

MEDIA CENTURIA DEDICADA A LA QUÍMICA DULCE

Palabras clave: glicobiología, Trypanosoma cruzi, Mal de Chagas, polisacáridos, Cyttaria, aldonolactonas, desoxiazúcares, GPI, galactofuranosa, inositolfosfoceramida, trans-sialidasa.
Key words: glycobiology, Trypanosoma cruzi, Chagas disease, polysaccharides, Cyttaria, aldonolactones, deoxysugars, GPI, galactofuranose, inositolphosphoceramide, trans-sialidase.

■ Rosa M. de Lederkremer

CIHIDECAR, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Universitaria, Pabellón II, 1428 Buenos Aires, Argentina.

lederk@qo.fcen.uba.ar

Pensando en esta reseña de mi vida, puedo concluir que estoy satisfecha pues generalmente he conseguido mis objetivos, gracias a personas que confiaron en mí y en las que podía confiar. Soy la mayor de los cuatro hijos de inmigrantes de Ucrania, de la que tanto se habla actualmente y de la que tuvieron que emigrar por los “pogroms” de aquellos tiempos. Cuando llegó a la Argentina, mi veinteañero padre, Miguel Muchnik, se estableció en Pigüé, donde tenía un almacén de ramos generales, como era común en los pueblos en aquella época. Luego de unos años y haber ahorrado unos pesos vino a Buenos Aires, donde conoció a Siula mi madre. Establecieron una ferretería en el barrio de Boedo, y así crecí entre pinturas, solventes, alambres y otros.

Fui hija única hasta los 8 años cuando nació mi hermana Margarita, luego Silvia y finalmente ¡el varón! José, al que llevo 15 años. Al poco tiempo y cuando José ya se subía a la mesa donde yo estudiaba era imperioso mudarnos a una casa más grande y lo hicimos a la calle

Colombres del mismo barrio.

■ LOS ESTUDIOS

Concurrí a una escuela primaria del barrio, recuerdo todavía a algunas de las maestras, su dedicación y exigencias y el respeto que nos merecían. Era una escuela pública, que tenía en general mejor instrucción que la escuela privada donde concurrían generalmente los chicos con problemas de aprendizaje. ¡Qué diferencia con la actualidad! ¡Cuanto más igualitaria era la educación! La escuela secundaria la cursé en el Liceo de Señoritas N° 2, en ese entonces no eran mixtos (en algunas cosas progresamos). Durante los 5 años estudié también inglés en la Cultural Inglesa de la calle Charcas (hoy Marcelo T. de Alvear) y retiraba libros de la Biblioteca Lincoln en la calle Florida. Como para la mayoría de padres inmigrantes una de las mayores ambiciones de los míos era que sus hijos siguieran una carrera universitaria, que ellos no pudieron. Me inclinaba por todas las ciencias exactas pero elegí la química pues me pareció que tendría más salida

laboral. Desde temprana edad me gustaba contar con fonditos propios para darme algunos gustos. Así, en la secundaria daba clases para alumnos de la primaria y ya en la Universidad tenía alumnos particulares de la escuela secundaria, o sea hice docencia desde temprana edad.

■ LA UNIVERSIDAD

Mis años de Universidad (1949-1954), en la Facultad de Ciencias Exactas de la calle Perú transcurrieron en una época controvertida (por decirlo de manera suave). Comencemos por el curso de ingreso que en esos años era obligatorio y se podía cursar con el último año de la secundaria o sea en 1948. Recuerdo que nos retiraban el documento a la entrada al aula y nos lo devolvían a la salida si no nos pescaban en alguna rebeldía. Por la época en que transcurrió mi carrera universitaria, docente y de investigación en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA no puedo dejar de mencionar algunos sucesos políticos vividos personalmente que afloran a mi memoria. Durante

la carrera tuve profesores muy buenos como Recoder, Prelat, Vanossi, Deulofeu, Mendive, entre otros. Corría el año 1954 cuando rendí mi última materia de la Licenciatura en Ciencias Químicas. La Química Orgánica era una de las disciplinas de mi predilección y me acerqué a la Cátedra con la intención de ingresar como docente auxiliar. La ingenuidad de mi juventud sufrió un golpe. La condición para aceptarme era que me afilié al partido gobernante, entendí entonces por qué ya no estaba como Profesor el Dr. Deulofeu. Decidí entonces tomar otro rumbo. Microbiología había sido la materia con la que me gradué con muy buena calificación, hablé con el Dr. Ferramola quién me derivó al Dr. Peso y así comencé mi tesis trabajando en Obras Sanitarias, en el edificio de Palermo. Había un buen clima de trabajo que consiguió sobrevivir al ambiente político de la época. Mi tema de tesis se adecuaba al lugar, investigaba la Vitamina B12 en lodos cloacales que provenían de las plantas de tratamiento de residuos y se basaba en algunos resultados obtenidos por investigadores de otros países. Los extractos enriquecidos de esos barros podían utilizarse como suplemento alimenticio para ganado. Las determinaciones se realizaron por un método microbiológico, analizando las distintas etapas del proceso de digestión aeróbica de los barros con lo cual se concluyó que la vitamina B12 tenía su origen en el proceso biológico. Los resultados se publicaron en Anales de la Asociación Química Argentina (Lederkremer y col. 1957). Trabajé intensamente durante dos años sin percibir ninguna remuneración pues no se promovía la investigación con becas. Por aquella época, en 1955, me casé con mi compañero de carrera, Leder como le decíamos. Más tarde, él hizo su tesis en Química Orgánica en la Facultad de Ingeniería con el Dr. Labriola de Director.

Felizmente, cuando me doctoré en 1956, ya soplaban otros aires y como soy bastante obstinada me presenté nuevamente a la Cátedra de Química Orgánica. Me entrevistó el Dr. Deferrari quien llevaba a cabo una selección interna para cubrir un cargo de auxiliar docente con el cual salí favorecida y fui nombrada en julio de 1956. Era mi primer trabajo rentado y estaba feliz. Química Orgánica formaba parte del Departamento de Química Biológica y su Director era el Dr. Deulofeu que volvió con la recuperación de la libertad en la UBA. En febrero de 1958 se creó el CONICET con la presidencia del Dr. Bernardo Houssay, el Dr. Deulofeu formaba parte de su Directorio y por muchos años la presidencia de la comisión asesora de Ciencias Químicas. La investigación científica tuvo así su primer impulso en Argentina y la gente joven pudo incorporarse al régimen de dedicación exclusiva creado el mismo año en la UBA por la iniciativa del Rector Risieri Frondizi, que consiguió el apoyo de su hermano el Presidente Arturo Frondizi. Deferrari me ofreció entonces postularme a un cargo de ayudante de Trabajos Prácticos dedicación exclusiva, para que extendiera al campo de las heptosas las investigaciones sobre amonólisis de derivados acilados de azúcares que había comenzado con Deulofeu. La reacción de amonólisis era la "iniciación" por la que atravesábamos la mayoría de los que trabajamos con Deferrari.

Así comenzaron mis dulces investigaciones. Creo que para probar mis agallas el primer trabajo que me encomendó Deferrari fue una síntesis de Kiliani de heptosas para lo cual había que preparar ácido cianhídrico. Toda una ceremonia de la cual fui más que nada espectadora; teníamos listas ampollas de nitrito de amilo por si se producía un accidente y Deferrari decía que era

mejor fumar para detectar el HCN, lo cual igualmente no hice. Me imagino ahora que él gozaba con mi aprensión pero me dio una lección de gran habilidad manual. De sólo pensar en las grandes ampollas con HCN que envasó me da escalofríos. Alcanzó para preparar cantidades de D-glycero-D-gulo-heptosa (glucoheptosa), D-glycero-L-mano-heptosa (galactoheptosa) y D-glycero-D-galacto-heptosa (manoheptosa). Todavía sigo con los Hidratos de Carbono, pero nunca más hice síntesis de Kiliani. Las heptosas que preparamos eran el material de partida para estudiar la amonólisis de los acil derivados. Por suerte, los derivados acilados de las heptosas no habían sido preparados antes y publicamos mis dos primeros trabajos en azúcares en el *Journal of Organic Chemistry* (Deferrari y Lederkremer, 1962; Lederkremer y Deferrari, 1962). En mis comienzos trabajaba en un pequeño cuarto que era un apéndice del laboratorio de Trabajos Prácticos de Química Orgánica I y II en la calle Perú, lo que es hoy la Manzana de las Luces. Estábamos en el 2º piso (de los de antes, que era como un 5º piso de ahora) y frecuentemente no funcionaba el ascensor lo cual era bastante penoso cuando en 1957 estaba embarazada de mi primer hijo, Gerardo, hoy profesor en la Universidad de Tel Aviv. Trabajé hasta los últimos días y al mes regresé al laboratorio. Eran tiempos en que la mujer tenía que demostrar que el ser madre no era un obstáculo para su desempeño.

■ ESTADÍA EN LA OHIO STATE UNIVERSITY

En 1962, decidí ampliar mis horizontes y presentarme a una beca externa de CONICET, para trabajar con el Profesor Wolfrom, una autoridad en Hidratos de Carbono que trabajaba en la *Ohio State University* (OSU), Columbus, Ohio, EE.UU. En

septiembre viajamos con mi marido y Gerardo a Estados Unidos en un barco de la Marina Mercante, el Río Jáchal, que admitía 12 pasajeros y aunque el viaje era más prolongado pues tocaba varios puertos era más económico que un barco de línea. En el mismo también viajaba Gros que había conseguido una beca para trabajar en la Universidad de Minnesota. Nos divertimos mucho, en el barco había piscina y se festejó con la tripulación cuando cruzamos el Ecuador. En una de las paradas, Puerto Príncipe, fuimos a "un boliche" como se dice ahora, a escuchar a los nativos tocar Calipso, de moda en aquella época y a bailar. En el barco festejamos los 5 años de Gerardo, recuerdo el nombre de la *nurse*, Melania, que se ocupaba de los chicos, todo un lujo para nosotros. Cuando llegamos a Columbus nos esperaba un alumno de Wolfrom porque él estaba de viaje. Los primeros días estuvimos en un hotel lo cual nos preocupaba ya que nos consumía los escasos ahorros que teníamos. La búsqueda de vivienda nos deprimió bastante hasta que conseguimos un departamento muy cómodo en un barrio universitario, *University Arms*, de casas de departamentos de 2 pisos, habitadas todas por universitarios, en general *post-docs*. Gerardo comenzó su escuela primaria y a la salida, a las 4 pm, el ómnibus lo dejaba en la casa de la *baby sitter* que era la esposa de Frank, un becario de Wolfrom, que me llevaba a la vuelta en su auto, o sea la organización diaria me permitía cumplir con mi trabajo. En la OSU comencé a trabajar en el *sugar alley* y mi marido a la semana de llegar ya había conseguido trabajo en un laboratorio que realizaba investigación en lípidos, con un sueldo mayor que mi beca, eran otros tiempos.

Wolfrom supervisaba el trabajo de unos 10 *post-doc* y otros tantos

tesistas de maestría y doctorado distribuidos en laboratorios individuales o a lo sumo para dos personas. Eran cuartos viejos pero Wolfrom no quería mudarse al nuevo edificio porque decía que el ambiente ya estaba sembrado de cristales. Todavía no sé si lo decía en serio o en broma pero la verdad es que los productos cristalizaban y la identificación la hacíamos por los datos de difracción de Rayos X además de otras constantes. En el *sugar alley* había un gran cuarto donde se guardaban debidamente inventariados los cientos de compuestos nuevos que preparaban los colaboradores de Wolfrom, era obligatorio separar una muestra de cada producto nuevo obtenido para dicho archivo. Entre los *post-doc* se encontraba Horton que a la muerte de Wolfrom se hizo cargo de los laboratorios, por donde pasaron luego Varela y Sznajdman, que habían trabajado conmigo y Fernández Cirelli.

En el laboratorio de Wolfrom trabajé en varios temas, todos relacionados con azúcares. Eran los comienzos de la cromatografía en capa delgada (tlc) y traía la experiencia de Buenos Aires donde habíamos llevado a cabo con Sproviero, Deferrari y Matsuhiro la primera separación de azúcares acilados en silicagel (Deferrari y col. 1962). Las placas se preparaban en el laboratorio con un extendedor de pintura. Ya en Columbus puse a punto la primera separación de azúcares libres y su cuantificación en celulosa microcristalina. Las placas también eran caseras pero ya usábamos un extendedor comercial Desaga (Wolfrom y col. 1963, 1965, 1966), actualmente se compran preparadas. Tuve la oportunidad con Wolfrom de estudiar variadas reacciones químicas de Hidratos de Carbono, entre ellas la formación de ortoésteres de maltosa (Wolfrom y Lederkremer 1965). Luego de mi primer año de beca financiada por el CONICET

Wolfrom me ofreció quedarme y pagarme con fondos de un Programa de Investigaciones en la química del papel, por lo cual trabajé en un tema relacionado que fue el estudio de los productos que se formaban en la oxidación con hipoclorito de sodio de β -metil celobiósido como modelo para la acción sobre la celulosa. Tuve que comenzar preparando β -metil celobiósido de partida y D-eritronolactona para identificar uno de los productos. Este trabajo me permitió adquirir experiencia en determinaciones cuantitativas e incluso desarrollar un método para el dosaje de glioxílico a partir de una reacción colorimétrica cualitativa. Los resultados se publicaron en la revista especializada *Carbohydrate Research* (Wolfrom y Lederkremer 1966) que había comenzado a aparecer sólo un año antes. Otra reacción estudiada fue la formación de acetales por reacción de ésteres vinílicos con glicósidos y su eliminación selectiva en condiciones ácidas muy suaves (Wolfrom y col. 1969) Fue una estadía fructífera en Estados Unidos tanto en lo profesional, como en lo familiar y económico.

■ REGRESO A LA ARGENTINA

En 1965 volvimos a la Argentina y a mi cargo de Jefe de Trabajos Prácticos de Química Orgánica con dedicación exclusiva. El CONICET había conseguido prerrogativas para los investigadores que volvían al país después de haber estado por lo menos 3 años trabajando en Investigación en el extranjero. Así pudimos traer de EE.UU. nuestro primer auto en Argentina, un Chevrolet Malibu, que disfrutamos varios años, y comenzamos a construir una casa, con un crédito del Banco Hipotecario en el terreno de la casa de mis padres en la calle Colombes, donde aún habito. Deferrari tenía ahora un laboratorio bastante grande construido durante el decanato de Ro-

lando García y me asignó un lugar. Estaban también Irma Mastronardi, Betty Matsuhira, Alberto Zanlungo, Jorge Sproviero, Inge Thiel y en el piso de abajo, Raúl Cadenas, María Elena Gelpi, Eduardo Forlano. En un cuarto especial Blanca B. de Deferrari realizaba los microanálisis. Con Blanca solíamos salir para almorzar, generalmente a Los Dos Chinos de la calle Alsina, cuando nuestro trabajo nos permitía tomarnos una pausa. Reanudé entonces las investigaciones simultáneamente en dos líneas de trabajo: el aislamiento y determinación de estructura de polisacáridos y la síntesis y reacciones químicas de azúcares. En el primer tema me interesó Irma Gamundí de Amos, una excelente micóloga especialista en sistemática de los hongos del sur del país. Un día llegó Irma con unos llao llao, nombre araucano para el hongo *Cyttaria harioti*, que en la zona de los lagos del sur aparecen como "frutos" de los coihues y lengas. Estos parásitos producen en los árboles tumores leñosos o nudos con lo que los nativos del lugar hacen objetos de ornamento. Algunas especies de *Cyttaria* eran utilizadas por los aborígenes para preparar una bebida alcohólica, esto y la consistencia de los estromas sugirió el estudio de los azúcares en particular de los polisacáridos. Comenzamos así un tema nuevo con mi primer tesis, Alicia Fernández Cirelli, ahora Profesora Titular Plenaria en la UBA e Investigadora Superior de CONICET. El comienzo de esta tesis, fue casi coincidente con el nacimiento de mi segundo hijo, Miguel, que ahora es Director en una editorial de revistas de Tecnología en Comunicaciones. A fines de julio de 1966 se produjo en la Facultad otro acontecimiento político lamentable conocido como "la noche de los bastones largos" y algunas cátedras quedaron desmanteladas. Los profesores del Departamento de Química Orgánica, que esa noche no estaban en el edificio,

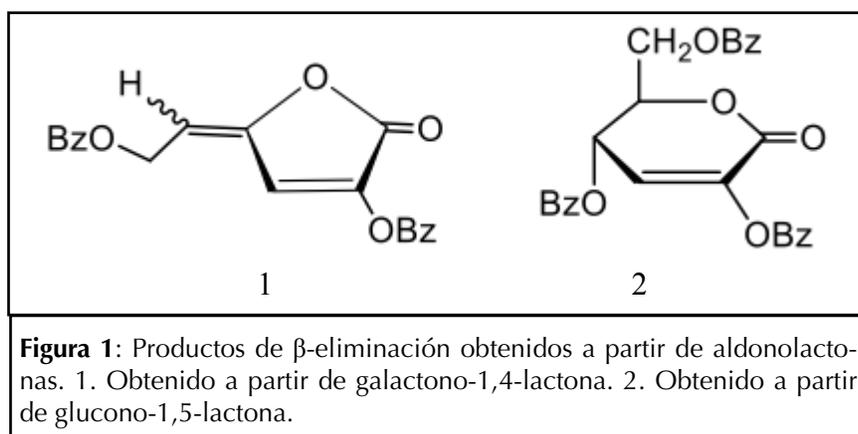
decidieron no abandonar sus cargos actitud que siguió la mayoría de su personal docente. En enero de 1967 ingresé en la carrera del Investigador científico del CONICET en la categoría D1 y en junio del mismo año fui nombrada Profesora Adjunta con Dedicación Exclusiva. Tuve el honor de ser la primera mujer con cargo de Profesora en el Departamento de Química Orgánica, luego vendrían varias más y creo que ahora somos mayoría.

Con Fernández Cirelli purificamos y estudiamos la estructura de glucanos de la especie *Cyttaria harioti* (Fernández Cirelli y Lederkremer 1972, 1974, 1976; Oliva y col. 1986) y en 1972 presentó su tesis que luego recibió el premio *Herrero Ducloux* de la Asociación Química Argentina. Recuerdo que me trajo los ejemplares para firmar a la clínica donde había dado a luz a mi tercer hijo, Javier.

Casi simultáneamente con Alicia había comenzado a realizar su tesis Marta Litter, en reacciones de benzoilación en aldonolactonas, para confirmar la estructura de los productos que se obtenían a partir de aldonamidas (Deferrari y col. 1970). El casamiento de Marta Litter con la licencia correspondiente, fue desencadenante de un nuevo tema de investigación (*serendipity*). El producto de benzoilación de galactonolac-

tona era un jarabe que Litter dejó en desecador hasta su vuelta de la luna de miel. Al tratarlo con etanol el producto cristalizó pero su espectro de RMN-1H, entonces realizado en un Varian A60, demostró que el producto no tenía todos los benzoílos esperados. Los espectros de UV, IR y finalmente la ozonólisis indicaron que se había producido una doble eliminación, catalizada por trazas de piridina, para dar (Fig. 1) (Lederkremer y Litter 1971). Extendimos la reacción a una aldono-1,5-lactona que daba fácilmente el producto de monoeliminación, así a partir de D-glucono-1,5-lactona, se obtuvo con 95% de rendimiento la enonolactona 2 (Lederkremer y col. 1974). La reacción se extendió a una heptono-1,4-lactona a partir de la cual, según las condiciones, se obtenía un derivado monoinsaturado o los derivados di y tri-insaturados (Litter y Lederkremer 1973, 1974). El buen rendimiento de estas reacciones y la accesibilidad del producto de partida sugirieron su uso para la obtención de desoxiazúcares, componentes de glicoconjugados.

La hidrogenación catalítica de las enonolactonas resultó ser estereoselectiva. El compuesto 2 daba la 3-desoxi lactona de configuración D-arabino. Ya se había incorporado al grupo como tesista, Luis Sala, ahora Profesor Titular en la Universidad Nacional de Rosario.



Por degradación de las 3-desoxilactonas con sulfato cérico se obtenía un 2-desoxi azúcar y así publicamos con Sala una nueva síntesis de 2-desoxi-ribose y otros 2-desoxi azúcares (Lederkremer y Sala 1975, Sala y col. 1980). Por otra parte, por reducción con disiamilborano de la didesoxilactona obtenida a partir de L-ramnono-1,5-lactona Varela sintetizó ascarilosa, componente de un glicolípido natural (Varela y col, 1979).

■ ESTADÍA EN BRASIL

El ambiente se estaba enrareciendo en la Facultad, nuevamente había que comprometerse políticamente a lo cual no estaba dispuesta. A mediados de 1974 mi marido, que trabajaba en la fábrica de pinturas Alba, recibió una proposición de la empresa para armar el laboratorio de investigación y desarrollo en "Tintas Coral", una subsidiaria de la empresa argentina en San Pablo, Brasil. La oferta fue muy buena y luego de considerarlo también con mi hijo mayor Gerardo, que terminaba ese año el Nacional Buenos Aires, decidimos iniciar nuestra segunda aventura en el exterior. Mi desilusión con lo que estaba pasando en la Facultad era muy grande. Una anécdota, que recordábamos con Gros, es la de la aparición en las paredes del Departamento de dibujos con nuestros nombres en el juego del ahorcado, al que sólo le faltaba la pierna izquierda ya que nuestros apellidos tienen una única vocal. Los profesores de Química Orgánica éramos para los activistas políticos de la Facultad las "ratas liberales científicas". Pedí una licencia sin goce de sueldo de mi cargo de Profesor Asociado Dedicación Exclusiva y viajamos con mi marido y mis hijos a fines de 1974. Fue una decisión acertada tanto desde el punto de vista económico como por la influencia que tuvo en la orienta-

ción de mis investigaciones futuras. No había hecho contactos previos pero tenía claro que mi permanencia en San Pablo dependía de poder seguir en la investigación científica, de preferencia aprovechando mi experiencia en Hidratos de Carbono. En San Pablo, en esa época, el único laboratorio que realizaba investigaciones relacionadas con azúcares era el de Dietrich que trabajaba con heparina y que había realizado una pasantía anteriormente en la Fundación Campomar (actual Instituto Leloir). Dietrich tenía su laboratorio en la *Escola Paulista de Medicina* que dependía del gobierno nacional de Brasil. Conseguí una entrevista y luego de una conversación en la cual le expuse mis intereses me recomendó visitar a Walter Colli, que estaba interesado en incorporar a su grupo a alguien que entendiera en Hidratos de Carbono. También me señaló que los fondos con que contaría Colli eran del Estado de San Pablo o sea mayores que los nacionales. Colli es un científico de mentalidad muy abierta y comenzamos con él una colaboración que se mantuvo largo tiempo. Me entusiasmó mucho comenzar a trabajar en *Trypanosoma cruzi*, agente del Mal de Chagas, problema común a nuestro país y Brasil. En el laboratorio de Colli habían detectado por electroforesis en gel de poliacrilamida unas glicoproteínas de *T. cruzi* y estaban interesados en su purificación y determinación de estructura. Mi presentación a Colli fue, por lo tanto, muy oportuna por la experiencia que traía en química de azúcares. Poco se sabía de la glicobiología de tripanosomatídeos en 1975. Colli y sus colaboradores, entre ellos María Julia Manso Alves, Bianca Zingales y Marinei Gonçalves conocían bien la biología de *Trypanosoma cruzi* y tenían las facilidades de laboratorio para producir tanto las formas de cultivo no infectantes (epimastigote) como las formas infectantes

(trypomastigote). Comenzamos el estudio sobre las primeras, purificamos y llevamos a cabo las primeras determinaciones estructurales de un glicoconjugado de estructura muy particular que llamamos lipopeptidofosfoglicano (LPPG) que es el componente más abundante de la membrana plasmática (Lederkremer y col. 1976). Más tarde determinamos que LPPG tiene estructura de glicoinositolfosfoceramida, el primer compuesto de este tipo encontrado en un tripanosomatídeo (Lederkremer y col. 1977, 1978) y que está relacionado con las anclas de glicosilfosfatidilinositol (GPI) que anclan glicoproteínas a membrana. Los estudios estructurales sobre el oligosacárido del LPPG mostraron por primera vez la presencia de galactofuranosa (Galf) (Lederkremer y col., 1980). Es interesante señalar que los huéspedes mamíferos sólo tienen glicoconjugados con galactosa en la configuración piranósica y que por lo tanto inhibidores de la biosíntesis de galactosa furanósica pueden ser útiles en quimioterapia (Lederkremer y Colli 1995). Más tarde, ya en Argentina determinamos también la presencia de Galf en la cadena N-glicosídica de una glicoproteína del hongo *Ascobolus furfuraceus* (Groisman y col. 1986, 1987). La estadía en Brasil fue una experiencia muy positiva ya que me familiaricé con otras técnicas y modalidades de trabajo. Además pude asistir a los Congresos sobre Enfermedad de Chagas que tienen lugar en Caxambú, Minas Geraes, conocidos internacionalmente por su calidad desde el punto de vista científico y social.

■ REGRESO DESDE LA USP A LA UBA

Después de dos años había que decidir nuestro futuro, quedarse en forma permanente en Brasil o volver a la Argentina. Optamos por esto

último y en marzo de 1977 estábamos de regreso en Buenos Aires y en agosto de ese año ascendí a Profesor Titular en el Departamento de Química Orgánica. A mi vuelta a la Facultad tenía que armar nuevamente el grupo de investigación. Luis Sala había seguido trabajando en el tema de la descarboxilación oxidativa de aldonolactonas con sulfato cérico y su mecanismo, con la colaboración de Fernández Cirelli (Sala y col. 1977, 1978) y presentó su tesis en 1977. Noemí Waksman había terminado su tesis en polisacáridos de *Cyttaria* con la supervisión de Cerezo (Waksman y col. 1977). Se incorporaron al grupo Liliana Casal, Alicia Couto, Pepe Groisman, Claudio Wolfenson y Marcos Sznaidman, muy entusiastas todos. Con Alicia Couto, ahora Profesora Asociada e Investigadora Principal de CONICET continuamos con el estudio de los polisacáridos en otra especie de *Cyttaria*, la *C. johowii*. La tesis de Couto recibió el premio Guglielmelli de la AQA (1984-1986). Los glucanos purificados tenían estructura similar a otros aislados por investigadores japoneses de *Lentinus edodes* y otros hongos, que poseían propiedades antitumorales. Con Lía Rumi y Norma Chasseing del Instituto de Biología Experimental encontramos que el glucano PCj3 inhibía el crecimiento tumoral en ratones. Las publicaciones resultantes (Lederkremer y col. 1983, Rumi y col. 1985, Chasseing y col. 1988) recibieron premios de LALCEC. El uso clínico de los glucanos como agentes inmunoterapéuticos para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer se ha practicado en Japón desde 1986. Discutíamos con Rumi la factibilidad de iniciar ensayos clínicos cuando surgió la controversia de la crotolina y decidimos dejar de lado ese aspecto del proyecto.

Con Liliana Casal seguimos las investigaciones con el LPPG de

Trypanosoma cruzi. (Lederkremer y col 1985 a). Continuamos en colaboración con el grupo de Colli en Brasil que nos proporcionaba los parásitos. Esta colaboración binacional recibió apoyo de UNESCO, de CONICET-CNPQ (Brasil) y de la Fundación Antorchas/Vitae lo cual nos permitía financiar a los directores y colaboradores viajes periódicos a los respectivos laboratorios.

Por sugerencia del Dr. Stoppani, solicité un subsidio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para proyectos de investigación en enfermedades tropicales, entre las cuales se incluye la Enfermedad de Chagas, así conseguimos financiamiento anual de OMS desde 1985 a 1994. Gracias a este apoyo financiero pudimos adquirir algunos equipos medianos no usuales en laboratorios de Química Orgánica como congelador a -70°C , aparatos de electroforesis, centrífuga refrigerada, liofilizador, concentrador Savant, etc. Los trabajos en *Trypanosoma cruzi* también recibieron subsidios de instituciones nacionales. Comenzamos a trabajar también con las formas trypomastigote, infectantes, principalmente con Alicia Couto que hizo una estadía en el laboratorio de Colli. En glicoproteínas de estas formas determinamos por primera vez la presencia de unidades de (α 1,3) galactosa que son antigénicas (Couto y col., 1990). Como en este caso es muy limitada la cantidad de parásitos que se consiguen ya que estas formas no se multiplican, tuvimos que desarrollar las técnicas para marcar metabólicamente los glicoconjugados por incorporación de azúcares radioactivos o de ácidos grasos para marcar los glicolípidos. Usamos también métodos de marcación exógena, por ejemplo de glicoconjugados que tienen galactosa, con el alcohol primario libre el cual se puede oxidar selectivamente al aldehído con galactosa oxidasa

y luego volver al producto original, pero marcado, por reducción con NaB^3H_4 (borohidruro de sodio triado). Para el análisis de estos glicoconjugados marcados en nuestro laboratorio, Adriana Confalonieri cuyo tema de tesis era el estudio de los glicolípidos de *Trypanosoma cruzi*, puso a punto técnicas de fluorografía y tuvimos que acondicionar un cuarto oscuro para el revelado de los "films". Estos trabajos en *T. cruzi* dieron lugar a varias publicaciones (Confalonieri y col. 1983, Lederkremer y col. 1985b, Couto y col. 1985., Lederkremer y col. 1990, Couto y col. 1991). Para determinar la estructura completa del glicano del LPPG, componente más abundante de la superficie de *T. cruzi* epimastigotes, que había aislado en mis comienzos en el laboratorio de Colli, hubo que recurrir a estudios espectroscópicos que todavía no eran accesibles en Argentina. Éstos se realizaron en el laboratorio de Ferguson, de la Universidad de Dundee, Escocia. Para viajar a Dundee, recibí un *Visiting Scientific Grant* de la OMS en 1990. La estadía, de dos meses, fue muy productiva pues llevé la muestra de LPPG y realizamos ahí espectros de RMN 1H-1H COSY y NOESY, RMN 31P y FAB-MS. La estructura resultó análoga a la de las anclas glicolípídicas de proteínas de membrana, con ceramida en lugar de un glicerolípido (Lederkremer y col. 1991) y fue parte de la tesis doctoral de Marisa Ramírez que recibió el premio Herrero Ducloux de la AQA (1992) y el de la Fundación Ciencias Exactas y Naturales (1993). En estudios sobre *Trypanosoma cruzi* como así también en colaboraciones realizadas con otros grupos de investigación para el análisis de azúcares en productos naturales ha sido invaluable la colaboración de Carlos Lima que se incorporó al grupo en 1985 como Técnico Profesional de CONICET.

En 1984 había vuelto Oscar Varela, luego de un postdoctorado de tres años y medio con Derek Horton en la OSU. Con Oscar, ahora Profesor Titular Plenario e Investigador Superior de CONICET, tomaron impulso nuestras investigaciones en la línea de síntesis en Hidratos de Carbono, tema en el que hicieron su tesis a fines de la década del 80 y principios de los 90, Cecile du Mortier, Lucio Jeroncic, Carla Marino, Griselda De Fina, Daniel Cicero y Alejandro Nin los dos últimos con la dirección de Varela. Luego trabajaron en esa línea para su tesis de doctorado, Carola Gallo, Alejandro Chioconni, Lucía Gandolfi, Verónica Mendoza. Carla, luego de un paréntesis en la industria privada volvió con su cargo *full time* a nuestro grupo. Con ella sintetizamos por primera vez el p-nitrofenil- β -D-galactofuranósido (Varela y col. 1986) sustrato utilizado por nosotros y otros grupos para dosar la enzima galactofuranosidasa.

Retomamos los trabajos sobre β -eliminación en aldonolactonas (Jeroncic y col. 1984) y su uso para la síntesis de desoxi azúcares (Du Mortier y Lederkremer, 1984, 1985, Sznajdman y col. 1986, Jeroncic y col. 1987). Con Moradei, tesista de Fernández Cirelli, sintetizamos otro 3,6-didesoxi azúcar, la abequosa, componente de un lipopolisacárido de Salmonella (Moradei y col. 1991). También usamos por primera vez un método fotoquímico (photo-induced electron transfer, PET) para la α -desoxigenación de D-galactono-1,4-lactona que condujo a la síntesis de 2-desoxihexofuranósidos (Chioconni y col. 2002). Relacionado con este tema publicamos un *review* sobre desoxiazúcares en *Advances of Carbohydrate Chemistry and Biochemistry* (Lederkremer y Marino 2007).

Las aldonolactonas parcialmente

sustituidas que obteníamos gracias a la distinta reactividad de sus oxhidrilos en reacciones de acilación (Fernández Cirelli y col. 1983, Gallo y col. 1993) resultaron aceptores adecuados para su glicosilación para obtener una glicosil aldonolactona que por posterior reducción da el disacárido furanósico (Marino y col. 1989, Lederkremer y col. 1990). Los trabajos publicados hasta 1991 sobre reacciones de aldonolactonas fueron compilados en un *review* (Lederkremer y Varela 1994). Simultáneamente seguimos nuestras investigaciones en la línea de Glicobiología de *Trypanosoma cruzi*, a la cual se incorporó como post-doctorando Rosalía Agusti, y como tesis-tas, Laura Bertello, Laura Salto, Karina Mariño y María Eugenia Giorgi. Comenzamos también los trabajos de síntesis de sustratos de la biosíntesis de Galf y publicamos la primera síntesis de α -D-Galf-1-fosfato (Lederkremer y col. 1994), material de partida para la síntesis del nucleótido UDP-Galf, que hemos obtenido marcado con tritio (Mariño y col. 2005). Nuestros trabajos se extendieron al campo de los lípidos en *T. cruzi* pues estábamos interesados en el modo de incorporación de inositol fosfoceramida (IPC) en las estructuras tipo GPI ya que no se encontró ceramida en anclas GPI de proteínas de mamíferos. Así, con Bertello hicimos un análisis estructural de los inositolfosfolípidos (IPLs) en formas epimastigote (Bertello y col. 1995) y con Uhrig en formas trypomastigote (Uhrig y col. 1996); encontramos que la IPC predomina respecto a los IPLs con glicerolípido. En una colaboración con Norma Andrews, ahora Profesora en la Universidad de Maryland determinamos que la expresión de la ceramida está regulada durante el desarrollo de *T. cruzi* (Bertello y col. 1996). Con María del Carmen Vila, del Departamento de Química Biológica determinamos que el LPPG incubado con plasma

de sangre de ratón libera ceramida-1-fosfato, por la presencia de una fosfolipasa D (Lederkremer y col. 1996).

En la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Frasch y su grupo habían descrito una enzima crucial en *T. cruzi*, la trans-sialidasa, establecimos entonces una colaboración que aun continúa. Determinamos que el ancla GPI de esta enzima está constituida por IPC (Agusti y col. 1997, 1998). Con el grupo de Colli describimos la presencia de varias fosfolipasas que estarían involucradas en el proceso de remodelamiento de las anclas hasta llegar a la glicoproteína madura (Bertello y col. 2000). En los comienzos de este siglo establecimos una colaboración con Roberto Docampo, investigador argentino radicado en EE.UU., actualmente en la Universidad de Georgia y anteriormente en la Universidad de Illinois. En esta última, Laura Salto cumplió una pasantía desde 2001 a 2003 y determinó que la fosfatidil inositol fosfolipasa C (PI-PLC) de *T. cruzi*, que Docampo había descrito, es también activa sobre IPC (Salto y col. 2002). Con Bertello publicamos una revisión sobre glicoinositolfosfolípidos en *T. cruzi* (Lederkremer y Bertello 2001). Era importante saber si la IPC que es abundante en los inositolfosfolípidos de *T. cruzi* podía ser sustrato para la introducción del primer azúcar en la biosíntesis de los glicoinositolfosfolípidos (GIPLs) o si la ceramida se introducía luego por un proceso de remodelamiento como se había descrito para *S. cerevisiae*. Determinamos que en *T. cruzi* se produce un remodelamiento para la introducción de la ceramida en los GIPLs aunque con algunas características diferentes del que tiene lugar en la levadura (Bertello y col. 2004). Otros resultados indicaron que se produce un remodelamiento entre los inositolfosfolípidos durante

la diferenciación de las formas trypomastigote a la amastigote (Salto y col. 2003). El metabolismo de IPC en *T. cruzi* fue comparado con el que tiene lugar en otros tripanosomatideos (Lederkremer y col. 2011).

La inhibición de la enzima IPC sintasa que no tiene su equivalente en mamíferos, lleva a la acumulación del precursor ceramida que puede ser tóxico para el parásito y por lo tanto otro blanco para la quimioterapia de la Enfermedad de Chagas.

En la actualidad nuestro principal interés está dirigido a la síntesis de sustratos e inhibidores de la trans-sialidasa de *T. cruzi* (TcTS) pues es una enzima crucial en la infección. Quiero agradecer a Frascch y su grupo en la UNSAM por proporcionarnos la enzima que ellos han clonado. Las mucinas del parásito son lasceptoras del siálico que la TcTS transfiere desde las células del mamífero hospedero a la superficie del parásito (Giorgi & Lederkremer, 2011). Sintetizamos los oligosacáridos encontrados en las mucinas en particular los que tienen Galf para su eventual uso en estudios de biosíntesis o de diagnóstico. En este trabajo de síntesis fue invaluable la participación de Carola Gallo (Gallo y col., 1996, 1998, 1999, Mendoza y col. 2006, 2010, Kashiwagi y col., 2012). La Galf es componente también de los glicanos de otros patógenos importantes como Leishmania y Mycobacterium. La síntesis de oligosacáridos de estos microorganismos fue el tema de tesis de Lucía Gandolfi (Gandolfi-Donadío y col. 2002, 2003, 2008, 2011) que ahora trabaja en investigación en INTI. En cuanto a inhibidores de trans-sialidasa, además de nuestro laboratorio están trabajando varios grupos de otros países. A diferencia de la mayoría de estos últimos nuestras investigaciones están dirigidas a

encontrar inhibidores del sitio activo del aceptor que es un β -galactósido y que no está presente en las sialidasas comunes, por ejemplo de virus, que solo tienen sitio activo para el sialósido que se hidroliza. Estos trabajos los llevan adelante Rosalía Agustí y Eugenia Giorgi y los análisis in vivo se realizan en la UNSAM (Agustí y col. 2004, 2005, 2007, Giorgi y col. 2012, 2014).

Paralelamente con la Carrera del Investigador, en la cual llegué a la máxima categoría, ejercí la docencia en el Departamento de Química Orgánica, en todos los cargos desde Auxiliar docente en 1954 hasta Profesor Emérito en la actualidad. Es costumbre en el Departamento la rotación de los profesores para el dictado de las materias básicas, así he dictado Química Orgánica I, II y III, Química Orgánica para Ciencias Biológicas, Química Orgánica A (Físicoquímica Orgánica), Síntesis Orgánica B (Biotransformaciones en Química Orgánica) y varios cursos de doctorado, como también he participado del dictado de cursos en otras instituciones. Entre las actividades de gestión más importantes puedo mencionar la Dirección del Departamento de Química Orgánica (1995-1999) y la participación en la creación de CIHIDECAR (CONICET-UBA) del cual fui primera Directora (1995-2000) cargo en el que me sucedió Oscar Varela.

Tuve la satisfacción de recibir varias distinciones durante mi larga carrera, entre ellas: Premios Konex al mérito (1983) y Platino (2013), Premios de la Academia Nacional de Ciencias Exactas y Naturales, Dr. Enrique Herrero Ducloux (1988) y Premio Consagración, (2008), Premio Dr. Venancio Deulofeu, Asociación Química Argentina (2000), Premio "Bernardo Houssay", Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología (2004), Gran Cruz de la Orden Na-

cional del Mérito Científico, Ministerio de Ciencia y Tecnología de Brasil (2007). Desde 1987 soy miembro correspondiente de la Academia Brasileira de Ciencias y desde 2005 miembro de la Academia de Ciencias de América Latina. Este año, 2014, he tenido la alegría de recibir un reconocimiento a la trayectoria por mis pares en el Primer Congreso Argentino de Glicobiología, Glyco-Ar.

Mi agradecimiento a todos los que han colaborado en mis investigaciones y a los investigadores de otras instituciones gracias a los cuales se han podido llevar a cabo nuestros trabajos interdisciplinarios, principalmente y entre otros a Colli, Manso Alves, Zingales, Frascch, Campetella, Docampo. Un recuerdo especial para mis mentores, Wolfrom, Deulofeu y Deferrari. Mis disculpas a los que no he nombrado particularmente.

Quiero dedicar esta reseña a la memoria de mi esposo fallecido el 18 de marzo de este año, que durante 58 años me ha brindado su amor, apoyo y comprensión. Gracias a mis hijos y nietos por las alegrías que me dan.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Agustí R., Couto A., Campetella O., Frascch A.C.C., Lederkremer R.M. (1997). "The shed acute phase antigen (SAPA) with trans-sialidase activity of *Trypanosoma cruzi*, is anchored by two different lipids". *Glycobiology*, **7**, 731-735.
- Agustí R., Couto A.S., Campetella O., Frascch A.C.C., Lederkremer R.M. (1998). "Structure of the glycosylphosphatidylinositol-anchor of the trans-sialidase from *Trypanosoma cruzi*-metacyclic trypomastigote forms". *Molecular Biochemical Parasitology*, **97**,

- 123-131.
- Agusti R., Giorgi M.E., Mendoza V.M., Gallo-Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2007). "Comparative rates of sialylation by recombinant trans-sialidase and inhibitor properties of synthetic oligosaccharides from *Trypanosoma cruzi mucins-containing galactofuranose and galactopyranose*." *Bioorganic & Medical Chemistry* **15**, 2611-2617.
- Agusti R., Mendoza V.M., Gallo-Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2005). "Selective sialylation of 2,3-di-O-(b-D-galactopyranosyl)-D-galactose catalyzed by *Trypanosoma cruzi trans-sialidase*". *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 541-551.
- Agusti R., Paris G., Ratier L., Frasch A.C.C., Lederkremer R.M. (2004). "Lactose derivatives are inhibitors of *Trypanosoma cruzi trans-sialidase* toward conventional substrates *in vitro* and *in vivo*". *Glycobiology*, **14**, 659-670.
- Bertello L.E., Andrews N.W., Lederkremer M.R. (1996). "Developmentally regulated expression of ceramide in *Trypanosoma cruzi*." *Molecular Biochemical Parasitology*, **79**, 142-151.
- Bertello L.E., Gonçalves M.I., Colli W., Lederkremer R.M. (1995). "Structural analysis of inositolphospholipids from *Trypanosoma cruzi* epimastigote forms". *Biochemical Journal*, **310**, 255-261.
- Bertello L.E., Alves M.J.M., Colli W., Lederkremer R.M. (2004). "Inositolphosphoceramide is not a substrate for the first steps in the biosynthesis of glycoinositolphospholipids in *Trypanosoma cruzi*". *Molecular Biochemical Parasitology*, **133**, 71-80.
- Chasseing N.A., Lederkremer R.M., Couto A., Mayer A., Rumi L.S. (1988). "Influencia de la oxidación con periodato e hidrólisis ácida parcial respectivamente, en la acción antitumoral del polisacárido PCj3 extraído del hongo *Cyttaria johowii*". *Inmunología* **7**, 138-142.
- Chiocconi A., Marino C., Otal E., Lederkremer R. M. (2002). "Photoinduced electron transfer and chemical α -deoxygenation of D-galactono-1,4-lactone. Synthesis of 2-deoxy-D-lyxo-hexofuranosides." *Carbohydrate Research*, **337**, 2119-2126.
- Confalonieri A., Martin N.F., Zingales B., Colli W. Lederkremer R.M. (1983). "Sialoglycolipids in *Trypanosoma cruzi*". *Biochemistry International*, **7**, 215-222.
- Couto A.S., Gonçalves M.F., Colli W., Lederkremer R.M. (1990). "The Nlinked carbohydrate chain of the Tc85 glycoprotein from *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes contains sialyl, fucosyl and galactosyl (a 13) galactose units". *Molecular Biochemical Parasitology*, **39**, 101-108.
- Couto A.S., Uhrig M.L., Agusti R., Befumo M.F., Zingales B., Colli W., Lederkremer R.M. (1991). "Trypanosoma cruzi: Incorporation of [3H] palmitic acid and [3H] galactose into components shed by trypomastigotes." *Biochemistry International*, **24**, 991-1002.
- Couto A.S., Zingales B., Lederkremer R.M., Colli W. (1985). "Trypanosoma cruzi: Metabolic labeling of trypomastigote sialoglycolipids". *Experientia* 736-738.
- Deferrari J.O., Lederkremer R.M. (1962) "Acyl derivatives of aldoses. I. Derivatives of DglyceroDguloheptose and DglyceroLmannoheptose." *Journal of Organic Chemistry*, **27**, 2558-2560.
- Deferrari J.O., Lederkremer R.M., Matsuhira B., Litter M.I. (1970). "Anomalous reaction of Dgluconamide with benzoyl chloride in anhydrous pyridine". *Carbohydrate Research*, **14**, 103-107.
- Deferrari J.O., Lederkremer R.M., Matsuhira B., Sproviero J. (1962) "Thinlayer chromatography of acyl derivatives of sugars". *Journal of Chromatography*, **9**, 283-286.
- Du Mortier C., Lederkremer R.M. (1984). "A new synthesis of 3deoxy Darabinohexose and its tautomeric equilibrium". *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **3**, 219-228.
- Du Mortier C., Lederkremer R.M. (1985). "Crystalline furanose derivatives of 3deoxy Darabinohexose. Conformational studies by NMR spectroscopy." *Carbohydrate Research*, **139**, 47-54.
- Fernández Cirelli A., Lederkremer R.M. (1972). "Structural studies on a polysaccharide from *Cyttaria harioiti Fischer*". *Anales Asociación Química Argentina*, **60**, 299-308.
- Fernández Cirelli A., Lederkremer R.M. (1976) "A gel forming (13) β Dglucan isolated from *Cyttaria harioiti Fischer*". *Carbohydrate Research*, **48**, 217-223.
- Fernandez Cirelli A., Sznajdman M., Jeroncic L., Lederkremer R.M. (1983). "Partial benzoylation of Lrhamnono and Dmannono1,4 lactones". *Journal of Carbohydrate*

- drate Chemistry, **2**, 167-176.
- Gallo C., Jeroncic L.O., Varela O., Lederkremer R.M. (1993). "Regioselective acylations of aldono-1,4-lactones." *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **12**, 841-851.
- Gallo Rodriguez C., Gandolfi L., Lederkremer R.M. (1999). "Synthesis of *b*-D-Galp-(1-3)-D-GlcNAc by the trichloroacetamide method and of *b*-D-Galp-(1-6)-D-GlcNAc by SnCl₄-promoted glycosylation". *Organic Letters*, **1**, 245-248.
- Gallo Rodriguez C., Varela O., Lederkremer R.M. (1998). "One-pot synthesis of Galp1-4(Galp1-6)GlcNAc, a "core" trisaccharide linked O-glycosidically in glycoproteins of *Trypanosoma cruzi*". *Carbohydrate Research*, **305**, 163-170.
- Gallo Rodriguez C., Varela O., Lederkremer R.M. (1996). "First synthesis of β -D-Galp(1-4)GlcNAc, a structural unit O-glycosidically attached, in *Glycoproteins of Trypanosoma cruzi*". *Journal of Organic Chemistry*, **61**, 1886-1889.
- Gandolfi-Donadio L, Gallo Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2002). "Synthesis of *a*-D-Galp-(1-3)-*b*-D-Galp-(1-3)-D-Man, a terminal trisaccharide of *Leishmania* Type-2 Glycoinositolphospholipids". *Journal of Organic Chemistry*, **67**, 4430-4435.
- Gandolfi-Donadio L, Gallo Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2003). "Syntheses of *b*-D-Galp-(1-6)-*b*-D-Galp-(1-5)-D-Galp and *b*-D-Galp-(1-5)-*b*-D-Galp-(1-6)-D-Galp, trisaccharide units in the galactan of *Mycobacterium tuberculosis*". *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 6928-34.
- Gandolfi-Donadio L, Gallo Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2008). "Synthesis of a tetrasaccharide fragment of mycobacterial arabinogalactan". *Carbohydrate Research*, **343**, 1870-1875.
- Gandolfi-Donadio L, Santos M., Lederkremer R.M., Gallo Rodriguez C. (2011). "Synthesis of arabinofuranose branched galactofuran tetrasaccharides, constituents of mycobacterial arabinogalactan." *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 2085-2097.
- Giorgi M.E., Agusti R., Lederkremer R.M. (2014). "Carbohydrate PEGylation, an approach to improve pharmacological potency". *Beilstein Journal of Organic Chemistry* (en prensa)
- Giorgi M.E., Lederkremer R. M. (2011). "Trans-sialidase and mucins of *Trypanosoma cruzi*: an important interplay for the parasite". *Carbohydrate Research*, **346**, 1389-1393.
- Giorgi M.E., Ratier L., Agusti R., Frasch A.C.C., Lederkremer R.M. (2012). "Improved bioavailability of inhibitors of *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase: PEGylation of lactose analogs with multiarm polyethyleneglycol". *Glycobiology*, **22**, 1363-1373. Artículo citado en "Global medical Discovery", octubre 2012.
- Groisman J.F., Lederkremer R.M. (1987). "Dgalactofuranose in the Nlinked sugar chain of a glycopeptide from *Ascobolus furfuraceus*". *European Journal of Biochemistry*, **165**, 327-332.
- Groisman J.F., Mercurio A., Lederkremer R.M. (1986). "Isolation and structural studies of a galactofuranosyl containing glycopeptide from *Ascobolus furfuraceus*". *Glycoconjugate Journal*, **3**, 45-63.
- Jeroncic L.O., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1987). "Synthesis of crystalline derivatives of 3deoxy-Dglucoheptofuranose." *Carbohydrate Research*, **167**, 175-186.
- Jeroncic L.O., Varela O. J., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1984). "Elimination in aldono-lactones. Structure of the furan-2-one derivative obtained by benzoylation of Dglycero-Dgulohexono-1,4-lactone". *Tetrahedron*, **40**, 1425-1430.
- Kashiwagi G A., Mendoza V.M., Lederkremer R.M., Gallo-Rodriguez C. (2012). "Synthesis of the O-linked hexasaccharide containing β -D-Galp-(1 \rightarrow 2)- β -D-Galp in *Trypanosoma cruzi* mucins." *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**, 6322-6332.
- Lederkremer R. M., Agusti R., Do campo R. (2011). "Inositolphosphoceramide metabolism in *Trypanosoma cruzi* as compared with other *Trypanosomatids*. *J. Eukaryotic*". *Microbiology*, **58**, 79-87.
- Lederkremer R.M., Alves M.J.M., Fonseca G.C., Colli W. (1976). "A lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi* (epimastigota). Isolation, purification and carbohydrate composition." *Biochimica et Biophysica Acta*, **444**, 85-96.
- Lederkremer R.M., Bertello L.E (2001). "Glycoinositolphospholipids, free and as anchors of proteins in *Trypanosoma cruzi*." *Current Pharmaceutical Design*, **7**, 1165-1179.

- Lederkremer R.M., Casal O.L., Alves M.J.M., Colli W. (1980). "Evidence for the presence of **D**galactofuranose in the lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi*". FEBS Letters, **116**, 25-29.
- Lederkremer R.M., Casal O.L., Couto A., Colli W. (1985a). "Structural studies on the oligosaccharide moiety of the lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi*". European Journal of Biochemistry, **151**, 539-542.
- Lederkremer R.M., Casal O.L., Tanaka C.T., Colli W. (1978) "Ceramide and inositol content of the lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi*". Biochemical and Biophysical Research Communications, **85**, 1268-1274.
- Lederkremer R.M., Colli W. (1995) "Galactofuranose-containing glycoconjugates in trypanosomatids". Glycobiology, **5**, 547-552.
- Lederkremer R.M., Couto A., Rumi L.S., Chasseing N.A. (1983). "Purification of the polysaccharide from *Cyrtaria johowii* and studies on its antitumor activity". Carbohydrate Research, **113**, 331-335
- Lederkremer R.M., Deferrari J.O. (1962) "Acyl derivatives of aldoses. II. Derivatives of **D**glycero**D**-galactose and **D**galactose". Journal of Organic Chemistry, **27**, 2561-2563.
- Lederkremer R.M., Lima C., Ramirez M.I., Casal O.L. (1990). "Structural features of the lipopeptidophosphoglycan (LPPG) from *Trypanosoma cruzi* common with the glycoposphatidylinositol anchors". European Journal of Biochemistry, **192**, 337-345.
- Lederkremer R.M., Lima C., Ramirez M.I., Ferguson M.A.J., Homans S.W., Thomas Oates J. (1991). "Complete structure of the glycan of lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi* epimastigotes". Journal Biological Chemistry, **266**, 23670 -23675.
- Lederkremer R.M., Lima C., Vila M. del C. (1996). "Ceramide 1-phosphate is released from a glycoinositol-phosphoceramide of *Trypanosoma cruzi* by rat blood plasma". Molecular Biochemical Parasitology, **79**, 219-223.
- Lederkremer R.M., Litter M.I. (1971). "The formation of an unsaturated lactone derivative on benzylation of **D**-galactonolactone". Carbohydrate Research, **20**, 442-444.
- Lederkremer R.M., Marino C. (2007) "Deoxy Sugars". Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry. Vol. **61**, pp. 143-216. Elsevier Inc., New York
- Lederkremer R.M., Marino C., Varela O.J. (1990). "Convenient synthesis of 5O and 3,5diO(**bD**galactofuranosyl) **D**galactofuranose". Carbohydrate Research, **200**, 227-235.
- Lederkremer R.M., Nahmad V., Varela O. (1994). "Synthesis of a **D**-galactofuranosyl phosphate". Journal of Organic Chemistry, **59**, 690-692.
- Lederkremer R.M., Sala L.F. (1975). "Elimination in aldonolactones: a convenient route for the synthesis of deoxy sugars. Part I. 2DeoxyDerythropentose." Carbohydrate Research , **40**, 385-386.
- Lederkremer R.M., Tanaka C.T., Alves M.J.M., Colli W. (1977) "Lipopeptidophosphoglycan from *Trypanosoma cruzi*. Amide and ester linked fatty acids". European Journal of Biochemistry, **74**, 263-267.
- Lederkremer R.M., Varela O. (1994) "Synthetic reactions of aldonolactones (review)." Advances in Carbohydrate Chemistry & Biochemistry, vol. **50**, 125-209.
- Lederkremer R.M., Wapnir R.A., Peso O.A. (1957). "Vitamina B12 en barros cloacales". Anales Asociación Química Argentina, **45**, 194-201.
- Lederkremer R.M., Zingales B., Con-falonieri A., Couto A., Martin N.F., Colli W. (1985b) "In vivo incorporation of palmitic acid and galactose in glycolipids of *Trypanosoma cruzi* epimastigotes". Biochem International, **10**, 79-88.
- Litter M.I., Lederkremer R.M. (1974). "Eliminación β en aldonolactonas. Formación de dos derivados de (5H)furan2ona por benzoilación de **D**-glycero-**D**-gulo-heptono-1,4-lactona". Anales Asociación Química Argentina, **62**, 147-150.
- Marino C., Varela O.J., Lederkremer R.M. (1989) "Synthesis of galactofuranose disaccharides of biological significance". Carbohydrate Research , **190**, 65-76.
- Mariño K., Marino C., Lima C., Baldoni L., Lederkremer R.M. (2005) "First Chemical Synthesis of UDP[6-³H]- α -**D**-galactofuranose". European Journal of Organic Chemistry, 2958-2964
- Mendoza V.M., Agusti R., Gallo-Rodriguez C., Lederkremer R.M. (2006) "Synthesis of the O-linked pentasaccharide in glycoproteins

- of *Trypanosoma cruzi* and selective sialylation by recombinant trans-sialidase". Carbohydrate Research, **341**, 1488-1497.
- Mendoza V.M., Kashiwagi G.A., Lederkremer R.M., Gallo-Rodriguez C. (2010) "Synthesis of trisaccharides containing internal galactofuranose O-linked in *Trypanosoma cruzi* mucins". Carbohydrate Research, **345**, 385-396
- Moradei O., Du Mortier C., Varela O.J., Lederkremer R.M. (1991). "Synthesis of furanose glycosides of abequose (3,6-dideoxy-Dxylohexose)". Journal of Carbohydrate Chemistry, **10**, 469-479.
- Oliva E.M., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1986). "Chemical composition of the cell wall of the tree fungus *Cyttaria harii* Fischer". Experimental Mycology, **10**, 150-156.
- Sala L.F., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1977) "Oxidative decarboxylation of aldonolactones by Cerium (IV) sulphate in aqueous sulphuric acid; synthesis of Darabinose". Journal of the Chemical Society, (Perkin II) 685-688.
- Sala L.F., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1978). "Oxidative decarboxylation of aldonolactones by cerium (IV) sulphate in aqueous sulphuric acid. Part II. Mechanism and kinetics; synthesis of Dlyxose, Derythrose and Dthreose". Anales Asociación Química Argentina, **66**, 57-63.
- Sala L.F., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1980). "β Elimination in aldonolactones. Synthesis of 2deoxy-Dlixohexose and 2deoxy-Darabinohexose." Carbohydrate Research, **78**, 61-66.
- Salto M.L., Bertello L.E., Vieira M., Docampo R., Moreno S.N.J., Lederkremer R.M. (2003) "Formation and remodeling of inositolphosphoceramide during differentiation of *Trypanosoma cruzi* from trypomastigote to amastigote". Eukaryotic Cell, **2**, 756-768.
- Salto M.L., Furuya T., Moreno S., Docampo R., Lederkremer R.M. (2002). "The phosphatidylinositol-phospholipase C from *Trypanosoma cruzi* is active on inositolphosphoceramide". Molecular and Biochemical Parasitology, **119**, 131-133.
- Sznajdman M.L., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1986). "13CNMR spectral studies of di and trideoxialdohexoses". Journal of Carbohydrate Chemistry, **5**, 249-255.
- Uhrig M.L., Couto A.S., Colli W., Lederkremer R.M. (1996). "Characterization of inositolphospholipids in *Trypanosoma cruzi* trypomastigote forms". Biochimica et Biophysica Acta, **1300**, 233-239.
- Varela O.J., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1979). "Synthesis of 3,6 dideoxy L arabinohexose (ascarylose)". Carbohydrate Research, **70**, 27-35.
- Varela O.J., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1980). "β Elimination in aldonolactones. The conversion of L rhamnono-1,5 lactone into 3benzoyloxy-6methylpyran-2one". Carbohydrate Research, **79**, 219-224.
- Varela O., Marino C., Lederkremer R.M. (1986) "Synthesis of pnitrophenyl β Dgalactofuranoside. A convenient substrate for β galactofuranosidase." Carbohydrate Research, **155**, 247-251.
- Waksman N., Lederkremer R.M., Cerezo A.S. (1977) "The structure of an α Dglucan from *Cyttaria harii* Fischer". Carbohydrate Research, **59**, 505-515.
- Waksman N., Svec B., Fernandez Cirelli A., Lederkremer R.M. (1975). "Identification and quantitative determination of Darabinohexulosonic acid in *Cyttaria* species". Phytochemistry, **14**, 1009-1010.
- Wolfrom M.L., Bhattacharjee S.S., Lederkremer R.M. (1969). "Reaction of carbohydrates with vinyl ethers; a differential hydrolysis". Carbohydrate Research, **11**, 148-150.
- Wolfrom M.L., Lederkremer R.M. (1965). "Products from the ortho ester form of acetylated maltose". Journal of Organic Chemistry, **30**, 1560-1563.
- Wolfrom M.L., Lederkremer R.M. (1966) "Alkaline hypochlorite oxidation of β methyl cellobioside". Carbohydrate Research, **2**, 426-438.
- Wolfrom M.L., Lederkremer R.M., Anderson L.E. (1963) "Chromatography of sugar acetates and methyl ethers on magnesol". Analytical Chemistry, **35**, 1357-1359.
- Wolfrom M.L., Lederkremer R.M., Schwab G. (1966) "Quantitative thin layer chromatography of sugars on microcrystalline cellulose". Journal of Chromatography, **22**, 474-476.
- Wolfrom M.L., Patin D.L., Lederkremer R.M. (1965) "Thin layer chromatography on microcrystalline cellulose". Journal of Chromatography, **17**, 488-494