

DESDE LA QUÍMICA A LA TOXICOLOGÍA EN INSECTOS

Palabras clave: Insecticidas, insectos plaga, insectos vectores, feromonas, manejo integrado de plagas, relación cuantitativa estructura química actividad biológica.
Key words: *Insecticides, pest insects, vector insects, pheromones, integrated management of pests, quantitative structure activity relationsh.*

■ Eduardo Nicolás Zerba

Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas (CIPEIN) UNIDEF-CITEDEF-CONICET.
Instituto de Investigación de Ingeniería e Investigación Ambiental (3iA). Universidad Nacional de San Martín (UNSAM)

ezerba@live.com.ar

■ 1.- LOS COMIENZOS Y LOS BUENOS MAESTROS

Antes de remitirme a los comienzos de mi carrera científica, los cuales se remontan a muchos años atrás...quizás demasiados, un pequeño párrafo para que el lector sepa con quien se va a encontrar en esta reseña. Nací en 1941, mis padres eran de clase media y tanto a mí como a mis hermanos, nunca se nos cruzó la idea que no ir a la Universidad era una opción. Eugenio se graduó de médico y Diego de psicólogo en la Universidad de Buenos Aires. Mi padre creía que el mejor legado que podía dejarnos era una buena educación, lo que incluía una carrera universitaria elegida con absoluta libertad.

Mis estudios primarios y secundarios se desarrollaron casi totalmente en el Colegio Ward de Ramos Mejía, Buenos Aires. Me recibí de Licenciado en Química en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. ¿Por qué estudié química? Creo que hubo dos factores determinantes, haber tenido un excéntrico, genial y motivador profesor de química en 4º y 5º año (se apellidaba Rodríguez) y

la fascinación que me produjo por ese entonces la tabla periódica de elementos (la Tabla de Mendeleiev), una sinfonía del orden de la materia. Mis inicios fueron como químico orgánico, pero con el devenir de mi vida científica incursioné en la Toxicología y la Entomología, con la utópica idea de desarrollar mejores métodos para el control de insectos plaga.

Entrando en lo que a continuación intentaré poner en palabras, que es mi trayectoria científica, debo aclarar que si bien encontrarán una importante cantidad de citas bibliográficas, muchas quedaron afuera por razones de espacio o pertinencia. El criterio de selección de los trabajos referenciados trató de basarse en que las publicaciones fueran representativas y abarcadoras, pero también influyó la aleatoriedad y ¿por qué no?, factores emocionales.

El inicio de lo que sería la “pre-historia” de mi carrera de investigador ocurrió en CITEFA, un Instituto de Investigaciones del Ministerio de Defensa (actualmente denominado CITEDEF) donde desarrollé toda mi carrera científica. Entré a trabajar en

1966 en el Laboratorio de Química Orgánica, cuyo jefe, el Dr. Miguel Angel Rúveda, si bien era un buen químico con experiencia en síntesis, no estaba particularmente interesado en la investigación científica, para la cual no estaba formado. Mi primera misión fue poner en marcha un recién llegado equipo de cromatografía gaseosa que para la época era de última generación. Sin la guía de un experto y “a los ponchazos” me convertí en un especialista de cabotaje en técnicas analíticas de cromatografía en fase gaseosa, las cuales en esos tiempos estaban cobrando creciente importancia en muchos laboratorios del país. Lo que me diferenció como “especialista” fue la imposición que tuve como trabajo inicial, de desarrollar una metodología bastante sofisticada y compleja: el análisis de trazas de residuos de insecticidas clorados acumulados en grasas de carnes bovinas. Comenzaba en esa época una restricción internacional al comercio de productos alimentarios que contenían residuos de insecticidas clorados en concentraciones por encima de los niveles máximos legislados. Una valla comercial que tomó de sorpresa al país, que carecía de los métodos analíticos para

certificar el nivel de residuos. Se requería una técnica analítica con equipos de cromatografía gaseosa provistos de sistemas de detección ultrasensibles llamados de captura electrónica. Para los que había en la Argentina sobaban los dedos de una mano para contarlos y uno sin estrenar me estaba esperando en CITEFA. La técnica no es sencilla y me tocó ponerla a punto por primera vez en el país, lo que me convirtió en el "tuerto en el país de los ciegos" (Zerba, 1971). Nada innovador a nivel internacional pero relevante para la Argentina, ya que con estos análisis de residuos de plaguicidas se evitó que EEUU cerrara la importación de nuestros productos cárnicos.

En esta etapa, a comienzos de la década del 70 y ya cerrada la urgencia de los análisis de los residuos de plaguicidas, en el laboratorio de Química Orgánica de CITEFA, comenzamos a desarrollar una línea de investigación en la síntesis química y aplicación a la cromatografía gaseosa de compuestos organofosforados. Arrancamos casi desde cero y sin la guía de investigadores formados. Compartíamos estas inquietudes con la Dra. Susana Licastro, con quien ingresamos el mismo año a lo que era entonces CITEFA y aun después de tanto tiempo continuamos transitando la misma senda de apoyo mutuo. El Dr. Rúveda, nuestro Jefe por ese entonces, dio luz verde a esas actividades y les puso la firma. No obstante las limitaciones del escenario, publicamos algunos trabajos interesantes en buenas revistas (Rúveda y col. 1975; Zerba y col., 1975)

Mi primer maestro no estaba en CITEFA. Me lo dio la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (UBA), donde a fines de la década del 60 concursé un cargo de docente auxiliar con dedicación simple en la

Cátedra de Bromatología, cuyo titular era el Dr. Pedro Cattaneo. Con él hice mi Tesis de Doctorado en Química de la UBA, ya que en mi grupo de CITEFA no tenía quien me dirigiera. Así fue como me sumergí en el análisis y la caracterización de los lípidos de dos animales marsupiales autóctonos muy particulares, la "mulita" y el "peludo" (Zerba y Cattaneo, 1976a; 1976b). Sin menoscabo de lo mucho que aprendí, mi objetivo fundamental, la obtención del doctorado en química, se cumplió. El Dr. Cattaneo me enseñó la rigurosidad de la investigación científica y me dio un ejemplo de vida, particularmente signado por la honestidad y la dedicación. Luego de doctorarme en Química, decidí que mi actividad científica debía dirigirse hacia un tema que me apasionaba, la correlación entre la estructura química de compuestos orgánicos y el efecto tóxico que producen en insectos, que según mi criterio le daba sentido a los trabajos de síntesis que por ese entonces realizábamos en CITEFA (primera mitad de la década del 70). En mi aprendizaje sobre ese tema, el enfoque toxicológico necesario para desarrollarlo me lo dio el Dr. José Alberto Castro, que dirigía otro grupo de CITEFA. Fue mi segundo Maestro y trabajé con él durante cerca de dos años. Aprendí los principios de la Toxicología con mi interés puesto en aplicarlos a los insectos, pero no a cualquiera, tenía que ser la vinchuca transmisora de la enfermedad de Chagas. El modelo propuesto para el comienzo fue la actividad insecticida del bromuro de metilo sobre la vinchuca (Castro y col., 1976). Así comencé una larga historia dedicada a estudiar el control del principal insecto vector de la enfermedad de Chagas en la Argentina.

Mi etapa bromatológica con el Dr. Cattaneo ya estaba terminando, mi camino apuntaba a la interacción

toxicológica de compuestos orgánicos con los insectos plaga. La Bromatología no era lo mío. En mi cabeza daba vueltas la idea de combinar la Química Orgánica, la Toxicología y la Entomología para el diseño de nuevas moléculas insecticidas. No obstante la decisión que había tomado, que me alejaba del mundo de los lípidos y sus complejas composiciones, el Dr. Cattaneo peleó denodadamente para que el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET) me otorgara una beca externa para formarme en EEUU, en la nueva especialidad a la que quería dedicarme. En el CONICET de entonces, excepto al Dr. Cattaneo, a nadie parecía interesarle esa nueva especialidad para "cucaracheros" (a la que varios miembros de la Comisión Evaluadora ni siquiera consideraban investigación). Para peor, quien planeaba abordarla tenía un pequeño currículum de químico orgánico, doctorado en Bromatología e interesado en Entomotoxicología (y no pertenecía a ningún laboratorio importante de investigación).

Finalmente, después de muchas idas y vueltas, el Dr. Cattaneo ganó la pulseada y el CONICET, en 1976, me otorgó la beca externa. Ese año, para Química sólo había una. Era mi última oportunidad ya que mi edad estaba en el límite, rondaba los 35 años, estaba casado y tenía 3 hijos. Con mi esposa Cristina Ziehl, quien siempre me dio su apoyo incondicional, hicimos las valijas y con nuestros hijos María Inés, Christian y Sebastián emprendimos la aventura estadounidense. Finalmente llegamos a Riverside, California, donde me esperaba el Dr. Roy Fukuto en la Universidad de California. Allí comenzó mi formación sobre toxicología en insectos. Fue sólo un año por la condición que me impusiera CITEFA de volver para hacerme cargo de un pequeño la-

boratorio de tres personas que prácticamente no tenía equipamiento. En la Universidad de California de Riverside pasé un año aprendiendo y juntando la mayor cantidad posible de información para desarrollar la Entomotoxicología en la Argentina. Para tal fin tuve la invaluable e incondicional ayuda del Dr. Fukuto, quien fue mi tercer Maestro. Me fascinó su perfil de investigador, el de un químico orgánico devenido en entomólogo y con una fuerte influencia toxicológica. Fue un pionero de la especialidad reconocido internacionalmente.

Lamenté que se me hubiera impuesto que mi estadía externa en California debía ser de sólo un año, pero creo que le saqué todo "el jugo" que pude. Mi paso por la Universidad de California en Riverside me cambió la vida, me abrió la mente y pude aprender lo que es la investigación profesional en equipo. Allí hice síntesis de nuevas estructuras de insecticidas organofosforados y las identifiqué, estudié sus efectos sobre moscas y ratones, tanto macroscópicos como enzimáticos, experimenté la importancia de la inhibición de enzimas de insectos y mamíferos en fenómenos de toxicidad selectiva. También tuve la oportunidad de aprender técnicas para medir grados de resistencia a insecticidas en insectos y para el estudio de los factores metabólicos que causaban el problema.

Finalmente me di el gusto de establecer una correlación cuantitativa entre parámetros que caracterizan la estructura química de una serie de insecticidas organofosforados nuevos que había sintetizado y el efecto tóxico que producen sobre moscas y ratones, como así también sobre la inhibición de la acetilcolinesterasa, una enzima crítica para la vida de mamíferos e insectos (Zerba y Fukuto, 1978). Quizás lo más fascinante

que me dejó la intensa experiencia de Riverside fue comprender que era posible diseñar moléculas con actividad insecticida y que esa actividad podía ser optimizada racionalmente para llegar a productos, no sólo efectivos sino también selectivos, tóxicos para los insectos pero no para los mamíferos y con bajo impacto ambiental.

No todo en esos años fue aprendizaje científico, también tuve tiempo para ser secretario adjunto de la primera y activa comisión gremial que tuvo CITEFA organizada por fuera de los sindicatos. Nada científico, pero una enseñanza de vida.

Esa fue toda mi caótica formación inicial. Tuve buenos Maestros, pero poco tiempo con ellos.

El rol de discípulo quizás no haya sido uno de los puntos más fuertes de mi historia personal como científico. Como dijo Antonio Porchia *no halle como quien ser en ninguno. Y me quedé así, como ninguno.*

■ 2.- TODO ES CUESTIÓN DE EMPEZAR...UNA NUEVA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN Y TESISTAS PARA ABORDARLA

Probablemente comenzar en el país estudios de control de insectos plaga abordando a nivel molecular la interacción insecto-insecticida y formar recursos humanos en estos temas haya sido una fortaleza en mi carrera. No tanto por lo cuantitativo como por lo cualitativo y quizás por todo lo que demandó instalar una nueva especialidad en el país casi desde cero. Mal o bien... un esfuerzo pionero.

Mis aportes iniciales en formación de recursos humanos y desarrollo de una nueva línea de investigación fueron las primeras tres tesis doctorales en Entomotoxicología

que dirigiera a mi vuelta de California. Los tesisas fueron Susana Licastro, Edgardo Wood y María Inés Picollo. Pero para concretar esos doctorados hubo que vencer la reticencia que tenía la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires para reconocerme como director externo, ya que en ese entonces yo no era profesor universitario ni pertenecía a los grandes Institutos a los que la UBA respetaba. Susana fue mi primera tesis, pero el primero que se doctoró fue Edgardo, con un excelente trabajo de aislamiento y caracterización de una enzima clave de la vinchuca sobre la cual ejercen su efecto tóxico los insecticidas fosforados: la acetilcolinesterasa. (Wood y col., 1979). La Tesis de Susana fue algo diferente, respondió a lo que me había deslumbrado en la primera etapa de mi vida científica y que fue el motivo central de mi interés por viajar a Riverside para trabajar con el Dr. Fukuto. Se trataba de encontrar una vinculación cuantitativa entre características de las estructuras químicas de los compuestos y algún efecto biológico que ellos producían, en este caso la actividad insecticida. Lo logramos con la tesis de Susana para una serie de nuevos esteres fosforados que fueron sintetizados y caracterizados en nuestro laboratorio. Para estas moléculas se obtuvo la tan anhelada correlación cuantitativa entre estructura y efecto insecticida sobre moscas como así también con la capacidad que tienen para inhibir la acetilcolinesterasa, el blanco molecular sobre el que ejercen la acción tóxica los compuestos organofosforados. (Licastro y col., 1982). Ya teníamos para ese entonces un pequeño insectario con moscas y vinchucas en cría. Un insectario que luego crecería por el esfuerzo y los méritos de la Sra. Susana Segovia, que con su dedicación y empeño lo convertiría en lo que es actualmente, una pieza clave de

nuestras investigaciones. La tesis de María Inés abordó el desarrollo embrionario de la vinchuca, ya que en esa época se discutía mucho sobre el efecto ovicida de los insecticidas que se utilizaban para controlar al insecto vector de la enfermedad de Chagas (Picollo y col., 1980). Junto con la formación de estos primeros recursos humanos, un excelente y entusiasta núcleo para comenzar a crecer, se inició una dura lucha por conseguir equipamiento y financiación para el funcionamiento de este nuevo grupo de investigación. El CONICET denegó mi primer pedido de subsidio a mi vuelta de EEUU, paradójicamente después de invertir en mi formación pos doctoral en la Universidad de California. Probablemente esa nueva línea de investigación seguía sin despertar interés y el Dr. Cattaneo ya no estaba en la Comisión Evaluadora. Ese proyecto, aun rechazado por el CONICET, se llevó a cabo y dio lugar a la Tesis de Susana Licastro y a 2 publicaciones en revistas de circulación internacional en una nueva especialidad para el país (Licastro y col., 1982; 1983). El esfuerzo por ese entonces, en paralelo con el avance de las primeras Tesis durante los últimos años de la década del 70 del siglo pasado, se centró en equipar y financiar el laboratorio. El proyecto general que me acompañó en todas las solicitudes de apoyo, tenía como objetivo entender la interacción de los insecticidas con la vinchuca, desde la química de los compuestos en un extremo y desde la bioquímica y la fisiología del insecto vector de la enfermedad de Chagas en el otro. El objetivo aplicado siempre apuntó a la selección racional y al desarrollo de mejores herramientas para el control del vector. A partir de 1978, junto con el avance de las primeras Tesis, se empezaron a concretar varios apoyos solicitados, excepto el del CONICET. El primero fue un importante

subsidio por 3 años del programa TDR (*Tropical Disease Research*) de la Organización Mundial de la Salud que incluía equipamiento y funcionamiento. Al poco tiempo y después de numerosas visitas que hice a la embajada de Japón, con presentación de documentación variada e innumerables entrevistas con funcionarios nipones, se concretó un subsidio de la *Japan International Cooperation Agency* (JICA). Recibimos un importante aporte de instrumental japonés y una beca externa al Japón que benefició a Susana Licastro. También Edgardo Wood y María Inés Picollo pudieron acceder a becas externas, con financiación del CONICET, lo que indicaba el comienzo de un cambio de actitud del Consejo frente a nuestra propuesta de línea de investigación. En el medio local el Programa Nacional de Enfermedades Endémicas de la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECYT) nos otorgó un importante subsidio.

A principio de la década del 80 CITEFA firmó un convenio con el CONICET y sin que tuviéramos todavía la envergadura necesaria pasamos a ser un Centro CITEFA-CONICET. Posiblemente nos benefició estar en un paquete de 4 centros cuyas actividades despertaban un escaso interés en el Ministerio de Defensa de esos años, poco preocupado por la investigación científica, pero que tenían un buen encuadre en los intereses y objetivos del CONICET. Ya no estaban en el Consejo quienes se opusieron tenazmente a otorgarme una beca externa y quienes a mi retorno de California me negaron un subsidio para iniciar mis investigaciones en la nueva disciplina que había aprendido en Estados Unidos.

Este primer ciclo fundacional, que llegó hasta los comienzos de la década del 80, se cerró con un

subsidio del Ministerio de Salud que nos permitió construir un edificio pequeño de laboratorios para estudios de control de vectores de Chagas. La actitud de las autoridades de CITEFA, lo que es hoy CITEDEF, fue muy clara. Me plantearon que la actividad de nuestro laboratorio no era prioritaria para el Ministerio de Defensa y que no se opondrían a que se llevara a cabo en CITEFA, pero el presupuesto de equipamiento y funcionamiento, como así también cualquier crecimiento en infraestructura o personal debería provenir de fuentes externas. Así fue como después de tantos años la consigna se cumplió, la mayoría de los investigadores del CIPEIN pertenecen a la carrera del CONICET y a lo largo de nuestra historia, el grueso de la financiación provino y proviene de fuentes ajenas al Ministerio de Defensa.

En síntesis, la primera etapa se concretó con la formación de un núcleo inicial de recursos humanos, un edificio de laboratorios no muy grande pero nuevo, un equipamiento básico instalado y la "cereza del postre", éramos... ¡un Centro del CONICET!

A partir de 1983 con la recuperación de la democracia, el CONICET, cuyo presidente era en ese entonces el Dr Carlos Abeledo, comenzó un necesario plan de evaluación de los centros de reciente creación, algunos de los cuales tuvieron un origen político "non sancto" y no justificaban serlo. El nuestro ya había progresado lo suficiente. En poco tiempo había obtenido equipamiento, laboratorios, financiación de investigación y finalmente había establecido una nueva línea de investigación. Así fue como aprobamos la auditoría científica y fui confirmado como Director. De esta manera se consolidó en CITEFA el Centro de Investigaciones de Plagas e Insecticidas

(CIPEIN) como centro del CONICET y comenzó una etapa de crecimiento, que con altibajos, dura hasta la actualidad.

■ 3.- LA PROLÍFICA DÉCADA DEL 80

Esta etapa se caracterizó por una expansión del CIPEIN en formación de recursos humanos con la incorporación de becarios de CONICET que ocuparon los nuevos laboratorios y utilizaron los equipos provistos por los subsidios del TDR de la OMS, la JICA y la SECYT. Las incorporaciones en esos años de Norma Casabé, Andrea Fontán y Guillermo Wallace como doctorandos bajo mi dirección y Fernando Melgar un técnico creativo, permitieron la publicación de diferentes estudios de correlación entre la estructura química de las moléculas y su actividad insecticida y trabajos que clarificaron algunos aspectos clave de la fisiología de la interacción entre los insecticidas y la vinchuca. La tesis de la Dra. Casabé dio lugar al descubrimiento en la vinchuca de una nueva enzima del grupo de las esterasas, crítica para el metabolismo de insecticidas (Casabé y col., 1984). La Dra. Fontán obtuvo con su tesis un buen entendimiento de la penetración de los insecticidas a través del integumento de la vinchuca, el primer paso del efecto tóxico de estos compuestos sobre el insecto vector de Chagas (Fontan y Zerba, 1987).

No puedo dejar de mencionar la incorporación, a mediados de esta década y en la Carrera de Personal de Apoyo a la Investigación, de la joven técnica Emilia Seccacini, quien hizo muy buenos aportes a la producción del CIPEIN y cuya experiencia y rol en el laboratorio siguen evolucionando hasta la actualidad.

Si bien por ese entonces aparecieron algunos interesantes trabajos

sobre formas novedosas de sinergismo del efecto de insecticidas, el mayor esfuerzo en la producción científica estuvo enfocado en la bioquímica y la fisiología del proceso de intoxicación del insecto vector de Chagas con insecticidas. Algunas revisiones dan cuenta de estas publicaciones (Zerba, 1988, 1989a; Zerba y col., 1989).

Estos trabajos del CIPEIN de la década del 80 generaron una amplia comprensión de la interacción entre compuestos insecticidas y la vinchuca, lo que me permitió acceder en 1988 al premio Ángel Gallardo de la Academia Nacional de Ciencias Exactas (Trienio 83-85) por los aportes que nuestro grupo había realizado al conocimiento entomotoxicológico de los vectores de Chagas. La exposición que hice en la ceremonia de entrega de premios me dio la posibilidad de definir mi perfil de investigador, el de un químico que incursiona en la toxicología de insectos (Zerba, 1989b).

Hacia fines de este ciclo publicamos dos trabajos muy particulares sobre un tipo de insecticidas llamados carbamatos, derivados del ácido carbámico. Representaron una novedad en el CIPEIN y fueron los resultados de la Tesis del Dr. Wallace, quien plasmó una idea que nació mucho tiempo antes, en mi beca externa en California. Allí el Dr. Fukuto ya investigaba este tipo de compuestos con estructura de sulfenil dicarbamatos. Los sintetizados por el Dr. Wallace fueron nuevos compuestos diseñados para ser selectivos (tóxicos para insectos pero no para mamíferos) y para potenciar su efecto insecticida a través de su propia estructura y la de sus metabolitos. El Dr. Wallace concretó la idea, ambas propiedades fueron demostradas experimentalmente en moscas y en ratones a partir de la síntesis de los nuevos compuestos (Wallace y Zer-

ba, 1989a; 1989b). Nunca perdí de vista la idea de vincular las características de las estructuras químicas con el efecto insecticida que producen y la posibilidad predictiva que este conocimiento conlleva.

En los 80 también fue importante mi retorno a la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires (UBA), donde volví como Profesor Titular Interino "ad honorem" llevado por el Dr. José Alberto Castro, que se había hecho cargo, también "ad honorem", de la cátedra de Toxicología. El Dr. Castro había sido convocado por el Dr. Héctor Torres, en aquel entonces Decano de la Facultad, para que "modernizara" el dictado de esta disciplina. La década se cerró con el final de mi vinculación con la UBA y también con mi paso por la presidencia de la entonces Sociedad Argentina de Toxicológica (actualmente Asociación Toxicológica Argentina) que ejercí en el bienio 1989-1990.

La Toxicología de Insectos no encajaba muy bien en el mundo de la Toxicología General.

■ 4.- LOS 90, ¿UNA DÉCADA PERDIDA?

Una nueva generación de doctorandos nos permitió encarar una inquietud que para ese entonces me preocupaba, canalizar los trabajos de investigación, no sólo para entender las reglas de juego del efecto sobre vinchucas de los insecticidas convencionales, sino también explorar otras alternativas para optimizar el control del insecto vector, por supuesto con las premisas de la selectividad y el bajo impacto ambiental. Con los nuevos doctorandos, Raul Alzogaray, Héctor Masuh, Paola Gonzalez Audino y Claudia Vassena (quien ya no era tesista mía, lo que ampliaba los horizontes del

CIPEIN), comenzamos a desarrollar el objetivo de que los resultados de la investigación tuvieran mayor aplicabilidad para innovar en el control de la vinchuca. Comenzaba un ciclo cuyo nuevo paradigma apuntaba a la transferencia de tecnología.

El énfasis inicial para obtener resultados que aportaran respuestas inmediatas en el mejoramiento del control de los vectores de Chagas se puso en los primeros trabajos muy aplicados que se hicieron para desarrollar formulaciones fumígenas, capaces de liberar humos insecticidas que fueran muy activos sobre vinchucas y cuyo uso fuera de bajo riesgo. Se intentaba aprovechar la facilidad de los humos para penetrar no sólo en el insecto, sino también en sus refugios ocultos en las viviendas típicas del área rural chagásica.

Así surgió un producto comercial como resultado de estas investigaciones aplicadas, el pote fumígeno insecticida. Su desarrollo fue a partir de nuestros estudios de la descomposición e isomerización térmica de compuestos piretroides y sobre como optimizar su liberación en humos, resultados obtenidos en el trabajo de Tesis de González Audino (Gonzalez Audino y col., 1999). En esos años era una novedad desarrollar un trabajo de tesis en química sobre un tema con grandes posibilidades de transferencia de tecnología. De hecho la transferencia existió, la empresa argentina Chemotécnica desarrolló el pote fumígeno antes referido como producto comercial y el Ministerio de Salud de la Nación comenzó con su utilización para el control de la vinchuca. El proyecto sobre formulaciones fumígenas contó con el apoyo del *Tropical Disease Research Program* (TDR) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS a través de este Programa TDR comunicó en el año 2000, que según sus evaluaciones

y las de la Universidad de Harvard, el pote fumígeno insecticida había sido una de los 3 resultados de la década del 90 del programa TDR que más contribuyeron a mejorar la salud mundial a través del control de enfermedades tropicales (Fujisaki y Reich, 1998). El Dr. Alvaro Moncayo, un colombiano que trabajaba en la OMS en Ginebra, Suiza, a cargo del capítulo Chagas del TDR, siempre apoyó nuestros trabajos sobre la vinchuca y él tomó la iniciativa de hacer evaluar en la Universidad de Harvard el impacto del pote fumígeno insecticida en el control de los vectores de Chagas. Paralelamente al estudio y desarrollo de nuevas formulaciones fumígenas continuamos estudiando y encontrando novedosos fenómenos de sinergismo sobre el efecto de distintos insecticidas y nos enfocamos en la investigación del efecto de los compuestos piretroides y sus isómeros sobre la vinchuca, cuyos resultados fueron recopilados en algunas revisiones (Zerba, 1997, 1999a, 1999b). Un interesante fenómeno de interacción toxicológica entre isómeros del insecticida piretroide permetrina y su efecto diferencial en vinchucas dio lugar al desarrollo de un nuevo producto insecticida patentado como un isómero aislado de la permetrina y fue parte de los trabajos de tesis de Alzogaray y Masuh (Alzogaray y Zerba, 1996; Masuh y col., 2000). Paradójicamente y tiempo después, el isómero novedoso de permetrina se convirtió en un exitoso y muy utilizado formulado, pero no para el control de vinchucas, sino para tratamientos espaciales destinados al control de mosquitos (Seccacini y col., 2006). Habíamos iniciado en el CIPEIN la "cultura del patentamiento y la transferencia de tecnología". Esta línea de pensamiento hasta hoy sigue vigente y ha sido uno de los pilares de mi carrera científica y de mi actividad como Director del CIPEIN.

Este objetivo de transferir resultados de investigación, dio lugar a que tuviéramos que ampliar los horizontes del trabajo de laboratorio, complementándolos con investigación operativa sustentada por ensayos de campo.

La tesis de Vassena dirigida por la Dra. Picollo, demostró que compuestos que bloquean grupos sulfhidrilos son capaces de reducir poblaciones de vinchucas por efectos antialimentario y anticópula (Vassena y col., 1996).

En esta etapa de los 90 surgió la inquietud de aplicar nuestros conocimientos entomotoxicológicos a estudios en otros insectos plaga que tuvieran importancia económica. Un problema que en esa época afectaba particularmente a algunas plagas agropecuarias es el de resistencia a los insecticidas. Se trata de un fenómeno preadaptativo por el cual, cuando una población de insectos plaga es permanentemente tratada con un mismo insecticida, ocurre una selección de los individuos naturalmente resistentes, que en muy baja proporción ya se encuentran en esa población. La continuidad de los tratamientos lleva a que los insectos resistentes lleguen a ser mayoría y cuando se alcanza ese punto, la población no responde a los tratamientos de control. Para el CIPEIN este problema era de fácil abordaje por su manejo del bioensayo y su conocimiento sobre la fisiología de los insectos, una especialidad clave para interpretar los fenómenos de resistencia a insecticidas. No estaba en los planes de nuestro centro incursionar en estos problemas porque no eran parte de nuestros proyectos. No obstante hicimos una primera aproximación en el tema con estudios de resistencia al insecticida malatión en gorgojos plaga de granos almacenados. Fueron las primeras investigaciones de

laboratorio de resistencia a insecticidas en el país y para esta nueva actividad incorporamos tesis de otras instituciones. Un nuevo desafío, nuevas especies de insectos y doctorandos externos. La experiencia fue exitosa, los doctorandos externos, como Teodoro Stadler, Adriana Ferrero y Adriana Casadío, se doctoraron demostrando la envergadura del fenómeno de resistencia que causaba problemas de control de distintas plagas de granos almacenados en el país y estableciendo sus causas bioquímicas. Esos trabajos pioneros permitieron iniciar en la década del 90 una fructífera línea de investigación en resistencia a insecticidas que daría interesantes frutos, no sólo en el CIPEIN, sino también en otras instituciones con estudios iniciados en nuestro centro.

En lo académico encontré en esos años mi lugar en el mundo. La Universidad Nacional de San Martín (UNSAM) me convocó para crear una carrera de posgrado. Concurse un cargo de Profesor Titular en 1997 y poco tiempo después comenzaba con el dictado de la flamante Maestría de Control de Plagas y su Impacto Ambiental, cuya dirección actualmente comparto con el Dr. Alzogaray, lo que le está trayendo interesantes beneficios a la última etapa de mi vida académica.

Así se fueron los 90, signados por un CONICET que se reducía al compás de las directivas del Fondo Monetario Internacional y las políticas neoliberales y que como consecuencia le dio la espalda a la camada de los nuevos doctorandos. Pero a pesar de todo, no fue una década perdida para nuestro centro; Alzogaray, Masuh, Gonzalez Audino y Vassena permanecieron estoicamente en el CIPEIN, olvidados por el CONICET del achique, y antes de la llegada del nuevo milenio se doctoraron. Todos están en el CIPEIN,

son actualmente investigadores del CONICET, docentes de la UNSAM y dirigen proyectos de investigación y becarios. Quizás uno de los hitos más importante de aquellos años fue que finalmente se concretó una idea que siempre dio vueltas en mi cabeza: *no sólo hay que investigar los problemas sino que también hay que proponer soluciones*. Para que eso ocurriera fue necesario cerrar el ciclo transfiriendo tecnología. Una orientación de la investigación, que en aquella época era considerada "políticamente incorrecta".

■ 5.- ASI LLEGAMOS AL NUEVO MILENIO

En los comienzos del siglo XXI mi carrera en la investigación científica va culminando. En 2002 fui ascendido a Investigador Superior del CONICET, a cuya carrera había entrado como Investigador Independiente en 1985. En 2005 la Secretaria de Ciencia y Tecnología me otorgó el Premio Houssay a la trayectoria en Tecnología. También colaboré con la creación del Doctorado en Ciencia y Tecnología Mención Química de la UNSAM, cuyo Director es el Dr. Miguel Blesa y de la cual formo parte de la Comisión de Doctorado. En el nuevo milenio, el CIPEIN comenzó a tener doctores y Magísteres de la UNSAM.

Nunca abandoné las investigaciones sobre el control de vinchucas. El problema de un posible desarrollo de resistencia a los insecticidas en insectos vectores de Chagas había sido previsto por nuestro centro antes del fin del siglo XX (Zerba, 1988; Zerba, 1999a, 1999b). En esa época había una corriente de opinión liderada por el Dr. Chris Schofield, científico inglés con muchos seguidores en Latinoamérica, según la cual la vinchuca por su largo ciclo de vida y su escaso repertorio genómico nunca iba a desarrollar resistencia a

insecticidas. No obstante, con el Dr. Moncayo, a quien ya mencionara como responsable de lo concerniente a la enfermedad de Chagas del programa TDR de la OMS, compartíamos una visión muy diferente a la que manifestaba el Dr. Schofield. Así fue como el TDR financió una reunión internacional organizada en el CIPEIN en CITEFA, que tuvo como objetivo establecer un protocolo de medición de resistencia a insecticidas en el insecto vector de Chagas *Triatoma infestans* (OMS, 1994). Así comenzó en el CIPEIN un programa de monitoreo de resistencia en insectos vectores de Chagas que permitió identificar algunos focos de resistencia en poblaciones de triatominos de Venezuela y Brasil (Vassena et al, 2000). Con el comienzo del siglo XXI el CIPEIN identificó y estudió poblaciones de vinchucas fuera de control en la Provincia de Salta. Los insectos vectores de Chagas recolectados en la localidad de Salvador Mazza y alrededores presentaban altos grados de resistencia a los insecticidas piretroides, con los cuales se hacían los tratamientos de control que llevaba a cabo el Ministerio de Salud (Picollo y col., 2005), problema al que nuestro Centro le dedicó posteriormente numerosos estudios recopilados en una revisión de Mougabure y Picollo (2015).

En 1985 el mosquito *Aedes aegypti* se había reintroducido en el país. Durante 1997 se detectó el virus del dengue en el norte argentino, el cual es transmitido por el *Aedes aegypti*. El país carecía de experiencia en el control de este insecto vector y así fue como el Ministerio de Salud de la Nación nos pidió involucrarnos en el problema. A partir de entonces hubo un rápido desarrollo durante el nuevo milenio, de una línea de investigación y tecnología, con tesis, trabajos publicados, patentes y desarrollo de productos (Harburguer y col., 2009; Juan y

col., 2013a; Licastro y col., 2010; Lucía y col., 2009; Masuh y col., 2003, 2008; Seccacini y col., 2006; Seccacini y col., 2014). Inicialmente impulsamos estos trabajos en mosquitos con Susana Licastro y Héctor Masuh y en la actualidad Héctor lidera el tema y con Susana seguimos aportando nuestra experiencia de muchos años.

Otra actividad importante que se desarrolló fuertemente en los primeros años del nuevo milenio, aunque sus inicios corresponden a los tramos finales del siglo XX, fueron los estudios de fenómenos de resistencia a pediculicidas en el *Pediculus capitis*, piojo de la cabeza, en la población infantil de Buenos Aires. Esta línea de trabajo nació a través de un acuerdo con lo que en ese entonces era el laboratorio Químico Sintial. En esos años la resistencia a los insecticidas que se usaban para controlar al piojo de la cabeza era una hipótesis aceptada, pero no demostrada como causa de las fallas de control de piojos que se estaban observando en el país. Con este proyecto avanzamos en la demostración y caracterización del fenómeno de resistencia de los piojos a la permetrina (el principio activo pediculicida más usado en esa época) (Picollo y col., 1998), pero también propusimos innovaciones en las formulaciones pediculicidas (Mougabure Cueto y col., 2002) que dieron lugar a la presentación de dos patentes. El proyecto sigue avanzando, actualmente con el patrocinio del Laboratorio Elea, bajo la dirección de la Dra. Picollo y la muy importante colaboración del Dr. Ariel Toloza.

Una apertura que sería fundamental para el CIPEIN también comenzó durante la transición entre el viejo y el nuevo milenio. La que lo impulsó fue un proyecto financiado por la Comunidad Europea, sobre la

identificación y caracterización de compuestos con actividad de feromonas de *Triatoma infestans*, vector de la enfermedad de Chagas. El objetivo que se propuso fue detectar compuestos que modularan el comportamiento de las vinchucas y aplicarlos a nuevas formas de control de su población. En este proyecto participaron laboratorios de Inglaterra (NRI), España (CID) y Paraguay (IS-UA) y fue ejecutado en el trienio 1999-2001. El apoyo europeo permitió equipar al CIPEIN, lo que incluyó un cromatógrafo de gases acoplado a un espectrómetro de masa. Así comenzaron las actividades que dieron lugar a una muy buena línea de investigación en feromonas, moléculas específicas que los insectos liberan en ínfimas concentraciones para modular su comportamiento. Además, el proyecto de la CE permitió que se formaran investigadores del CIPEIN en Inglaterra y España en los aspectos antes mencionados. Recuerdo las discusiones que tuvimos con el investigador inglés, el Dr. Alan Cork, quien fue el Director del proyecto por la Comunidad Europea y por lo tanto su administrador. Alan no quería incluir en nuestro presupuesto un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masa, equipo de alto costo, con el argumento de que los compuestos que se aislaran emitidos por la vinchuca, los iban a identificar ellos con el equipamiento y la capacidad que ya tenían en Inglaterra. Finalmente con el argumento de que si no había equipo para el CIPEIN tampoco habría vinchucas para el proyecto, se avino a que la Comunidad Europea nos proveyera un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas. Así comenzó uno de los proyectos más importantes del CIPEIN, que con la codirección fundamental de la Dra. Andrea Fontán, fue una bisagra en nuestras investigaciones. Nos introdujo en nuevos estudios sobre la conducta y la ecología química

de insectos, que dieron lugar a una serie de trabajos que identificaron y caracterizaron compuestos emitidos por la vinchuca que modifican su comportamiento (Alzogaray y col., 2005; Fontán y col., 2002; Gonzalez Audino y col. 2007). Este aprendizaje del CIPEIN enriqueció y actualizó su perfil de investigación y marcó nuestras actividades hasta la actualidad.

Dentro de los estudios que hicimos en vinchucas con el apoyo de la Comunidad Europea, una línea de trabajo fundamental que desarrolló nuestro laboratorio es la del comportamiento de insectos. El Dr. Alzogaray es actualmente un referente en el tema y lidera esta línea, cuyos resultados son fundamentales para el desarrollo de nuevos métodos de manejo de insectos plaga usufructuando la manipulación de su comportamiento. El aprovechamiento de la repelencia es uno de los mejores ejemplos. Sobre este fenómeno hicimos contribuciones no sólo en el efecto en sí mismo, sino también, con el aporte de Valeria Sfara, en los mecanismos que lo causan (Alzogaray y col. 2000; Sfara y col., 2008).

También fue una consecuencia del proyecto con la Comunidad Europea, que el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, nos pidiera involucrarnos en el estudio de feromonas para el control de plagas forestales. Una línea exitosa que iniciáramos con la Dra. Gonzalez Audino y que ella actualmente conduce (Funes y col., 2011; Gonzalez Audino y col., 2005; 2013). Habíamos alcanzado el manejo de técnicas de control de insectos plagas caracterizadas por su alta especificidad y su muy bajo impacto ambiental.

■ 6.- LOS ÚLTIMOS AÑOS

La diversificación de actividades se sustentó en la incorporación al

CIPEIN de una camada de investigadores jóvenes y se multiplicaron las direcciones de tesis, ya mis doctorandos fueron minoría. Actualmente Pablo Santo Orihuela y Gastón Mougabure Cueto, a los que siguieron Valeria Sfara, Ariel Toloza, Mónica Germano, Alejandro Lucia, Laura Juan, Laura Harburguer y Gonzalo Roca Acevedo, son todos investigadores del CONICET. Paula González ya es becaria pos doctoral y Santiago Von Open y Mariel Slodowicz terminaron sus tesis y son casi doctores. Pablo fue el primero de esta camada de investigadores del CONICET y reforzó con su visión de bioquímico los estudios de metabolismo en insectos del CIPEIN. Lo siguió Gastón, quien aportó su visión crítica a los estudios en piojos y vinchucas. Y después llegaron Valeria siempre enfocada en los mecanismos del comportamiento de los insectos; Ariel, con sus diversidad de trabajos en piojos y vinchucas; Mónica y su aporte a la resistencia a insecticidas en vinchucas; Alejandro con su impronta de ingeniero forestal estudiando el aislamiento, caracterización y efectos de los aceites de eucaliptos, y las Lauras; "la Juan" con su formación zootecnista dedicada al control de vectores en ciclos zoonóticos y "la Harburguer" explorando el control de mosquitos y sus fenómenos de resistencia a los insecticidas. La formación de este grupo fue producto del esfuerzo de ellos, pero sin dudas contribuyó fuertemente la excelente política científica de crecimiento que ha tenido la Argentina en los últimos años.

Esta irrupción de nuevos proyectos con nuevos protagonistas no hizo que me apartara de la generación de ideas ni del aporte de mi experiencia. El paradigma "no sólo hay que investigar los problemas sino que también hay que proponer soluciones" sigue marcando mi aporte al trabajo de investigación del CIPEIN.

Me complace que los proyectos crezcan (son alrededor de 20, todos con financiación concursada) y que sus directores se hayan multiplicado. ¿Y cómo encaja en todo esto? Sigo "picoteando" con proyectos propios y cuando me lo piden, en algunos ajenos. Pero mi espíritu pionero aun perdura y me ha llevado a introducir al CIPEIN en temas nuevos. Recientemente entramos al mundo de los flebotomos, unos muy pequeños insectos dípteros vectores de la Leishmaniasis y a los ciclos zoonóticos de las enfermedades vectoriales. Me acompaña en esta aventura científica postrera el Dr. Alzogaray y la Dra. Juan, quizás mi última discípula. Con ella también nos aventuramos en el estudio y desarrollo de formulaciones para uso veterinario destinadas al control de ectoparásitos (Juan y col., 2010, 2013b). Con la Dra. Harburguer seguimos buceando en los efectos de un muy interesante compuesto larvicida, el *pyriproxyfen* (Harburguer y col., 2014) y en la caracterización de una innovación ya citada anteriormente en esta reseña como desarrollo novedoso para el control del mosquito *Aedes aegypti*, las ovitrampas larvicidas. Son recipientes cuyas paredes de polietileno contienen pequeñas cantidades de *pyriproxyfen*, un específico y selectivo compuesto que se libera en el agua contenida en ellos en concentraciones de trazas, suficientes para matar las larvas de los mosquitos que se crían en ellas. El diseño de las trampas de polietileno dio comienzo a una fructífera asociación con el Grupo de Plásticos del INTI.

En esta búsqueda de nuevos caminos que aporten diagnósticos y soluciones, iniciamos recientemente un programa de monitoreo de la resistencia que la cucaracha alemana está desarrollando a los insecticidas piretroides en la Argentina. Con el apoyo de la empresa Chemotécnica

S.A. y el trabajo de Emilia Seccacini y Laura Juan, no sólo pudimos establecer un diagnóstico preocupante de fallas en el control de la plaga motivado por la resistencia, sino que estamos trabajando en el diseño y desarrollo de formulados alternativos para resolver el problema (Resultados no publicados). También con el apoyo de Chemotécnica, la Dra. Vassena ha introducido un tema de gran preocupación, la reemergencia de la chinche de cama, un problema cosmopolita del cual nuestro país no ha escapado.

Ya en la culminación de mi carrera, me produce una particular satisfacción que numerosos becarios se hayan incorporado recientemente a nuestro Centro, con su juventud, sus ilusiones y su alegría. Con iniciativa y ganas para juntarse a hacer cosas más allá de la investigación, como organizar un stand para la Semana de la Biología en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA o armar equipos de volley para participar en las olimpiadas del CONICET.

También me complace que algunos investigadores formados, los Dres. Mougabure, Sfara y Germano, hayan decidido seguir su carrera en otros laboratorios con la orientación que aprendieron en el CIPEIN y manteniendo una vinculación académica con nuestro centro. Mougabure ya está en el CERERE del Ministerio de Salud de Santa María de Punillas, Córdoba, abriendo nuevos rumbos en los estudios sobre vinchucas y su resistencia a insecticidas y Sfara en el Instituto de Investigaciones e Ingeniería Ambiental (3iA) de la Universidad Nacional de San Martín continuando con su línea de trabajo en respuestas sensoriales de cucarachas. Germano planea mudarse al INTA de El Bolsón para iniciar investigaciones en plagas forestales.

Después de muchos años con problemas de funcionamiento producto de una política científica mezquina que llevó a los laboratorios de investigación a un umbral de subsistencia, también resolvimos muchos de los problemas del trabajo de apoyo a la investigación con los que convivimos muchos años. Actualmente el “viento de cola” del impulso a la investigación científica nos permite finalmente contar con un equipo de apoyo estable. ¿A quiénes me refiero?, a Mirta Rinaldi con su invaluable trabajo como administradora de los múltiples subsidios que manejamos, a Marina Leguizamón, nuestra joven secretaria; a Susana Mulet encargada de las actividades de mantenimiento y a Fernando Asenjo con la responsabilidad del cuidado y atención de los múltiples insectos que habitan en nuestro insectario.

No puedo pedir algo mejor para el cierre de mi carrera científica, un CIPEIN funcionando a pleno, aunque en un espacio de laboratorios que nos queda chico.

■ 7.- LO QUE VENDRÁ (SIN MÚSICA DE PIAZZOLA)

En los últimos años se ha profundizado el desprestigio del control químico de plagas, lo que sin duda es un escollo temático que el CIPEIN debe sortear. Indudablemente no es menor el aporte que ha hecho a la percepción pública del riesgo para la salud humana de los plaguicidas, el uso abusivo e incorrecto del herbicida glifosato en los cultivos de soja transgénica. La Argentina es uno de los países donde estos cultivos son más extensos, con una fuerte y salvaje expansión de la frontera agrícola. En este escenario, la aplicación del combo soja transgénica-glifosato, monopolizado por la empresa Monsanto, ha dado lugar a un importante desprestigio mediático del herbicida

en particular, que se ha extendido al uso de otros plaguicidas en general. El debate técnico-científico sobre este problema se dificulta por la presión de los grupos ambientalistas y por la falta de buenos estudios epidemiológicos acerca de los potenciales efectos tóxicos del herbicida sobre la población expuesta. Esta información faltante, que debería surgir de estudios serios y rigurosos, es la pieza clave que podría aportar las evidencias necesarias para una bien fundamentada evaluación del riesgo potencial y el daño real que está causando el uso y el mal uso del glifosato.

Este cuestionamiento a los plaguicidas se sustenta fundamentalmente en el uso agrícola y nuestras incursiones en esta área han sido escasas y en casi todos los casos vinculadas con estudios de fenómenos de resistencia a insecticidas. No obstante las crecientes objeciones al uso de plaguicidas, indudablemente condicionan nuestras futuras líneas de investigación. Frente a esta situación, el principal encuadre de nuestros proyectos en el control de plagas de importancia sanitaria nos deja bien posicionados respecto a las críticas que se hacen al uso de insecticidas. ¿Por qué es más aceptable el control químico de insectos que afectan la salud humana respecto al control de plagas agrícolas? La respuesta está en la aplicación de la ecuación riesgo-beneficio. En mis clases de control de insectos vectores suelo señalar que para las enfermedades que ellos transmiten no hay vacunas efectivas ya desarrolladas y los tratamientos farmacológicos, cuando los hay, se realizan con antiguos medicamentos, los cuales generalmente producen indeseables efectos laterales. La conclusión es que la única forma de cortar la transmisión vectorial es atacar al eslabón más débil, el insecto. Y si bien actualmente lo correcto es hablar del

“manejo integrado del insecto vector” (MIV), a nadie le caben dudas que en este manejo, el principal papel lo siguen teniendo los insecticidas. Cuando hago esta descripción del control de insectos vectores me gusta terminarla con una conclusión controversial. Suelo decir que en este uso sanitario, aplicar un buen insecticida es como vacunar.

No obstante la mayor aceptación que tiene el uso de insecticidas con fines sanitarios, su futuro está ligado a la innovación. Y la evolución de nuestras líneas de trabajo está en sintonía con los cambios que se vienen, los cuales plantean fundamentalmente el uso de productos más seguros para el hombre y el ambiente y estrategias de control que disminuyan significativamente, tanto la concentración de los activos que se utilizan, como la extensión de la aplicación de los mismos.

En este último tramo de mi carrera he tratado de impulsar dentro del CIPEIN los nuevos paradigmas que sostienen una buena parte de los cambios evolutivos que se necesitan para el desarrollo de nuevas estrategias de control químico de insectos plaga. Hace tiempo que el CIPEIN viene incursionando en la Biología Molecular, asignatura imprescindible a la hora de entender mecanismos de resistencia a insecticidas. Pero cuando hablamos de nuevos caminos de control de insectos plaga hay que mencionar tres disciplinas clave muy en boga en estos días. Me refiero a la Ecología Química, la Nanotecnología y la Biotecnología.

La Ecología Química está muy ligada al comportamiento de los insectos. Las feromonas, compuestos específicos de cada especie de insectos a los que ya me referí anteriormente, son emitidos por estos animales en muy bajas concentraciones y son responsables de mo-

dular diferentes comportamientos. Por ejemplo las feromonas intervienen en aspectos tan críticos para la vida, como son la reproducción, la agregación o la oviposición. Aislar e identificar estas feromonas permiten sintetizarlas y liberarlas al ambiente en bajas concentraciones, lo que produce cambios en el comportamiento, específicamente en los individuos de la especie que las emite y estos cambios permiten manejar la población de la plaga hasta eliminar el daño que produce. Este conocimiento no nos es ajeno, hemos sido los primeros en el país en manejar el tema, ya que arrancamos en el nuevo milenio con el proyecto de la Comunidad Europea sobre el cual ya me explayé anteriormente. Y se prolonga en la actualidad con las investigaciones y desarrollos del CIPEIN en plagas forestales y mosquitos, con los trabajos dirigidos por los Dres. Gonzalez Audino y Masuh. Algunos de estos compuestos que emiten los insectos con actividad feromonal y otros, naturales o sintéticos que no son producidos por estos artrópodos, tienen la propiedad de atraerlos. La identificación que hicimos en el CIPEIN de algunos de estos compuestos (Von Open, 2015), nos abrió las puertas del desarrollo de cebos tóxicos para los insectos plaga. Se trata de que el insecto, atraído, vaya al insecticida incluido en una matriz alimentaria y no inundar el ambiente con el principio activo. Un concepto que claramente reduce el riesgo sanitario y ambiental del control químico.

La nanotecnología ha llegado a las formulaciones de insecticidas. Y como no podíamos “perder el tren”, actualmente un investigador del CIPEIN, Alejandro Lucía, está en España aprendiendo el desarrollo de nanoemulsiones y nanoencapsulaciones. Y en esta línea, las nanopartículas comienzan a ganar espacio en nuestras investigaciones como al-

ternativa de control de insectos plaga empujadas por Claudia Vassena y Pablo Santo Orihuela.

Ya en este milenio se introduce la biotecnología en el CIPEIN. Un camino ambientalmente aceptable y sustentable que cobra forma en el control de plagas a través del uso de insecticidas naturales. El CIPEIN ha publicado varios trabajos sobre la composición y efecto insecticida de aceites esenciales y sus terpenoides constitutivos en distintos insectos plaga. Se destacan los llevados a cabo con los aceites de distintas especies de eucaliptos, incluyendo sus híbridos, y sus constituyentes sobre actividad larvicida e insecticida en mosquitos, originados en el trabajo de tesis de Alejandro Lucía (Lucía y col., 2008, 2012, 2013). El interés que despertó el distinto tipo de efectos de estos aceites, no solo de volteo o mortalidad sino también sobre el comportamiento, dio lugar a distintos estudios en varias especies de insectos (Juan y col., 2011; Moretti y col., 2013; Tarelli, 2009; Toloza y col., 2010)

Seguramente el futuro de esta línea biotecnológica le permitirá al CIPEIN seguir avanzando, no sólo en la generación de conocimiento sino también en el desarrollo de nuevos productos de origen natural con propiedades más favorables para el control de insectos plaga.

■ 8.- EPÍLOGO

La escritura de esta reseña me encuentra en plena actividad, sigo siendo Director del CIPEIN, dirijo proyectos de investigación y hago docencia en la UNSAM. Tengo una hermosa familia y mis hijos son responsables de los 4 nietos que alegran esta etapa de mi vida, Victoria, Lautaro, Olivia y el benjamín Ian. Sin duda alguna mi familia es una huella que le da sentido a mi paso

por la vida, por encima de cualquier aporte que pude haber hecho con mi trabajo de investigación.

En el enfoque de hacia dónde debe apuntar la investigación, mantengo mis convicciones intactas sobre llevar a cabo una actividad científica que le sirva al país y le devuelva, a quienes contribuyen a sustentarla, algún aporte que les mejore la calidad de vida. No he perdido la visión latinoamericanista sobre el control de los insectos vectores de enfermedades que son un problema para la región. Nuestro centro ha sido muchas veces relegado y ninguneado por sostener que América Latina debe buscar soluciones propias para el control de sus insectos vectores. Otro pensamiento “políticamente incorrecto” para las megaempresas multinacionales que imponen desde afuera productos para el control de insectos vectores, con el apoyo de organismos internacionales. Pero el esfuerzo latinoamericanista no ha sido en vano. Argentina es el único país de América Latina donde algunas de las herramientas que se utilizan en sus campañas gubernamentales de control de insectos vectores de enfermedades, han sido desarrolladas localmente. Todas ellas producto de un antiguo convenio de investigación y desarrollo entre el CIPEIN y la empresa argentina Chemotécnica.

Me complace que los proyectos del CIPEIN y sus directores se hayan multiplicado. No caben dudas que el “viento de cola” que tuvo la política científica en los últimos años fue decisivo para el crecimiento y diversificación de los proyectos de nuestro centro.

Mi descripción de cómo evolucionó el CIPEIN debería eximirme de explicitar que los numerosos aportes que este centro hizo son producto de un trabajo que siempre

fue en equipo, un muy buen equipo de investigadores y personal de apoyo. Fue un largo camino el que recorrimos desde fines de los 70, y esta reseña, con sus limitaciones y falencias, lo resume.

¿Todo transcurrió sobre un “lecho de rosas”? Por supuesto que no, comenzando por la década del 90 y la nefasta política científica de esos años. Pero en el inventario de tanto tiempo transitando en diferentes escenarios, también hubo conflictos, cuestionamientos, hechos traumáticos, y situaciones varias que entran en el repertorio de las flaquezas humanas. Muchas veces me equivoqué, tomé decisiones erróneas... pero nunca nadie, ni desde arriba ni desde abajo, hasta ahora me pidió que dejara de ser el Director. Mi opinión es obviamente subjetiva, pero si al árbol se lo conoce por sus frutos, el balance de tantos años de CIPEIN ha dado sin dudas resultados positivos. Por supuesto que mi opinión está sesgada, quien escribe su propia reseña está tan cerca de los acontecimientos que no tiene perspectiva para ser objetivo (¿o no puede ser objetivo?), a lo que se suma condicionamientos varios producto de batallas perdidas o triunfos a lo Pirro.

¿Si me siento viejo? No todavía. Dos frases célebres de sendos notables personajes están presentes en éste, mi último tramo en el camino de la investigación científica. Una es la del notable escritor portugués José Saramago, que dijo *la vejez empieza cuando se pierde la curiosidad*. La otra es de Albert Schweitzer, el filósofo alemán nacionalizado francés, quien fue misionero médico en África y Premio Nobel de la Paz en 1952 y dijo *los años arrugan la piel, pero renunciar al entusiasmo arruga el alma*. Me identifico con ambos pensamientos en cuanto a que aún soy curioso, casi ansioso,

frente a los resultados de una investigación y a que todavía conservo el entusiasmo pionero que me lleva a explorar la variedad de caminos que se van abriendo para el futuro, aunque no vaya a estar para transitarlos.

■ BIBLIOGRAFÍA

Alzogaray R., Fontán A., Camps F, Masuh H., Santo Orihuela P., Zerba E., Fernández D. y Cork A. (2005) *Behavioural Response of Triatoma infestans (Klug) (Hemiptera: Reduviidae) to Quinazolinines*. *Molecules* **10**, 1190-1196.

Alzogaray R., Fontán A. y Zerba E. (2000) *Repellency of DEET to nymphs of Triatoma infestans*, *J. Med. Vet. Entomol.* **14**, 6-10.

Alzogaray R. y Zerba E. (1996) *Comparative Toxicity of Deltamethrin and cis-Permethrin on First Instars of Triatoma infestans (Hemiptera: Reduviidae)*, *J. Med. Entomol.* **33**, 58-62.

Casabé N., Wood E. y Zerba E., (1984) *Isolation and characterization of an esterase of Triatoma infestans with a critical role in the degradation of organophosphorus esters* *Insect Biochem.* **14**, 481-486.

Castro J., Zerba E., Licastro S., Picollo M., Wood E., Rúveda M., de Moutier E. y Libertella R. (1976) *Toxicity of methyl bromide and other gaseous insecticides to Triatoma infestans (vinchuca)*. *Acta Fisiológica Latinoamericana* **26**, 106-114.

Fontán A., Gonzalez Audino P., Martinez A., Alzogaray R., Zerba E., Camps F. y Cork A. (2002) *Attractant volatiles released by female plus male of Triatoma infestans (Klug) (Hemiptera: Reduviidae)*,

vector of Chagas disease: Chemical analysis and behavioral bioassay *J. Med. Entomol.* **39**, 191-197.

Fontán A. y Zerba E. (1987) *Mode of entry of insecticides in Triatoma infestans* *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **4**, 313-323.

Fujisaki, T. y Reich, M. (1998) *TDRs contribution to the development of the fumigant canister for controlling Chagas disease*. World Health Organization (unpublished document TDR/ER/RD/98.5, available on request from UNDP/WORLD

BANK/WHO, TDR, World Health Organization, 1211, Geneva 27, Suiza

Funes H., Griffio R. Zerba E. y Gonzalez Audino P. (2011) *Mating disruption of the ambrosia beetle Megaplatypus mutatus in poplar and hazelnut plantations using reservoir systems for pheromones* *Entomol. Experim. Appl.*, **139**, 226-234.

González Audino P., Alzogaray R., Vassena C, Masuh H., Fontán A., Gatti P., Martínez A., Camps F., Cork A. y Zerba E. (2007) *Volatile Compounds Secreted by Brindley's Glands of Adult Triatoma infestans: Identification and Biological Activity of Previously Unidentified Compounds*, *J. Vector Ecol.* **32**, 75-82.

González-Audino, P.; Griffio, R.; Gatti, P.; Allegro, G.; Zerba, E. (2013). *Pheromone detection of the introduced forest pest Megaplatypus mutatus (=Platypus mutatus) (Chapuis) (Platypodinae, Curculionidae) in Italy*. *J. Agroforestry Syst.* **87**, 109-115

- González Audino P., Licastro S. y Zerba E. (1999) *Thermal behaviour and biological activity of pyrethroids in smoke-generating formulations*. Pesticide Science, **55**, 1187-1193.
- González Audino P., Villaverde R., Alfaro R. y Zerba E. (2005) *Identification of volatile emissions from *Platypus sulcatus* (=mutatus) (Coleoptera: Playtpodidae) and their pheromonal activity*. J. Econ. Entomol., **98**, 1506-1509.
- Harburguer L., Seccacini E., Masuh E., González Audino P., Zerba E y Licastro S. (2009) *Thermal behaviour and biological activity against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) of permethrin and pyriproxyfen in a smoke-generating formulation*. Pest Manag. Science **65**, 1208-1214.
- Harburguer L., Zerba E. y Licastro S. (2014) *Sublethal effect of pyriproxyfen released from a fumigant formulation on fecundity, fertility and ovidical action in *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)* J. Med. Entomol. **51**, 436-443.
- Juan L., Lucía A., Zerba E., Harrand L., Marco M. y Masuh H. (2011) *Chemical Composition and Fumigant Toxicity of the Essential Oils from 16 species of *Eucalyptus* against *Haematobia irritans* (Diptera: Muscidae) Adults* J. Econ. Entomol. **104**, 1087-1092.
- Juan L., Seccacini E., Zerba E., Canale D., Alzogaray R. (2013a) *Triatomocidal effect of new spot on formulations applied to poultry in semi-field conditions*. Parasitol. Res. **112**, 155-161.
- Juan L., Seccacini E., Zerba E. y Licastro S. (2013b) *A new ovitrap made of slow release natural materials containing pyriproxyfen for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) control*, J. Med. Entomology **50**(4), 916-919.
- Juan L., Zerba E., Mariategui P., C. Speicys C., Tarelli G., Demyda S. y Masuh H. (2010) *New spot on formulation containing chlorpyrifos for controlling horn flies on cattle: laboratory model of insecticide release and field trials*. Parasitol. Res. **107**, 967-974.
- Licastro S., Masuh H., Seccacini E., Harburguer L., Lucía A. y Zerba E. (2010) *Innovación en herramientas de control del mosquito *Aedes aegypti*, transmisor del dengue en Argentina*, Ciencia e Investigación, **60**, 49-57.
- Licastro S., Zerba E., Wood E. y Casabé N. (1983) *The relation between viscosity and penetration of some diethyl p-substituted phenyl phosphorothionates and oil carriers into the cuticle of *Triatoma infestans**. Pestic. Biochem. Physiol. **19**, 53-59.
- Licastro S., Zerba E., Wood E. y Picollo M. (1982) *The insecticidal and anticholinesterase activities of 0,0-diethyl-0-4 (2,2-disubstituted vinyl) phenyl phosphates and phosphorothionates*. Pestic. Sci., **13**, 505-512.
- Lucía A., Harburguer L., Licastro S., Zerba E. y Masuh H. (2009) *Efficacy of a new combined larvicidal-adulticidal ultra-low volume formulation against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae), vector of dengue*. Parasitol. Res. **104**, 1101-1107.
- Lucía A., Juan L., Zerba E., Harrand L., Marcó M. y Masuh M. (2012) *Validation of models to estimate the fumigant and larvicidal activity of *Eucalyptus* essential oils against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae)*. Parasitol. Res. **110**, 1675-86.
- Lucía A., Licastro S., Zerba E. y Masuh H. (2008) *Yield, chemical composition and bioactivity of essential oils from twelve species of *Eucalyptus* on *Aedes aegypti* (L.) larvae* Entomol. Experiment. Appl. **129**, 107-114.
- Lucía A., Zerba E. y Masuh H. (2013) *Knockdown and larvicidal activity of six monoterpenes against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and their structure-activity relationships*. Parasitol. Res. **112**, 4267-4272.
- Masuh H., Licastro S., Lopez P., Vega C. y Zerba E. (2003) *Field evaluation of a smoke generating formulation containing beta cypermethrin against the dengue vector in Argentina* J. Am. Mosquito Control Assoc., **19**, 53-57.
- Masuh H., Seccacini E., Licastro S. y Zerba E. (2000) *A new aqueous concentrate suspension of cispermethrin and its insecticidal activity*, Pest. Sci. **56**, 1-4.
- Masuh H., Seccacini E., Zerba E. y Licastro S. (2008) **Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae): Monitoring of populations to improve control strategies in Argentina* Parasitol. Res. **23**, 167-170.
- Moretti A., Zerba E. y Alzogaray R. (2013) *Behavioral and Toxicological Responses of *Rhodnius prolixus* and *Triatoma infestans* (Hemiptera: Reduviidae) to ten Monoterpene Alcohols*. J. Med. Entomol. **50**, 1046-1054.
- Mougabure Cueto G., González Audino P., Vassena C., Picollo M. y Zerba E. (2002) *Toxic Effect of Aliphatic Alcohols against *Sus-**

- ceptible and Permethrin Resistant *Pediculus capitis* (Anoplura; Pediculidae). J. Med. Entomol. **39**, 457-460.
- Mougabure-Cueto G. y Picollo M (2015) *Insecticide resistance in vector Chagas disease: Evolution, mechanisms and management*. Acta Trop. 2015;**149**,70-85
- OMS 1994. *Protocolo de Evaluación de Efecto Insecticida sobre Triatomos*. Acta Toxicológica Argentina 2, 29-32.
- Picollo M., Vassena C. Casadío A., Massimo J. y Zerba E. (1998) *Laboratory studies about susceptibility and resistance to insecticides in the head lice Pediculus capitis*. J. Med. Entomol. **35**, 814-817.
- Picollo M, Vassena C, Santo Orihuela P, Barrios S, Zaidemberg M. y Zerba E. (2005) *High resistance to pyrethroid insecticides associated with ineffective field treatments in Triatoma infestans (Hemiptera: Reduviidae) from Northern Argentina*. J Med Entomol. **42**, 637-42.
- Picollo M., Zerba E., Wood E. y Licastro S. (1980) *Neurogenesis and occurrence of cholinesterase in eggs of Triatoma infestans*. Comp. Biochem. Physiol., **65C**, 65-70.
- Rúveda M., Zerba E., Licastro S. y Podestá R. (1975) *Organophosphorus chemistry V. Synthesis and thermal transformation of cyclohexylammonium salt of o-aryl N-cyclohexyl phosphoramidic acids*. Tetrahedron **31**, 885-890
- Seccacini E., Juan L., Zerba E y Licastro S. (2014) *Aedes aegypti (Diptera: Culicidae): Evaluation of natural long lasting materials containing pyriproxyfen to improve control strategies*, Parasitol Res **113**, 3355-3360.
- Seccacini E., Masuh H., Licastro S. y Zerba E. (2006) *Laboratory and scaled up evaluation of Cis-permethrin applied as a new Ultra Low Volume formulation against Aedes aegypti (Diptera: culicidae)*, Acta Tropica **97**, 1-4.
- Sfara V., Zerba E. y Alzogaray R. (2008) *Decrease in DEET repellency caused by nitric oxide in Rhodnius prolixus*, Arch. Insect Biochem. Physiol. **67**, 1-8.
- Tarelli, G.; Zerba, E., Alzogaray R. (2009) *Toxicity to Vapor Exposure and Topical Application of Essential Oils and Monoterpenes on Musca domestica (Diptera: Muscidae)* J.Econ. Entomol. **102**, 1383-1388.
- Tolozza A., A., Zerba E., Masuh H., Picollo M. (2010) *Eucalyptus essential oil toxicity against permethrin-resistant Pediculus humanus capitis (Phthiraptera: Pediculidae)* Parasitol. Res. **106**, 409-414.
- Vassena C, Picollo M. y Zerba E. (1996) *Reduction of Triatoma infestans experimental populations exposed to feeding inhibitors*. J. Med. Entomol. **33**, 823-827.
- Vassena C.V., Picollo M. y Zerba E. 2000. *Insecticide resistance in Brazilian Triatoma infestans and Venezuelan Rhodnius prolixus*. Med. Vet. Entomol. **14**, 51- 55.
- Von Oppen S., Masuh H., Licastro S., Zerba E. y González Audino P. (2015) *A floral derived attractant for Aedes aegypti mosquitoes* Entomol. Experiment. Appl. **155**, 184-192.
- Wallace G. y Zerba E. (1989a) *Synthesis and toxicological properties of some alkyl and aryl 3,4 - methylen dioxiphenyl - N,N - thio - bis - N -methyl carbamates*. Pest.Science **26**, 215-225.
- Wallace G. y Zerba E. (1989b) *In vitro evidences for activative thiolysis and self methylcarbamate*. Pest. Science **27**, 233-241.
- Wood E., Zerba E., Picollo M. y Licastro S. (1979) *Partial purification and characterization of Triatoma infestans head acetylcholinesterase*. Insect Biochem. **9**, 595-601.
- Zerba E. (1971) *Residuos de insecticidas en alimentos. Problema toxicológico y legal*. Ciencia e investigación **27**, 85-87.
- Zerba E. (1988) *Insecticidal activity and mechanism of action of pyrethroids in insects of medical importance*. Parasitology Today **4**, S3-S7.
- Zerba E. (1989a) *Chemical control of Chagas' Disease Vectors*. Biomed. Environment. Sci. **2**, 24-29.
- Zerba E. (1989b) *Entomotoxicología: una línea de investigación desde la óptica de un químico (Conferencia pronunciada durante la entrega del Premio "Angel Gallardo" trienio 1983-1985, el día 17 de octubre de 1988)*. Anal. Acad. Cs. Exac. Fis. Nat **41**, 95-97.
- Zerba E. (1997) *Evolución del control químico de los insectos vectores de la Enfermedad de Chagas*. An. Soc. Cient. Arg. **227**, 35-39.
- Zerba E. (1999a) *Susceptibility and Resistance to insecticides of Chagas Disease Vectors* Medicina (Buenos Aires) **59**, 41-46.

- Zerba E. (1999b) *Past and Present of Chagas Vector Control and Future Needs* Position Paper. World Health Organization. WHO / CDS / WHOPES/ GCDPP **99.1**, 1-19.
- Zerba E. y Cattaneo P. (1976a) *Estudio sobre lípidos de animales autóctonos. I. Grasas de depósito de los dasipódidos Chaetophractus villosus (peludo) y Dasypus septemcinctus (mulita)*. Anales Asoc. Quim. Argent **64**, 115-125.
- Zerba E. y Cattaneo P. (1976b) *Estudio sobre lípidos de animales autóctonos. II. Lípidos de órganos de los dasipodideos Chaetophractus villosus (peludo) y Dasypus septemcinctus (mulita)*. Anales Asoc. Quim. Argent. **64**, 401-423.
- Zerba E. y Fukuto T.R. (1978) *Hydrolytic and toxicological properties of ethyl alfa-cyano benzaldoxime phosphoramidates*. J. Agri. Food Chem. **26**, 1365-1369.
- Zerba E., Licastro S., Wood E. y Piccollo de Villar M. (1989) *Insecticides: Mechanism of action* En *Chagas disease vectors*, Cap. 5, Vol III (*Biochemical aspects and control*) Editado por Brenner R. y Stoka A. CRC Press, Boca ratón, FL, EEUU.
- Zerba, E. Rúveda M. y Libertella R. (1975) *Organophosphorus liquid phases: Characterization and Application to the gas chromatographic analysis of organophosphorus compounds* J. Chromatog., **108**, 380-384