los aspectos básicos de la nanociencia y de la nanotecnología. En una breve introducción se definen los términos nanociencia y nanotecnología y se hace referencia a hechos históricos relevantes. Se define la nanoescala y se dan ejemplos de productos de nuestra vida cotidiana y en forma general las líneas de investigación. Luego se discuten las características especiales de los nanomateriales, seguido de una breve descripción de como se los elaboran y clasifican de acuerdo a determinados usos, con especial atención a nanopartículas. Se mencionan también las técnicas más empleadas para su caracterización y estudio. Por último se mencionan aspectos relacionados con la salud.

■ SUMMARY

The present work introduces the basic aspects of the nanoscience and nanotechnology. In a brief introduction the terms nanoscience and nanotechnology are defined making reference to relevant historical facts. The term nanoscale is defined and examples of products in our daily life are given along with the main investigation lines. Then, the special characteristics of nanomaterials are discussed, following of a brief description of how they are elaborated and how are classified according to certain uses, with special attention to nanoparticles. The most used techniques for characterization and study are also mentioned. Finally some words about health problems are mentioned.

■ INTRODUCCIÓN

Frecuentemente se mencionan términos tales como compuestos nanocristalinos, nanomateriales, nanoestructuras, nanocompuestos, nanotecnología, nanociencia, nanotubos, nanopartículas, nanovarillas, nanoresortes y casi un listado infinito de palabras con el prefijo *nano* que involucra al nanómetro (1 nanómetro es la billonésima parte del metro). Estos términos están englobados en la nanotecnología y que se define, en general, como la investigación y el desarrollo a escala nanométrica y se la relaciona con la fabricación de dispositivos miniaturizados, capaces, por ejemplo, de circular por el cuerpo humano para reparar tejidos dañados [Liz-Marzan 2004] o de producir nanosportes

sobre los cuales se pueden conectar circuitos electrónicos que producen mutaciones puntuales específicas sobre nanobloques de virus empleando la biología molecular [Fang 2002]. Como materiales nanoparticulados se definen, en cambio, aquéllos cuyas partículas discretas tienen un diámetro por debajo de los 100 nm en el caso que éstas sean esféricas; cuando se refiere a nanotubos o nanohilos la dimensión mayor se considera de hasta 200 nm [European Comisión 2003]. Referirse sólo al tamaño para caracterizarlos conduciría a una visión incompleta y parcial de los nanomateriales ya que presentan propiedades inusuales, muy diferentes a las que conocemos en normalmente en nuestra escala macroscópica o macroescala. Los na-

nomateriales son materiales que deben sus propiedades a una organización interior en una escala nanométrica o en la nanoescala. Se comenzó a hablar de nanotecnología en los años sesenta, sin embargo, algunos nanomateriales eran ya empleados hace 2000 años. Un ejemplo muy conocido es el de la copa de vidrio de Licurgo (Roma, siglo IV A.C., ver Figura 1), hoy expuesta en el Museo Británico [Liz-Marzan 2004, Berry 2003].

La copa cambia de color de acuerdo con la incidencia de la luz sobre la misma; observada con luz reflejada aparece verde, e iluminada desde su interior, la luz transmitida a través del vidrio hace que se la vea roja. El análisis del vidrio permitió revelar que contenía partículas muy pequeñas (~70 nm) de plata y oro, en una proporción molar de 14:1 y, es justamente el tamaño de esas partículas en suspensión, lo que confiere al vidrio los diferentes colores. Además de este ejemplo de nanocompuesto obtenido de forma casual, podemos citar otros con bases intencionales: la fabricación de partículas de negro de humo y la obtención de dióxido de silicio “fumé”, en los años cuarenta. Esta época marca quizás la iniciación real de la era nanotecnológica. Sin embargo, el término nanotecnología ha ido evolucionando y se ha llegado a definiciones bien establecidas. La *National Nanotechnology Initiative Strategic Plan* de los Estados Unidos de Norteamérica, define **nanotecnología** como [NNI Strategic Plan 2007]:

“*Nanotecnología es la comprensión y control de la materia en dimensiones de 1 a 100 nm, donde fenómenos úni-*

cos conducen a nuevas aplicaciones. Un nanómetro es la billonésima parte del metro; una hoja de papel tiene aproximadamente 100,000 nm de espesor. Acompañando la ciencia de la nanoescala, ingeniería y tecnología, la nanotecnología involucra la obtención de imágenes, medidas, modelado y manipuleo de la materia a esta escala de longitud. A esta escala las propiedades físicas, químicas y biológicas de los materiales difieren de las correspondientes a átomos o moléculas y de la materia a granel. La I+D en nanotecnología está dirigida directamente al entendimiento y creación de materiales mejorados, aparatos y sistemas que explotan esas nuevas propiedades.”

El estudio de las propiedades de los objetos y fenómenos a escala nanométrica se denomina en forma general como nanociencia. La nanociencia y la nanotecnología pueden englobarse en la nanotecnociencia, aunque en general el término de nanotecnología, es más empleado que el de nanociencia. También se habla de nanoingeniería, nanobiotecnología, nanoelectrónica, nanomateriales, nanofases, etc. En nuestro caso, abordaremos con más detalle a los nanomateriales y en particular aquellos de aplicación a los recubrimientos. Además de los nanomateriales, se mencionarán propiedades y ejemplos que también surgen de la aplicación de la nanotecnología.

■ **IMPORTANCIA DE LA ESCALA**

Las propiedades ondulatorias de los electrones dentro de la materia y las interacciones atómicas están regidas por

una rama de la física denominada *me-cánica cuántica*, y están influenciadas por cambios en el material en la escala del nanómetro. Creando estructuras a la escala del nanómetro, es posible controlar propiedades fundamentales de los materiales, tales como punto de fusión, propiedades magnéticas, capacidad de carga eléctrica, incluyendo cambios del color, y sin cambiar la composición química del material. Haciendo uso de este potencial es que se han desarrollado y se desarrollan productos de altas prestaciones no disponibles con tecnologías anteriores.

■ **SIGNIFICADO DEL PREFIJO “NANO”**

La palabra “nano” viene del griego *enano* y significa pequeño. Como ya se dijo en la introducción, un nanómetro es la billonésima parte del metro (10^{-9} m), aproximadamente cuatro veces el tamaño de un átomo. A modo comparativo un glóbulo rojo humano mide aproximadamente 10.000 nm; una célula de *E. Coli* (la bacteria presente en la materia fecal) 1.000 nm, un célula viral 100 nm y un ovillo o cadena enrollada de un polímero de 40 nm.

Haciendo una comparación de escalas (Figura 2) podemos pensar que si aplicamos un factor de 10^{-8} a las dimensiones de la tierra, obtenemos un objeto con las dimensiones de una pelota de fútbol y si aplicamos nuevamente ese factor, obtenemos el “*buckyball*”, una nanoestructura compuesta de 60 átomos de carbono (químicamente C_{60}).



Figura 1. Copa de Licurgo. Se observa de color verde con luz reflejada y roja con luz transmitida. A la derecha se muestra una de las nanopartículas de oro que contiene el vidrio del que está hecha. (http://www.britishmuseum.org/explore/highlights/highlight_objects/pe_mla/the_lycurgus_cup.aspx).

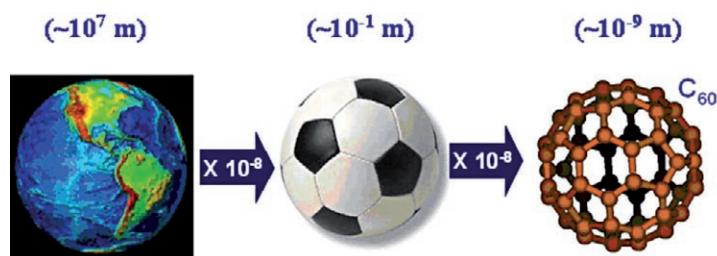


Figura 2 . Esquema de las dimensiones relativas entre el mundo y el nanomundo.

Esto nos muestra que la relación de nuestro mundo macroscópico con el “nanoscópico”, es el mismo que se establece entre la tierra y una pelota de fútbol. Esta comparación nos indica que en el nanomundo estamos manipulando objetos extremadamente pequeños comparados con los tamaños de nuestra vida cotidiana y que no son de simple observación.

■ APLICACIONES EN NUESTRA VIDA COTIDIANA

Hoy en día hablamos de invenciones derivadas de la nanotecnología, como los “nanoalambres” de silicio (un elemento común en electrónica), materiales con propiedades ópticas, electrónicas y magnéticas excepcionales, que se espera sean de utilidad en áreas como la computación, y que permitirán reducir aún más el tamaño y peso de nuestras computadoras portátiles.

Sin embargo, hay aplicaciones de las nanopartículas (partículas de tamaño nanométrico) que datan de muchos años. Por ejemplo el uso de nanopartículas de carbono en neumáticos data de 1910 cuando B.F. Goodrich introdujo el uso de negro de carbón para aumentar la durabilidad de los neumáticos [Tsou Ed. 2002]. Por supuesto que el uso de estos materiales se hacía de modo inconsciente y sin entender sus propiedades como nanomateriales como lo entendemos hoy.

En la vida cotidiana nos encontramos también con partículas en el rango de los cientos de nanómetros, por ejemplo las partículas coloidales (las que producen dispersión de la luz y entre otros casos son responsables del aspecto blanco de la leche). Entre ellas

podemos mencionar, además de las partículas coloidales presentes en la leche como las de caseína y los glóbulos de grasa a las presentes en las pinturas al látex, o simplemente “látex”, que no son otra cosa que pinturas que contienen partículas coloidales formadas por diferentes polímeros (acrílicos, vinílicos, etc.); la mayonesa; el shampoo; el helado y la pasta dental. Los coloides en general presentan partículas que van desde 1 hasta 1000 nm, por lo que se puede establecer que la ciencia que estudia a los coloides es un caso de nanotecnología de partículas.

Ya existen en nuestra vida moderna diversos productos derivados de la nanotecnología o productos nanotecnológicos. Podemos mencionar las tintas de nuestras impresoras a chorro de tinta; los protectores solares y cosméticos; los agentes de unión dental que usa nuestro odontólogo; los paragolpes en los automóviles; las cintas de grabación magnéticas; las unidades de disco duro de las computadoras; los convertidores catalíticos de los autos; las herramientas de corte de metales; las pelotas de tenis de larga duración; las raquetas de tenis más fuertes y ligeras, los vendajes para quemaduras y heridas; los vestidos y colchones resistentes a las manchas; las cubiertas protectoras que reducen la luz intensa en lentes y autos; las pinturas protectoras contra la corrosión, arañazos y radiación. Las aplicaciones de la nanotecnología abarcan también a los fármacos y a los medicamentos. También como películas finas de aplicaciones en dispositivos electrónicos, cubiertas resistentes al deterioro, nanopigmentos en pintura, y hay aplicaciones en áreas de la joyería y óptica. En breve se estima contar con biosensores, transductores y detectores, nuevos aditivos retardantes

de llama, sistemas de liberación de medicinas, separación biomagnética y curación de heridas, boquillas y válvulas especiales. Se espera contar para el 2012 con aplicaciones en la nanoóptica, nanoelectrónica y fuentes de nanopoder, interruptores más rápidos y sensores ultrasensibles, pantallas flexibles de alto rendimiento, nanobiomateriales como órganos artificiales y dispositivos electromecánicos miniaturizados. Un detalle de las áreas estrategias a desarrollar pueden encontrarse en el documento publicado por *The National Nanotechnology Initiative* en diciembre de 2007 [NNI Strategic Plan 2007].

■ ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

Hay diversas áreas de investigación en nanotecnología. Entre ellas podemos mencionar el de los materiales porosos con tamaños de poros que van entre 1 – 100 nm y hasta 500 nm y que por tal razón reciben el nombre de materiales nanoporosos los primeros y mesoporosos los segundos. En esta rango de escala se estudian los materiales cerámicos de alta área con aplicaciones en catálisis (electrocatalisis, fotocatalisis); las membranas mesoporosas, cerámicas para filtración y eliminación de contaminantes en aguas; materiales porosos conductores para sistemas de eliminación electroquímica de sales y/o iones tóxicos; los materiales porosos nanoestructurados (carbones, zeolitas, silíceos, polímeros) para filtros activos de tóxicos (compuestos orgánicos volátiles en aire, metales pesados en aguas, etc.) y los materiales porosos conductores para sistemas de almacenamiento de energía (supercapacitores) en electrónica de consumo (ej. celulares) y vehículos híbridos, esto es propulsados por más de un tipo de energía.

En el campo de películas y recubrimientos protectores, se estudian películas moleculares y multicapas “diseñadas a medida” para la protección de metales y aleaciones en medios agresivos, películas moleculares para lubricación, recubrimientos metálicos o de aleaciones nanoestructurados de alta dureza, ductilidad y protección a la corrosión y se pone énfasis en la

caracterización de los recubrimientos metálicos utilizados por la industria y su optimización desde el punto de vista de propiedades barrera, brillo y textura.

El campo de las nanopartículas es tal vez uno de los más intensamente investigados. Se investigan nanopartículas de materiales nobles para sensores de gases (ej. CO) o volátiles (ej. etanol) basados en la oxidación en celdas de combustible miniatura, nanopartículas de óxidos de alta constante dieléctrica como carga activa en polímeros de capacitores dieléctricos, los denominados "quantum dots" o puntos cuánticos semiconductores para identificar "comodities", incluyendo productos agrícolas (trazabilidad y denominación de origen) y documentos (incluyendo billetes) y nanocompuestos y nanopartículas poliméricas con aplicaciones tecnológicas y biomédicas. Dentro de las nanopartículas, los nanotubos representan por si solos un área de intensa investigación. Se estudian nanotubos de carbono funcionalizados como refuerzo de matrices poliméricas en artículos deportivos (ej. raquetas de tenis, cascos), sistemas biomédicos (reemplazo óseo, válvulas cardiacas) y en sistemas resistentes al impacto (plásticos antibala, chalecos protectores, cascos).

En el campo de las aplicaciones biomédicas podemos mencionar el diseño de superficies funcionalizadas para modificar la adhesión bacteriana y celular en materiales de uso médico e

industrial, la optimización de dispositivos de uso en medicina (DIU), y el uso de nanopartículas magnéticas para la obtención de imágenes por resonancia magnética (MRI).

En el área de química analítica se trabaja en sistemas analíticos miniaturizados (lab-on-a-chip, del inglés) aplicaciones en material biológico, ambiental, farmacéutico y tecnológico, desarrollo de sensores para aplicaciones biomédicas y sensores de gases.

Las aplicaciones parecen ser interminables e inagotables. Basta con hacer una búsqueda por Internet para tomar conciencia de la llamada *revolución nanotecnológica*. Esto puede apreciarse también buscando patentes. Este medio permite proteger los desarrollos e invenciones y puede observarse, que son las grandes empresas mundiales las que más investigan y las que más patentes presentan, ya que son concientes del alcance de la nanotecnología.

Características únicas de los materiales nanoestructurados. ¿Por qué son tan especiales?

Ahora conviene preguntarse que aspectos de estos materiales los hacen tan especiales. Durante las pasadas décadas hemos trabajado con macrocompuestos tales como los polímeros reforzados con fibras de vidrio (de uso común en la fabricación de embarcaciones pequeñas), donde la escala de trabajo se expresa en el micrómetro, la escala del refuerzo es en micrómetros (las fibras de vidrio) y la interfase del refuerzo es similar a la del material a

granel. En el caso de nanocompuestos, donde la escala de los refuerzos (nanopartículas) es en nanómetros, se presenta una elevada área interfacial por unidad de volumen, y las distancias entre el polímero y el refuerzo son extremadamente cortas [Lojowski 2003]. Un ovillo polimérico tiene un diámetro de 40 nm y las nanopartículas tienen tamaños del mismo orden de magnitud, por lo que las interacciones entre el polímero y las nanopartículas conducen a materiales nanocompuestos con propiedades inusuales que los materiales convencionales no poseen. Las características únicas de los materiales nanoestructurados y sus propiedades mejoradas están entonces determinadas por el tamaño, la estructura de la superficie y las interacciones entre partículas. Puede afirmarse que el papel que juega el tamaño en definir las propiedades finales de los materiales, es comparable al de la composición química.

Una partícula de radio r , tiene un área superficial dada por $A = 4\pi r^2$. La Figura 3, muestra como varía el área superficial específica de partículas a medida que se modifica el tamaño o radio (el área superficial se expresa en km^2 de superficie dividido por el volumen de la partícula en km^3).

Podemos observar que para valores inferiores a 100 nm del radio de la partícula, el área superficial crece rápidamente.

¿Qué impacto tiene esa dependencia sobre un material formado por nanopartículas? La Tabla 1 muestra como cambia la fracción en volumen interfacial en función del tamaño de la partícula.

La Figura 4 representa esquemáticamente dos sistemas compuestos por una matriz (por ejemplo polimérica) con una fracción en volumen de partículas de 0,3 (o 30 %) y con una capa interfacial de 10 nm de profundidad.

Puede verse como al disminuir el tamaño de las partículas, la fracción de volumen interfacial aumenta considerablemente. Este aumento conduce a

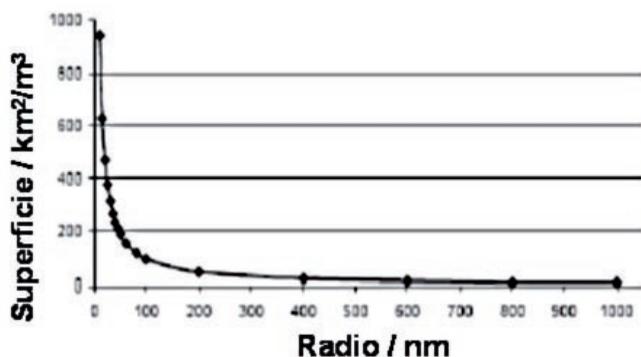


Figura 3. Variación del área superficial con el radio de la partícula.

Tabla 1. Fracción en volumen interfacial para diferentes tamaños de partículas

Diámetro de partícula (nm)	300	250	200	150	100	50
Fracción de volumen interfacial	0,03	0,04	0,05	0,06	0,10	0,22

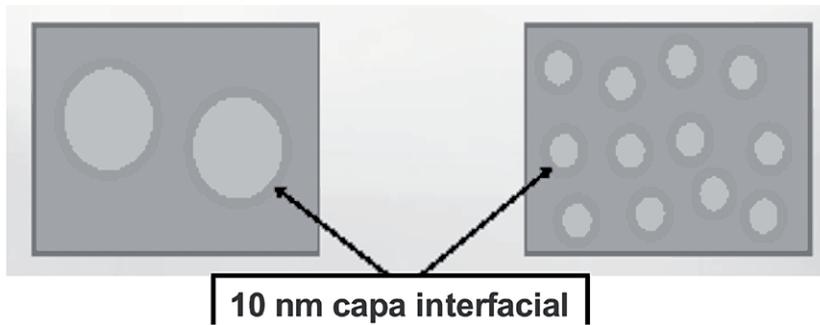


Figura 4. Sistemas compuestos por una matriz y partículas con una capa interfacial de 10 nm.

un grado mayor de interacciones que afectan las propiedades del material.

Un aspecto importante al reducir el tamaño de los objetos, es que los principios válidos a escala macroscópica y microscópica, pueden no ser válidos en la nanoescala.

Esto surge porque el número de átomos superficiales cambia considerablemente. La Figura 5 a muestra un material formado por un arreglo de átomos donde se destacan dos regiones. La central donde las fuerzas de interacción de los átomos está compensada por sus vecinos, y la periférica donde hay átomos que no tienen vecinos con los cuales interactuar.

Esta situación es similar a la que se presenta en el fenómeno de tensión superficial (Figura 5 b). Como consecuencia de ello, los átomos o moléculas en la periferia poseen fuerzas no compensadas y surgen por ende fenómenos especiales derivados de las características superficiales.

A modo de ejemplo, una partícula de 10 nm de diámetro tiene el 20% de átomos superficiales, una partícula de 2 nm diámetro tiene el 80% de átomos superficiales y una partícula de 1 nm diámetro tiene el 100% de átomos superficiales.

Como se mencionó, la reducción de la escala produce cambios en el material y sus propiedades pueden cambiar considerablemente. La Figura 6 muestra como varía el punto de fusión del oro con el tamaño de la partícula.

Por debajo de 4 nm se observa una disminución importante del punto de fusión.

La reducción del tamaño tiene consecuencias también en las propiedades ópticas y en particular en lo que se re-

fiere al índice de refracción, que es una propiedad macroscópica que define justamente las propiedades ópticas de los materiales. Como las nanopartículas son más pequeñas que la longitud de onda de la luz visible, disminuye la

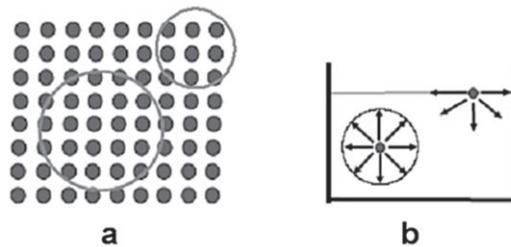


Figura 5. Zonas diferenciadas en un material (a) y moléculas con interacciones no compensadas (b).

Figura 6. Variación del punto de fusión del oro en función del tamaño de la partícula (Fuente: Nanoscale Materials in Chemistry, Wiley, 2001)

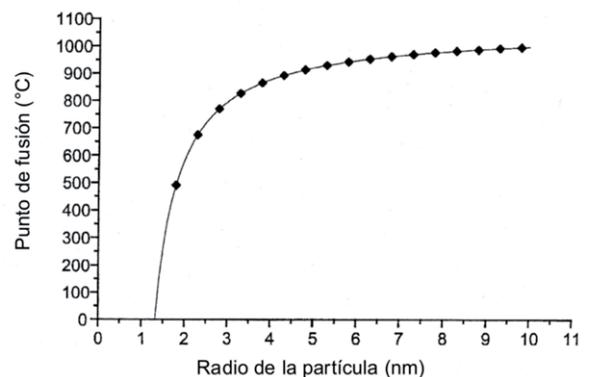


Figura 7. Cambio de color de las nanopartículas de seleniuro de cadmio con el tamaño. (Dr. D. Talapin, University of Hamburg, <http://www.chemie.uni-hamburg.de/pc/Weller/>).

dispersión de luz, obteniéndose una mayor claridad óptica.

La reducción de tamaño conduce también a la aparición de efectos derivados del confinamiento en espacios tan pequeños y surgen fenómenos propios de la física cuántica (nuestra vida cotidiana con objetos macroscópicos se rige con la física clásica de Newton). Así los nanocristales de seleniuro de cadmio (CdSe) con tamaños de 1.8 nm se observan de color azul y de 4 nm de color rojo (Figura 7).

Otro efecto que es importante en el ámbito de los recubrimientos y pinturas, es la modificación de la viscosidad. La Figura 8 muestra la variación de la viscosidad con el contenido de sólidos de una dispersión de partículas convencionales comparativamente con la de una dispersión de nanopartículas,

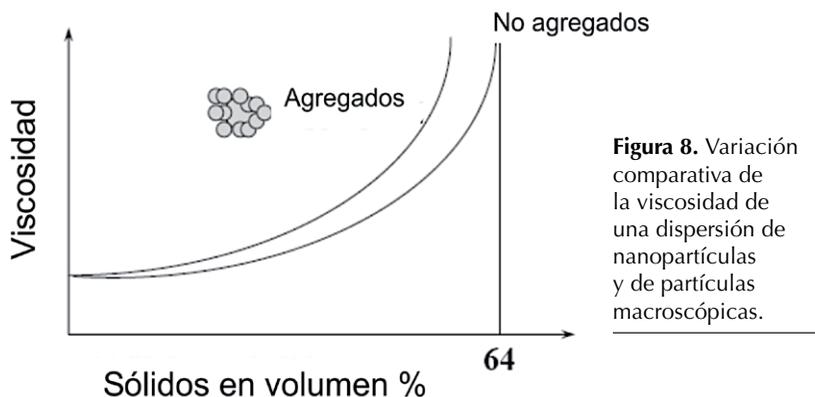


Figura 8. Variación comparativa de la viscosidad de una dispersión de nanopartículas y de partículas macroscópicas.

donde se observa que a una dada concentración de sólidos la dispersión de nanopartículas presenta un mayor valor de viscosidad.

Desde el punto de vista de los recubrimientos, los nanocompuestos presentan ventajas y propiedades interesantes, como la claridad óptica, una mejora de las propiedades mecánicas y un aumento de la resistencia al rayado. También se producen mejoras en las propiedades de barrera ya que aumenta la resistencia a la difusión de gases y de productos químicos. Veremos luego algunas aplicaciones concretas en esta área.

■ MÉTODOS DE ELABORACIÓN DE NANOMATERIALES

La elaboración de nanomateriales se efectúa mediante numerosas rutas [Lojkowski 2003, Monty 1993, Edelstein 1997]. La síntesis de nanomateriales del tipo cerámicos, incluye las técnicas de plasma, ablación láser, pirolisis por llama y electro-explosión. De todas estas técnicas la más empleada comercialmente es la de plasma mediante radiofrecuencia y corriente continua.

Los nanomateriales poliméricos, por su parte requieren de procesos químicos, algunos con un relativo grado de sofisticación. Entre los procesos más usados de síntesis se encuentran [Edelstein 1997].

- Procesado de nanorefuerzos en un polímero [Dennis 2001]. En este caso el polímero se procesa a través de una extrusora, inyectora u otras máquinas de procesado.

- Polimerización *in-situ*. La carga se dispersa directamente en el monómero líquido (molécula precursora de un polímero) durante la polimerización [Edelstein 1997].
- Método del disolvente. Los refuerzos se añaden a una solución de polímero empleando disolventes como el tolueno, cloroformo y acetonitrilo para integrar las moléculas del polímero y los refuerzos [Edelstein 1997].
- Método sol-gel. Los nanocompuestos sólido-gel (polímero/sílice) se preparan mediante hidrólisis *in-situ* y condensación del precursor (como el tetraetoxisilano, TEOS, y tetrametoxisilano en matrices poliméricas orgánicas) [Edelstein 1997].
- Método de intercalación. Es una forma muy práctica para el caso de síntesis de nanocompuestos polímero/arcillas (*clay* en inglés). Las cadenas del polímero penetran en las capas huésped, mientras el silicato permanece ordenado (estructura intercalada), o las capas de silicato se exfolian (cada capa tiene 1 nm de espesor) y se dispersan homogéneamente en una matriz polimérica orgánica (estructura delaminada) [Ke 2005, Koo 2006].

■ GENERACIÓN IN-SITU DE NANOFASES

En este caso se recurre a reacciones químicas que producen las diferentes fases. En el caso particular de sistemas formados por una fase inorgánica un

camino posible es el método sol-gel. Para los sistemas del tipo orgánico/orgánico, se producen las dos fases poliméricas *in-situ* (en el lugar).

A continuación se discutirán los tipos de nanomateriales poliméricos, poniendo énfasis en los derivados de los polímeros.

■ NANOCOMPUESTOS POLIMÉRICOS

Los nanomateriales pueden ser subdivididos en nanopartículas, nanocapas y nanocompuestos. La definición de materiales nanocompuestos se ha ampliado significativamente para abarcar una extensa variedad de sistemas, hechos a partir de distintos componentes y trabajados a escala nanométrica. El término nanocompuesto es usado para enfatizar la escala nanométrica en el sistema. El tipo general de materiales orgánicos/inorgánicos de nanocompuestos es un área de investigación de rápido crecimiento. Las propiedades de los materiales nanocompuestos dependen no solo de las propiedades de sus patrones individuales sino también de su morfología y de sus características interfaciales.

Los nanomateriales pueden ser materiales nanoestructurados y nanofásicos, o nanoparticulados. Los primeros se refieren a materiales conformados por granos, aglomerados o fases, con tamaños en el rango del nanómetro, mientras que los últimos se refieren a nanopartículas dispersadas.

La introducción de nanopartículas como aditivos en sistemas poliméricos ha resultado en nanocompuestos poliméricos que exhiben características multifuncionales y altas prestaciones cuando se los compara con materiales poliméricos con cargas o refuerzos tradicionales [Downing-Perrault 2005]. Hay muchos ejemplos de nanocompuestos poliméricos tanto en la bibliografía abierta como en patentes. Información detallada puede encontrarse en el libro de J. Koo de reciente publicación [Koo 2006].

Un nanocompuestos poliméricos consiste en forma general de un material polimérico y de otro material que puede ser también un polímero y que tiene al menos una dimensión en

el rango de la nanoescala (nanopartículas, nanofases, nanohilos, etc.). Los nanocompuestos poliméricos presentan en general propiedades mejoradas en diversos aspectos tales como las propiedades mecánicas, la capacidad de barrera a gases, estabilidad térmica, resistencia al fuego, y otras.

Hay varios factores que afectan las propiedades de los nanocompuestos poliméricos, tales como el método de síntesis (mezclado en solvente, fusión), la morfología, el tipo de nanopartícula y su tratamiento superficial y las características de la matriz polimérica.

La comprensión de tales mejoras en propiedades es un tema complejo. Sin embargo hay también que considerar algunas desventajas como el aumento de viscosidad lo que limita la procesabilidad y dificulta el proceso de la dispersión, como también problemas ópticos y de sedimentación.

Aplicaciones de los nanocompuestos poliméricos

Los nanocompuestos poliméricos encuentran aplicaciones en diversos campos tecnológicos [Fernando 1992]. El interés inicial de estos materiales surge en la empresa Toyota a finales de la década del '80 y los comienzos de la década del '90 [Okada 1995, Burgentzlé 2004] cuando se buscaba un material de mayor resistencia térmica mediante la exfoliación de partículas de arcilla en Nylon-6. Este material presentaba un módulo de tensión (resistencia a la elongación) 70% más alto, un módulo de flexión 125% más alto que el Nylon-6 puro y una temperatura de distorsión por calor que aumentaba de 65 °C a 152 °C.

Siendo los nanocompuestos poliméricos formado por nanopartículas los más extensamente estudiados, a continuación discutiremos brevemente las nanopartículas más comúnmente empleadas.

■ TIPOS DE NANOPARTÍCULAS

Hay un importante número de nanopartículas comerciales que pueden emplearse para elaborar nanocompuestos poliméricos. Dependiendo de la aplicación, hay que determinar que tipo es el adecuado para lograr el efecto deseado.

Las más importantes son:

- Arcillas orgánicas (montmorillonitas, MMT)
- Nanofibras de carbono (CNFs)
- Nanotubos de carbono
- Nanosílice (N-sílice o sílice)
- Nanoóxido de aluminio (Al2O3)
- Nanoóxido de titanio (TiO2)
- Arcillas orgánicas.
- Las nanoarcillas son las nanopartículas mas ampliamente investigadas en diferentes matrices poliméricas con un espectro amplio de aplicaciones.

Southern Clay Product (SCP Texas - EEUU) utiliza para elaborar sus arcillas comerciales materia prima proveniente de erupciones volcánicas localizadas en el océano Pacífico y del oeste del país. La arcilla natural (bentonita) contiene además de montmorillonita, vidrio, caolín, cuarzo, zeolitas y carbonatos.

Los constituyentes dominantes de la MMT son silicatos y aluminatos. La Figura 9 muestra la estructura de la nanoarcilla MMT.

Las capas de grupos silicatos y de aluminio forman láminas separadas entre sí por 0,96 nm. En estado natural los iones sodio (Na+) yacen entre las láminas de la arcilla manteniéndolas unidas entre sí.

Las capas de silicatos son materiales hidrófilos (atraen el agua) y se modifican a hidrofóbicos (repelen el agua) para que sean compatibles con la mayoría de los polímeros que en general también son hidrofóbicos. Sin tratamiento orgánico las capas de silicatos sólo se dispersarían y se separarían en presencia de polímeros muy hidrófobos. La empresa Southern Clay Product comercializa una línea de productos denominados Cloisite® siendo Cloisite Na+ un producto hidrófilo. Las hidrofóbicas se denominan Cloisite 10A, 20A, 25A, 30B y 93A y se diferencian en el tipo de modificador orgánico empleado. Dependiendo de la forma de trabajo, se pueden obtener diferentes tipos de compuestos. La Figura 10 muestra los tres tipos posibles de compuestos a partir de

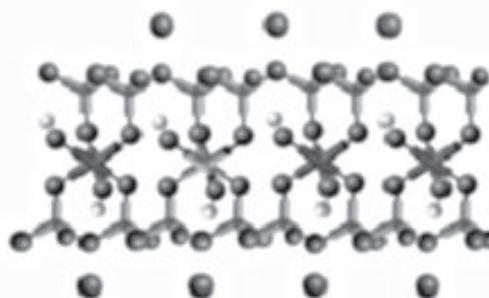


Figura 9. Estructura de la nanoarcilla montmorillonita (MMT).

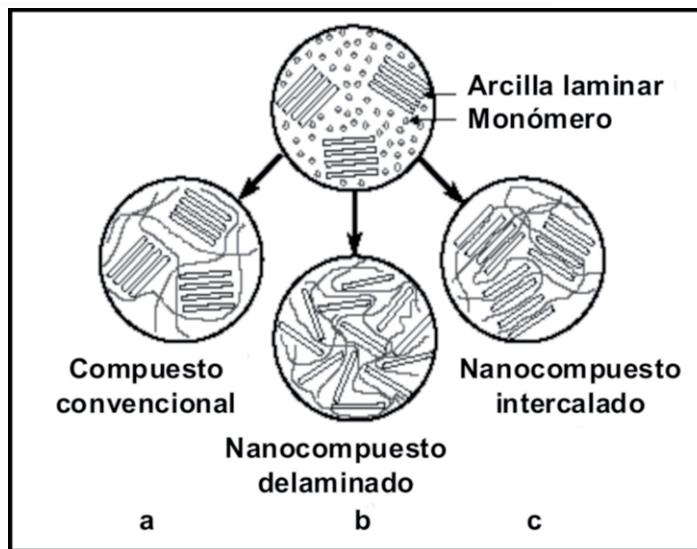


Figura 10. Posibles compuestos obtenidos a partir de una arcilla laminar y un monómero (ver texto).

una mezcla de monómero(s) y de una arcilla laminar luego de llevada a cabo la polimerización (transformación de monómero(s) en polímero).

En el primer caso (a) se obtiene un compuesto convencional. En los otros casos (b y c) se obtienen nanocompuestos poliméricos delaminados e intercalados respectivamente. Esta figura ilustra el hecho de que la simple mezcla de componentes o la inclusión de nanopartículas no garantiza la obtención de un nanocompuesto polimérico. Como vimos anteriormente, las propiedades difieren considerablemente del material de partida, y un

mero efecto reforzante no implica la formación de un verdadero nanocompuesto polimérico o nanomaterial. Sin embargo, los sistemas formados por un simple mezclado, son a veces clasificados en forma errónea como nanocompuestos poliméricos o nanomateriales.

El éxito de un máximo efecto reforzante, aún sin ser un nanocompuesto, se logra mediante el delaminado total de la arcilla (Figura 10 b). La Figura 11 muestra el efecto de incorporar arcilla totalmente delaminada sobre las propiedades mecánicas de un caucho natural.

Puede verse que sólo un 5 % en peso conduce a un aumento importante de la resistencia a la tracción. Weon y Sue [Weon 2005] han estudiado el efecto de la orientación y las dimensiones relativas de nanocompuestos de Nylon-6.

Hoy en día es una práctica común incorporar láminas que van de los 200 a 600 nm de largo por 1 nm de espesor. Estos efectos se logran en general con bajos niveles de carga (4% - 10%) y con un mantenimiento de la viscosidad de la resina base.

En forma general los compuestos de nanoarcillas presentan varias características y beneficios, como la estabilidad dimensional, mayor temperatura de deformación al calor, mejora de propiedades barrera, acción retardante de llama y de bajo costo

El mejor efecto barrera se explica mediante el esquema de la Figura 12.

La especie que difunde debe recorrer un camino más tortuoso y por ende tardará mayor tiempo en alcanzar la otra cara. Al mismo nivel de carga los nanocompuestos ofrecen por lo tanto mejores propiedades de barrera.

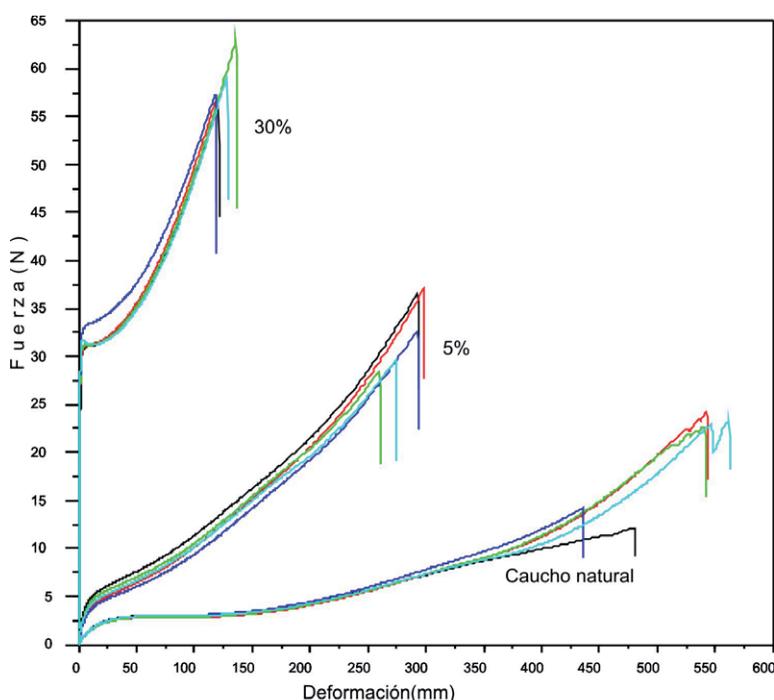


Figura 11. Propiedades mecánicas de un caucho natural con diferentes contenidos de arcilla.

■ NANOMATERIALES DISPONIBLES EN EL MERCADO Y SUS PROPIEDADES

Como se mencionó existen diversos nanomateriales o nanopartículas. A continuación se mencionan los principales nanomateriales y el efecto o impacto que provocan sobre ciertas propiedades.

- Óxido de Aluminio: propiedades mecánicas
- Óxido de Zinc y dióxido de titanio: estabilidad al UV /luz – antimicrobiano.
- Óxido de Indio/antimonio estaño: antiestático, absorción de infrarrojo (calor).
- Óxido de cobre: antimicrobiano.
- Dióxido de silicio: propiedades mecánicas
- Óxido de cerio: estabilidad al UV /luz, propiedades mecánicas
- Óxido de hierro: estabilidad al UV /luz, magnetismo.

Sin embargo no todos los aspectos son positivos y hay cuestiones aún sin

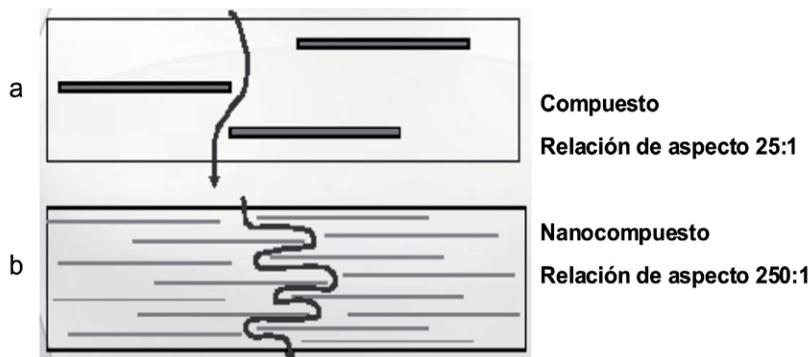


Figura 12. Efecto barrera en materiales compuestos poliméricos convencionales (a) y en nanocompuestos poliméricos (b).

responder. Por ejemplo como afecta la dispersión y la demanda de dispersante y que efectos surgen sobre la reología en la elaboración de recubrimientos. ¿Es posible la funcionalización para una aplicación específica? No hay que dejar de lado los aspectos de caracterización y por supuesto el balance costo/performance.

No menos importante es el efecto sobre la salud. Las nanopartículas pueden atravesar la pared celular con daños desconocidos. Hay organizaciones (Nanosafe2.org) que han elaborado informes al respecto [Warheit 2004, The Royal Society 2004] y un documento reciente de Moore discute también efectos en el medio ambiente [Moore 2006]. Si bien este tema es de suma importancia, por razones de extensión del presente artículo no será desarrollado. El lector dispone de

amplia información en los referencias mencionadas.

La Tabla 2 presenta algunos datos de proveedores de “nanorellenos” junto con el tipo de resina de aplicación y el mercado de aplicación al que apunta.

■ TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN O ¿COMO ESTUDIAMOS COSAS TAN PEQUEÑAS?

El advenimiento de la nanotecnología y sus productos, ha obligado al desarrollo de técnicas de caracterización adecuadas, tanto en los aspectos analíticos como de observación, de tal manera de caracterizar a los nanomateriales adecuadamente, surgiendo de esa manera la nanometrología, que incluye técnicas, herra-

mientas y teorías adecuadas para la cuantificación de las dimensiones a esa escala.

A escala macroscópica se usa el microscopio óptico. Al pasar a la escala nanométrica se emplean técnicas microscópicas especiales como la microscopía de fuerza atómica (AFM), la microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM). Estas técnicas son muy útiles ya que dan imágenes directas de los nanomateriales y de las nanopartículas o de los nanotubos. También se emplean técnicas basadas en el uso de los rayos X; como la dispersión de rayos X que da información indirecta de la morfología en volumen del sistema. La descripción detallada de los conceptos teóricos de las técnicas mencionadas está fuera del alcance de este documento. De todas maneras, estas técnicas se comple-

Proveedor	Resina	Nanorelleno	Mercado
Bayer AG (Durethan LPDU)	Nylon 6	Organo-arcilla	Barrera en películas
Clariant	Polipropileno	Organo-arcilla	Empaque
Creanova (Vestamid)	Nylon 12	Nanotubos	Conductividad eléctrica
Kabelwerk Eupen of Belgium	EVA	Organo-arcilla	Cables
Nanocor (Imperm)	Nylon 6 polipropileno Nylon MDX6	Organo-arcilla Organo-arcilla	Multipropósito Botellas de PET para cervezas
Polymeric Supply	Poliéster insaturado	Organo-arcilla	Marino, transportación
Showa Denko (Systemer)	Nylon 6 Acetal	arcilla, mica arcilla, mica	Retardante de llama Multipropósito
Unitika	Nylon 6	Organo-arcilla	Multipropósito
Yantai Haili Ind. & Commerce of China	UHMWPE (Polietileno de ultra alto peso molecular)	Organo-arcilla	Tubos resistentes a terremotos

Fuente: Bins & Associates, Sheyboygan, Wis.

Tabla 2. Proveedores de nanorellenos

mentan con aquellas convencionales como la espectroscopia infrarroja, espectroscopia ultravioleta y visible y resonancia magnética nuclear. El uso conjunto de estas técnicas permite una caracterización completa de los sistemas a nanoescala y es fundamental para comprender, diseñar y construir dispositivos nanotecnológicos.

La nanotecnología ha impactado en diversas áreas de nuestra vida cotidiana. En particular ha contribuido al desarrollo de pinturas, barnices, imprimaciones y ceras protectoras con propiedades inusuales.

■ **APLICACIONES EN PROGRESO**

Los ejemplos descritos son algunas de las aplicaciones directas de la nanotecnología, muchas de las cuales ya son productos comerciales. Hay aplicaciones en progreso y también consecuencias derivadas de esas aplicaciones. Por ejemplo, el uso de nanopartículas en pinturas puede reducir el peso de la capa aplicada y

como consecuencia su uso en aviones reduciría el consumo de combustible. Las nanopartículas en liberación controlada de drogas en partes específicas del cuerpo es también un tema de actual desarrollo.

Los puntos cuánticos podrían ser usados para marcar drogas por la capacidad de fluorescencia. Es posible también confeccionar "ropa inteligente" que detecta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la presencia de compuestos químicos peligrosos en el aire.

Las nanopartículas se pueden soportar sobre vidrio de ventanas de tal manera que repelan el agua y usando luz solar descomponer los contaminantes del ambiente y comportarse como ventanas "autolimpiantes".

■ **EXPECTATIVAS DE LA NANOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA AUTOMOTRIZ**

Quizás una de las industrias que se ha visto y se verá más favorecida por los desarrollos de la nanotecnología, es

la automotriz. La Figura 13 ilustra las múltiples aplicaciones, comenzando por el recubrimiento protector de la carrocería, que además de ser antirayado, es de alto brillo.

Los vidrios están recubiertos con un recubrimiento antireflejo y reflectante del calor para minimizar el consumo de energía en zonas cálidas y para confort del conductor. Los nanotubos de carbono (CNT) en los neumáticos le otorgan mayor duración y en los componentes plásticos los hacen más resistentes, las aleaciones son autolimpiantes y las telas resistentes al manchado

■ **CONSIDERACIONES FINALES**

Este artículo ha pretendido discutir algunos aspectos de la nanociencia y nanotecnología y la presentación de desarrollos derivados que han impactado e impactarán nuestra vida cotidiana. La intención del mismo fue también mostrar que esta disciplina de gran impacto tecnológico y de gran difusión,

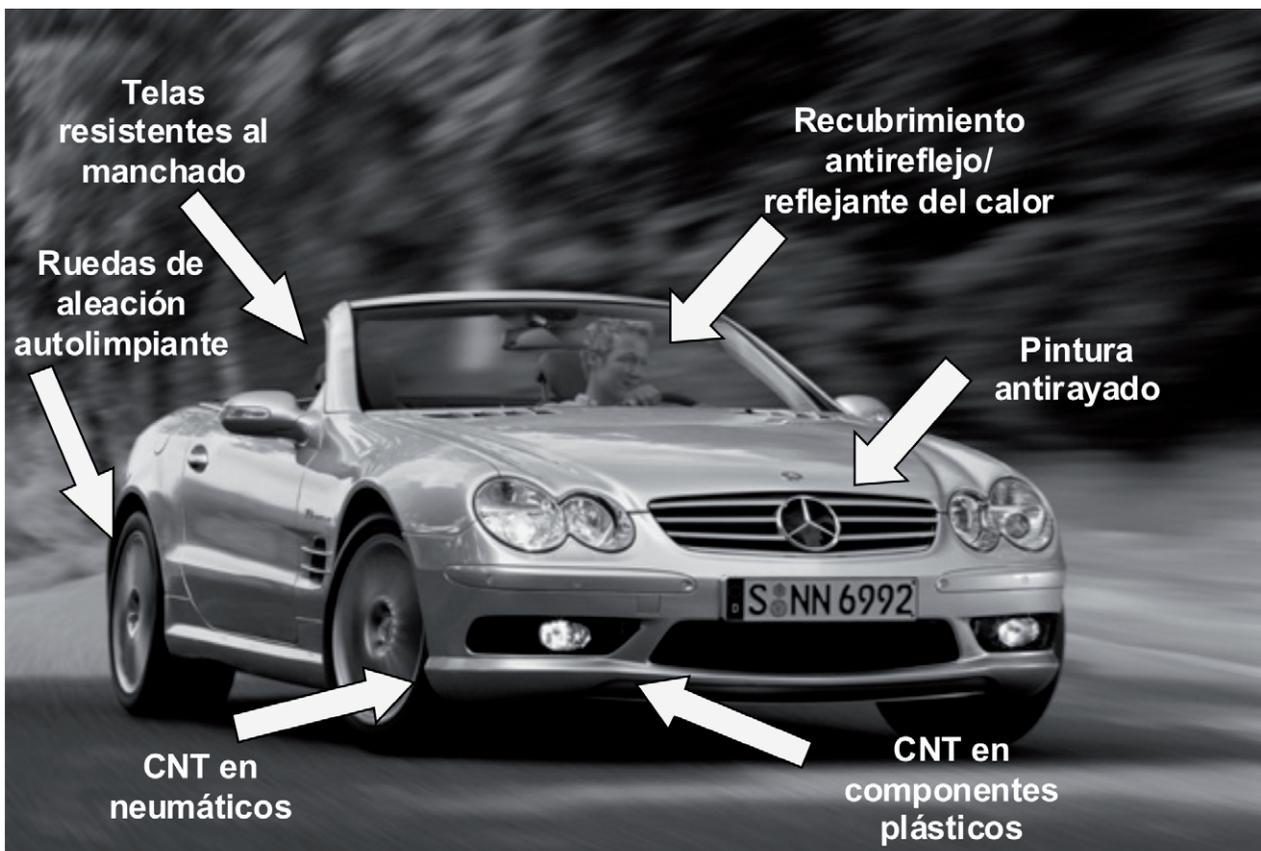
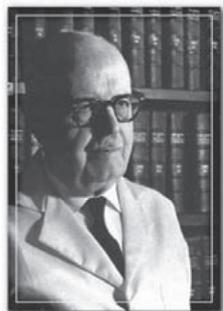


Figura 13. Aplicaciones de la nanotecnología en la industria automotriz.

no es otra cosa que el resultado del estudio, comprensión y aplicación de las bases científicas de la constitución de la materia y de su complementación con tecnologías de última generación. Por tal razón estas disciplinas abarcan a todas las ciencias como la física, la química, la biología y la medicina, por mencionar algunas de ellas.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Abiusso, N. G. (1981). (Comp.) Química. Buenos Aires: Sociedad Científica Argentina / Evolución de las Ciencias en la República Argentina, 1923-1972, IX.
- Amorín, J. L. (1996). Los precursores de la Farmacobotánica Argentina. Buenos Aires: Ediciones Macchi.
- Babini, J., (1963), La ciencia en la Argentina. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires
- _____ (2001). Bio-Bibliografía 1897-1984. Buenos Aires: Editorial Dunken
- Cotello, A. (1988). Historia íntima de la Asociación Química Argentina. Buenos Aires: Asociación Química Argentina.
- Deulofeu V. (1977): La creación y evolución de la carrera del Doctorado en Química. En 80° Aniversario de la Creación del Doctorado en Química. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
- Hanon, M. (2000). Buenos Aires desde las Quintas de Retiro a Recoleta, 1580-1890. Buenos Aires: Editorial El Jagüel.
- Herrero Ducloux, E. (1912). Los estudios químicos en la República Argentina (1810-1910). Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires.
- _____ (1923). Las ciencias químicas (1872-1922). Buenos Aires: Sociedad Científica Argentina / Evolución de las Ciencias en la República Argentina, III.
- _____ (1947). Los estudios químicos en la República Argentina. Anales de la Academia Nacional de Ciencias, XI: 97-133.
- Nicolau, J. C. (1995). Juan María Gutiérrez: Su relación con la Sociedad Científica Argentina. Anales de la Sociedad Científica Argentina, 225: 23-56.
- Prélat, C. E. (1960). La ciencia y la técnica en el Semanario de Vieytes. Bahía Blanca.
- Berry C. C. y Curtis A.S., "Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine" J. Phys. D: Appl. Phys. 36, 13 (2003) R-198.
- Burgentzlé D., Duchet J., Gérard J.F., Jupin A. y Fillon B. "Solvent-based nanocomposite coatings I. Dispersion of organophilic montmorillonite in organic solvents", Colloid y Interface Science, 278 (2004) 26.
- Dennis H.R., Hunter D.L., Chang D., Kim S., White J.L., Cho J.W., y Paul D.R., "Effect of melt processing conditions on the extent of exfoliation in organoclay-based nanocomposites". Polymer, 42 (2001), 9513.
- Edelstein A.S. y Cammarata R.C. Eds. "Nanomaterials, Synthesis, Properties y Applications", Institute of physics Publishing, Bristol y Philadelphia, USA (1997).
- European Comisión, Bruselas (2003). "Third European Report on Science & Technology Indicators", EUR 20025.
- Fang J., Soto C.M., Lin T., Johnson J.E y Ratna B., "Complex Pattern Formation by Cowpea Mosaic Virus Nanoparticles", Langmuir, 18 (2002) 308.
- Fernando R. "Phyllosilicate containing aminoplast wear layer for resilient surface coverings Waterborne Clear Coats Containing Nano-Layered Silicate" US 5124202, 1992. Más detalles pueden verse en www.polymerscoatings.calpoly.edu.
- Ke Y.C. y Stroeve P. "Polymer-Layered Silicate y Silica Nanocomposites". 1ª Ed. Elsevier Science, 2005.
- Koo J.H. "Polymer Nanocomposites". McGraw-Hill Nanoscience y Technology Series, 2006.
- Downing-Perrault A. "Polymer Nanocomposites are the Future". University of Wisconsin-Stout, March 1, 2005.
- Liz-Marzan L. M., "Nanometals: Formation and Color" Materials Today 7 (2) (2004) 26.
- Lojkowski W. y Blizzard J. Eds. "Interfacial Effects and Novel Properties of Nanomaterials", Ed., Scitec Publications Ltd., Zürich, Suiza (2003).
- Monty C., "Nano-materials: the state of the art". High Temp. Chem. Processes 3 (1994) 467-480.
- Moore M.N. "Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment?" Environment International 32 (2006) 967-976.
- NNI Strategic Plan, Diciembre 2007, página 5. Disponible en http://www.nano.gov/NNI_Strategic_Plan_2007.pdf.
- Okada A. y Usuki A. "The chemistry of polymer-clay hybrids", Materials Science y Engineering: C, 1995, Vol 3, pp 109-115.
- The Royal Society, <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>, "Nanoscience y nanotechnologies: opportunities y uncertainties", July 2004.
- Tsou A.H. y Waddell W.H. "Fillers" en "Encyclopedia of Polymer Science y Technology", John Wiley & Sons, Inc. 2002.
- Warheit D. "Nanoparticles: health impacts?" Materials Today, Feb. 2004, 32.
- Weon J.I. y Sue H.J. "Effects of clay orientation and aspect ratio on mechanical behavior of nylon-6 nanocomposite", Polymer, 46 (2005) 6325.



Dr. Bernardo A. Houssay

Instituto de Biología y Medicina Experimental

IBYME

El Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), asociado al CONICET, fue fundado por el Dr. Bernardo A. Houssay en 1944. Su Misión es impulsar el conocimiento en diversas áreas como: oncología, endocrinología, reproducción, neurociencias, comportamiento, inmunopatología y biotecnología. Todo ello está orientado a ampliar el conocimiento de los principios fundamentales que rigen el funcionamiento de los seres vivos y desarrollar aplicaciones tecnológicas en el área de la biomedicina.

IByME - CONICET - Vuelta de Obligado 2490 - Buenos Aires - Argentina / Tel: 54-11-47832869

LA AAPC HACIA EL BICENTENARIO

Homenajes al Dr. Venancio Deulofeu y al Dr. César Milstein

Cuando la AAPC resolvió participar en la conmemoración del Bicentenario de la Gesta de Mayo de 1810 se propuso, entre otras actividades, desarrollar una serie de reuniones científicas sobre algunas especialidades que contribuyeron sustancialmente al progreso de la ciencia Argentina y del mundo. Hechos científicos de relevancia internacional como la acción diabética de la hipófisis, el descubrimiento del UDPG y su influencia en el metabolismo en los hidratos de carbono, el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, el descubrimiento del mecanismo renina-angiotensina y otros temas recordatorios de la ciencia en el país y sus precursores, fueron anunciados e iniciados en el año 2008.

Así se han recordado a los precursores de la geología, evento coordinado por el Dr. C. Rinaldi, durante el año 2008. También se ha llevado a cabo una reunión conjunta de la AAPC con la Academia de Ciencias de New York sobre el Panorama Científico en la Argentina en el siglo XXI. En ella el Dr. M. Vernengo, de nuestra Asociación, disertó sobre La Comunidad Científica Argentina, el Ing. Sacerdote, de la Unión Industrial Argentina, expuso sobre La visión del sector Industrial y el Sr. Ellis Rubinstein, Presidente de la Academia de Ciencias de New York,

sobre La ciencia y la tecnología para el desarrollo de la competitividad regional-un panorama global.

Continuando con esa serie de reuniones el 22 de octubre de 2009 se llevó a cabo la reunión "Venancio Deulofeu y la Química Orgánica en la Argentina", organizada por los Dres. Jorge Z. Comín y Marcelo Vernengo disertando los Dres. Gerardo Burton y Jorge Sproviero. Así mismo, el 12 de noviembre de 2009 tuvo lugar la conferencia "César Milstein y las fronteras de la Inmunología", a organizada por el Dr. Alberto Baldi con la participación de los Dres. Israel Algranati, Norberto Zwirner, Gabriel Fiszman y Alberto Fossati. Las mismas se presentan a continuación.

Sus disertaciones constituyen un homenaje a los indiscutiblemente destacados científicos y también, un testimonio de la labor de grupos de investigaciones que transitan con cierta frecuencia, inadvertidos. Cuando la sociedad, que es beneficiada por los hechos que dan lugar sus investigaciones toma conocimiento de los mismos, esta tan distanciada temporal y mediáticamente de su trabajo que difícilmente puede asociarlos a los beneficios obtenidos, diluyéndose el nombre de sus actores en el anonimato.





Dr. Venancio Deulofeu

Jorge Zenón Comín ■

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales,
Universidad de Buenos Aires. Ex Profesor Titular
de Química Orgánica.
jorge.comin@synthon.com.ar

En esta serie de conferencias sobre las ciencias argentina en el segundo centenario, me han encomendado la importante y muy agradable tarea de recordar la figura de mi maestro, Venancio Deulofeu, uno de los Químicos Orgánicos más importantes de la Argentina del siglo XX y activo miembro fundador de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias.

En la evolución de la Química Orgánica en nuestro país hubo un antes y un después de Venancio Deulofeu, que fue un hito en su desarrollo. Por tal motivo, dos destacados químicos orgánicos evocarán la figura y la obra de Deulofeu. Me refiero a los Dres. Jorge Sproviero que se referirá a los comienzos de la Química Orgánica en nuestro país, y Gerardo Burton que les hablará de los continuadores.

Venancio Deulofeu comenzó muy joven a trabajar en Química Orgánica, allá por el año 1922, siendo aún alumno, colaborando con Sordelli en un método para producir insulina, en el Instituto Malbrán. Deseo solo mencionar algunas de las líneas de investigación principales que integran la obra de Deulofeu: el estudio de las reacciones de los hidratos de carbono, la elucidación de estructuras de productos aislados de vegetales y su síntesis, el estudio de venenos de batracios. Este amplio espectro de temas, en todos los cuales realizó avances de importancia que tienen continuadores hasta nuestros días. También, deseo mencionar su gigantesca tarea en política y administración científica en la Universidad, en la AAPC y en el

CONICET, tendientes a consolidar la frágil estructura inicial del quehacer científico en Argentina. Quizás valga la pena recordar su participación, junto con Alberto Taquini padre, en la creación del CONACYT, primer antecedente del actual Ministerio de Ciencia y Tecnología.

Más importante aun, es enfatizar la obra más trascendente de Venancio Deulofeu en relación con la Química Orgánica y su desarrollo en Argentina. Venancio Deulofeu fue un maestro. Me voy a permitir repetir aquí algunos párrafos de mi exposición en un acto de homenaje a Deulofeu en ocasión de sus 80 años, en 1982, hace casi 30 años.

Qué es un maestro? me preguntaba yo en esa ocasión, y trataba en primera instancia de dar una idea operacional del término, idea que sigo creyendo válida.

La condición esencial para ser un investigador científico no es saber mucho de éste o aquél campo del conocimiento o saber manejar y obtener resultados con éste aparato o aquél otro. La condición esencial es tener inculcado en el propio ser, el método científico.

Este no se aprende, no se hace carne, siguiendo cursos de metodología de las ciencias, así como no aprendimos a hablar estudiando lingüística o análisis semántico. Diría, siguiendo con la analogía, que así como aprendimos a hablar tratando de interaccionar con los seres que nos rodean, aprendemos el método científico, en el campo de las ciencias naturales, tratando de dialogar con la naturaleza, de interrogarla. Esto

bajo la guía constante, dedicada e implacable de un maestro, que es quien consigue de esa manera, inculcarnos el método científico, hacerlo parte de nosotros.

Un maestro es un fenómeno muy raro cuya importancia no siempre es clara, donde no hay que confundir maestro con profesor. Pues profesores abundan en la Universidad, donde enseñan (enseñamos decía yo en ese momento en que todavía era profesor). Maestros hay solo unos pocos en cada generación, los maestros forman. A los que nos ha tocado la suerte de tener uno, tenemos dos deudas de gratitud fundamentales en nuestra vida: una con el destino o la providencia, que nos lo deparó, y otra con el maestro mismo, que se ocupó de nosotros.

Volviendo a profesor y maestro. Es interesante mostrar como la diferente etimología de ambas palabras resalta el diferente valor de los conceptos que expresan. Profesor viene del latín profesor, que a su vez deriva de professus, participio pasado del verbo profiteri, que significa profesar, declarar. Profesor es el que declara, declama. Qué lo diferencia del maestro? cuya raíz etimológica tiene un neto sentido de valor. Maestro deriva, también del latín, de magister, que a su vez deriva de magis, que quiere decir, simplemente, más. Maestro es el que es más, el que es más que los otros, y por eso se encarga de dirigir y formar la generación que le sigue.

Los maestros, como mencioné, constituyen un fenómeno raro: sólo unos pocos surgen en cada generación. Pues se

tienen que dar simultáneamente en una misma persona dos vocaciones, dos capacidades diferentes: ser un científico sobresaliente y ser un maestro, formar una escuela, es decir ocuparse activamente de transmitir a discípulos no sólo ni principalmente sus conocimientos, sino su vocación, su visión de cómo se empuja la interfase entre conocimiento e ignorancia, o sea, otra vez, su visión del método científico. Quizás sea útil recordar, para marcar la diferencia entre las dos vocaciones, que muchos científicos de extraordinario valor, incluso premios Nobel, no formaron escuela, no han sido maestros.

La Química Orgánica en Argentina tuvo la suerte de contar con un maestro: Venancio Deulofeu. Fue él, con su inteligencia, su energía inagotable, sus esfuerzos y su dedicación, que formó

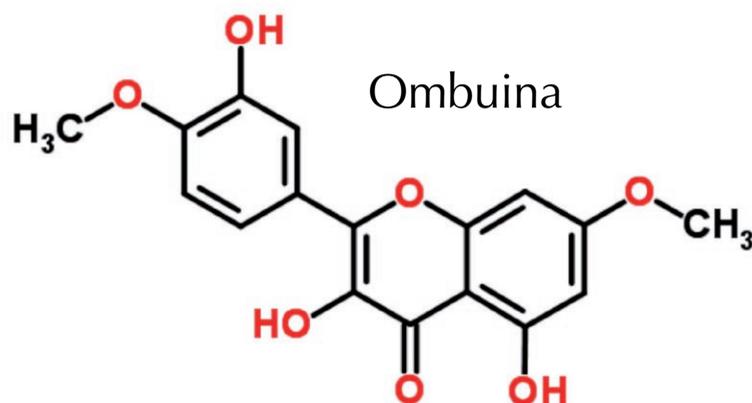
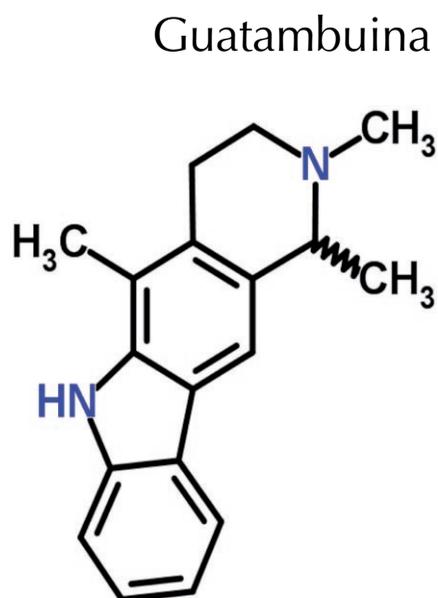
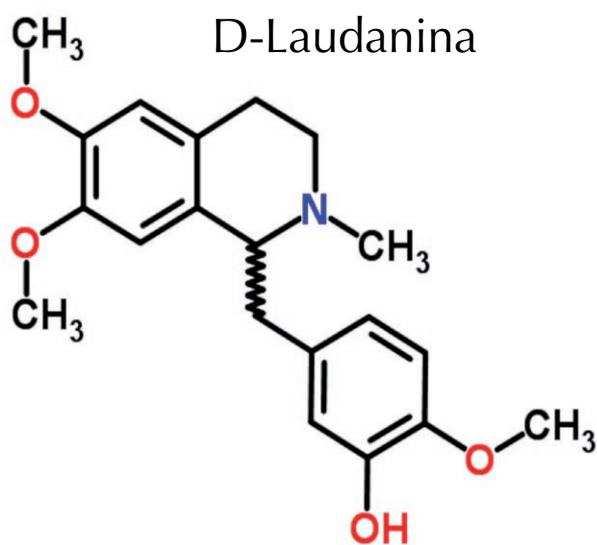
toda una generación de químicos orgánicos en los que inculcó su visión austera y rigurosa de lo que es la labor científica: una escuela de excelencia en dicha disciplina.

Como testimonio de su labor en el campo de la Química Orgánica sólo citaré algunos ejemplos donde Deulofeu intervino, con sus colaboradores, en la dilucidación de sus estructuras y en su síntesis a partir de productos químicos más simples, algunos de los cuales se muestran a continuación.

Es gracias a esa tarea del maestro que esta ciencia tiene todavía hoy aquí, a 25 años de su desaparición física, un nivel que no muchas otras pueden igualar y que sus discípulos y los discípulos de sus discípulos siguen teniendo viva su antorcha y empujando la frontera de la Química Orgánica.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Deulofeu V. (1977): La creación y evolución de la carrera del Doctorado en Química. En 80º Aniversario de la Creación del Doctorado en Química. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
- Amorín, J. L. (1996). Los precursores de la Farmacobotánica Argentina. Buenos Aires: Ediciones Macchi.
- Babini, J., (1963), La ciencia en la Argentina. Buenos Aires: Editorial Universitaria de Buenos Aires.
- _____ (2001). Bio-Bibliografía 1897-1984. Buenos Aires: Editorial Dunken.





Antecedentes sobre la evolución de la química orgánica en el Río de la Plata

Jorge Sproviero ■

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires
jorgesproviero@fibertel.com.ar

■ CONTEXTO POLÍTICO

Por siglos, Europa se sintió atraída por el lejano Oriente.

Prácticamente no hubo campo de la vida oriental que no despertara cuando menos asombro, sino admiración, entre los pueblos europeos. Sin embargo, pocos fueron los occidentales que desafiaron las enormes distancias entre ambas civilizaciones para dar testimonio de esas maravillas; por lo que muchas de ellas se transformaron en mitos y leyendas.

El viaje terrestre que unía Europa con la parte más oriental de Asia era prácticamente un boleto de ida, por lo extenso y peligroso.

Hacia el siglo XV, una nación de la península Ibérica, ubicada en el punto más occidental del mundo conocido por entonces, Portugal, decidió emprender el viaje a Oriente por mar; logrando su objetivo. La aparición de las cartas marinas sumadas a la teoría heliocéntrica de Copérnico, desviaron definitivamente la atención del Mar Mediterráneo, dirigiéndose todas las miradas hacia las nuevas e inexploradas latitudes.

Pero fue España, el vecino de Portugal, quien realizó el descubrimiento más grandioso. Siguiendo los conceptos del astrónomo polaco, se podía llegar

a territorio oriental, navegando hacia occidente en un cuerpo esférico.

Así se planificó, y a fines del siglo XV, los españoles arribaron a tierras nunca antes exploradas por los europeos.

El descubrimiento de un puñado de islas por Cristóbal Colón, no significaba perder el objetivo inicial de aquella gran empresa que consistía en establecer una nueva ruta hacia Oriente. Los descubrimientos iniciales justificaron la organización de numerosas expediciones marítimas por parte de diferentes estados europeos.

Pero la alegría inicial que generaban las nuevas islas, a manera de un alto en el largo viaje hacia el este, se desdibujó al advertir que detrás de ellas se levantaba una inmensidad territorial desconocida.

Fue a partir de este acontecimiento y la certeza de la existencia de un mar detrás de la tierra firme descubierta, que los emprendimientos exploratorios cambiaron su objetivo, concentrándose entonces en la búsqueda de un paso que atravesara el continente y comunicara ambos mares; permitiendo así retomar la ruta de Oriente.

Los siglos XVI y XVII profundizaron los descubrimientos geográficos, que a su vez, derivaron en las conquistas de los territorios americanos.

Pero para el siglo XVIII, la enorme atención que había suscitado el océano Pacífico dejó de ser tal. La política internacional de la época se había desplazado al Atlántico.

Fue por el control de estas aguas y sus costas, que las potencias europeas entraron en conflicto entre sí. La corte en Madrid había comprendido que la grandeza de España no estaba en Europa, sino en las Indias recientemente descubiertas.

Con posesiones que iban desde la península de Florida en América del Norte hasta el Cabo de Hornos en América del Sur, España consideró llegado el momento de reestructurar sus colonias americanas, muy especialmente las del Atlántico Sur, dado la inminencia de una invasión enemiga.

El Rey Carlos III de España, decidió crear en 1776 el Reino del Río de la Plata. Para ello, separó de Perú, las Provincias de Buenos Aires, Paraguay, Tucumán, Potosí, Santa Cruz de la Sierra y Charcas; y los territorios de Mendoza y San Juan del Pico de la Gobernación de Chile.

Carlos III organizó este nuevo Reino en América más por una razón militar que por motivos económicos-administrativos. Era un cambio de estrategia. Los reinos de menor extensión territorial

serían más fáciles de defender; pero por otra parte, se imponía recomponer la concepción militar del glorioso pero obsoleto ejército español, incluso en las Indias. Para llevar adelante esta tarea en Europa, Carlos III convocó al irlandés Alejandro O'Reilly. Ante los fracasos militares del irlandés, el monarca español decidió su reemplazo por un coterráneo, Pedro de Cevallos, a quien el rey asignaría una misión especial (1).

■ LOS ANTECEDENTES INMEDIATOS

El hecho clave que determinó el protagonismo del Río de la Plata en estas latitudes, lo constituyó la expedición de Pedro de Cevallos a la América Meridional, que zarpó de Cádiz el 13 de noviembre de 1776.

Nunca había dejado Cádiz una armada tan espléndida. Ese día, 97 buques mercantes, custodiados por 19 barcos de guerra y artillados con más de 600 cañones, se dieron a la mar en dirección a América del Sur. Las tripulaciones alcanzaban los 9.000 hombres, casi un tercio de la población de Buenos Aires. Esos navíos llevaban víveres, medicamentos y pertrechos militares. La imponente flota estaba a cargo de Pedro de Cevallos, entonces Capitán General de Madrid. Tenía como antecedente que entre 1762-1763, siendo Gobernador de Buenos Aires, había actuado exitosamente contra los portugueses en la reconquista de la Colonia del Sacramento, pero que además ahora, regresaba designado como primer Virrey del Río de la Plata (2).

Pero otros hombres formaban parte de esa expedición que demandaba el nuevo reino.

Allí estaban el médico cirujano irlandés Miguel Gorman, el Ministro de Hacienda Manuel Ignacio Fernández (el intendente que ordenaría las cuentas del territorio), Tomás de Rocamora (fundador de los primeros pueblos entrerrianos), el oficial Diego de Alvear (padre del futuro general argentino) y un virrey en potencia, el alférez Santiago de Liniers. A este grupo debemos agregar también a cirujanos, practicantes y boticarios, destacándose entre otros

al Cirujano Mayor, Francisco Puig y el Boticario Mayor, Luis Blet.

Esos hombres constituyeron una avanzada de la Ilustración para la época y el lugar donde se desempeñaron ya que reglamentaron el saber médico en el nuevo reino, trazaron la política de población, llevaron adelante la reforma administrativa de las intendencias y crearon el germen de la militarización rioplatense.

■ EL PASO PREVIO: EL PROTOMEDICATO

Fue Felipe II, quién organizó los tribunales médicos que existían en la Península, a los cuales se los denominó Protomedicatos, disponiendo que en toda población de importancia, hubiera un protomedicato y tres examinadores.

Al poco tiempo de su llegada, Cevallos tomó entre otras, una decisión importante *"todos los que se dicen médicos, cirujanos y boticarios de esta ciudad, presenten los títulos de grado, certificaciones de prácticas y licencias del tribunal del Protomedicato que deben tener, compareciendo para ello ante don Francisco Puig y don Luis Blet, cirujano y boticario mayor del ejército respectivamente"* (3).

El protomedicato que Cevallos decidió crear, requería autorización real. La autorización fue concedida y es Vértiz quien funda nuevamente el Protomedicato de Buenos Aires el 17 de agosto de 1780, resultó electo el Dr. Miguel Gorman como "Protomédico del Tribunal Real del Protomedicato" nuevamente establecido y creado en nuestra Ciudad. Miguel Gorman, era

un médico irlandés, formado en las Universidades de Reims y Paris. Alcanzada la graduación, pasó a Inglaterra a fin de estudiar todo lo concerniente con la vacuna antivariólica.

Fue un gran acierto de Vértiz, el haber seleccionado a un profesional como Gorman.

El protomedicato se constituyó con los médicos Francisco Argerich, licenciado José Alberto Capdevila y el Dr. Benito González Rivadavia a quién reemplazó el Dr. José Carvalho. El tribunal comenzó a funcionar el 4 de febrero de 1781.

Debe destacarse que Gorman fue el primer profesor de medicina que tuvo Buenos Aires, en 1805 redactó las instrucciones para inocular la vacuna y en 1810 hizo una importante donación de dinero y libros para la Biblioteca Pública.

La Figura 1 muestra el acto de inauguración del Protomedicato de Buenos Aires en una sala del Cabildo.

Bajo dosel se encuentra el estrado presidido por el retrato del Rey Carlos III, debajo del cual está sentado y cubierto el Virrey Don Juan José Vértiz y Salcedo. A su derecha se ubica el Deán Dr. José de Andujar y el Cabildo Eclesiástico y a su izquierda Don Manuel Ignacio Fernández, Intendente General de Ejércitos y Superintendente de la Real Hacienda. Sobre la tarima, lee de pie su discurso el Dr. Miguel Gorman.

Durante el período correspondiente al virreinato de Nicolás del Campo (Marqués de Loreto, 1784-1789), todo lo concerniente a la salud (médicos, cirujanos, medicinas, etc.) estaba en teoría, bajo el control del Protomedicato de Lima sin embargo, la distancia hacía imposible todo control en el Río



Figura 1. Inauguración del Protomedicato de Buenos Aires. Aula Magna, Facultad de Medicina, UBA. Autor: Antonio González Moreno



de la Plata, fueron los cabildos los encomendados para esa tarea, los cuales resultaron muy poco eficientes.

■ LA FACULTAD DE MEDICINA Y CIRUGÍA

En 1773 la metrópoli presionaba sobre la conveniencia de fundar una Universidad en Buenos Aires, sin embargo, la población no mostró en ese momento ningún interés.

Recién en 1798, gracias a la insistencias de Vértiz y Malvar, se autorizó por real cédula la fundación de una Facultad de Medicina. El Virrey Olaguer Feliu inició la obra; nombró docentes, al Dr. Miguel Gorman en Medicina y al Dr. José de Capdevila en Cirugía, quien renunció al poco tiempo por sus múltiples obligaciones y poca salud.

Al renunciar Capdevila, fue nombrado en la Cátedra de Cirugía, Agustín E. Fabrè. Luego de graduado en España, Fabrè llegó a Perú en 1773, donde permaneció hasta 1778; fecha en que se trasladó a Buenos Aires. Entre otras cosas, se desempeñó como médico del famoso colegio de San Carlos, primer conjuer del protomedicato y director de la Escuela de Anatomía (1800-1815).

Casi simultáneamente con el reemplazo de Capdevila por Fabrè, Gorman, nombró como sustituto suyo en la cátedra de medicina, a un joven médico rioplatense, Cosme Mariano Argerich (Figura 2), quien se había doctorado en Barcelona.



Figura 2. Dr. Cosme Mariano Argerich

Las circunstancias hicieron, que le correspondiera a Cosme Argerich, abrir el curso del 2o año de Medicina en 1802 y por este motivo inaugurar, por primera vez, el dictado de un curso de Química de nivel universitario.

Unos pocos años después, hubo un intento de establecer una escuela de química en Buenos Aires, pero no tuvo éxito. En este proyecto de 1806, estuvo involucrado Diego Paroissien (Figura 3), pero las autoridades le negaron el permiso.



Figura 3. Dr. Diego Paroissien

Argerich trabajó en el Hospital de Mujeres y en la Casa de las Huérfanas. Al igual que Fabrè, participó en el Cabildo Abierto del 22 de Mayo de 1810.

En febrero de 1813, a los 55 años de edad, Argerich se dirigió a San Lorenzo, asistiendo a los heridos de ese combate, entre ellos al entonces coronel San Martín.

Pasaron varios años después de la muerte de Argerich, para que se volviera a enseñar química en nuestra ciudad y esto tuvo lugar recién cuando se creó la Universidad de Buenos Aires.

■ LA CREACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES-ANTECEDENTES

En cumplimiento de una Real Cédula fechada en Madrid, el 10 de Junio de 1659, los jesuitas, se comprometían en dejar el lugar que ocupaban en la Plaza Mayor y por ese motivo el 25 de Mayo de 1661 se trasladaron a la manzana comprendida entre las actuales calles Perú, Moreno, Bolívar y Alsina. Por Bolívar, contiguo a la Iglesia, edificaron el

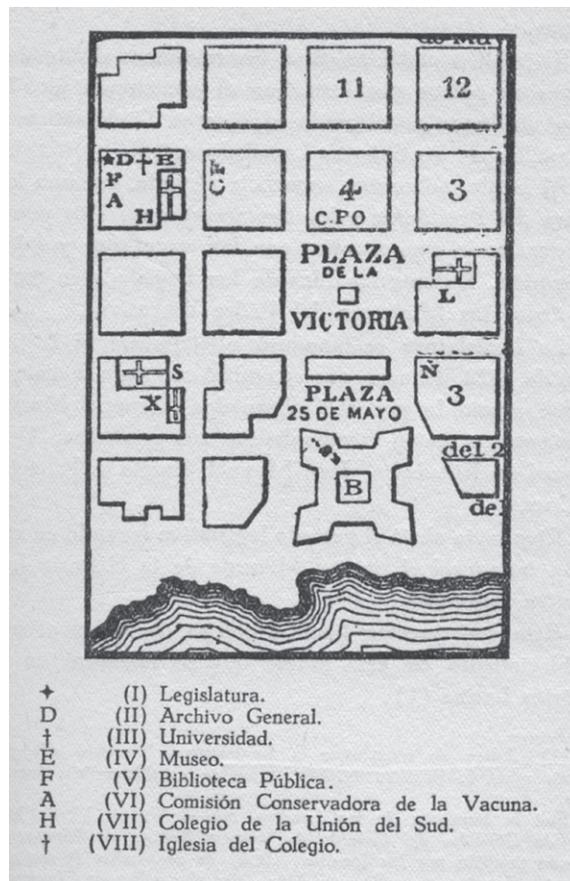


Figura 4

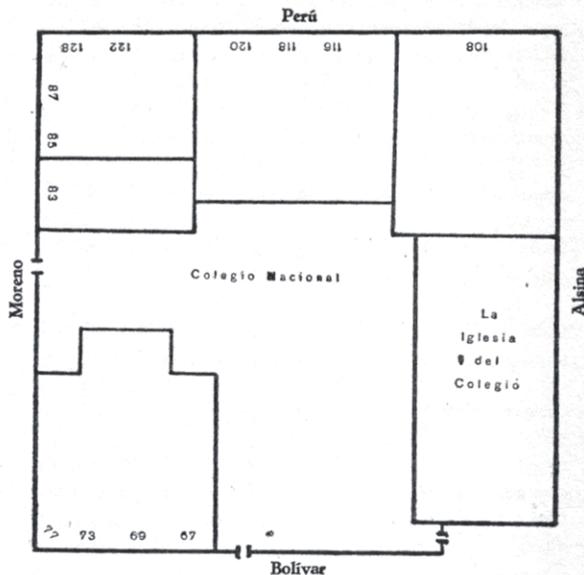


Figura 5. La Manzana de la Luces en 1863

Perú	108	Museo Nacional de Historia Natural.
..	..	Universidad.
..	116	Academia de Jurisprudencia.
..	118	Departamento de Escuelas.
..	120	Consejo de Obras Públicas.
..	122	Departamento Topográfico.
..	..	Oficina de Patentes Industriales.
..	..	Juzgado de Comercio.
..	..	Legislatura (Entrada para los SS. Legisladores).
..	..	Estadística.
..	..	Archivo General de la Nación.
..	128	Consejo de Higiene Público.
..	..	Administración de Vacuna.
Moreno	87	Legislatura (Entrada para el público).
..	85	Escritanía Mayor del Gobierno.
..	85	Oficina de Tierras Públicas y Bienes del Estado.
..	83	Biblioteca Pública.
Bolívar	77	Librería Española de Teodomiro Real y Prado.
..	73	Juan Machado Acevedo (Almacén de Música).
..	69	Camilo Delazay (Peluquería del Correo).
..	67	Emilio Cornú (Depósito de pianos franceses).
..	..	EL COLEGIO.
..	..	LA IGLESIA.

Colegio (4). En la Figura 4 se representa un plano de la época con las referencias edilicias más importantes.

Al ser expulsados los jesuitas en 1767, esa manzana y otros edificios que poseían, pasaron a una junta llamada de "Temporalidades" que era la encargada de administrar los bienes.

El Virrey Don Juan José de Vértiz, en su memoria del 12 de Agosto de 1784, dirigida al Excelentísimo Señor Marqués de Loreto, informaba en la parte concerniente a "Temporalidades"... "Como estos fondos, satisfechos créditos, tienen que contribuir preferentemente a la pensión alimenticia de los ex jesuitas de estas provincias; para afianzarla en seguridad y poder en adelante contar con los productos en beneficio de la Real Universidad, que el Rey tiene ya aprobado se erija en esta capital, determinó la Junta y lo confirmé se fabricase con los caudales TEMPORALIDADES, varias fincas en el apreciable sitio que servía de huerta al Colegio de San Ignacio" ...

... Entre dichos edificios, todos de índole educativa, figuraba naturalmen-

te, el de una biblioteca anexa al Colegio de San Carlos y a la ya proyectada Universidad"...

Todas las construcciones de esa manzana, y las reparticiones que funcionaron en ella se vinculaban al templo de San Ignacio y se relacionaban entre sí.

El colegio de los Jesuitas es el que a través de diversas etapas se transformó en el actual Colegio Nacional de Buenos Aires. La gran vinculación de la Iglesia con el Colegio creó "La Iglesia del Colegio".

Así se fue formando ese núcleo de casas, que habían de ser el lugar tradicional del avance del conocimiento y es como se dijo, en las notables instituciones que allí funcionaron donde tuvo su origen "LA MANZANA DE LAS LUCES" (Figura 5; ver también Figuras 12 y 12).

LA ACTUACIÓN DE RIVADAVIA Y SU VINCULACIÓN CON LAS CIENCIAS

El 28 de Diciembre de 1814, parte Rivadavia para Francia en misión di-

plomática, acompañado por Manuel Belgrano, que como se sabe, había estudiado en Europa con méritos destacadísimos.

Durante la permanencia de Rivadavia en París, hizo traducir al francés, el "Ensayo Histórico" debido al Deán Gregorio Funes, con el fin de divulgar los hechos de nuestra historia.

Los aciagos sucesos políticos del año 1820 en Buenos Aires, determinaron el rápido regreso de Rivadavia, quién arribó a Buenos Aires en Mayo de 1821.

Hacia muy poco tiempo que el General Martín Rodríguez había asumido la gobernación de la Provincia, proponiéndole a Rivadavia que ocupe el cargo de Ministro de Gobierno, el que finalmente acepta el 19 de julio de 1821. El país soportaba múltiples problemas, pero la gestión del nuevo Ministro dio lugar a iniciativas muy importantes que contribuirían a su progreso.

Por Decreto del 9 de Agosto de 1821, fue creada la Universidad, para la que ya había dado su aprobación el Congreso el 22 de Mayo de 1819, resolución que llevara la firma del Presbítero José Luis de Chorroarín.

Fue la primera Universidad Nacional instalada en Buenos Aires. Es conveniente señalar que cuando se dice que fue la primera Universidad Nacional, es porque los jesuitas ya la habían tenido anteriormente en el Colegio de los Jesuitas y en la Ciudad de Córdoba.

La Universidad Nacional se inauguró en el templo de San Ignacio, el 12 de Agosto de 1821; siendo su fundador y primer Rector el Presbítero Dr. Antonio Sáenz.

La Universidad se instaló en la calle Perú y Alsina, pared por medio con el templo de San Ignacio. Se menciona que en esta pared lintera había una pequeña puerta, que comunicaba el templo de San Ignacio con la Universidad y esto habla de la vinculación entre ambos.

Con el fin de asegurar la calidad y el nivel de la enseñanza de la química y la física en la Universidad, el 15 de Mayo de 1822, Rivadavia se comunicó con una firma de París en los siguientes términos..."tiene el honor de dirigirse a los señores Lauffet y Baillot ...

tengan la bondad de hacer la compra de un laboratorio químico y de una sala



de Física Experimental, arreglándose con respecto al laboratorio a la nota adjunta y la dirección que el catedrático de Química Mr. Thenard les dé al efecto por medio del Conde de Tracy...en lo referente a la Sala de Física Experimental conforme a las instrucciones

que los señores Directores del Observatorio Astronómico Mr. Arago Mr. Biot han de prestar también por intermedio del Conde de Tracy"...

Rivadavia era abogado, sin embargo llama la atención lo bien asesorado que estuvo para encarar esa compra de materiales que estaban fuera de su campo. Para el material de laboratorio contó con la asistencia de Luis J. Thenard, destacado químico, nacido en 1777 y que en ese momento era profesor en el Collège de France. Allí fue donde trabajó con Gay Lussac. Algo similar ocurría con sus asesores físicos, los destacados Arago y Biot, este último tan conocido para los químicos orgánicos por su influencia sobre los trabajos de Pasteur y que condujeron más tarde, entre otras cosas, al aislamiento mecánico de los cristales de ácido tartárico racémico en base a la orientación de las hemiedrías que presentaban los enantiómeros.

Otra contribución importante de Rivadavia, para el desarrollo del conocimiento y difusión de la enseñanza Universitaria, un decreto fechado el 30 de enero de 1823, establecía "las becas gratis" para cada una de las provincias del interior para estudiar en los Colegios de la Universidad.

El 17 de Abril de 1822 fue nombrado profesor de química, para dictar el curso de estudios preparatorios, el Dr. Manuel Moreno, quien lo inició en 1823 (Figura 6).



Figura 6. Dr. Manuel Moreno. Londres, 1830

Conviene recordar que Manuel Moreno por razones de índole políticas, fue desterrado a Estados Unidos de Norteamérica en 1817. Allí cursó medicina en la Universidad de Maryland, donde se graduó de médico al cabo de cuatro años.

Moreno continuó enseñando química hasta marzo de 1828, cuando renunció a la cátedra, para asumir otra función pública igualmente importante (Representó a la provincia de Buenos Aires en el tratado que acordó con la de Córdoba). A partir de ese momento la Universidad tuvo un quiebre en la enseñanza de la química, que recién se reparó en junio de 1854 con la designación del Dr. Miguel Puiggari, quien obtuvo la cátedra por concurso (Figura 7).



Figura 7. Dr. Miguel Puiggari

Puiggari había nacido en Barcelona en 1827. Su espíritu emprendedor lo trajo a Buenos Aires en 1851. Tuvo posteriormente destacada actuación en la industria que comenzaba a iniciarse. Fue profesor de química y física en el Colegio Nacional (1868), de química analítica en la Facultad de Ciencias (1875) y de química farmacéutica en la Facultad de Ciencias Médicas (1884). Según señaló Enrique Herrero Ducloux, le corresponde a Puiggari el título de fundador de la enseñanza de la química moderna en nuestro país, siendo Manuel Moreno el iniciador y Cosme Mariano Argerich su precursor.

En marzo de 1870, el Dr. Puiggari debió partir para Europa, enviado por el gobierno de la provincia, con el fin de adquirir equipos destinados a modificar los residuos de los saladeros de Barracas, que infectaban la Ciudad.

El Dr. Puiggari, solicitó del rector se aceptara como suplente al joven Pedro N. Arata, que era uno de sus discípulos más aventajados. Pero el gobierno no aceptó a ese postulante para el interinato, a pesar de los antecedentes que poseía. Consideramos pertinente dar algunos detalles de la vida y la obra del candidato propuesto por Puiggari, cuya obra fue tan fecunda para el país.

Pedro Narciso Arata (Figura 8) nació en esta capital el 29 de octubre de 1849; hijo de don Nicolás Arata, de nacionalidad italiana y de doña Emilia Unzué, argentina.



Figura 8. Dr. Pedro N. Arata

Siguiendo la tradición de las familias extranjeras de aquella época, el padre envió a su hijo a Italia, donde comenzó sus estudios y además debido a sus condiciones naturales adquirió un profundo conocimiento del latín. De regreso al país, continuó los preparatorios en la Universidad de Buenos Aires. Terminados los estudios y siendo ya licenciado en farmacia, ingresó en 1873 a la Facultad de Medicina, en la que se graduó de doctor en 1879. La tesis que presentó versaba sobre el "Análisis Inmediato de los Vegetales", poniendo de manifiesto que su interés no estaba vinculado con la medicina. Inició su carrera docente en 1872, como profesor suplente de química en la Universidad de Buenos Aires y profesor titular en 1875. En 1880, la Facultad de Ciencias Naturales lo designó profesor y académico. Conviene recordar, que durante la Presidencia del General Roca (1881), las Facultades de Ciencias Matemáticas y Ciencias Naturales se fusionan en una sola entidad, adoptando el

nombre de Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas.

Diez años después, durante la Presidencia de Carlos Pellegrini (1891), se la designa Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales y el cambio actual es ya conocido (5).

Arata contribuyó con decisión y constancia durante 42 años al desarrollo de la ciencia química en nuestro país. Actuó contemporáneamente con el Dr. Parodi hasta 1887, con el Dr. Puiggari hasta 1890 y con el Dr. Kyle hasta 1903.

Las ciencias agronómicas y veterinarias le deben mucho de la importancia que tienen hoy en Argentina, gracias a su obra trascendental, que fue la creación del Instituto de Agronomía y Veterinaria en 1904. Allí, desempeñando el cargo de rector y profesor, ese Instituto se transformó con los años en la actual Facultad de Agronomía y Veterinaria; siendo él su primer Decano.

Arata fue además, fundador de las Oficinas Químicas Nacional y Municipal. Fue una figura conocida y reconocida en los ambientes científicos de Europa, a lo que debe haber contribuido también en buena parte, el conocimiento que poseía de varios idiomas.

Realizó como investigador una importante labor científica en el campo de los productos naturales, por lo que mencionaremos algunos de sus trabajos:

En 1877, sobre un alcaloide encontrado en el Mio-Mio (especie que pertenece a la familia de las compuestas). Del *Baccharis Coridifolia* (Mio-Mio), se aisló la Bacarina, en esa oportunidad no pudieron determinar la composición elemental. Como es conocido la Bacarina tiene una acción tóxica sobre el organismo animal, mata ovejas y caballos, ya que lo confunden con el pasto tierno.

Estudio del tanino contenido en la yerba mate. La lectura de este trabajo es otro ejemplo de la laboriosidad y perseverancia de Arata, para efectuar sus investigaciones. Debe tenerse presente que el objetivo de estas líneas, es mostrar como estos pioneros con métodos y procedimientos muy primitivos concretaron valiosos resultados.

La prolongada actividad docente de Arata estuvo acompañada con la escri-

tura de un tratado de química orgánica, titulado "Apuntes de Química". Esta obra consta de tres densos volúmenes y mereció tres ediciones. A nuestras manos llegó la 3ra edición que fue de 1901.

La obra tiene un enfoque moderno para la época. El Tomo I consta de una introducción a las propiedades de las sustancias. Habla de la estructura molecular, describe con detalle los sistemas cristalinos, más de treinta páginas se refieren a las leyes numéricas de las combinaciones y las últimas 130 constituyen un manual ordenado de prácticas de Química Orgánica.

En el Tomo II hace un minucioso tratamiento de la isomería y la estereoquímica. Describe con detalles las experiencias de Pasteur sobre la actividad óptica y el enantioomerismo y la teoría de Le Bel y Vant'-Hoff sobre el concepto del átomo de carbono tetraédrico. Comenta también, el cuestionamiento agresivo de Kolbe a la teoría del carbono tetraédrico.

En este volumen, hay un número importante de referencias sobre productos naturales. Los Hidratos de Carbono son tratados con cierta extensión, poniendo de manifiesto que conocía bien los trabajos de Emil Fischer, de quién dice fue el ilustre sucesor de Hoffman en la Universidad de Berlin.

El Tomo III, no merece mayores comentarios, se ocupa de una manera convencional de los hidrocarburos y sus derivados.

No quedan dudas, que hasta la primera mitad del siglo XX, los gobiernos del país, salvo algunas excepciones, constituían las Comisiones Especiales que debían asesorarlos en la administración de temas de base Científica o Tecnológica, con especialistas de relieve en cada uno de los temas que debían enfrentar. Un ejemplo de ello, lo encontramos consultando al azar, un libro escrito por el Gral. Enrique Mosconi, "El Petróleo Argentino 1922-1930". Mosconi además, era Ing. Civil recibido en la FCEF y N; en el anexo a la pág. 26 de esa obra, hay una foto, que muestra a los miembros que constituyeron "La Primera Comisión Administrativa de la Dirección General de la Explotación del Petróleo en Comodoro Rivadavia", nombrada por decreto del 24 de diciembre de 1910;

siendo, Presidente: Ing. Luis A. Huergo, Vocales: Ing. Enrique M. Hermette, Dr. Pedro N. Arata, Sr. José A. Villalonga y Sr. Adolfo Villate (hijo).

La otra figura que cronológicamente tuvo un papel importante en el desarrollo de la Química Orgánica, fue el Dr. Luis C. Guglielmelli (Figura 9), quién a diferencia de Arata, se dedicó a la síntesis orgánica. Guglielmelli se graduó de farmacéutico en 1905 y en 1912 de Doctor en Química.



Figura 9. Dr. Luis C. Guglielmelli

Cuando en 1919, se crea la segunda cátedra de Química Orgánica en la Escuela de Farmacia de Buenos Aires, se lo designó profesor titular a Guglielmelli. Fue también Profesor Titular de dicha materia en la escuela del Doctorado en Química de la Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales de la UBA y también en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad Nacional de la Plata. Trabajó intensamente en el campo de la Química Orgánica. Falleció en Buenos Aires el 14 de noviembre de 1937.

Culmina el grupo de precursores de la Investigación en Química Orgánica, el Prof. Dr. Enrique V. Zappi, quién durante varias décadas fue profesor de la materia, en la Escuela del Doctorado en Química de la Facultad de Ciencias Exactas Físicas y Naturales.

Enrique Vicente Zappi, (Figura 10) nació en Buenos Aires, el 3 de Agosto de 1890 y falleció en esta ciudad en 1979. Hizo sus estudios primarios y secundarios en el antiguo Colegio San José del barrio de Balvanera.

Recién recibido inicia sus trabajos de investigación y logra la síntesis de un heterociclo conteniendo arsénico.



El trabajo se publicó en los Anales de la Sociedad Química Argentina Tomo IV, 134-150 [1916], lo designó As-Metilarsepidina en realidad es una ciclopentameten-metil-arsina, casi contemporáneamente un poco antes, en Alemania, Grüttner y Wiernik por



Figura 10. Dr. Enrique V. Zappi

reacción de Grignard a partir del 1,5-dibromo-pentano y fenilarsina prepararon la ciclopentameten-fenilarsina. Varios trabajos vinculados con la ciclopentameten-metilarsina fueron publicados por Zappi en el Bulletin de la Societé Chimique de France. Con posteridad, aparecen otras publicaciones relacionadas con este tema en colaboración con Venancio Deulofeu y Helveció Degiorgi. También aparecen trabajos en colaboración con nuestro recordado Rafael Labriola, que fue un químico Orgánico muy destacado, que formó muchos discípulos y realizó una extensa y prolifera labor en la Industria.

En 1946 aparecen las dos últimas publicaciones de Zappi y son trabajos sobre compuestos de yodo que realizó en colaboración con al Dr. Jorge O. Deferrari.

Por último destacaremos que el Dr. Zappi fue muy conocido en el mundo de habla hispánica vinculado con la química por su tratado de Química Orgánica (6 Volúmenes).

De este modo terminamos con los precursores sobre el camino de la Investigación en Química Orgánica.

Al Dr. Venancio Deulofeu le correspondió la tarea de desarrollarla y continuarla con la formación de un número importante de discípulos y trabajos.

■ BIBLIOGRAFÍA

- 1- Lesser Ricardo: Los orígenes de la Argentina. Ed. Biblos.(2003).
- 2-Cignoli, Francisco: Historia de la Farmacia Argentina (1953). Librería y Editorial Ruiz, Rosario- Argentina (1953).
- 3-Furlong, Guillermo S. J.: Historia Social y Cultural del Río de la Plata (1536 – 1810) El Transplante Cultural: Ciencia. TEA, Buenos Aires (1969).
- 4-Vilardi, A Julian: La Manzana de las Luces y el Colegio Nacional de Buenos Aires Academia Literaria del Plata, Buenos Aires (1939).
- 5-Deulofeu Venancio: La Creación y Evolución de la Carrera del Doctorado en Química (1977).



Figura 11. La Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (1930)



Figura 12. Solar que ocupara la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (2009)

Venancio Deulofeu y sus seguidores

Gerardo Burton ■

Departamento de Química Orgánica
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires
burton@qo.fcen.uba.ar

Para quienes vinimos después y especialmente quienes nos formamos en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, el nombre de Venancio Deulofeu ha sido y es sinónimo de Química Orgánica. Venancio Deulofeu inició e impulsó en Argentina, la investigación en productos naturales, en química de hidratos de carbono y en química bioorgánica, aquella parte de la Química Orgánica que roza la bioquímica y de donde deriva la química medicinal moderna. De los laboratorios de Squibb y luego de su laboratorio en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA, surgieron los investigadores que dieron forma a la Química Orgánica actual en nuestro país. Mirando hacia atrás, es posible ver como de aquel grupo inicial de discípulos, y con la influencia decisiva de Venancio Deulofeu, se formaron las áreas centrales de investigación en Química Orgánica que tenemos hoy.

Venancio Deulofeu inició el estudio de la química de hidratos de carbono en nuestro país y latinoamérica. Esa rama de la Química Orgánica fue desarrollada luego por uno de sus discípulos Jorge Deferrari y continuada por Rosa Lederkremer hoy Profesora Emérita de la UBA. Ella combinó la síntesis de mono y disacáridos primero y oligosacáridos después, con los estudios estructurales a nivel de macromoléculas como las glicoproteínas y el estudio de su biosíntesis en parásitos como *T. cruzi* y *leishmania*, donde estas moléculas

juegan un rol crucial. Desarrolló en nuestro medio, la glicobiología y sentó bases sólidas en la síntesis de hidratos de carbono modificados.

Otro discípulo de Venancio Deulofeu, Alberto Cerezo comenzó trabajando en temas de productos naturales, específicamente en alcaloides, sin embargo al finalizar su doctorado, Deulofeu le sugirió que hiciera un posdoctorado en química de polisacáridos, un área de investigación inexistente en Latinoamérica en aquella época. De allí surgió a su regreso, un grupo líder a nivel mundial en el estudio de polisacáridos de diversos orígenes. Los discípulos de estos grupos hoy integran el Centro de Investigación en Hidratos de Carbono donde se desarrollan diversos aspectos de su química, incluyendo el estudio estructural de biopolímeros. También se pueden encontrar ramificaciones de estos grupos en otras Facultades de la UBA, en la Universidad de la Patagonia y en Brasil.

Adolfo Frasca también se formó con Venancio Deulofeu, pero en síntesis de heterociclos, durante su post doctorado en Alemania, se interesó en la fotoquímica y a su regreso recibió un apoyo decisivo de Deulofeu para desarrollar esta área, siendo pionero en la aplicación de la fotoquímica a la química de síntesis preparativa en nuestro país. Esa escuela llega a nuestros días en el grupo de fotoquímica del Departamento de Química Orgánica de la FCEN.

Jorge Comín, continuó la química de alcaloides y consolidó la química de

síntesis en el Departamento de Química Orgánica, algunos de sus discípulos luego en la industria química, formaron parte de los primeros nexos entre la investigación académica y la industria. También, fue él quien mantuvo e impulsó la visión de Deulofeu en el Departamento de Química Orgánica. A mediados de los 70 y junto con Jorge Deferrari, extendieron esa visión de la química a la industria con la creación de Decofarma.

También del área de productos naturales, Edmundo Rúveda luego de su Tesis se incorporó al área de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Luego de varios años en Brasil donde se especializó en química de síntesis, se estableció en la Universidad Nacional de Rosario a principios de los 80 con la idea de crear un centro dedicado a la química de síntesis. Así surgió el Instituto de Química Orgánica de Síntesis (IQUIOS), que convocó a investigadores de distintas partes del país, creó una escuela de química de síntesis y se convirtió en un referente de la síntesis orgánica en nuestro país. Con dos generaciones de químicos formados allí, los discípulos del IQUIOS, hoy Instituto de Química de Rosario (IQUIR), desarrollan ya no solo la Química Orgánica de síntesis sino también, la química analítica y la bioinorgánica y nuevas áreas como la química combinatoria y la síntesis en fase sólida.

También impulsado por Venancio Deulofeu, Benjamín Frydman se es-



tableció en la Facultad de Farmacia y Bioquímica en el área de fitoquímica y allí formó un grupo de bioorgánica, que fue referente en síntesis y biosíntesis de tetrapirroles y porfirinas. Si bien ese grupo original ya no continúa, su influencia aun persiste en diversas áreas de esa facultad a través de los muchos doctorandos que se formaron en él. A Benjamín Frydman durante su período como presidente del CONICET, debemos una de las principales modernizaciones del equipamiento para investigación, luego de muchos años de abandono por parte de los organismos de Ciencia y Técnica.

He dejado para el final a quien fue uno de los pilares de la continuación de la obra de Venancio Deulofeu: Eduardo Gros. Él consolidó y desarrolló la química bioorgánica en nuestro país. Con una formación inicial en hidratos de carbono, su post doctorado en Estados Unidos con Edward Leete, lo introdujo en la biosíntesis de productos naturales que fue su interés principal durante muchos años. Posteriormente, la bioorgánica lo llevó a desarrollar temas en biocatálisis y en química medicinal, cuando esta disciplina era aún inexistente en nuestro medio. En esa escuela me formé yo y otros que vinieron después consolidando la investigación en Química Medicinal en nuestro medio.

El desarrollo de la Química de productos naturales en la UBA y en el país en general tuvo en Eduardo Gros un apoyo excepcional. Con su ayuda se consolidaron los grupos de investigación en la FCEN-UBA, pero también en Córdoba, San Luis y Tucumán que siguen hasta hoy. La tradición de química de productos naturales en el Departamento de Química Orgánica de la FCEN, se mantiene con nuevos grupos, liderados por discípulos de los discípulos de Gros. No puedo dejar de

mencionar a mi querida amiga Alicia Seldes, quien también recibió el apoyo de Deulofeu y de Gros en sus comienzos. Formada en química de hidratos de carbono en la escuela de Deferrari, con la guía de Gros fue pionera en el estudio de productos naturales de origen marino en nuestro país. También de Alicia, derivó en nuestro medio la aplicación de la química al arte y a la conservación de nuestro patrimonio cultural. Ambas líneas continúan hoy desarrolladas por sus discípulos. Otros discípulos de Gros desarrollaron temas de biocatálisis aplicados a síntesis, líneas que hoy continúan en el Departamento de Química Orgánica de la FCEN y en la Universidad Nacional de Quilmes.

Sin embargo, esos no fueron los únicos intereses de Gros. Llegados los primeros espectrómetros de RMN y de masa Gros, los tomó a su cargo. De allí derivó su especial interés por las espectroscopías y especialmente por la espectrometría de masa, que lo llevó a introducir la cromatografía gaseosa acoplada a masa en nuestro medio aprovechando el Campeonato Mundial de Football del 78 y sentar las bases del control antidoping en eventos deportivos inexistente en nuestro país hasta ese entonces. Alicia Seldes compartía con él ese gusto por la espectrometría de masa y eso los llevó, años después en la década del 90, a crear y liderar con el apoyo del CONICET, un centro de espectrometría de masa de última generación y de alcance nacional que fue el LANAIS EMAR. Desde mediados de los 70, Gros había empezado a colaborar con la industria química aportando su experiencia y conocimiento y dando acceso al instrumental que poco a poco iba creciendo en complejidad. Fue así, que surgió la idea de crear un centro de servicios que utilizando ese equipamiento, pudiera prestar servicios instrumentales y de asesoramiento y desarrollo a la industria química y que

a su vez permitiera disponer de fondos para mantener el instrumental en épocas que eran bastante duras en cuanto a dinero para ciencia. En esto nuevamente, Deulofeu y Comín jugaron un rol fundamental impulsando la idea y allanando el camino en las distintas instancias que derivaron finalmente en la creación de Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a Química Orgánica (UMYMFOR).

La química de productos naturales y la química bioorgánica estuvieron en los comienzos de UMYMFOR como temas de investigación que requieren equipamiento de alto costo, aquel que no puede depender de un investigador o de un grupo aislado. Pero hubo en quienes propulsaron UMYMFOR una convicción adicional, que ese equipamiento y el conocimiento y experiencia de los investigadores debían estar al alcance no solo de la comunidad científica-académica, sino también de aquella parte que se dedicaba a la producción es decir, el sector privado, la industria.

Hoy es claro para todos que la industria, química, farmacéutica, de agroquímicos para producir en forma competitiva en calidad, requiere cada vez más un contacto estrecho con la Universidad y los centros de investigación científica, Gros, Deulofeu y quienes participan de esta presentación, Comín y Sproviero tuvieron esta visión hace ya más de 30 años.

■ BIBLIOGRAFIA

- R. M. de Lederkremer y E. G. Gros, "Venancio Deulofeu 1902 - 1984". *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, 46, 11-15 (1988).
- A. M. Seldes y G. Burton, "Prof. Dr. Eduardo G. Gros". *Anales Asoc. Quim. Argent.*, 86, 78-80 (1998).

Dr. César Milstein

Israel D. Algranati ■

Instituto de Investigaciones Bioquímicas
Fundación Luis Federico Leloir
Universidad de Buenos Aires
ialgranati@leloir.org.ar

César Milstein, uno de los científicos más importantes del siglo XX en el área de las Ciencias Biológicas, nació en Bahía Blanca el 8 de Octubre de 1927. Allí cursó sus estudios primarios y secundarios. Según él mismo era un chico inquieto al que le apasionaba la aventura.

Sus primeras lecturas fueron Tarzán de la Selva y muy pronto los libros de Julio Verne que lo maravillaron. César contó, que su madre le regaló el libro "Cazadores de microbios", donde se describe la vida y obra de grandes hombres de ciencia como Pasteur, Koch, Erlich y otros. Milstein pensaba que este libro influyó mucho en él y que posiblemente lo marcó para estudiar Ciencias y llegar a ser investigador.

En 1945, ya en Buenos Aires, cursó el último año de la escuela secundaria y al mismo tiempo preparó su ingreso al doctorado en química de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Durante sus estudios que fue realizando sin dificultades, aunque no era un alumno brillante, participó activamente en la vida universitaria y llegó a ser Presidente del Centro de Estudiantes del Doctorado en Química, cargo que ocupó por varios años. En esta actividad pronto demostró sus dotes de líder. Recuerdo que yo lo conocí siendo también estudiante del doctorado en Química, alrededor de los primeros años de la década del 50. En la Facultad de Ciencias estábamos en huelga por motivos políticos y nos reuníamos en el patio del antiguo edi-

ficio de la calle Perú al 200. Allí, César pronunciaba sus discursos desde la galería del primer piso, defendiendo la libertad de expresión y protestando por la separación de alguno de nuestros mejores profesores decretada por el gobierno de esos años.

Hacia el final de su carrera, Milstein trató de disminuir el esfuerzo económico de su familia para costear sus estudios y consiguió un trabajo por medio día en un laboratorio de análisis clínicos. Cuando se recibió de Licenciado en Química en 1952, su padre le ofreció ayudarlo a instalar su propio laboratorio de análisis, pero él le explicó que ya había tomado la decisión de seguir una carrera académica. Con ese objetivo, se acercó al Dr. Stoppani en la Facultad de Medicina y formó parte del grupo realizando su trabajo de Tesis Doctoral sobre algunas enzimas y la estructura de sus sitios activos. En 1956 completó su Tesis y recibió el título de Doctor en Química, junto con un premio de la Sociedad Bioquímica Argentina por su Tesis.

Por ese tiempo, se casó con una compañera de la Facultad, Celia, que también se dedicó a la investigación científica y lo acompañó toda su vida. A César le gustaba contar cómo le había propuesto casamiento a Celia. En una de sus charlas él le preguntó si le gustaba cocinar, a lo que ella contestó que odiaba esa tarea. Enseguida él volvió a preguntarle si no le molestaba lavar los platos. La respuesta fue que ese trabajo

le resultaba tolerable. Entonces, César le dijo: "bueno, nos podemos casar, yo cocino y vos lavas los platos" Así fue, César y Celia se casaron y cumplieron el acuerdo: él cocinaba (muy bien) y ella lavaba.

Milstein obtuvo una beca del British Council y ambos se fueron a Cambridge (Inglaterra), donde trabajó bajo la dirección de Fred Sanger, quien en ese entonces, ya había ganado su primer Premio Nobel por sus trabajos sobre secuenciación de proteínas. César investigó la estructura química de inmunoglobulinas y en 1960, obtuvo su segundo doctorado.

En 1961 volvió a la Argentina y asumió el cargo de Director de la División de Biología Molecular recientemente creada en el Instituto Malbrán. En sólo dos años realizó importantes trabajos sobre la estructura del sitio activo de varias enzimas, pero lamentablemente esa labor fue interrumpida. En 1962 se produjo el golpe de estado contra Frondizi y en el nuevo régimen se intervino al Instituto Malbrán. El interventor, Padilla, separó a un número de investigadores del Instituto, entre ellos cuatro colaboradores de Milstein. Pese a un pedido de Leloir por la reincorporación de estos miembros del Malbrán, Padilla confirmó las cesantías y el Dr. Milstein inmediatamente renunció a su cargo y viajó nuevamente a Cambridge en 1963, para retomar su trabajo en el Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council.



En sus posteriores investigaciones Milstein estudió las uniones S-S entre las cadenas de las inmunoglobulinas y estableció subgrupos de las regiones variables. Con George Brownlee purificó y secuenció el mRNA de una cadena liviana Kappa y estableció que las regiones variable y constante de la misma, estaban codificadas en un solo mRNA. También, descubrió un precursor de una cadena liviana de inmunoglobulina y demostró que después de su síntesis la secuencia N-terminal de esta cadena se clivaba al ser secretada. Esta fue la primera demostración experimental de la "Teoría de la Señal" de Blobel y Sabatini.

Poco después Milstein comenzó a ocuparse de las mutantes somáticas de las inmunoglobulinas y el proceso de maduración de las mismas que llevan a aumentar la afinidad de los anticuerpos por sus antígenos. En 1975 junto con Köhler, publicó su famoso descubrimiento de los "hibridomas" que hizo posible la inmortalización de las células productoras de anticuerpos y la producción de lo que hoy llamamos anticuerpos monoclonales.

En los años siguientes se dedicó a estudiar diversas aplicaciones de estos anticuerpos en la producción de reactivos de diagnóstico y posibles tratamientos de enfermedades, pero al mismo tiempo, no dejó de lado otros temas. Pudo aislar antígenos de superficie de distintas células y descubrió el

marcador de las células "helper" CD4 que son el blanco del virus HIV. Como es conocido, en 1984 Milstein recibió el premio Nobel de Medicina. Además ya había recibido muchos otros importantes premios internacionales y había sido nombrado "Fellow de la Royal Society" y Director de la División de Química de Proteínas y Ácidos Nucleicos del Medical Research Council de Cambridge.

César contó, que cuando llegó la noticia del premio Nobel a Cambridge, la primera en enterarse fue su esposa que lo llamó por teléfono para avisarle. Pero la secretaria le dijo que estaba en los seminarios conjuntos del Instituto y que no podía interrumpirlo. Celia entonces pidió que él la llamara, pero antes de eso el Director se enteró del premio, interrumpió el seminario y anunció que César había obtenido el Premio Nobel de Medicina y Fisiología.

Milstein siguió tan activo como siempre y a pesar de su precaria salud, se dedicó a profundizar sus estudios sobre el proceso de hipermutación de las cadenas de anticuerpos. Además, junto con otro argentino, Claudio Cuello, preparó hibridomas híbridos que permitió obtener anticuerpos biespecíficos. Estos trabajos son los primeros que involucran la ingeniería molecular de anticuerpos.

Cuando Milstein logró los anticuerpos monoclonales, se dio cuenta de la posible enorme implicancia biotecnológica y práctica de su descubrimiento. Entonces se reunió con las autoridades

del Medical Research Council y les consultó, si les parecía que el Instituto debía patentar el descubrimiento. Ellos estudiaron la posibilidad y decidieron no patentarlo. En cierto modo, Milstein también pensó sólo en el interés científico de su descubrimiento prefiriendo que el interés económico fuera propiedad de la humanidad.

El entusiasmo de César, pese a su estado de salud, siempre siguió motivado por la gran aventura que significa la búsqueda de lo desconocido. Tanto fue así, que una semana antes de su muerte, en marzo del año 2002, envió un nuevo trabajo para su publicación en una importante revista científica.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Köhler G, Milstein C. (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256, 495-497.
- Rada C, Milstein C. (2001) The intrinsic hypermutability of antibody heavy and light chain genes decays exponentially. *EMBO J*, 20, 4570-4576.
- Rada C, Jarvis JM, Milstein C. (2002) AID-GFP chimera protein increases hypermutation of Ig genes with no evidence of nuclear localization. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 99, 7003-7008.
- Abraham Karpas. (2002) César Milstein (1927-2002): a somewhat personal reflection. *TRENDS in Immunology* 23, 321. Fundación Nobel. <http://nobelprize.org>



INSTITUTO LELOIR
FUNDACIÓN



60 años produciendo conocimiento de excelencia

- 22 laboratorios en los que trabajan 170 investigadores, becarios y estudiantes.
- Repatriación de científicos argentinos.
- Evaluación trienal externa del desempeño de los investigadores.
- Biblioteca Nacional de Referencia en Bioquímica.
- Primera Agencia de Noticias Científicas y Tecnológicas Argentina.
- Convenios de vinculación tecnológica.

Av. Patricias Argentinas 435, Buenos Aires. (54-11) 5238-7500, www.leloir.org.ar

Nuestra experiencia con Anticuerpos monoclonales, algunas aplicaciones.

Carlos A. Fossati ■

Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU, CONICET-UBA)
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Laboratorio de Investigaciones del Sistema Inmune (LISIN-UNLP)
Cátedra de Inmunología, Facultad de Ciencias Exactas.

En 2004, el Dr. Cesar Milstein recibió el premio Nobel de Medicina, conjuntamente con George Köhler y Niels Jerne. El trabajo publicado por Köhler y Milstein en la revista *Nature* en 1975, titulado "Inmortalización de células productoras de anticuerpos de especificidad predefinida" fue el detonador de tal distinción. El descubrimiento de la forma de producir anticuerpos monoclonales es considerado como el descubrimiento inmunológico más importante del siglo XX. Junto con el desarrollo de la biología molecular y la ingeniería genética, constituyen las herramientas más importantes de la biotecnología moderna.

Cabe destacarse que la distinción otorgada a Cesar Milstein no es exclusivamente debida al trabajo citado, su trascendente trayectoria en el estudio de la genética y estructura de las inmunoglobulinas lo habían convertido a candidato Nobel varios años antes. La ingeniería de los anticuerpos monoclonales constituye, en este caso, un hito en una trayectoria notable.

¿En que consiste este gran avance? Simplemente en disecar la respuesta inmune humoral en sus componentes individuales de una manera sumamente práctica y sencilla.

La respuesta inmune humoral se puede visualizar como la formación de anticuerpos (Ac) contra un antígeno (Ag) dado por un huésped, natural

o artificialmente contactado por una sustancia extraña a su organismo, normalmente un microorganismo. Como respuesta a la posible agresión el sistema inmune reacciona, entre otras formas, produciendo anticuerpos capaces de reaccionar específicamente con ese elemento (antígeno) y colaborar con la neutralización y/o eliminación del componente extraño.

Los anticuerpos son proteínas (inmunoglobulinas), constituidas por dos cadenas pesadas iguales entre sí (cadenas H), y dos cadenas livianas (cadenas L), también iguales entre sí. Las cadenas H se mantienen unidas covalentemente mediante puentes

disulfuro y generalmente, las cadenas L se unen de la misma forma cada una a una H. Tanto H como L, están conformadas en segmentos denominados dominios (Figura 1).

Las cadenas H pueden ser de diversos tipos (α , δ , γ , ϵ , μ) dando lugar a diferentes clases de inmunoglobulinas (IgA, IgD, IgG, IgE e IgM, respectivamente). A su vez, las cadenas L serán λ o κ . Las distintas clases de anticuerpos poseen estructuras y propiedades funcionales especiales. Eventualmente en toda respuesta de anticuerpo se pueden generar varias clases de inmunoglobulinas, aún contra el mismo determinante antigénico. Algunas

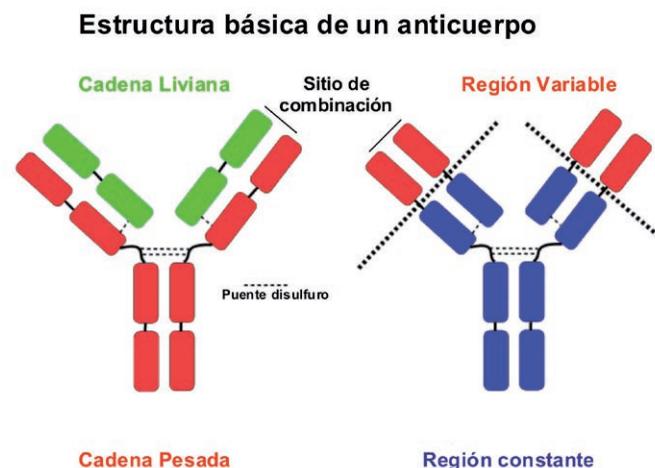


Figura 1



clases de anticuerpos se asocian en polímeros para cumplir su función. Otra peculiaridad de estas moléculas, es que poseen regiones constantes y regiones variables. La región constante recibe ese nombre porque todas las moléculas de la misma clase poseen la misma secuencia de aminoácidos. Variable significa que, aún para Ac de una misma clase, tales regiones poseen diferentes secuencias aminoácidas. Las cadenas H y L se ordenan espacialmente de manera que sus regiones variables se complementan en una superficie, denominada región de reconocimiento o paratope, que le confiere la capacidad de reconocer y unirse no covalentemente a su antígeno específico.

Cualquiera sea el antígeno (organismo entero o componentes del mismo), es potencialmente capaz de despertar una respuesta que genera Ac contra diferentes regiones del mismo, denominadas determinantes antigénicos o epitopos.

Los anticuerpos son generados por células linfoides de tipo B que, esti-

muladas por un antígeno, proliferan y se diferencian a células productoras de anticuerpos (plasmocitos), las que constituyen verdaderas fabricas que producen y secretan esas inmunoglobulinas, las que podrán circular libremente por el plasma y distribuirse en los líquidos intersticiales del organismo (Figura 2).

De esta forma el suero del animal infectado o inmunizado (antisuero) es heterogéneo desde el punto de vista inmunológico, ya que contiene una mezcla de anticuerpos específicos para diferentes epitopos, correspondientes a distintas clases de inmunoglobulinas. La composición inmunológica del suero es variable en el tiempo y de animal a animal, obviamente imposible de reproducir y por ende, limitada al tiempo de sobrevivencia del huésped.

La genialidad del descubrimiento de Milstein, fue encontrar una manera sencilla y rápida de producir células inmortales capaces de fabricar Ac contra un antígeno particular.

Su técnica consiste básicamente en fusionar el linfocito productor de Ac con una célula capaz de dividirse de manera continua "in vitro" y de

producir el anticuerpo expresado por el linfocito. Las células inmortales son células de mieloma (células tumorales de estirpe B) que se dividen permanentemente y que por su origen poseen la maquinaria productora y secretora de Ac.

Metodológicamente el ensayo es muy simple: se homogeneiza el bazo de un animal estimulado con un Ag de interés, se mezcla en proporciones adecuadas con las células de mieloma, se incuban unos minutos con un agente fusionante (PEG o polietilenglicol, por ejemplo), se lavan las células y se cultivan en un medio adecuado (Figura 2).

Las células de mieloma fueron originalmente seleccionadas para que no puedan dividirse en el medio de cultivo selectivo, medio en el cual las células híbridas ("hibridomas", producto de la fusión de un linfocito con una célula mielomatosa), sí pueden crecer. En estas condiciones, después de unos días toda célula en crecimiento es un hibridoma ya que los linfocitos no fusionados mueren en unos pocos días. Posteriormente, sólo se requiere examinar la presencia de Ac de interés en el sobrenadante de cultivo y asegurarse, mediante un procedimiento de clonado, que toda la población de células derive de un hibridoma único. Estos hibridomas pueden ser congelados y mantenidos indefinidamente en condiciones criogénicas adecuadas. Cada uno de ellos queda listo para ser descongelado y crecido cuando se necesite. El Anticuerpo Monoclonal (AcM) puede ser purificado a partir de sobrenadantes de cultivos de pequeña o gran escala, del líquido ascítico de animales inoculados con el hibridoma (el que por su carácter tumoral crecerá en el huésped fabricando anticuerpos), o de otras formas de acuerdo a las necesidades.

Las propiedades y características de los anticuerpos monoclonales son, como consecuencia, muy diferentes a las de los sueros policlonales. El anticuerpo monoclonal es homogéneo (es una sola especie molecular), será siempre igual, corresponderá a una sola especificidad (reconocerá sólo a un epitope) y podrá producirse indefinidamente.

Nuestra experiencia en la producción y caracterización de anticuerpos

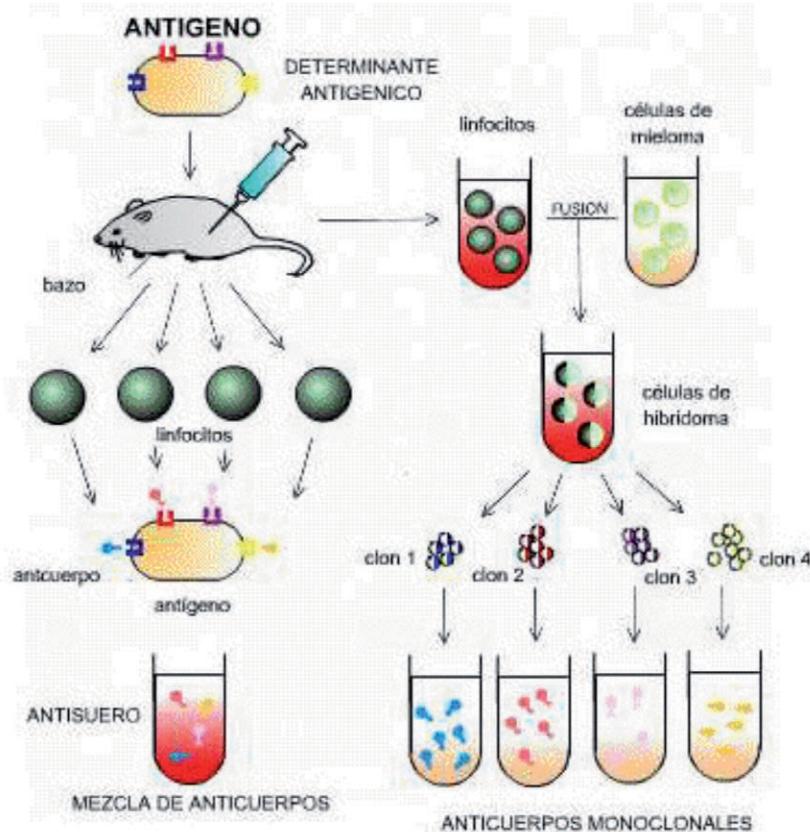


Figura 2

monoclonales se inició a fines de los años 70 en Inglaterra y se estableció en el Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral, Cátedra de Inmunología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, a principios de los 80. Muy poco después comenzamos con la formación de un grupo de trabajo (LISIN), en la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP.

Iniciamos nuestros trabajos produciendo AcM contra un hapteno en la línea de los trabajos pioneros del Dr. R.A. Margni, quien estaba interesado en establecer los patrones de glicosilación de los anticuerpos asimétricos o coprecipitantes, inicialmente descritos por él. Mediante la producción de diversos anticuerpos anti-DNP (AcM 112D5, 112B, etc), pudimos demostrar que cada hibridoma es capaz de producir simultáneamente anticuerpos normal y asimétricamente glicosilados. También identificamos los residuos oligosacáridicos ubicados en las distintas regiones de estos anticuerpos. Finalmente, demostramos que esos oligosacáridos eran los responsables directos del comportamiento particular de los anticuerpos coprecipitantes (AcM 194/2, 194/5, 194/6 y 194/12). En esta línea además del Dr. Margni, participaron principalmente las Dras, Laura Morelli, Irina Mathov, Lilian Plotkin y Juliana Leoni, del IDEHU.

En otra serie de trabajos, con los Dres Margni, Carbonetto, Malchiodi, Zwir-

ner y Chiaramonte, entre profesionales de otros laboratorios, desarrollamos AcM contra antígenos de *Trypanosoma cruzi*, que resultaron útiles para el desarrollo de diferentes métodos de diagnóstico (alguno de ellos llegó a una etapa industrial). También identificamos mediante el uso del AcM CAK20.12, a un antígeno de 150 kDa presente en la membrana del parásito y que se deposita en músculo estriado, en la capa muscular lisa del músculo cardíaco, en la capa muscular estriada del esófago y en el músculo liso del colon, órganos blanco de la afección crónica.

En el IDEHU, nuestro grupo se ha dedicado principalmente, pero no únicamente, al estudio de la Brucelosis. En este tema, desarrollamos AcMs para la identificación y caracterización de antígenos de utilidad para el desarrollo de métodos de diagnóstico, estudios de la inmunopatogenia de la infección por *Brucella*, y para el desarrollo de vacunas acelulares contra esta bacteria. Como resultado de estos trabajos, fuimos capaces desarrollar diferentes sistemas de diagnóstico tanto para brucelosis humana como de otras especies animales, tales como bovinos, ovinos, caninos. En este terreno, generamos anticuerpos monoclonales que nos permitieron obtener extractos proteicos libres de LPS (antígeno CP). Con este reactivo, desarrollamos ensayos de ELISA logrando una gran especificidad

y sensibilidad para el diagnóstico de la Brucelosis (Figura 3).

Esta mejora se debe a que el diagnóstico serológico tradicional de la infección, se realiza con métodos basados en la detección de anticuerpos contra el LPS de brucelas lisas los que, además de no detectar infecciones por brucelas rugosas, dan reactividad cruzada con otras bacterias, dan lugar a falsos negativos en algunas etapas, pueden mostrar títulos positivos en personas sanas expuestas, etc. El ELISA con CP nos permitió, además, la detección con alta sensibilidad y especificidad de infección activa en numerosos pacientes en los que los métodos convencionales no permitían un diagnóstico certero. Así mismo, el ensayo mostró ser muy efectivo en el diagnóstico de brucelosis en caninos.

También obtuvimos un AcM que permitió aislar y caracterizar una proteína de 18 kDa, más tarde identificada como lumazina sintetasa (BLS), que pudo emplearse en diagnóstico y otros estudios básicos y aplicados. Ese descubrimiento, fue la base para el desarrollo de distintos tipos de inmunógenos vacunales, incluyendo proteínas recombinantes multiméricas (partículas tipo virus), proteínas quiméricas e inmunógenos a DNA, que han mostrado ser protectoras contra la infección brucelar tanto en modelos experimentales como aplicados a campo. En particular, la proteína quimérica entre BLS y una porción de OMP31, cuya capacidad antigénica relevante habíamos podido establecer previamente, permitió desarrollar una vacuna que mostró ser efectiva en un ensayo a campo realizado con ovejas.

En la Universidad de La Plata, nos dedicamos a producir y caracterizar anticuerpos monoclonales destinados al estudio de reacciones de hipersensibilidad y alergia (especialmente a leche de vaca), y de intolerancias al gluten (enfermedad Celíaca), así como al estudio de enfermedades lisosomales. En todos estos casos, empleamos diversos AcMs para el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico y aplicación a estudios de la inmunopatogenia de estas afecciones (Figura 4).

Brevemente, obtuvimos AcM con los que desarrollamos sistemas de diagnóstico de alergia a leche de vaca con los que colaboramos en trabajos de extensión con diversos hospitales e

Brucelosis

Diagnóstico

ANTIGENOS CARATERIZADOS

Proteínas citoplasmáticas totales - CP
Proteína citoplasmática 18 kD - BLS
Proteína citoplasmática 24 kD - BRRF
Proteína de membrana 31 kD - OMP31

VACUNAS

Proteínas recombinantes

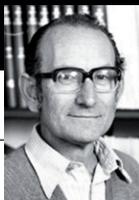
Péptidos sintéticos

Vacunas a DNA

Vacunas a vectores vivos

Partículas tipo virus

Figura 3



**Aplicaciones en nuestros laboratorios
LISIN - Cátedra de Inmunología
Facultad de Ciencias Exactas -(UNLP)**

**Estudios de intolerancias
Alimentarias**

Alergia a leche de vaca

Enfermedad Celíaca

Inmunidad de mucosas

Enfermedad de Fabry

**Desarrollo de
Métodos de diagnóstico**

**Caracterización, Identificación
y Purificación de componentes
Biológicos**

Estudios Básicos

**Trabajos de extensión
universitaria**

Servicios

muestra intolerancia a la soja después de un tiempo de tratamiento sustitutivo. En este terreno y en colaboración con otros grupos especializados en ingeniería genética y modelado molecular, se ha logrado identificar epitopes de reactividad cruzada entre estos componentes.

En el estudio de la intolerancia al gluten, los ensayos realizados en nuestro laboratorio nos han permitido desarrollar métodos de alta sensibilidad y especificidad para la detección de proteínas de gluten en alimentos destinados a enfermos Celíacos. Como se sabe, el único tratamiento disponible para esta enfermedad es evitar la ingestión de proteínas de gluten, por ello el aseguramiento de libre de TACC (Trigo, Avena, Cebada, Centeno), en alimentos para estos enfermos es esencial. Nuestros métodos han sido aceptados por los organismos de control y certificación de alimentos aptos para Celíacos y han sido transferidos a diversas reparticiones nacionales y provinciales para su libre empleo. Además, hemos derivado otros AcM que permitieron desarrollar eficientes sistemas para el diagnóstico de la enfermedad.

Figura 4

instituciones para diagnóstico en niños. Otros permitieron la caracterización de nuevos alérgenos de este alimento y también, demostrar la presencia de componentes de reactividad cruzada

entre leche bovina y leche de soja. Esto es particularmente importante puesto que la leche de soja es el sustituto más habitual de la leche bovina para chicos hipersensibles, los que con frecuencia

Principales Integrantes de los grupos de estudios

**IDEHU (CONICET-UBA)
Inmunogenética, Hptal Clínicas**

- Dr. Guillermo H. Giambartolomei
- Dr. Pablo C. Baldi
- Dr. Alejandro Velikovskiy
- Dra. Juliana Cassataro
- Dra. María V Delpino
- Dra. Karina Pasquevich
- Dra. Astrid Zwerdling
- Lic. Mariana Ferrero
- Dr. Moisés Spitz+

**Hospital Muñiz
Dr. Jorge Wallach**

**Instituto Leloir
- Dr Fernando A Goldbaum**

**UNICEN
- Dra. Silvia Estein
- Dr Raúl Bowden+**

**UNSAM
- Dr. Rodolfo Ugalde+
- Dr. Diego Comerci**

**Facultad Veterinaria UBA
Dra Magda Wanke**

**INTA Balcarce
Dr. Fernando Paolicchi**

LISIN - UNLP

- Dr. Fernando G Chirido
- Dr. Guillermo H. Docena
- Dr. Martín Rumbo
- Dra. Paula Rozenfeld

■ BIBLIOGRAFÍA

- I. Mathov, L. Plotkin, L. Squiquera, C.A. Fossati, R.A. Margni, J. Leoni. N-glycanase treatment of F(ab')₂ derived from asymmetric murine IgG3 mab determines the acquisition of precipitating activity. *Molecular Immunology* 1995;32:1123-1130.
- C. H. Carbonetto, E. L. Malchiodi, M. Chiamonte, E. D. de Isola, C. A. Fossati, R. A. Margni. Isolation of a *Trypanosoma cruzi* Antigen by Affinity Chromatography with a Monoclonal Antibody. Preliminary Evaluation of its Possible Applications in Serological Test. *Clinical and Experimental Immunology* 1990;82:93-96.
- "A lytic Monoclonal Antibody to *Trypanosoma cruzi* Bloodstream Trypomastigotes Which Recognizes an Epitope Expressed in Tissues Affected in Chagas' Disease". N.W. Zwirner, E.L. Malchiodi, M. Chiamonte, C.A. Fossati. *Infection and Immunity* 62, 2483-2489 (1994) pISSN: 0019-9567.
- Cremaschi G, Zwirner N.W, Gorelik G, Malchiodi E.L, Chiamonte M.G, Fossati C.A, Sterin Borda L. Modulation of cardiac physiology by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody after interaction with myocardium. *FASEB Journal*, 1995;9:1482-1488.
- Graciela Cremaschi, Marisa M. Fernández, Gabriela Gorelik, Juan C. Goin, Carlos A. Fossati, Norberto W. Zwirner and Emilio L. Malchiodi. Modulatory effects on myocardial physiology induced by an anti-*Trypanosoma cruzi* monoclonal antibody involve recognition of major antigenic epitopes from 1-adrenergic and M2-muscarinic cholinergic receptors without requiring receptor cross-linking. *Journal of Neuroimmunology*. 2004;153:99-107.
- P. C. Baldi, M. M. Wanke, M. E. Loza, C. A. Fossati. *Brucella abortus* cytoplasmic proteins used as antigens in an ELISA potentially useful for the diagnosis of canine brucellosis". *Veterinary Microbiology* 1994;41:127-134.
- Cassataro J, Estein SM, Pasquevich KA, Velikovsky CA, de la Barrera S, Bowden R, Fossati CA, Giambartolomei GH. Vaccination with the recombinant *Brucella* outer membrane protein 31 or a derived 27-amino-acid synthetic peptide elicits a CD4+ T helper 1 response that protects against *Brucella melitensis* infection. *Infect Immun*. 2005;73:8079-88.
- Cassataro J, Pasquevich KA, Estein SM, Laplagne DA, Velikovsky CA, de la Barrera S, Bowden R, Fossati CA, Giambartolomei GH, Goldbaum FA. A recombinant subunit vaccine based on the insertion of 27 amino acids from Omp31 to the N-terminus of BLS induced a similar degree of protection against *B. ovis* than Rev.1 vaccination. *Vaccine*. 2007;25:4437-46.
- Curciarello R, Lareu JF, Fossati CA, Doceña GH, Petruccelli S. Immunochemical characterization of Glycine max L. Merr. var Raiden, as a possible hypoallergenic substitute for cow's milk-allergic patients. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1559-65.
- V.V. Doña, C. A. Fossati, F. G. Chirido. Interference of denaturing and reducing agents on the antigen/antibody interaction. Impact on the performance of quantitative immunoassays in gliadin analysis. *Eur. Food Res. Technol*. 2008:591-602.



ad5492



INSTITUTO LELOIR
FUNDACIÓN

CON TU AYUDA PODEMOS RESOLVERLO

Colaborá desde tu lugar con la Fundación Instituto Leloir para que investiguemos el cáncer, el Alzheimer, el dengue y el infarto, entre otras enfermedades. Sumate ahora con tu donación mensual de \$12 o más con tu tarjeta de crédito, para que juntos lleguemos a resolver problemas que nos afectan a todos. Ayudanos a que la ciencia argentina siga avanzando.

DONÁ
DESDE
\$12
X MES

www.leloir.org.ar
o al (011) 5238-7505



La biotecnología de los anticuerpos monoclonales: desde su desarrollo a la actualidad

Gabriel L. Fiszman ■

Departamento de Inmunobiología. Área Investigación.
Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires.
Av. San Martín 5481. C1417DTB. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
gfiszman@gmail.com

Desde la generación de la primera célula productora de anticuerpos monoclonales (AcMo) en el año 1975 por Georges Köhler (1946-1995) y César Milstein (1927-2002) [1], esta tecnología ha mejorado de tal modo que finalmente los AcMo son considerados como proteínas líder de la industria biofarmacéutica del siglo XXI. El desarrollo de estas glicoproteínas ha cambiado la visión de la biomedicina y probablemente tendrá un fuerte impacto en la vida de los seres humanos de los próximos años.

A comienzos de los años '70, el Dr. César Milstein, Jefe del Laboratorio de Biología Molecular en el Medical Research Council (MRC) en Cambridge, Inglaterra, concurre al Basel Institute de Suiza, para dar un seminario de sus trabajos sobre el estudio de los mecanismos de la diversidad de anticuerpos (Acs), es decir, explicar los mecanismos por los cuales los genes que codifican para una molécula de anticuerpo (Ac) o inmunoglobulina (Ig), son capaces de combinarse para generar una proteína de alta especificidad capaz de reconocer un único antígeno. Un joven alumno de doctorado asistente a ese seminario, llamado Georges Köhler, se interesó en el nuevo abordaje del Dr. Milstein sobre dicho tema, que difería de la teoría de la "selección natural" de la formación de Acs de Niels Jerne (1911-1994), líder en esa

época en el campo de la inmunología y posteriormente galardonado con el Premio Nobel (1984) junto a Milstein y Köhler.

El Dr. Milstein junto a su grupo inició sus trabajos utilizando linfocitos B transformados (células de mieloma) generando grandes cantidades de Acs idénticos para su caracterización química. Estudiaron la diversidad de Acs mediante la fusión de las células de mieloma (secretoras de Acs de especificidad única), para formar células híbridas secretoras de combinaciones génicas de cadenas pesadas y livianas de las regiones constantes y variables de Igs. En el año 1973, Köhler se unió al grupo de Milstein como becario posdoctoral y en el transcurso de su estadía, generaron un sistema de producción de Acs con especificidad predefinida, a través de la fusión de células de mieloma con linfocitos provenientes del bazo (esplénicos) de ratones inmunizados contra un antígeno conocido (glóbulos rojos de carnero). Estas células B inmortalizadas por fusión, denominadas **hibridomas** fueron capaces de secretar un único tipo de Ac denominado "monoclonal".

En el Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Universidad de Buenos Aires, se organizó uno de los primeros grupos de la Argentina en la aplicación de esta biotecnología. En el Centro Oncológico de Medicina Nuclear,

desde mediados de la década del '80 e inicialmente dirigidos por el Dr. Alberto Horenstein, generamos AcMo contra diferentes blancos diagnósticos y terapéuticos de utilidad en el área biomédica, fundamentalmente en oncología.

■ GENERACIÓN DE HIBRIDOMAS

El método para establecer líneas de hibridomas permanentes, capaces de producir Acs contra un inmunógeno predefinido, se basa en la **fusión** de linfocitos inmunes (usualmente células esplénicas de ratones inmunizados con el antígeno de interés), con células de mieloma adaptadas para crecer en cultivo. El agente de fusión más utilizado es el polietilenglicol (PEG), el cual reemplazó al virus Sendai, utilizado en los primeros experimentos. El medio de cultivo empleado rutinariamente para la **selección** de hibridomas es el HAT (**H**ipoxantina, **A**minopterina y **T**imidina), en el cual los linfocitos mueren por su imposibilidad de crecer indefinidamente *in vitro* y las células de mieloma por ser mutantes que han perdido una enzima necesaria para la síntesis de ADN. Así, en este medio de cultivo selectivo que contiene aminopterina, solamente sobrevivirán las células híbridas; la presencia de hipoxantina y timidina son necesarias

para su crecimiento siendo utilizados como sustrato para sintetizar ADN por la ruta de recuperación de bases o vía alternativa.

Las células producto de la fusión y cultivadas en HAT son mezclas de distintos clones, algunos secretores de Acs que reconocen el antígeno deseado, otros secretores de Acs inespecíficos y otros no secretores. Para su separación se utiliza la técnica de **clonado** que consiste en sembrar una sola célula por pozo de una placa de 96 pozos, las cuales al crecer darán una progenie genéticamente igual a sí misma, y por lo tanto secretoras de Acs iguales, denominados AcMo. En los sobrenadantes de los cultivos clonados se analiza, por diversos métodos inmunológicos de elección (citometría, ELISA, IFI, RIA etc.), la presencia del Ac específico, permitiendo identificar el clon de interés. Los clones positivos pueden ser criopreservados en nitrógeno líquido, o ser cultivados para la producción de grandes cantidades de AcMo. Con este fin se hacen cultivos masivos *in vitro* (ver más adelante "Producción Masiva de AcMo") o *in vivo*, generando tumores ascíticos en ratones histocompatibles.

Estos hibridomas, que heredaron la propiedad del linfocito de producir Igs específicas y la capacidad del mieloma de crecer indefinidamente en cultivo, tienen la capacidad de producir AcMo en cantidades inagotables, de fácil purificación, en forma homogénea, con una especificidad predefinida y de bajo costo de producción.

■ APLICACIONES EN ONCOLOGÍA

El cáncer es una enfermedad que por su alta incidencia, la multiplicidad de los factores etiológicos, las características evolutivas y el elevado costo que genera en el sistema de salud, ha despertado gran interés como tema de investigación en la comunidad científica. El desarrollo de la biotecnología de hibridomas productores de AcMo ha contribuido ampliamente en todos los aspectos que hacen al enfoque clínico de esta enfermedad: diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

En el área de la oncología se han generado AcMo contra antígenos de superficie y contra moléculas secretadas por células de una amplia variedad

de tumores [2]. Estos Acs han permitido un mayor conocimiento sobre la ontogenia y biología de las células tumorales, desarrollo de nuevos métodos de clasificación y diagnóstico, incremento en la especificidad y sensibilidad del monitoreo y localización de la actividad tumoral, el desarrollo de la anatomía patológica asociada a la inmunohistoquímica y la generación de esquemas de inmunoterapia antitumoral superiores en especificidad a los empleados anteriormente.

Los AcMo, generados por nuestro grupo, contra el antígeno carcinoembrionario (CEA) [3] son un claro ejemplo del uso de un AcMo en la patología oncológica. El CEA es una glicoproteína normal, que con frecuencia se sobre-expresa en células de neoplasias glandulares, en particular adenocarcinoma de colon, recto, mama y pulmón, pudiendo considerarla un antígeno asociado a tumor (AAT). Los AcMo se generaron por la tecnología convencional, utilizando como inmunógenos el antígeno CEA purificado y células tumorales que lo expresan en su membrana, pudiendo aislarse dos AcMo con potencial uso clínico. Ambos AcMo pueden utilizarse como reactivos para diagnóstico inmunopatológico ya que son comparables a los AcMo comerciales utilizados en el diagnóstico inmunohistoquímico de adenocarcinoma de colon, mama, páncreas, pulmón y tumores de origen epitelial bien diferenciados. Por otro lado, el hecho que los AcMo desarrollados reconozcan el antígeno específico en forma soluble, sugiere que podrán ser utilizados para la detección de CEA circulante en los pacientes oncológicos.

La marcación de AcMo con radioisótopos abrió nuevos campos de aplicación tanto de investigación general como en el área clínica de la medicina nuclear, la bioquímica y fundamentalmente en el desarrollo de la radiofarmacia.

Por ejemplo en la radioinmunocentellografía (RIC) el AcMo radiomarcado e inyectado en circulación, se une específicamente a sus epitopes antígenicos en la superficie de la célula tumoral formando un complejo antígeno/anticuerpo que permanece en la membrana celular o es internalizado. La imagen del tumor se obtiene por rastreo externo con un detector o Cá-

mara Gamma que posteriormente de traduce en una representación gráfica computarizada.

Los AcMo anti-CEA obtenidos en nuestro laboratorio, se marcaron con diferentes radioisótopos como ^{125}I , ^{131}I y $^{99\text{m}}\text{Tc}$, sin alteración de su inmunoespecificidad. En experimentos realizados con ratones endocriados en nuestro Bioterio, observamos que los Acs también reconocieron el CEA expresado en células tumorales mamarias, tanto *in vitro* como *in vivo* [4]. Más aún, en ensayos preliminares utilizamos exitosamente el AcMo para radioinmunodiagnosticar tumores humanos *in vivo* que expresaban el Ag específico. En forma paralela, detectamos que nuestros Acs reconocían, además del CEA, Acs de grupo sanguíneo A, demostrando que existen epitopes antígenicos compartidos entre células tumorales y eritrocitos humanos [5]. Los AcMo anti-A pueden ser utilizados en los Bancos de Sangre y Centros de Hemoterapia para la tipificación de grupos sanguíneos humanos. Previo a la inclusión de los AcMo en el área hematológica, se utilizaban Acs policlonales aislados de pacientes lo que implicaba un muy alto costo de producción.

Recientemente, en colaboración con el Dr. Alberto Baldi del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET) hemos generado AcMo dirigidos contra diferentes blancos moleculares relacionados con el proceso angiogénico. La angiogénesis es la generación de nuevos capilares a partir de vasos pre-existentes y ha sido propuesta como un factor limitante en el desarrollo tumoral, jugando también un papel importante en la metástasis. El factor angiogénico de mayor relevancia en la proliferación y diferenciación de las células endoteliales (que tapizan el interior de los vasos sanguíneos de todo el cuerpo) es el factor de crecimiento del endotelio vascular o **VEGF**. Estructuralmente, el VEGF es una glicoproteína capaz de inducir mitosis de células endoteliales e incrementar la permeabilidad vascular, a través de dos receptores que exhiben actividad de tirosina quinasa (enzima encargada de iniciar la vía de señalización intracelular), designados VEGFR-1 y VEGFR-2, éste último también conocido como KDR (kinase insert domain receptor).

Uno de los AcMo aislados reconoció el receptor KDR y se marcó con

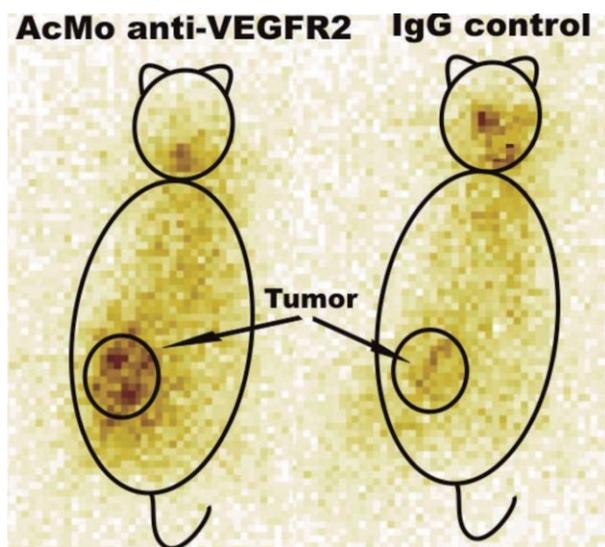


Figura 1. Radioinmunocentellografía de tumores de mama murinos. A la izquierda se observa la imagen del ratón inyectado con el AcMo anti VEGFR2 y a la derecha el ratón inyectado con una IgG control.

el radioisótopo ^{131}I , con el objeto de ser utilizado como agente diagnóstico y terapéutico. Se inyectó en ratones portadores de tumores mamarios tanto murinos como humanos y comprobamos, mediante ensayos de biodistribución (medición de radioactividad en los diferentes órganos) e inmunocentellografía (medición de la radioactividad en todo el cuerpo del ratón) que la radioactividad se localizaba con mayor especificidad en el tumor que en los otros órganos (ver **Figura 1**). Estos datos nos han permitido considerar a nuestros AcMo como posibles herramientas útiles para la radioinmunolocalización de tumores en pacientes y eventualmente para el tratamiento mediante radioinmunoterapia del cáncer [6].

■ AcMo BIESPECÍFICOS

Los AcMo reconocen dos determinantes antigénicos iguales, o epitopes, dado a la existencia de dos sitios de combinación idénticos o paratopes. No obstante, sería de suma utilidad para numerosas aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, contar con Igs en las cuales cada paratope pudiera reaccionar con un epitope diferente permitiendo así interactuar simultáneamente con antígenos distintos. Estos AcMo serían

entonces bifuncionales o biespecíficos (AcMoBi).

Los AcMoBi han sido obtenidos originalmente empleando procedimientos químicos como la unión de dos AcMo de diferente especificidad (agregados heterogéneos de dos Igs diferentes) o la reasociación de fragmentos monovalentes obtenidos de dos Ac. Ambos métodos presentan serias limitaciones en lo relativo a la recuperación final del Ac y deficiencias por las alteraciones producidas en las propiedades de la molécula (incluida su afinidad). Varios investigadores, entre ellos el Dr. Milstein [7], han demostrado que la fusión de un hibridoma con linfocitos de animales inmunizados (triomas), o la de dos hibridomas (cuadromas o hibridomas-híbridos), puede constituir una opción biológica alternativa para la producción de AcMo bifuncionales. En ambos casos, las regiones variables y constantes de las Igs de las células parentales permanecen en unidades transcripcionales independientes y los hibridomas-híbridos producen varias especies moleculares, de las cuales presentará propiedades de AcMoBi sólo aquella que proceda de la asociación aleatoria de ambas cadenas parentales.

Las posibles combinaciones de especificidad convierten a los AcMoBi en moléculas de particular atractivo en

diversos campos del diagnóstico y la terapéutica: a) reconocimiento simultáneo de células tumorales y efectoras inmunes para promover la destrucción de la célula neoplásica; b) acumulación de drogas citotóxicas, toxinas, enzimas o radioisótopos en el tumor, mediante un Ac que reconoce Ags celulares y las moléculas diagnósticas o terapéuticas; c) trombólisis inducida por los AcMoBi que reconocen fibrina y fibrinolíticos, etc.

Los avances producidos en las biotecnologías de la producción de AcMo, ADN recombinante y transfección génica han permitido generar hibridomas productores de AcMoBi por fusión celular. Este procedimiento ha sido aplicado a hibridomas con la especificidad requerida, disponiendo cada uno de ellos de un marcador metabólico que permite la posterior selección del hibridoma-híbrido.

En el Instituto Roffo y en colaboración con el Laboratorio de Biología Celular de la Universidad de Turín (Italia) generamos un AcMoBi, mediante una fusión celular entre el hibridoma B2C114 productor de AcMo anti-CEA (transfectado para resistencia a la droga higromicina) y el hibridoma UCHT-1 productor de AcMo anti-CD3 (transfectado para su resistencia a la droga geneticina). Como resultado de esta fusión se obtuvo un hibridoma-híbrido que seleccionado con ambas drogas fue capaz de producir el AcMoBi (ver **Figura 2**). La presencia de AcMoBi en un ensayo de citotoxicidad mediada por linfocitos periféricos humanos, aumentó la lisis en más de un 50% de células de adenocarcinoma humano HT29 que expresan el CEA. Esto demuestra que los AcMoBi pueden direccionar la respuesta inmune contra las células tumorales, convirtiéndose en candidatos atractivos para protocolos de inmunoterapia antitumoral mediada por células y por anticuerpos.

■ AcMo HUMANOS Y RECOMBINANTES

Como ya se mencionó anteriormente la tecnología de hibridomas producida a partir de esplenocitos y líneas de mieloma de ratón, permite la obtención de AcMo de origen murino. Esta alternativa altamente eficiente presenta, no obstante, ciertos obstáculos como la

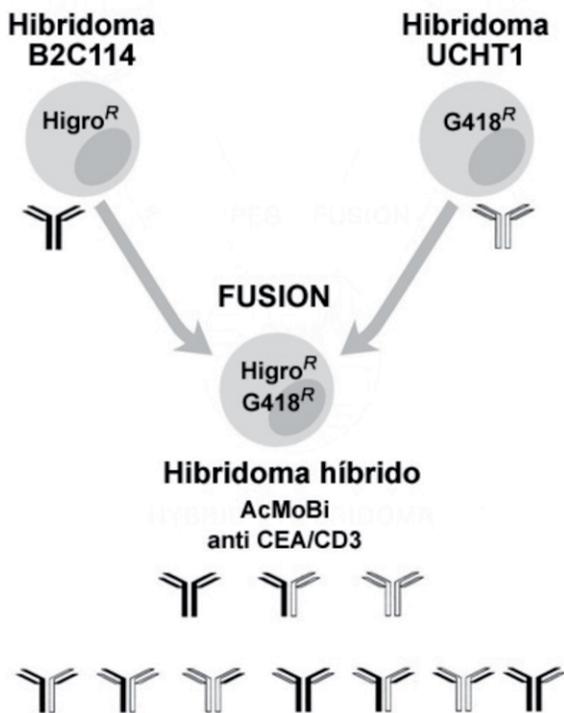


Figura 2. Estrategia empleada para la producción de anticuerpos monoclonales biespecíficos dirigidos contra el CEA y CD3, para la terapia del cáncer. De los hibridomas híbridos se generarán con mayor frecuencia las variables parentales y biespecíficas.

tores de AcMoHu. Estas células son más fáciles de manejar en cultivo que los mielomas humanos, pero en su gran mayoría secretan Igs propias que dificultan la tecnología. Algunos investigadores han utilizado exitosamente como célula parental maligna, mielomas híbridos humano-humano o humano-ratón (heteromielomas) que presentan gran estabilidad y alta frecuencia de fusión.

Hace varios años, en el Laboratorio de AcMo del Instituto Roffo, hemos explorado varias de las estrategias mencionadas anteriormente para la generación de AcMoHu, cuyos resultados se muestran en la **Figura 3**. Si bien algunas de las estrategias elegidas nos han permitido alcanzar altas frecuencias de fusión y estabilidad celular, no se han podido clonar las células productoras debido a su inestabilidad secretora. Estas dificultades han sido también descritas en muchos laboratorios del mundo por lo que hasta el presente la eficiencia de producción de AcMoHu, por la técnica de hibridomas, ha sido bastante inferior a la obtenida por hibridomas murinos.

En la actualidad se están utilizando metodologías alternativas como la "humanización" de AcMo murinos y la construcción de AcMoHu "artificiales" empleando la tecnología de ADN recombinante, también llamada ingeniería de Acs o Acs recombinantes [8, 9]. Estas nuevas estrategias pueden complementarse con la tecnología de hibridomas (ver **Figura 4**).

Entre los ejemplos de mayor aplicación de estas nuevas biotecnologías para la generación de AcMoHu, está la producción de anticuerpos quiméricos murino-humano. En estas construcciones se conservan las regiones variables (VH y VL) del Ac original del ratón o de rata y el resto de la Ig es humana (70% de moléculas humanas). En el caso de AcMo humanizados, sólo las CDR (regiones determinantes de la complementariedad, o sea los sitios específicos de unión al Ag) y unos pocos residuos adicionales, son transplantados en un "contexto" totalmente humano (*framework* y o regiones constantes). De esta forma se construye un Ac "98% humano", con las funciones efectoras propias de las Igs humanas, conservándose la especificidad del AcMo original murino, y reduciéndose las posibilidades de

poca o nula capacidad inmunogénica de determinados antígenos tumorales humanos inyectados en animales de laboratorio o la dificultad de administrar AcMo murinos a pacientes, debido al posible rechazo. La producción de anticuerpos humanos anti-Igs murinas o "human anti-mouse antibodies" (HAMA) es considerada uno de los inconvenientes más serios relacionados a la aplicación *in vivo* de AcMo murinos.

Para superar estas limitaciones ha surgido, en un principio, la alternativa de producir AcMo de origen humano (AcMoHu) mediante la tecnología de hibridomas. Estos Ac son producidos a partir de linfocitos obtenidos de pacientes inmunizados accidentalmente o portadores de alguna patología como el cáncer.

La existencia de antígenos asociados al tumor ha sido ampliamente documentada. Tales antígenos pueden inducir la respuesta inmune del paciente oncológico, conduciendo a la producción de anticuerpos autólogos o autoanticuerpos. Estos anticuerpos, producidos por el paciente y dirigidos contra sus células malignas, han sido identificados en el suero de enfermos con cáncer.

Existen varias estrategias para la generación de AcMoHu, en cuanto a la elección de las células progenitoras

de hibridomas ya que los linfocitos humanos (que aportan al híbrido la capacidad de secretar Ig específicas) pueden ser obtenidos de diferentes fuentes como: sangre periférica, ganglios linfáticos bazo, infiltrado tumoral y de amígdalas. La elección del tejido linfoide juega un rol de gran importancia en la producción de AcMo. En la mayoría de los casos la sangre periférica es la única fuente disponible, pero no la más adecuada, obteniéndose mejores resultados con esplenocitos o linfocitos de ganglios linfáticos. La célula de mieloma, que aporta al híbrido el carácter inmortal, ha sido en un comienzo uno de los principales obstáculos en esta tecnología, debido a la dificultad de establecer en cultivo una línea celular adecuada para la generación de hibridomas estables. A pesar de ello, se han establecido algunas líneas celulares pero que se fusionan con baja frecuencia originando híbridos de escasa estabilidad y capacidad secretora. Para superar este inconveniente, varios investigadores han fusionado los linfocitos humanos, líneas linfoblastoideas derivadas de linfocitos transformados por el virus de Epstein-Barr (EBV) y ciertos linfomas B con líneas de mieloma murino no secretoras de Ac, formando los llamados "heterohibridomas" secre-



Patología	Origen de las células parentales		Frecuencia de fusión relativa	Estabilidad celular	Clones secretores	Estabilidad secretora
	Linfocitos	Células tumorales				
Melanoma maligno	Ganglio inguinal no comprometido	Mieloma murino	15%	15 días	-	-
Melanoma maligno	Ganglio inguinal comprometido	Mieloma murino	36%	continúa	6 %	-
Melanoma maligno	Ganglio axilar no comprometido	Mieloma murino	5%	continúa	20%	55 días
Carcinoma de cuello uterino	Ganglio regional no comprometido	Hetero-mieloma	65%	15 días	-	-
Carcinoma de cuello uterino	Ganglio regional no comprometido	Transform. EBV	-	continúa	-	45 días
Carcinoma de cuello uterino	Sangre periférica	Hetero-mieloma	100%	continúa	21%	67 días
carcinoma de colon	Sangre periférica	Hetero-mieloma	43%	20 días	-	-
carcinoma de colon	Sangre periférica	Transform. EBV	-	15 días	-	-

Figura 3. Estrategias alternativas para generar AcMoHu.: La frecuencia de fusión fue calculada como el % de pozos con crecimiento celular del total de pozos sembrados y la de clones secretores como el % de los secretores con respecto a los pozos con crecimiento celular.

reacciones humano anti-murino, aumentando la eficacia terapéutica (ver **Figura 4a**). Existe en la actualidad un número creciente de Igs quiméricas y humanizadas en ensayos preclínico o clínicos para el tratamiento de patologías tan diversas como las neoplasias, la sepsis, los procesos inflamatorios y el control del rechazo al trasplante de órganos y tejidos [9, 10].

Otra alternativa que propone esta tecnología es la construcción de fragmentos de Ac producidos en microorganismos. Desde hace años se han venido empleando fragmentos de tipo Fab en el radioinmuno diagnóstico *in vivo* de tumores y otros tipos de lesiones, ya que se disminuye su rechazo por ser moléculas pequeñas y de rápida eliminación. No obstante, la producción de estos reactivos en grandes cantidades y con la calidad requerida a partir de la digestión bioquímica de las Igs es un proceso difícil.

Desde 1988 se demostró que era posible producir fragmentos recombinantes de anticuerpos tipo Fab, Fv y scFv tanto en bacterias como en levaduras, los que podían recuperarse del periplasma bacteriano o del medio de cultivo de las levaduras en forma activa. Los fragmentos Fv están

constituidos por los dominios V de las cadenas ligera y pesada, sin enlaces covalentes intercatenarios que mantengan esta estructura, siendo de este modo relativamente inestables. Los fragmentos scFv (*single chain Fv*, o Fv de cadena simple), son construcciones genéticas en las cuales se ha creado un segmento de unión entre los extremos de los genes que codifican para la VH y la VL, de forma que ambas cadenas se sintetizan unidas, como una sola proteína. El segmento de unión (*linker*) es flexible y permite que se forme el sitio de combinación sin alterarse la capacidad de reconocimiento del fragmento, pero haciéndolo mucho más estable que los Fv.

La producción de fragmentos activos de Ac en microorganismos, el avance en la manipulación molecular de bacteriófagos filamentosos y la PCR, han llevado al nuevo concepto de las "bibliotecas de fragmentos" representativas del repertorio de Ac de una especie. En esta tecnología, también llamada "*phage display*", primero se amplifican selectivamente por PCR millones de especies de ARNm presentes en una muestra de linfocitos humanos o de otro animal. Estos ARNm codifican para una muestra amplia del

repertorio de regiones maduras V de cadenas pesadas y ligeras producidas naturalmente por ese organismo. Los ADNc (copias de ADN) amplificados se clonan en vectores adecuados y someten a un proceso de "asociación" artificial *in vitro*, que genera combinaciones al azar de regiones V de cadenas pesadas y ligeras, es decir, de sitios potenciales de combinación. El siguiente paso es la expresión de estas combinaciones como fragmentos scFv o Fab funcionales en forma de proteínas fusionadas con elementos de la envoltura de fagos filamentosos (bacterias). De esta forma cada fago expresa en su superficie un fragmento de Ac diferente y lleva en su interior los genes que lo codifican. Se procede entonces a seleccionar los millones de sitios diferentes de combinación creados mediante su enfrentamiento al antígeno de interés. Sólo aquellas asociaciones de regiones V que produjeron un sitio de combinación adecuado quedarán unidas al antígeno, y los fagos correspondientes serán recuperados (ver **Figura 4b**).

Una alternativa biotecnológica de reciente desarrollo, para la generación de AcMoHu, consiste en reemplazar los genes de Igs del ratón por los mismos

de origen humano. De esta forma los ratones transgénicos pueden producir anticuerpos humanos luego de la inmunización con el antígeno de interés. Finalmente se pueden aislar los linfocitos B e inmortalizarlos por fusión con líneas de mieloma, continuando con la tecnología convencional de hibridomas para obtener así AcMoHu 100% de origen humano (ver Figura 4c).

■ PRODUCCIÓN MASIVA DE AcMo

El uso masivo de AcMo ha creado la necesidad de estrategias y métodos de producción y purificación en cantidad y calidad adecuada según su aplicación. Al respecto, existen estrictas regulaciones establecidas por la Administración Nacional de Drogas y Alimentos de los

EE.UU. ("Food and Drug Administration" o FDA) para el empleo de productos derivados de animales sobre todo para la aplicación de AcMo *in vivo* en diagnóstico y terapéutica humana.

Durante la década del '90, se concretó un Proyecto colaborativo entre muchos países de Latinoamérica, para adquirir conocimiento e infraestructura en la producción masiva de AcMo, en el cual ha participado el Laboratorio de Anticuerpos Monoclonales del Instituto de Oncología "Angel H. Roffo". Este convenio se ha concretado mediante el apoyo de las Naciones Unidas (PNUD/ UNESCO/ ONUDI) y nos ha permitido lograr el acceso a esta tecnología. Durante el transcurso de dos años hemos investigado las principales características de diferentes sistemas de cultivo en gran escala. Utilizando nuestros hibridomas, en primera instancia, elaboramos un perfil de la cinética metabólica y la actividad productora de los hibridomas en relación a su crecimiento. Se logró el crecimiento de los hibridomas a escala intermedia por cultivo en suspensión a diferentes densidades, en frascos con agitación controlada (spinners) y microencapsulados en perlas de alginato de calcio alcanzando un aumento de 10 veces en la cantidad de Ac obtenido, con respecto a los cultivos a escala estándar. Los cultivos a gran escala se desarrollaron en biorreactores de fibra hueca y de tipo Air-Lift, lo cual nos ha permitido obtener aún mayores concentraciones de AcMo (casi 100 veces de la escala estándar) disponibles para uso terapéutico.

Podemos concluir que la biotecnología de los AcMo ha permitido obtener reactivos específicos, reproducibles y en cantidades inagotables, que hasta entonces había sido imposible de lograr por técnicas convencionales de inmunización y preparación de antiseros, convirtiéndolos rápidamente en uno de los elementos básicos para el desarrollo de la biomedicina moderna. Los AcMo se emplean para la definición de subpoblaciones celulares, la clasificación de antígenos de tejido y de grupo sanguíneo, el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, la detección de los niveles circulantes de hormonas y otros factores séricos, la demostración de daños tisulares, la detección de tóxicos, mutágenos y drogas, la fabricación de antivenenos, el

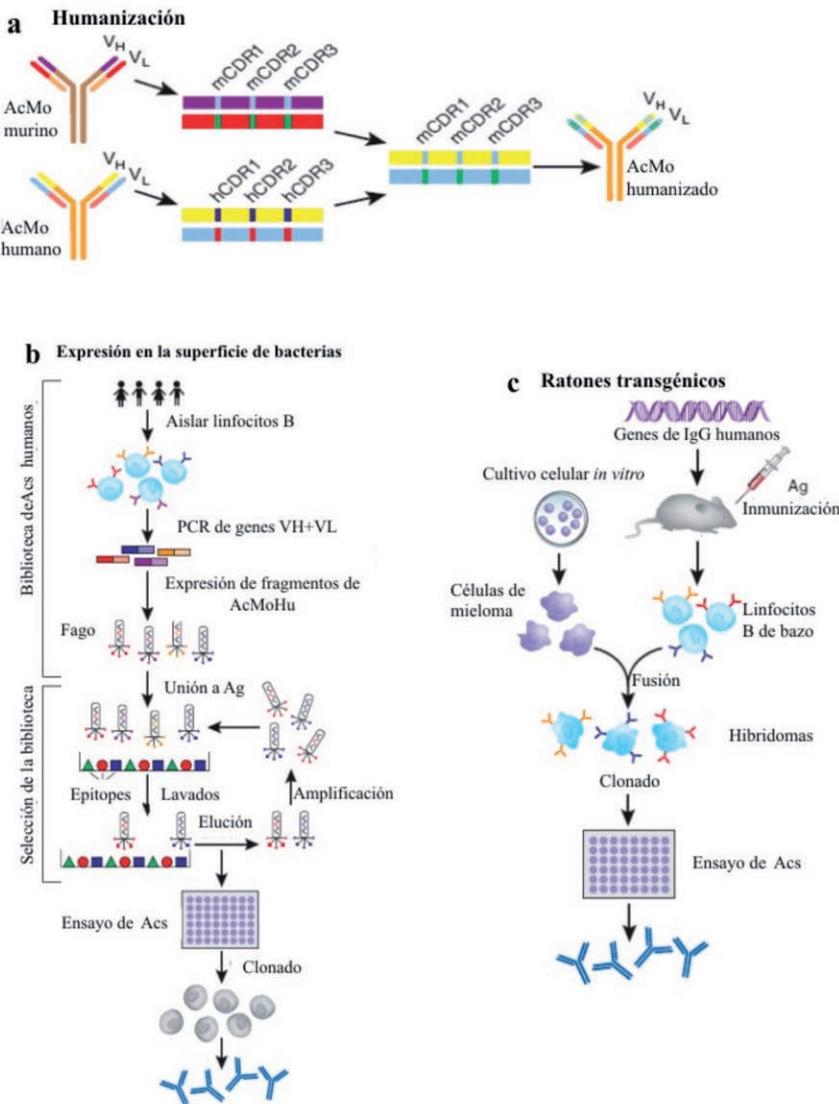
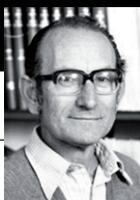


Figura 4. Técnicas para la producción de AcMoHu. (a) Humanización mediante el "transplante" de regiones CDR hipervariables murinas (mCDR1, 2 y 3) a *frameworks* humanos (reemplazando a su contraparte humana hCDR1, 2 y 3), sobre un contexto de regiones constantes de Ig humana. (b) Tecnología de *Phage display*, en donde se expresan bibliotecas de Acs humanos. Esta técnica incluye tres pasos fundamentales: Construcción de la biblioteca de Acs y expresión sobre la superficie de fagos; selección de la biblioteca por técnicas de unión y lavado sobre placas conteniendo el Ag blanco y ensayos de unión de Acs para expresar finalmente los genes en células de mamífero de las cuales pueden aislarse los AcMoHu. (c) Ratones transgénicos, en donde los genes de Ig murina son removidos y reemplazados por su contraparte humana. Estos ratones pueden ser inmunizados con el antígeno de interés para continuar luego con la metodología convencional de hibridomas. Adaptado de Marasco W. & Sui J., *Nature Biotechnology*, 25:12 1421-1434 (2007).



diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los tumores malignos, la facilitación del trasplante de órganos y tejidos, y la purificación y caracterización de moléculas diversas. Asimismo, se han generado AcMo que catalizan reacciones enzimáticas, debido a que identifican y estabilizan los productos intermedios de estas reacciones.

La gran cantidad de artículos científicos publicados anualmente que reportan el uso de AcMo como reactivos claves y los cientos de compañías biotecnológicas involucradas en su producción ejemplifican, en parte, el impacto revolucionario de los AcMo.

Agradezco a todos los investigadores que colaboraron en los diferentes trabajos mencionados en este resumen y en particular a la Lic. María Adela Jasnís por la revisión del manuscrito.

■ BIBLIOGRAFÍA

Köhler, G. & Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibodies of predefined specificity. *Nature*, 256: 495-497 (1975).

Reichert, J. and Viia, E. V.: Development trends for monoclonal antibody cancer therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 147-159 (2006).

Horenstein, A. L.; Glait, H. M.; Koss A.; Capalbo, E.; D'Orio, E. G.; Olivari, A. J.: J.: Monoclonal antibodies specific for carcinoembryonic antigen produced by hybridoma technology. *Medicina (B Aires)*. 46(4): 423-8 (1986).

Castiglia, S.; Duran A.; Fiszman G. L.; Horenstein A.: 99mTc Direct labeling of anti-CEA monoclonal antibodies: quality control and preclinical studies. *Nuclear Medicine and Biology*, 22:3; 367-372 (1995).

Fiszman, G. L.; Koss, A.; Glait, H. and Horenstein, A. L.: Immunological characterization of blood group a epitopes expressed on cells and tissues with a

monoclonal anti-CEA antibody. *Haematologica*, 79:112-118 (1994).

Fiszman, G. L.; D'Orio, E. G.; Góngora, A.; Mladovan, A.; Jasnís, M. A. and Baldi, A. *Genome Science and Molecular Medicine*. D. Thangadurai, W. Tang, A. G. Papavassiliou and M. Anupama (Eds.). Chapter 1 (2008).

Milstein C. and Cuello A. C.: Hybrid hybridomas and the production of bi-specific monoclonal antibodies. *Immunology Today*, 5:299-304 (1984).

Carter, P. J.: Potent antibody therapeutics by design. *Nature Reviews Immunology*. 6: 343-357 (2006).

Marasco, W. A. & Sui, J.: The growth and potential of human antiviral monoclonal antibody therapeutics. *Nature Biotechnology*, 25:12 1421-1434 (2007).

Reichert, J. M.; Rosensweig, C. J.; Faden, L. B.; Dewitz, M. C.: Monoclonal Antibody successes in the clinic. *Nature Biotechnology*, 23:9, 1073-1078 (2005).

CONICET



**Consejo Nacional de Investigaciones
Científicas y Técnicas**

Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva
Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología
Presidencia de la Nación - República Argentina

www.conicet.gov.ar

Los anticuerpos monoclonales, su implicancia en la inmunología tumoral y el legado del Dr. César Milstein

Norberto W. **Zwirner** ■

Laboratorio de Inmunopatología, Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET) Vuelta de Obligado 2490 C1428ADN Buenos Aires, Argentina nwz@dna.uba.ar

El Dr. César Milstein, recibió el Premio Nobel de Medicina en el año 1984 por haber desarrollado la estrategia para la producción de anticuerpos con especificidad definida y en forma homogénea, denominados anticuerpos monoclonales (AcMo). Apenas poco tiempo después dicho descubrimiento, el Dr. Milstein vislumbró muchas de sus aplicaciones y utilidades potenciales, cada una de las cuales resultaron ser ciertas. Además, analizando este descubrimiento en retrospectiva, se puede decir con certeza, que la posibilidad de generar AcMo constituye uno de los descubrimientos más trascendentes y revolucionarios de las ciencias biomédicas que ha cambiado radicalmente las formas de diagnosticar enfermedades, realizar pronósticos y en base a ello, tomar decisiones terapéuticas, ha permitido el desarrollo de nuevas tecnologías tales como la citometría de flujo, llevar a la implementación de novedosas terapias para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, leucemias, enfermedades autoinmunes y pacientes transplantados, y facilitar la producción de vacunas y el aislamiento de molécula bioactivas por ejemplo, los interferones, la eritropoyetina entre otras. Todo ello, dió origen y potenció el desarrollo de la industria biotecnológica, y simultáneamente revolucionó

la industria farmacéutica. Desde un simple test de embarazo que se puede adquirir en cualquier farmacia, está basado en el empleo de AcMo. Se podría decir que cada ciudadano, directa o indirectamente, ha tenido contacto con AcMo en algún momento de su vida. Para quienes nos dedicamos a la investigación biomédica, los AcMo nos han allanado el camino para elucidar múltiples mecanismos biológicos que regulan la salud y la enfermedad. En el caso particular del cáncer, el desarrollo y la implementación sistemática de los AcMo ha permitido avances sorprendentes en los últimos años que no sólo han permitido identificar y caracterizar antígenos tumorales, desarrollar kits diagnósticos y detectar marcadores pronósticos, sino también ha posibilitado la implementación de nuevas estrategias basadas en el principio de la "bala mágica", es decir, la administración de AcMo a pacientes con distintos tipos de cáncer con fines terapéuticos (como el caso del Rituximab, el Trastuzumab, el Cetuximab, el Bevacizumab y otros), ya sea sin conjugarlos a otras moléculas o conjugado a diferentes drogas citostáticas. En todos los casos, ha sido necesaria la humanización del AcMo, lo que implica que una vez obtenido el AcMo en ratón o rata (las especies más frecuentes en las

cuales se obtienen AcMo), y mediante técnicas de ingeniería genética, se han clonado las secuencias responsables de reconocer al antígeno en el marco de una inmunoglobulina humana para que, una vez administrado al paciente, no se produzcan efectos adversos. Ello incluye la formación de complejos inmunes circulantes, el desarrollo de la "enfermedad del suero", diversas formas de vasculitis y una rápida disminución de la dosis terapéutica por eliminación del AcMo administrado. Algunos de los AcMo así generados, tienen como blanco directo las propias células tumorales, mientras que en otros casos, el blanco terapéutico lo constituyen factores solubles secretados por el tumor con el fin de promover el crecimiento de vasos sanguíneos necesarios para el suministro de nutrientes para asegurar el crecimiento tumoral (angiogénesis). No obstante, en muchos casos algunas cuestiones farmacocinéticas de la administración del los AcMo deben ser mejoradas. Paralelamente, el desarrollo de los AcMo también ha contribuido enormemente con estudios básicos relativos a la inmunidad contra tumores.

El desarrollo de células tumorales a partir de células normales es un proceso que ocurre continuamente debido a la acumulación de mutaciones en las



células somáticas durante sus procesos de división celular normal. Estas células tumorales son detectadas por diversas células del sistema inmune, lo que promueve la eliminación de las células tumorales. A medida que el tiempo progresa y los tumores acumulan más mutaciones, aparecen paulatinamente variantes de las células tumorales que son resistentes a los mecanismos inmunes efectores. Se alcanza así una fase de equilibrio entre el tumor y el sistema inmune pero con el correr del tiempo, comienzan a prevalecer las células tumorales sobre el sistema inmune y se alcanza una fase final en la cual el tumor crece en forma descontrolada, establece metástasis y desarrolla mecanismos de evasión de la respuesta inmune. Diversas células del sistema inmune participan en el control del crecimiento tumoral. Entre ellas se destacan los macrófagos, las células dendríticas, las células citotóxicas naturales, los linfocitos T colaboradores y los linfocitos T citotóxicos.

La identificación del rol de cada una de estas poblaciones celulares en el crecimiento tumoral fue posible gracias a la aplicación de la tecnología de los AcMo. Por un lado, la administración de AcMo a animales desafiados con distintos tipos de tumores ha permitido la depleción (eliminación) o inhibición selectiva de poblaciones celulares específicas y el análisis de cómo se produce el crecimiento tumoral en ausencia de ellas, para establecer su rol en el crecimiento tumoral, en el establecimiento de metástasis y en otros aspectos de la relación huésped-tumor (tales como el proceso de angiogénesis). Por otro lado, el empleo de AcMo también ha permitido el aislamiento de diversas poblaciones celulares por estrategias de selección positiva o negativa *ex vivo* o *in vitro* con el fin de realizar estudios posteriores *in vitro* (en cultivo) o *in vivo* (por transferencia adoptiva de estas poblaciones celulares aisladas en animales de laboratorio). Asimismo, los AcMo han servido para los propios controles de calidad de este tipo de experimentos ya que mediante su empleo ha sido posible establecer el

grado de pureza de cada preparación celular empleada en los experimentos delineados. Estos estudios de control de calidad se han realizado y realizan mayoritariamente empleando AcMo marcados con diferentes fluorocromos (sustancias fluorescentes) y analizando la fluorescencia en un citómetro de flujo. El mismo tipo de análisis y estudios, ha permitido la caracterización fenotípica y funcional de las células del sistema inmune involucradas en el control del crecimiento tumoral, el establecimiento de las metástasis y en el proceso de angiogénesis. El resultado de estas investigaciones ha conducido a una sorprendente elucidación de los mecanismos celulares y moleculares involucrados en la relación huésped-tumor y al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

En nuestro laboratorio trabajamos en el estudio de la relación huésped-tumor desde hace varios años. Los objetivos de nuestro grupo de investigación se centran en generar nuevos conocimientos en el campo de la interface tumor – sistema inmune, con el objeto

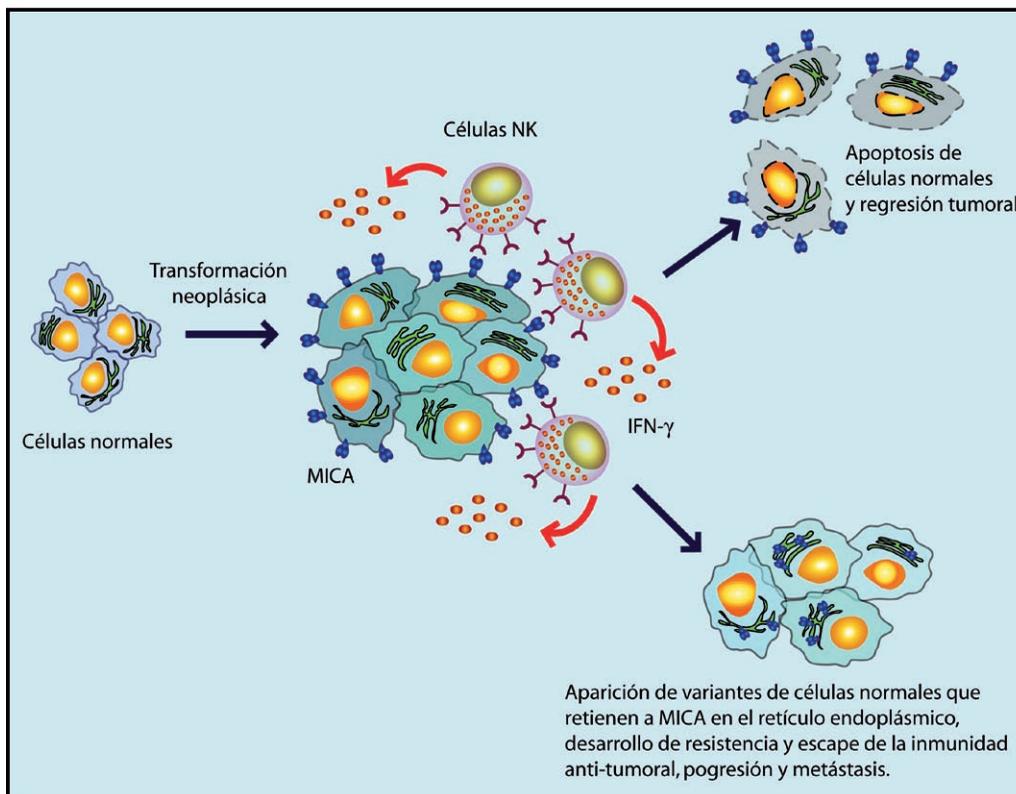


Figura 1. Modelo propuesto en base a los resultados descriptos en el texto acerca de la retención intracelular de MICA y sus efectos sobre la respuesta inmune anti-tumoral.

de identificar nuevas oportunidades de intervención inmunoterapéutica en cáncer. En particular, estudiamos el rol de las células citotóxicas naturales (NK o *natural killer*), y los receptores y ligandos reconocidos en la fisiología del sistema inmune y durante la respuesta inmune anti-tumoral. El reconocimiento de las células tumorales por células NK está mediado por diversos receptores activadores, entre los cuales se destaca una molécula denominada NKG2D y un grupo de moléculas que pertenecen a la familia de receptores de citotoxicidad natural (NCR) denominadas NKp30, NKp44 y NKp46. Aunque las estructuras (ligandos) reconocidos por los receptores NKp30, NKp44 y NKp46 sobre células tumorales están en vías de ser caracterizados, en el caso de NKG2D sabemos que este receptor reconoce varios ligandos específicos (genéricamente denominados NKG2DLs) que son proteínas integrales de membrana o que son moléculas ancladas a residuos de glucosilfosfatidil-inositol (GPI). En células humanas, los NKG2DLs que son proteínas integrales de membrana comprenden a las moléculas denominadas MICA y MICB ("*MHC class I chain-related protein A*" y "*MHC class I chain-related protein B*"), y a las moléculas denominadas ULBP-4 y ULBP-5. Por otra parte, los NKG2DLs anclados a residuos de GPI comprenden a las moléculas ULBP-1, -2 y -3.

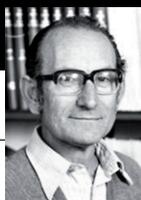
El conocimiento de estas moléculas ha permitido establecer que varias de ellas se expresan en altos niveles en superficie celular de diferentes tumores y que los "marca" para ser detectados y destruidos por células NK y por linfocitos T citotóxicos a través del reconocimiento que hacen mediante el receptor NKG2D. Estos hallazgos han impulsado el empleo de estas moléculas como blancos terapéuticos para el tratamiento del cáncer. La idea es que si es posible forzar la sobre-expresión de estas estructuras, se estará "marcando" a las células tumorales y promoviendo la generación de una respuesta inmune eficiente mediada por células NK y linfocitos T citotóxicos contra los tumores. Aunque una serie de resultados experimentales han demostrado la certeza de estas ideas, también sabemos que los tumores poseen múltiples mecanismos

de escape de la respuesta inmune, en particular de la respuesta mediada por células citotóxicas. Con el objeto de estudiar algunos aspectos del papel de MICA y MICB en la respuesta inmune anti-tumoral, en nuestro laboratorio hemos obtenido un AcMo contra estos dos NKG2DLs. Empleando este AcMo realizamos un análisis de un panel de melanomas humanos y, sorpresivamente, hemos observado que muchos de ellos no expresan MICA en superficie celular sino que retienen formas inmaduras del polipéptido respectivo en el retículo endoplásmico. Más aún, por estrategias de transfección hemos forzado la expresión de MICA en superficie de estos melanomas y hemos seleccionado un grupo de clones que sobre-expresan MICA mediante el empleo del AcMo generado en nuestro laboratorio y ensayos de citometría de flujo. En estudios realizados *in vitro* observamos que estos melanomas en los que se restituyó la expresión de MICA en superficie celular se tornaron susceptibles al ataque citotóxico mediado por células NK y que promovieron la secreción de interferón- γ (IFN- γ , otro mediador crítico de la respuesta anti-tumoral). Además, experimentos *in vivo* hechos en animales de laboratorio, nos han permitido demostrar que estos tumores modificados presentan un crecimiento mucho más lento debido a que son susceptibles al ataque por células NK, las que inducen una muerte celular (apoptosis) de los tumores. El conjunto de estos resultados, nos permitió concluir que la retención intracelular del MICA constituye un novedoso mecanismo de escape tumoral de la respuesta inmune que confiere privilegio inmunológico al tumor, de acuerdo al modelo que se muestra en la **Figura 1**. Este conjunto de resultados pudo concretarse mediante la obtención de un AcMo contra una determinada molécula y la aplicación de este AcMo al estudio de un problema puntual tal como lo es el escape tumoral de la respuesta inmune. Este conocimiento, constituye el punto de partida para el desarrollo de nuevas estrategias de estimulación de la inmunidad anti-tumoral que permitan o faciliten la sobre-expresión de este grupo de moléculas en células tumorales, para que el sistema inmune destruya a los tumores en forma eficiente.

Por otro lado, en nuestro laboratorio también nos centramos en el estudio de eventos tempranos que ocurren en la interface tumor-sistema inmune y que podrían regular la calidad de la inmunidad anti-tumoral. En este sentido, hemos demostrado que el contacto entre los tumores y los linfocitos T constituye el disparador de un mecanismo de captura de porciones de membrana de la célula tumoral por parte de los linfocitos T (o *trogocitosis*, como se conoce el fenómeno). De esta manera, los linfocitos T realizan una especie de "muestreo" de moléculas que se encuentran en la superficie tumoral. Entre ellas, hemos observado que MICA es una de las moléculas capturadas. Interesantemente, esta captura de moléculas de la superficie de las células tumorales por parte de linfocitos T que experimentaron un contacto con células tumorales sirve para promover la degranulación (una medida de la capacidad citotóxica) y una mejor secreción de IFN- γ por parte de células NK a través de su activación a través de los receptores NKG2D y NKp46, como se muestra en la **Figura 2**.

En las investigaciones mencionadas empleamos no sólo el AcMo generado en nuestro laboratorio contra MICA sino que también empleamos AcMo comerciales y otros AcMo gentilmente cedidos por colegas del exterior. Además de emplear los AcMo para detectar moléculas en superficie celular por citometría de flujo, empleamos los AcMo para la realización de estudios por microscopía confocal (ya sea para localizar a MICA en un determinado compartimento celular como lo es el retículo endoplásmico o para detectar la trogocitosis de MICA). También utilizamos otros AcMo para la realización de ensayos de bloqueo (ensayos funcionales que permiten establecer la participación de un determinado receptor o ligando en una respuesta biológica) y con esto establecer la relevancia fisiológica de los fenómenos observados.

Los conceptos descriptos anteriormente son uno más de tantos ejemplos prácticos que claramente demuestran que el descubrimiento del Dr. Milstein constituye un verdadero punto de inflexión en las ciencias biomédicas. Por ello, este nuevo homenaje hacia



su persona contribuye a mantener viva una figura que es sin lugar a dudas un prócer para inmunólogos de todo el mundo. Asimismo, el repaso y análisis retrospectivo del impacto de los AcMo en las ciencias biomédicas también debe ser tomado como enseñanza para los integrantes de los diferentes estamentos de nuestra sociedad (en particular a los dirigentes encargados de diseñar las políticas científicas y tecnológicas), acerca de qué significa la ciencia básica para un país como el nuestro y por qué el Dr. Milstein, nacido en Bahía Blanca y graduado en la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad de Buenos Aires, desarrolló las investigaciones que llevaron a un descubrimiento tan revolucionario como los AcMo trabajando en la Universidad de Cambridge, Inglaterra. Tras el golpe militar de 1962, el Dr. Milstein decidió emigrar del país desalentado por la burocracia y las gestiones fútiles a las que fue sometido. Estas mismas circunstancias político-institucionales que lo forzaron a emigrar destruyeron además su equipo de trabajo de reciente creación en el Instituto Malbrán de la ciudad de Buenos Aires. En Cambridge, Reino Unido (donde previamente había desarrollado un segundo doctorado) y junto con el Dr. Georges Köhler, desarrolló la estrategia para la producción de los AcMo que seguramente de haber contado con

el apoyo de las autoridades hubiera podido desarrollar en Argentina. Paradójicamente, el Dr. Milstein falleció en Cambridge por una afección cardíaca un 24 de marzo de 2002, fecha que coincide con otro golpe de estado perpetrado por integrantes de las fuerzas armadas, las mismas fuerzas armadas que lo llevaron a tomar la decisión de emigrar definitivamente en la década del '60. Esta recurrencia de dirigentes (de facto o electos democráticamente) ajenos a la importancia de la ciencia para nuestro país le hizo opinar que *"La Argentina me da mucha tristeza, es un país inestable, imprevisible. Y creo que no hay ni habrá ningún médico que cure el mal argentino. O lo curan los argentinos, o no se cura nada"*. Estas palabras se complementan con lo que el Dr. Milstein declarara en un reportaje: opinaba que los anuncios grandilocuentes de apoyo político a las ciencias y sus prioridades no sirven de nada hasta tanto no se concreten en los hechos. Asimismo, declaraba que por más que en un país haya mucha gente viviendo en la pobreza, no debe abandonarse la ciencia. Otro premio Nobel argentino, el Dr. Bernardo Houssay, había dicho oportunamente que *"la Argentina es un país demasiado pobre como para darse el lujo de no promover las ciencias básicas"*. Decía Milstein que *"una buena política de desarrollo implica un apoyo sostenido e inteligente a la ciencia. De lo contrario, el número de pobres va a aumentar"* y

que *"sin ciencia básica no hay futuro sostenible"* ya que *"si en la Argentina no se le da apoyo sostenido a la ciencia, el país no tiene absolutamente ninguna posibilidad de entrar ni en el primer mundo ni en el segundo"*. Después de todo, apoyando a la ciencia es como muchos países tales como Irlanda, Finlandia, Japón, etc., se han desarrollado en las últimas décadas. Él era un convencido de que es una falacia muy peligrosa el hecho de que no importen los conocimientos básicos, que lo importante son los desarrollos tecnológicos que llevan a invenciones, a inversiones y eventualmente al aumento de las posibilidades económicas. Decía Milstein además que *"los que desarrollan los conocimientos básicos son los que más posibilidades tienen de seguir adelante, de estar a la vanguardia y de descubrir las posibles aplicaciones. Las aplicaciones de la ciencia no llueven del cielo, concentradas en un país y cayendo en el otro. Se dan en lugares donde se desarrolló la ciencia básica"*. Curiosamente, en Argentina hasta hemos tenido un candidato a Presidente de la Nación hace pocos años que proponía en su plataforma política la eliminación del CONICET. Y hasta en Inglaterra la por entonces primera ministra británica Margaret Thatcher criticó el trabajo de Milstein y el intento (fallido) de aplicar por una patente en el Reino Unido por la obtención de los AcMo. Evidentemente, la mentalidad de algunos

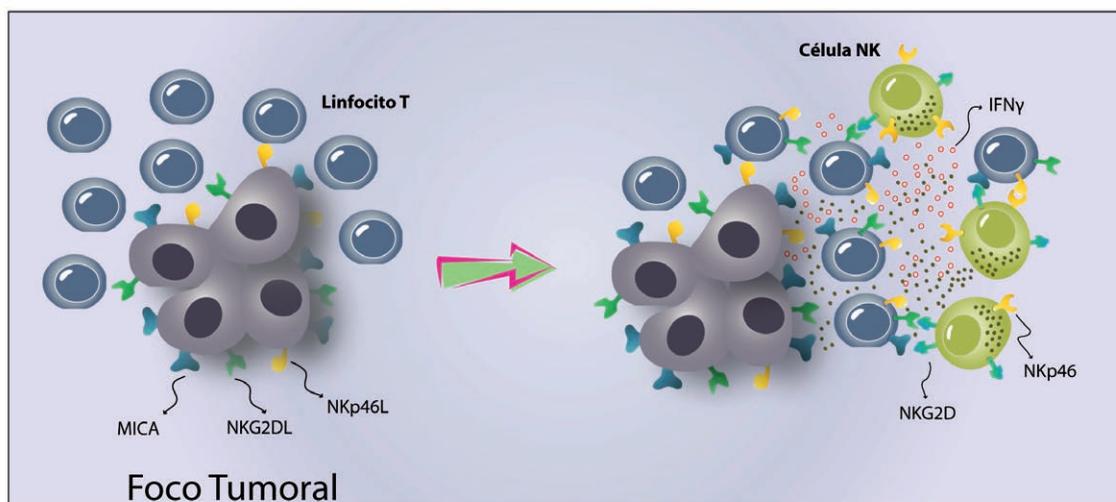


Figura 2. Modelo propuesto en base a los resultados descriptos en el texto acerca de la captura de ligandos de NKG2D y NKP46 por linfocitos T que experimentaron contacto con células tumorales y sus efectos sobre la estimulación de la secreción de IFN- γ y degranulación (actividad citotóxica) de la célula NK, y sobre la respuesta inmune anti-tumoral.

políticos no reconoce fronteras. Paralelamente, Milstein también remarcaba la necesidad de definir la calidad en ciencia, basada principalmente en publicaciones en revistas internacionales de alto impacto y evaluada en función de las citaciones recibidas (una buena manera de indicar el impacto que tuvieron esos trabajos), relativizando la importancia de las áreas prioritarias en investigación científica, las que por otra parte debían estar en permanente revisión “*porque lo prioritario es efímero y porque la verdadera innovación es la madre de los grandes avances tecnológicos*”. Decía Milstein que “*pueden haber áreas prioritarias, pero nunca se debe sacrificar la calidad*” y que “*la calidad es lo importante y no la temática*”. En su mente estaba siempre la frase “*Do good experiments, and don't worry about the rest*” porque era un convencido de que las aplicaciones y la transferencia de tecnología surgirían espontánea e impredeciblemente si se hace buena ciencia básica. Afortunadamente, en la actualidad tenemos en nuestro país excelentes científicos que hacen ciencia básica de altísimo nivel y que publican en revistas de gran impacto. Cuidar a estos científicos permitiéndoles que desarrollen sus actividades a tiempo completo y no distrayéndolos con actividades colaterales, administrativas y burocráticas es sin duda algo que forma parte de “lo que hay que hacer en el sistema científico” y se enmarca dentro del pensamiento del Dr. Milstein. Él destacaba además que nadie pudo predecir el surgimiento de la biotecnología pero que esta actividad surgió a partir de logros fundamentales en investigación básica. Lo mismo podría decirse del tratamiento de diferentes tipos de cáncer mediante el empleo de AcMo. Asimismo, Milstein era un convencido de que “*las universidades debieran ser centros fundamentales de investigación básica pero que investigadores consagrados no debían verse obligados a dedicarse a darle clase a un montón de potenciales investigadores*” (algo así ocurre en nuestro país debido a la estructura de los incentivos docentes que recompensan a quienes además de investigar, se dedican a la docencia universitaria pero por ejemplo, dejan excluidos a excelentes investigadores

que prefieren dedicarse a tiempo completo a la ciencia). Opinaba además, que en ciencias de la salud, los hospitales tendrían que tener centros de investigación. Sin embargo, nuestra realidad indica que los problemas presupuestarios atentan contra este tipo de intentos. Todas estas opiniones vertidas por el Dr. Milstein hace varios años deberían constituir una fuerza de empuje para que dirigentes y encargados de establecer las políticas de ciencia y tecnología en Argentina trabajen denodadamente con el objetivo de apoyar a la ciencia con más y mejores subsidios competitivos a nivel internacional, conservar a los científicos de excelencia que tenemos en nuestro país, brindándoles buenos salarios y condiciones (laboratorios) adecuados para sus investigaciones, y desarrollar verdaderamente las iniciativas locales tales como la producción nacional de vacunas y medicamentos porque estos apoyos, reales y concretos, materializados, definitivamente contribuyen al mejoramiento de la sociedad.

En reconocimiento a la figura del Dr. Milstein, el propio Medical Research Council (MRC) de Cambridge (Reino Unido) ha creado la Beca César Milstein que provee apoyo económico durante 2 o 3 años a jóvenes científicos de Latino América para realizar investigación postdoctorales o estudios de doctorado en el Laboratorio de Biología Molecular (LMB) de dicha institución.

El 24 de septiembre se cumplieron 15 años desde que el ex ministro de Economía Cavallo mandara a los científicos a lavar los platos. Aunque muchos de nosotros realizamos esa actividad en nuestros hogares, el nivel intelectual de este señor contrasta notablemente con las enseñanzas que nos ha dejado el Dr. César Milstein. Siento profundo orgullo por personalidades como la del Dr. Milstein y me reservo mis juicios de valor acerca del primero. No obstante, dicho orgullo se ve empañado por el hecho de que semejante personalidad haya debido desarrollarse profesionalmente en otro país porque su propio país no le dio cabida.

Finalmente, vale la pena destacar que la tecnología de obtención de anticuerpos monoclonales representa otro claro ejemplo de un colosal impacto

práctico de la inversión en ciencia básica en un proyecto que *a priori* no hubiera sido considerado como pertinente o comercialmente sustentable. Más bien, la tecnología de producción de AcMo surgió como una suerte de especulación esotérica dentro un laboratorio que estaba tratando de contestar preguntas básicas en pro del avance del conocimiento científico puro. Por ello, vale la pena terminar este artículo con las propias palabras de Milstein tomadas de su artículo publicado en la revista Investigación y Ciencia (¡en 1980!): “...si bien la técnica (de obtención de anticuerpos monoclonales) surgió de nuestra pretensión de desvelar la organización y expresión genética de las inmunoglobulinas, asistimos hoy a una impresionante dispersión hacia otros muchos campos. Siempre resulta difícil definir la frontera entre investigación pura y aplicada; experimentar personalmente la transición de una a otra me ha causado una profunda impresión”.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Köhler G. y Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predetermined specificity. *Nature* 256, 495-497 (1975).
- Milstein C. Monoclonal antibodies. *Scientific American*, Octubre 1980.
- Pasqualini, C.D. Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales. *Medicina (B. Aires)* 68, 475-477 (2008).
- Zwirner N.W., Fuertes M.B., Girart M.V., Domaica C.I. y Rossi L.E. Cytokine-driven regulation of NK cell functions in tumor immunity: role of the MICA-NKG2D system. *Cytokine and Growth Factors Review (USA)* 18, 159-170 (2007).
- Fuertes M.B., Girart M.V., Molinero L.L., Domaica C.I., Rossi, L.E., Barrio M.A., Mordoh J., Rabinovich G.A. y Zwirner N.W. Intracellular retention of the NKG2D ligand MICA in human melanomas confers immune privilege and prevents NK cell-mediated cytotoxicity. *J. Immunol.* 180, 4606-4614 (2008).
- Domaica C.I., Fuertes M.B., Rossi, L.E., Girart M.V., Ávila D.E., Rabinovich G.A. y Zwirner N.W. Tumor-experienced T cells promote NK cell activity through trogocytosis of NKG2D and NKp46 ligands. *EMBO Rep.* 10, 908-915 (2009).
- http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1984/milstein-autobio.html.

Racionales e Irracionales, Apolo y Dionisos

De Pitágoras a J. S. Bach

Palabras clave: Sistema Pitagórico - círculo de quintas - Apolíneo - Dionisiaco - números irracionales - afinación temperada -

Enrique Carlos **Segura** ■

esegura@dc.uba.ar

Profesor Regular Adjunto
Departamento de Computación Facultad
de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires

Durante veinte siglos los artistas de Occidente confiaron en que la armonía apolínea que postulara la Escuela Pitagórica era la docil reverberación de un Cosmos ordenado y bello. Hasta que el humanismo renacentista planteó otras necesidades, y aquel elegante, seguro sistema de armónicos se mostró insuficiente. La realidad, la Naturaleza, no resultaba tan apolínea como había parecido hasta entonces . . .

I

En su libro *El nacimiento de la tragedia en el espíritu de la música*, Friedrich Nietzsche confrontó al dios Apolo con Dionisos, como un par dialéctico, símbolos o emblemas contrastantes de dos principios estéticos esenciales, el primero ligado a la armonía, la forma y la belleza, el segundo a la fuerza, la pasión, la desmesura (Figura 1).

En el siglo VI a.C., Pitágoras de Samos y sus discípulos, Figura 2, creían en la existencia de los números, como formas incorruptibles que, desde un mundo más allá del universo sensible, rigen los movimientos y las evoluciones y las transformaciones de la materia tanto animada como inerte. Y sin duda reputaban su descubrimiento del sistema de armónicos, con su bella correspondencia en el campo de la música y la construcción de instrumentos, como una comprobación y una aplicación de dichas leyes perfectas y eternas en la vida humana.



Figura 1. Apolo (izquierda, llamado Belvedere, copia del original atr. a Leocares, S. IV a.C., Museos Vaticanos, Roma) y Dionisos (derecha, Museo Nacional Romano).

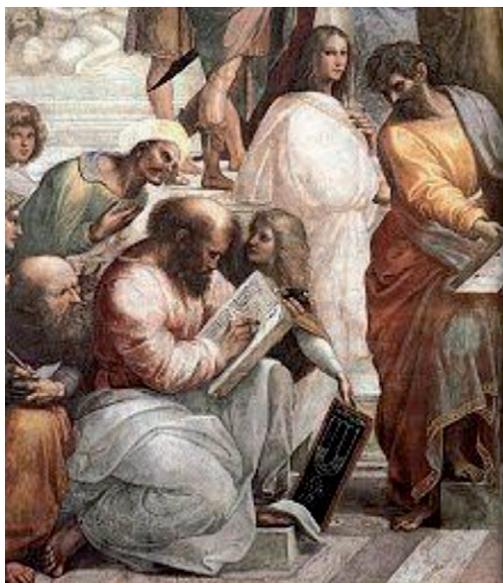


Figura 2. Pitágoras de Samos (con el libro, enseñando), como lo imaginó Rafael Sanzio en su fresco. La Scuola di Atene (1509-1511, detalle). Museos Vaticanos.



Figura 3. J.S. Bach (1685-1750), óleo sobre tela (1746) por E.G. Haussmann (Altes Rathaus, Leipzig).

Aquellos hombres (y mujeres, ya que la Hermandad, aun rigurosamente esotérica, no discriminaba sexo ni raza, religión o estrato económico o social) concibieron el mundo como *armonía*; en virtud de ésta, el universo era un *cosmos*, esto es, un conjunto ordenado -un *sistema*, diríamos hoy- de cuerpos celestes dispuestos según distancias que se correspondían con las proporciones de los intervalos de la escala musical. El número, entonces, era la clave perfecta, inteligible, de todas las cosas *sensibles* del Universo: desde la música hecha por los hombres hasta los astros, parecidos a dioses.

Cosmos: otra forma de decir belleza, armonía, orden. Lo apolíneo, diríamos hoy con Nietzsche (de hecho, sus discípulos, se cuenta, consideraban a Pitágoras una encarnación de Apolo).

Pero algo iba a pasar. A fuerza de estudio (y acaso también de silencio y penitencia), un día finalmente descubrieron -¿un discípulo? ¿el mismo Pitágoras?- que había, que *existían* números imposibles de representar como la división entre dos números naturales (i.e. los que usamos para contar: 1, 2, 3, ...). Cómo arribaron al hallazgo, no parece estar claro. Acaso el de Samos, o algún estudiante aventajado (ya que era común la autoría compartida, hoy diríamos que todos firmaban todo), en un ensayo de aplicación del Teorema antonomástico, se encontró con que, para un triángulo rectángulo de catetos unitarios, la medida de la hipotenusa -raíz cuadrada de 2- no podía ser expresada mediante ninguna sucesión de

cifras. ¡Escándalo! Ya que, de hecho, esa cifra, esa cantidad era real y, por lo tanto, debía tener un correlato, un modelo en el universo de las formas perfectas e incorruptibles. Pero, ¿cuál? Un número inefable, inexpressable. Habían nacido (o más bien se habían manifestado) los números *irracionales*, y acaso esta irrupción haya sido saludada con simpatía por aquellos sabios que, desde la mirada de un matemático del siglo XXI, se habrían situado a medio camino entre la ciencia y la mística (y la religión, ¿por qué no?), entre las matemáticas y la numerología. Desde luego, esos molestos, quasi monstruosos "números" -a cuya realidad, una vez manifestados, era imposible cerrar los ojos- deben haberseles aparecido como errores del Universo, tanto más cuanto no parecían acarrear ninguna utilidad práctica ni aportar a la resolución de ningún problema teórico pendiente.

En efecto, si como poco después, Platón habría de enseñar en Atenas, el orbe físico en el cual los pequeños mortales nacemos, vivimos y morimos no es más que un módico e imperfecto reflejo de ese otro mundo de formas puras e incorruptibles, ¿cómo justificar esas intromisiones teratológicas en el sistema de las cantidades *útiles*, que parecía ya completo y autosuficiente?

II

Pasaron los años. Y los siglos. La ciencia avanzó, retrocedió también de a ratos. Y las matemáticas también

avanzaron. Y lo hizo la música, más lentamente quizá. De hecho, dos mil años después de Pitágoras, allá por el *quattrocento*, los sistemas conocidos para afinar instrumentos polifónicos (típicamente los de teclado o los de cuerda con trastes) eran lo suficientemente primitivos como para no permitir la composición de obras armónicamente más avanzadas. Ejemplo concreto: J. S. Bach (Figura 3), no habría podido interpretar en absoluto ninguna de sus fugas con un teclado cincuenta años anterior a su tiempo. ¿Y cómo fue y a qué se debió la evolución de tal sistema de afinación, como para hacerlo posible? Estrictamente, ello fue posible merced a la existencia de los *números irracionales*, esos feos, esos "brutti, sporchi e cattivi" de los arrabales, expurgados de la metrópoli de las formas bellas y apolíneas de la matemática pura.

Repasemos primero los principios básicos del sistema de afinación pitagórica. Este sistema construye la escala musical a partir del precepto de que cualquier intervalo (distancia entre dos notas) debe poder expresarse como una composición o concatenación de un número finito de quintas perfectas, esto es, intervalos equivalentes a la diferencia entre la altura del sonido de, por ejemplo, una cuerda vibrante y la de otra cuya longitud sea exactamente las dos terceras partes de la primera, de modo que la quinta perfecta (*quinta justa*, según la terminología moderna) de la escala musical pitagórica poseerá exactamente una vez y media la

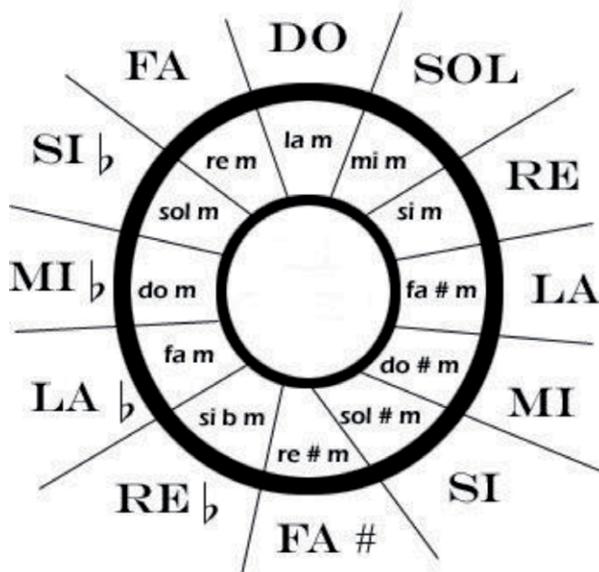


Figura 4. El círculo de quintas, con las doce tonalidades mayores (mayúsculas, exterior) y sus relativas menores (minúsculas, interior).

frecuencia (cantidad de ciclos por segundo, en lenguaje actual) de su nota de referencia básica (Figura 4).

Los pitagóricos aprendieron experimentalmente -y luego desarrollaron una teoría que, creyeron, daba perfecta cuenta de todo el proceso físico asociado- que podían generar mediante sucesivas subdivisiones según fracciones enteras (es decir, proporciones basadas en números racionales) toda la escala diatónica, o sea la de las doce notas musicales que utiliza ampliamente la música occidental. La construcción del llamado *círculo de quintas* constituía, pues, la síntesis más acabada de esa perfección cíclica: una órbita circular con doce estaciones, y un eterno retorno al punto de partida.

Dios, en una palabra. Único y perfecto en su esfericidad, así como los cuerpos celestes, parejamente divinos en su evolución circular. Y también las almas puras, las más altas y perfectas, capaces de reencarnar en el mismo fuego de los astros.

Hasta ahí todo bien: las técnicas con que contaban para la construcción de instrumentos musicales obsequiaban un margen de imprecisión suficiente para reputar al modelo ideal como una descripción exacta de lo que ocurría o, dicho más propiamente, permitían sostener a dicho modelo como la verdad pura y a sus realizaciones materiales (cuerdas vibrantes, tubos y cañas de diversa longitud, instrumentos

de percusión incluso) como reflejos más o menos aproximados de tal verdad absoluta. En otras palabras, el modelo era lo perfecto, lo real y preciso, y sus aplicaciones lo imperfecto y aproximado.

Esta afinación fue exitosa durante mucho tiempo, siglos hay que decir. De hecho fue usada durante toda la Antigüedad y continuó siéndolo durante la Edad Media. Se obtenía mediante la división geométrica de una cuerda de un instrumento musical en dos, tres, cuatro partes iguales.

Pero su éxito, debemos decirlo, radicaba menos en su presunta exactitud que en el módico, permisivo nivel de exigencia al cual habría de ser sometido a lo largo de ese par de milenios. Concretamente, se basaba en el hecho de que tanto la música en el mundo grecorromano como después el canto gregoriano y toda la música asociada a la liturgia del Medioevo tuvo características esencialmente monofónicas (monodia y diatonalidad) -además de ser la única que exponía detalladamente en su De música el romano Boecio, el gran transmisor medieval de la cultura grecolatina.

Para no agobiar al conjetural lector con extensas cronologías, comprímamos la anécdota: ¿qué ocurrió cuando, hacia el mil cuatrocientos más o menos, comenzaron a surgir las técnicas polifónicas y se articularon los primeros pasos de la armonía moderna? Simple de expresar, doloroso de enfrentar:

los instrumentos polifónicos de tonos fijos (clavicémbalos, órganos, instrumentos de cuerda con trastes) eran imposibles de afinar de acuerdo con el sistema pitagórico. ¿Por qué? Simple también: el bello círculo de quintas no conducía a un retorno perfecto e infinito, sino más bien a una *divergencia eterna*, esto es, después de doce quintas perfectas consecutivas (ascendentes o descendentes) la nota a la que se arriba no dista un número exacto de octavas de aquella de la que se partió (dicho simplemente, no está al unísono con ella), sino que se encuentra a una pequeña distancia, una fracción de tono llamada, precisamente, *coma pitagórica* (¿dudoso honor?). En términos algo más técnicos, doce quintas justas son casi equivalentes a siete octavas, pero ese maldito *casi* precluía toda posibilidad de avance en la composición de obras polifónicas o acórdicas. Debieron ser tiempos duros, inciertos. Muchos constructores de teclados resolvían la "imperfección" agregando teclas: una para el *do* sostenido y otra, a ser afinada con una leve diferencia, para el *re* bemol, por ejemplo. Pero este subterfugio tenía sus limitaciones; en el mejor de los casos, otorgaba la posibilidad de que el instrumento sonara bien cuando se lo ejecutaba en una tonalidad básica, digamos por ejemplo *Do* mayor, y aceptablemente si se modulaba a las tonalidades cercanas (*sol*, *fa* y relativas menores para este caso), aquellas que agregaban pocos sonidos alterados con respecto a la escala inicial (la de la *tónica*, técnicamente hablando). Variados fueron los intentos y las propuestas de afinaciones alternativas a la pitagórica. La más simple fue dejar la última quinta con el valor "residual" que le correspondía después de concatenar las primeras once. Esta quinta (la llamada "quinta del lobo") resultaba más pequeña que la quinta perfecta, de hecho a partir de esa diferencia se define la coma pitagórica. Pero esto no solucionaba las imposibilidades compositivas apuntadas más arriba. El peregrinaje fue largo, en tiempo y en resignaciones sucesivas. Diversos nombres suelen invocarse, desde Francisco de Salinas, músico y humanista español del siglo XVI, cuyo "sistema perfecto" se considera uno de los primeros genuinamente circulares, hasta el mismo J.S.Bach, cuya grandiosa colección de preludios y fugas (el *Clave*

bien temperado) se asocia comúnmente a la “presentación en sociedad” del flamante sistema temperado (que, en rigor, es sólo uno de muchos *temperamentos iguales* posibles), aunque esto se encuentra actualmente históricamente disputado (hoy se acepta que el sistema de “buen temperamento” que utilizó Bach no era el temperado moderno, sino alguna variante de sistema circular lo suficientemente adecuada a la ejecución de obras polifónicas en todas las tonalidades diatónicas mayores y menores).

Bien, si el lector entendió hasta aquí, lo que falta es bien poco. Dijimos más arriba que el sistema de afinación que hoy conocemos antonomásicamente como “temperado” no es otra cosa que uno de tantos sistemas posibles de “temperamento igual” (en contraposición con los anteriores temperamentos *de tono intermedio*), sólo que, en algún sentido, es el que resultó excluyente, darwinistamente vencedor en la pugna por la supervivencia en el escenario de las opciones técnicamente viables a la hora de resolver los problemas derivados del “optimismo platónico” de aquellos pioneros anteriores al mismo Platón.

¿Y en qué radicó, en definitiva, el éxito del sistema temperado? En su

forma de dividir la octava en doce intervalos exactamente iguales (llamados semitonos temperados), cada uno igual a la doceava parte de la octava y de razón numérica igual a la raíz doceava de dos. Es decir que, dada una nota cualquiera de la escala diatónica (un *la* 220 Hz., digamos), la siguiente (*la* sostenido o *si* bemol, que ahora sonarán igual) posee una frecuencia que es la raíz doceava de 2 multiplicada por la frecuencia de la primera (la raíz doceava de 2 es un número algo mayor que 1, definido como aquel que multiplicado 12 veces por sí mismo da resultado 2). Luego de doce productos similares, se obtiene la relación 2:1, es decir que se arriba a la octava superior exacta (en nuestro ejemplo, un *la* 440).

¿Y todo merced a qué? A los monstruosos, corruptibles e imperfectos números irracionales (¡y vaya si lo es la raíz doceava de 2 !!).

Irracionales, esto es, no expresables mediante una razón, un diálogo o interacción entre dos *racionales*. Pero también, lo pienso ahora, irracionales en tanto desaforados, más que infinitos, incontables y, por ende contrarios a la razón. De hecho, son tantos que no pueden ser enumerados, y por cada

racional, y en medio de dos racionales cualesquiera, existen infinitos irracionales. Por eso, dicen los matemáticos, poseen la *potencia del continuo*.

Fuerza, desmesura inconcebible, potencia que da vértigo.

Ni armónicos ni bellos. Pero necesarios, ineluctables a la hora de crear, de imaginar la belleza.

Postdata: ¿representa el triunfo del temperamento igual sobre el sistema pitagórico la prevalencia de un principio dionisiaco del espíritu humano sobre uno apolíneo o, más bien, la conquista de un secreto durante siglos escondido con esmero por la Naturaleza -y arrancado a ésta al precio de renegar del modelo de elegancia sempiterna y circular que había regido todo el arte musical, en especial el consagrado justamente a la alabanza de Dios-, da cuenta de un acto profundamente imbuido de espíritu *prometeico*? Prometeo, el robador del fuego, el titán desobediente para escarnio de los dioses e infatuada glorificación de la obra humana, es quizás la *dramatis persona* que esta crónica secular echa de menos. ¿Habremos de subsanar la omisión? En fin, de algún modo ya comenzamos a hacerlo.

El Instituto de Biología y Medicina Experimental celebrará el 8 de marzo un acuerdo de cooperación científica con el **Lawson Health Research Institute** de London, Ontario, Canadá.



IBYME
CONICET



LAWSON
HEALTH RESEARCH INSTITUTE

Memorandum of Understanding

On this day, the 8th of March 2010, in London Ontario, Canada

Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME), Buenos Aires, Argentina

and

Lawson Health Research Institute (Lawson), London, Ontario, Canada

hereby establish a partnership to:

- Exchange scientific information and personnel
- Perform studies to improve human well being
- Contribute to economic growth and prosperity
- Formalize the IBYME Chair at the Lawson




Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias

Colabore a la difusión científica publicando en CIENCIA e INVESTIGACIÓN

La revista Ciencia e Investigación es el órgano oficial de difusión de la ASOCIACION ARGENTINA PARA EL PROGRESO DE LAS CIENCIAS. Fue fundada en el año 1945 y tiene por objetivo la publicación de temas básicos del conocimiento científico y tecnológico, a través de artículos accesibles a estudiantes y al público en general.

Sus páginas están abiertas a todos los interesados en colaborar, y el Comité Editorial tiene a su cargo la selección de los artículos que serán publicados.

Las instrucciones para los autores pueden solicitarse en la sede oficial de la ASOCIACION ARGENTINA PARA EL PROGRESO DE LAS CIENCIAS, también están detalladas en la última página de esta revista o bien pueden consultarse en **www.aargentinapciencias.org**

ESPERAMOS SU COLABORACIÓN

AAPC

Avenida Alvear 1711 – 4° Piso - Tel: 4811-2998
(C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
www.aargentinapciencias.org / email: director@aargentinapciencias.org

PREMIO

Dr. Eduardo Braun Menéndez

Bicentenario 2010

Al mejor trabajo de divulgación científica en castellano referente a **Ciencia–Tecnología–Educación**, desarrollado de manera clara, didáctica y en términos comprensibles para el público en general.

El premio consistirá en la suma de \$ 2000, un diploma y la publicación del trabajo en la revista Ciencia e Investigación.

DISPOSICIONES GENERALES

Los trabajos deberán ser inéditos y los originales entregados en versión word (extensión "doc") en un CD junto a una versión impresa, los cuales deberán ser individualizados con un seudónimo. En un sobre aparte, cerrado y lacrado, se consignarán: el nombre y documento de identidad del autor (o autores), dirección, teléfono, e-mail y en la parte exterior, el seudónimo, como así también una dirección postal a la que se podrá remitir el acuse de recepción del trabajo con el nombre del premio.

El texto, incluyendo el titulado, resumen, glosario, bibliografía y leyendas, no podrá exceder de 10.000 palabras, letra Times New Roman tamaño 12 y espacio simple. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida. El texto, incluirá un sumario, en castellano e inglés que no deberá exceder de 250 palabras para cada idioma. La copia impresa deberá estar en papel A4. El material gráfico (que será agregado al final del escrito deberá ser de alta calidad, preferentemente a 300 dpi al tamaño real) se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas correlativamente independientemente de las figuras (Ej. Tabla 1). Si las ilustraciones no fueran originales se deberá citar su origen en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura 1 o Tabla 1, en negrita y tamaño de letra 14).

La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenarse alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen, página y año de publicación, este último entre paréntesis. Ej. Benin L.W., Hurste J.A. y Eigenel P. The non lineal hypercycle. Nature 277, 108–115 (2008).

Los trabajos deberán ser remitidos antes del **15 de octubre de 2010** a la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), Av. Alvear 1711 4to. Piso, (C1014AAE) Buenos Aires. Para cualquier otra información remitirse al CE: secretaria@aargentinapciencias.org o al TE: 54- 011 4811-2998.

El premio se entregará en acto público.

PREMIO Dr. Eduardo Braun Menéndez 2008

La Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias, entregó el Premio "Eduardo Braun Menéndez" 2008, al Dr. Javier Ignacio Amalvy, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de La Plata, por su trabajo titulado "Nociones de Nanociencia y Nanotecnología y sus Aplicaciones en Pinturas y Productos Relacionados". El evento tuvo lugar el 17 de Septiembre.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Ciencia e Investigación, órgano de difusión de la Asociación Argentina para el Progreso de las Ciencias (AAPC), es una revista de divulgación científica y tecnológica destinada a educadores, estudiantes universitarios, profesionales y público en general. La temática abarcada por sus artículos es amplia y va desde temas básicos hasta bibliográficos: actividades desarrolladas por científicos y tecnólogos, reuniones nacionales e internacionales, entrevistas, historia de las ciencias, crónicas de actualidad, biografías y comentarios bibliográficos. Desde el año 2009 la revista tiene difusión on line (www.aargentinapciencias.org)

PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

El artículo deberá presentarse en un CD junto a una impresión en papel A4 escrito con procesador de texto word (extensión «doc») en castellano, a doble espacio, con márgenes de por lo menos 2,5 cm. en cada lado, letra Time New Roman tamaño 12. Las páginas deben numerarse (arriba a la derecha) en forma corrida, incluyendo el texto, glosario, bibliografía y las leyendas de las figuras. Colocar las ilustraciones (figuras y tablas) al final en página sin numerar. Por tratarse de artículos de divulgación científica aconsejamos acompañar el trabajo con un glosario de los términos que puedan resultar desconocidos para los lectores no especialistas en el tema.

La primera página deberá contener en el orden siguiente: Título del trabajo, nombre de los autores, institución a la que pertenecen y lugar de trabajo, correo electrónico de uno solo de los autores (con asterisco en el nombre del autor a quién pertenece), al menos 3 palabras claves en castellano y en inglés. La segunda página incluirá un resumen o referencia del trabajo, en castellano y en inglés, con un máximo de 250 palabras para cada idioma. El texto del trabajo comenzará en la tercera página y finalizará con el posible glosario, la bibliografía y las leyendas de las figuras. La extensión de los artículos que traten temas básicos no excederá las 10.000 palabras, (incluyendo título, autores, resumen, glosario, bibliografía y leyendas). Otros artículos relacionados con actividades científicas, bibliografías, historia de la ciencia, crónicas o notas de actualidad, etc. no deberán excederse de 6.000 palabras.

El material gráfico deberá ser de alta calidad, preferentemente a 300 dpi al tamaño real, se presentará como: a) figuras (dibujos e imágenes en formato JPG) y se numerarán correlativamente (Ej. Figura 1) y b) tablas numeradas correlativamente independientemente de las figuras (Ej. Tabla 1). Las ilustraciones de no ser originales deberán citarse sus orígenes en la leyenda correspondiente (cita bibliográfica o de página web). En el texto del trabajo se indicará el lugar donde el autor ubica cada figura y cada tabla (poniendo en la parte media de un renglón Figura 1 o Tabla 1, en negrita y tamaño de letra 14). La lista de trabajos citados en el texto o lecturas recomendadas, deberá ordenársela alfabéticamente de acuerdo con el apellido del primer autor, seguido por las iniciales de los nombres, título completo de la misma, título completo de la revista o libro donde fue publicado, volumen, página y año de publicación, este último entre paréntesis. Ej. Benin L.W., Hurste J.A. y Eigenel P. The non lineal hypercycle. Nature 277, 108 – 115 (2008).

Tanto la versión CD como la impresa deberá incluir una carta dirigida al Director del Comité Editorial de la revista Ciencia e Investigación solicitando su posible publicación y remitirse a: **AAPC, Revista Cel, Av. Alvear 1711, 4ºP (C1014AAE) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

Todos los artículos serán arbitrados. Una vez aprobado para su publicación, la versión corregida (con las críticas y sugerencias de los árbitros) debe ser nuevamente enviada por los autores.

¡¡Oferta!!
Pipetas y
Artículos
Plásticos

bastante publicidad



ThermoForma

ThermoLabsystems



Nikon



ThermoSorvall



ThermoSorvall



Para encontrar todas las soluciones
en instrumental, no hace falta investigar.

 **microlat**
instrumental científico

Carlos Pellegrini 755 - Piso 9 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel./Fax: 4326 5205 - 4322 6341 - www.microlat.com.ar



Thermo

TMC



FOTODYNE

conviron

HITACHI

TELEDYNE ISCO
A Teledyne Technologies Company



Molecular Devices



Biodynamics

- Reactivos para Biología Molecular
- Instrumentos para Laboratorio
- Tips, Microtubos y Micropipetas
- Cultivo de Células

Biodynamics S.R.L. - Av. de Mayo 1370 Piso 15 (Torre)
C1085ABQ Buenos Aires - ☎(11) 4383-3000
info@biodynamics.com.ar - www.biodynamics.com.ar

PROGRAMA DE BECAS Y SUBSIDIOS A LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Iguazú Jungle Explorer

2007



F H N
FUNDACIÓN
DE HISTORIA NATURAL
FÉLIX DE AZARA

En nuestro compromiso con el desarrollo científico,
la exploración del país y nuestros verdaderos talentos.

Subsidio de Investigación a la Trayectoria Científica



Dr. José F. Bonaparte.

Desde 1959 el doctor José Fernando Bonaparte orientó sus investigaciones a los vertebrados mesozoicos, las cuales tenían por entonces pocos precedentes en Sudamérica. Con los años sus descubrimientos han llamado la atención de los más destacados especialistas de todo el mundo. Es autor de más de 150 trabajos científicos y 4 libros de divulgación. Obtuvo becas para perfeccionamiento e investigación en el exterior de la Deut la Fundación J. S. Guggenheim, de la Fundación Alexander von Humboldt, del British Council, de la Deutsche Akademie Austauschdienst y del Field Museum, entre otros organismos. Fue subsidiado en sus expediciones por distintas entidades nacionales y extranjeras como: la Fundación Instituto Miguel Lillo de la Universidad Nacional de Tucumán, el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, el Museo Argentino de Ciencias Naturales "Bernardino Rivadavia" y el Centro Studi Ricerche Ligabue. También fue subsidiado por la National Geographic Society durante nada menos que 16 años consecutivos y por The Dinosaur Society en distintas oportunidades. Debido a su trayectoria fue requerido para dar conferencias y cursos en prestigiosas universidades y museos del extranjero como: la Universidad de Harvard, la Universidad de California (Berkeley), el Museum für Naturkunde de Berlín, la Universidad Federal de Rio Grande do Sul, el Indian Statistical Institute de Calcutta, la Universidad Autónoma de Madrid, el Staatssammlung für Palaontologie de Munich y la Fundacao Zoobotánica de Porto Alegre, además de sus tantas disertaciones en congresos internacionales. Se le han otorgado diversas distinciones tanto en el país como en el exterior: Associate Vertebrate Paleontology de la Universidad de Harvard en 1968; Delegado ante el II Symposium Internacional de Gondwana, África del Sur en 1970; Arnold Guyot Memorial Award de la National Geographic Society en 1989; Forschungspreisträger (portador del galardón de la investigación) de la Fundación Alexander von Humboldt de Alemania en 1992; Premio de la Fundación Konex en 1993; Premio "Ángel Cabrera" de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en 1994; Miembro Honorario de la Asociación Geológica Argentina en 1995 y Premio al Mérito Paleontológico de la Asociación Paleontológica Argentina en 1996.

Beca Avanzada de Doctorado



Lic. Sebastián Apesteguía.

Es Licenciado en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, de la Universidad Nacional de La Plata y se encuentra finalizando su doctorado en Ciencias Naturales. Ha trabajado desde hace 17 años en el Museo Argentino de Ciencias Naturales Bernardino Rivadavia, donde es Investigador Adscripto. Dirige el Área de Paleontología de la Fundación Azara y dirigió el Proyecto Parque Cretácico en Sucre, Bolivia. Ha realizado trabajos de Evaluación de Impacto Paleontológico en proyectos mineros e hidroeléctricos. Su principal línea de investigación está dirigida al estudio de los reptiles cretácicos de Patagonia y las relaciones de las faunas cretácicas sudamericanas. Ha realizado más de 30 campañas paleontológicas, principalmente en la Patagonia, pero también en el norte argentino y el norte de los Estados Unidos de América, para lo que recibió subsidios de "The Jurassic Foundation" desde 2002 y de SECyT (2006). Publicó trabajos científicos en algunas de las revistas científicas más prestigiosas del mundo, y es además autor de 4 libros de divulgación y numerosos artículos de difusión científica. Ha nominado 5 nuevos animales fósiles y descubierto 5 nuevas localidades fosilíferas.

Beca Inicial de Doctorado



Lic. Pablo Gallina.

Es Licenciado en Ciencias Biológicas de la Facultad de Ciencias Naturales y Museo, de la Universidad Nacional de La Plata y se encuentra iniciando su doctorado en Ciencias Naturales. Su principal línea de investigación está dirigida al estudio de los dinosaurios saurópodos. Ha publicado varios trabajos científicos sobre el tema en revistas especializadas.

Beca de Grado



Est. Débora A. Rodríguez.

Es estudiante avanzada de la carrera de Antropología de la Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Buenos Aires. Participó en distintos proyectos de investigación desde el año 2002 y cursó estudios con orientación hacia la antropología biológica y forense, en la Universidad de Buenos Aires y la Universidad de la Policía Federal Argentina.

Programa desarrollado conjuntamente entre la Fundación de Historia Natural Félix de Azara y la empresa Iguazú Jungle Explorer

www.fundacionazara.org.ar

ESPECTROMETRIA DE MASA



www.bdal.de



MALDI TOF/TOF
Autoflex III



ESI - TOF MS
microTOF-Q-II

MALDI TOF/TOF
MAXIMA PERFORMANCE
Autoflex III



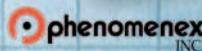
UHR - TOF
ULTRA ALTA
RESOLUCION - TOF
MAXIS



FTMS
POR TRANSFORMADA
DE FOURIER
APEX-ULTRA



TRAMPA IONICA
HCT^{ULTRA}



Representante Exclusivo



Un Equipo con Capacidad de Respuesta

Bio Esanco S.A. - Tacuarí 615 - C1071AAM - C.A.B.A. - Argentina
Tel.: 54(011) 5237-1111 / Fax: 54(011) 5236-6638
info@bioesanco.com.ar / www.bioesanco.com.ar

GE Healthcare

Más de 90 Reactivos de laboratorio en stock con entrega inmediata.

Consulte nuestros precios y promociones en www.gelifesciences.com

Recuerde que también distribuimos en Argentina:

- **Agilent:** Expresión génica / CGH
- **Stratagene:** Real Time PCR
- **USB:** Consumibles / Ultrapuros

Sales.ar@ge.com

(011)4576 3030

