

# UN LARGO CAMINO CON LA PARASITOLOGÍA

**Palabras clave:** Parasitología, Enfermedad de Chagas y variación intraespecífica de *T.cruzi*, Células Dendrítica y Células NK, Estrongiloidosis fuera de área endémica.  
**Key words:** Parasitology, Chagas disease and Intraspecific variation of *T.cruzi*, Dendritic Cells and NK Cells, Strongyloidosis outside the endemic area.

## ■ Stella González-Cappa

IMPaM (Instituto de Investigación en Microbiología y Parasitología Médica -UBA/CONICET)  
Dpto. Microbiología, Facultad de Medicina  
UBA.

smgcappa@gmail.com

## ■ 1. INTRODUCCIÓN

Escribir esta reseña presenta para mí varias dificultades. Algunas relacionadas con el modo autorreferencial, en el que influyen modestia y autoestima entre las que es necesario buscar el equilibrio. Otras, más fisiológicas, están relacionadas con la memoria. Aún en los jóvenes el recuerdo de algunos hechos puede modificarse después de un tiempo de ocurridos y en los mayores, a medida que pasan los años, los olvidos son más frecuentes. Espero poder sortear estos inconvenientes lo mejor posible.

Nací en la ciudad de Bahía Blanca. Soy la hija mayor de cuatro hermanos, Norma dos años menor, Alfredo y Miguel Ángel, seis y nueve años menores, respectivamente. Mi madre, María Antonia, era ama de casa, y mi padre, Genaro, empleado de una droguería con funciones de contador y síndico.

A mi madre, en mis primeros recuerdos, la veo arropándonos en las frías noches bahienses y ocupada en las tareas domésticas mientras nos hacía repetir las tablas de multiplicar una y otra vez. Uno de los primeros recuerdos relacionados

con mi padre es la alegría que me producía acompañarlo algunos fines de semana a su trabajo, donde había unas bolsas gigantes (al menos a mí así me parecían) con pastillas de oruzúz, que me encantaban. También lo recuerdo injertando rosales en el jardín.

Viví en la casa en que nací hasta los quince años. Concurrí a la escuela primaria del barrio, una escuela pública donde tuve maestras de las que aún conservo buenos recuerdos, especialmente de la maestra de primer grado inferior, la señorita Chocha. Cuando terminé de cursar 5to grado, y previo examen de ingreso, me inscribí en la escuela Normal Nacional, allí terminé el último año de mi educación primaria y tuve la suerte de contar con una maestra extraordinaria, la Sra. de Mayer Méndez, quien marcó muchos aspectos de mi vida de estudiante y de docente. En esta misma escuela cursé mi educación secundaria obteniendo el título de Maestra Normal Nacional. Durante este período tuve algunos profesores excelentes, especialmente en los dos últimos años cuando la escuela fue incorporada a la Universidad Nacional del Sur.

De la época en que cursé el secundario guardo muy grato recuerdo. Supongo que como la mayoría de los adolescentes fue en esa época cuando hice el mayor número de amigos, principalmente entre mis compañeros de escuela y los de un club bahiense al que concurría a practicar natación. Solíamos reunirnos en diferentes casas para conversar, escuchar música y bailar, siempre bajo la mirada atenta pero discreta de los padres. Estas reuniones se llamaban "asaltos" y a ellas cada concurrente llevaba algo. Aún hoy, a pesar de haber pasado 62 años, con mis compañeras de curso nos reunimos cada 11 de setiembre en la ciudad de Bahía Blanca. La vida nos ha privilegiado de algún modo ya que la gran mayoría de un curso de 49 alumnos, 48 mujeres y 1 hombre, todavía hoy estamos en condiciones de concurrir a estas reuniones.

Al concluir la educación secundaria tomé una de las decisiones más importantes de mi vida: dejar el refugio seguro de la casa paterna para aventurarme en la gran ciudad, ya que deseaba estudiar Medicina y en la universidad local no existía esta carrera. A mi padre no le convenía demasiado que me trasladara-

se sola a Buenos Aires pero de las carreras que había en Bahía Blanca la única que tenía como segunda opción era Ingeniería (en esa época en la Universidad Nacional del Sur sólo Ingeniería Civil), cuyo ejercicio de la profesión iba a ser más duro que en Medicina, por lo que finalmente accedí.

## ■ 2. LA ÉPOCA UNIVERSITARIA

A principios de 1957 llegué a Buenos Aires y me inscribí en la Facultad de Medicina de la UBA. Cuando comencé a cursar ni imaginaba que estudiando esta carrera uno pudiese hacer algo diferente a la medicina asistencial. En el tercer año teníamos tres materias: Microbiología, Patología y Semiología. Corría el año '59.

Microbiología era una materia larga y tediosa que no me había despertado mayor entusiasmo. En esa época se hacía hincapié especialmente en la morfología de los parásitos y en sus ciclos de vida, en los cultivos bacterianos para diferenciar especies y en los micóticos. Se estudiaban algunos virus, entre ellos Influenza, único en el que se analizaba parcialmente su interacción con la célula hospedadora. Inmunología prácticamente se circunscribía a serología. No se estudiaba biología molecular (hacía pocos años que se había descubierto la estructura tridimensional del ADN). Se llegaba a la enfermedad que aquellos causaban sin comprender los mecanismos que conducían a la misma, o con una idea muy somera de algunos de ellos.

Semiología era la primera materia que se cursaba en los hospitales y quizá por esta circunstancia nos sentíamos casi médicos. Yo la cursé en el viejo Hospital de Clínicas (Figura 1).

Las actividades de laboratorio se intercalaban con las recorridas de sala y el contacto con los pacientes. Como me gustaba la microscopía, cuando llegué a Hematología quedé subyugada y comencé a concurrir a ese laboratorio en mi tiempo libre. Por primera vez utilizaba un microscopio binocular. Al principio veía las células en un campo bidimensional, pero un día esta visión se transformó en tridimensional. Fue increíble descubrir la tercera dimensión de las células. El hematólogo era Roberto Ceriani, quien estaba realizando un estudio con Armando Santiago Parodi, profesor de la entonces Cátedra de Microbiología y Parasitología. Parodi era un virólogo que en el año '58 había descubierto el virus Junín, agente etiológico de la Fiebre Hemorrágica Argentina. Este virus produce plaquetopenia y por ese motivo ambos estaban realizando un trabajo en colaboración.

A principios de 1961 Ceriani se trasladó a los EE.UU., y yo me incorporé a la Cátedra de Microbiología e inauguré mi primer día de trabajo infectándome accidentalmente con

el virus Junín. En aquella época las medidas de bioseguridad eran muy laxas. Esto ha mejorado con los años, tanto por la incorporación de nuevos métodos/técnicas/equipos así como por la aplicación estricta de las medidas de bioseguridad.

El curso de mi enfermedad fue grave. Quizá contribuyó a ello mi estado anímico ya que un año antes había fallecido mi padre y ese fue el primer golpe duro que me deparó la vida. Me repuse de la enfermedad pero tuve una convalecencia larga y perdí un año de la carrera. La ventaja fue que a partir de ese momento estaba protegida contra nuevas infecciones por este virus. Por ese entonces mi hermana, que estudiaba abogacía, vivía conmigo en Buenos Aires, mientras mi madre continuaba en Bahía Blanca con mis dos hermanos varones. Sin embargo, fue a partir de mi enfermedad que decidió trasladarse a Buenos Aires. Nos ubicamos en un departamento en la calle Junín, equidistante de la Facultad de Medicina y de la de Abogacía. Mis hermanos estaban cursando el colegio secundario.



**Figura 1.** Vista del patio del Viejo Hospital de Clínicas. Detrás se ve la Facultad de Medicina.

Durante mi período de estudiante participé en algunas publicaciones sobre el virus Junín, en una de ellas con rol protagónico. El tema consistía en el estudio hematológico de cobayos infectados donde utilicé lo que había aprendido durante mi pasantía por el laboratorio de hematología de la sala 9 del Hospital de Clínicas. En este trabajo, que fue publicado en la *Revista de la Sociedad Argentina de Biología* en 1965, se señalaba la probabilidad de que el virus Junín tuviese acción directa sobre los megacariocitos. Creo que nadie creía que esto fuera factible pues el trabajo lo firmamos solo dos estudiantes de medicina, Mejszenkier y yo<sup>1</sup>. Más de una década pasó hasta que se comunicaron resultados compatibles con la infección productiva de estas células<sup>2, 3</sup>. Durante mi estadía en los laboratorios de virología trabé una fraterna y perdurable amistad con Celia Coto y Mercedes Weissenbacher, ambas exitosas virólogas. La primera fundó la Cátedra de Virología en la FCEyN de la UBA, y la segunda fue funcionaria de OPS trabajando en HIV-SIDA.

### ■ 3. EL COMIENZO DE LA CARRERA CIENTÍFICA

Hasta que obtuve mi título de médica, en abril de 1964, trabajé en los laboratorios de virología. Al recibirme tuve la disyuntiva sobre si me quedaba en el laboratorio o me dedicaba a la medicina asistencial. Finalmente me decidí por la primera opción. El Dr. Parodi me propuso trabajar en la enfermedad de Chagas. Y allí partí yo, del piso 11 al 13, a reunirme con dos colegas también recién recibidos, Jorge Yanovsky y Gabriel Schmuñis.

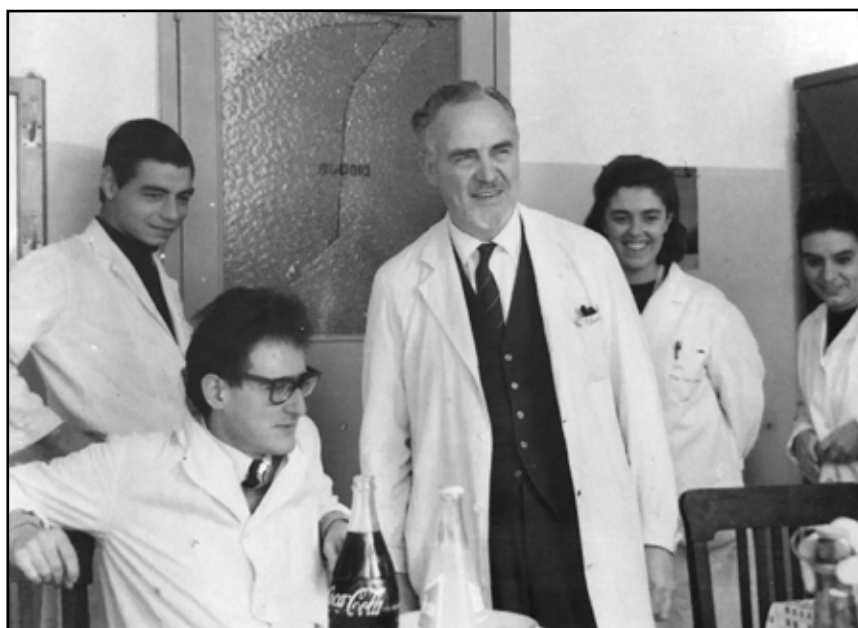
Si bien incursioné en el estudio de otros parásitos, como mencionaré más adelante, mi camino en el mundo de la ciencia estuvo marca-

do primariamente por la enfermedad de Chagas y el *Trypanosoma cruzi*. Recuerdo que en una oportunidad, muy al comienzo de mi carrera, llamé al Dr. Lanari y le pregunté si me ubicaba, y su respuesta fue: “cómo no la voy a ubicar si Ud. viene a caballo de un tripanosoma”.

Jorge, Gabriel y yo teníamos conocimientos rudimentarios de laboratorio experimental cuando nos iniciamos en el estudio de esta patología. En un principio establecimos el ciclo biológico del parásito en el ratón, luego preparamos antígenos y desarrollamos algunas técnicas se-



**Figura 2.** La prensa Ribi. Opera Jorge Yanovsky y observa el Dr. Armando Parodi. Año 1964.



**Figura 3.** En el comedor del piso 11 (año 1966). Sentado Gabriel Schmuñis, luego el Dr. Armando Parodi. En segunda línea Miguel Angel González, María Elena Etcheverry y yo.

rológicas. También incursionamos en estudios de inmunoprotección. Preparábamos un antígeno superpotente con una prensa sofisticada ("la Ribi") de las que había dos en el país (una, la nuestra, y otra, en el entonces Instituto Nacional para el Diagnóstico e Investigación en enfermedad de Chagas, Dr. Mario Fata-la Chaben) y una tercera, en alguna otra parte del mundo (Figura 2). En ese entonces era un ritual almorzar con el Dr. Parodi en el comedor del piso 11 (Figura 3).

Los poderosos antígenos que obteníamos presentaban altos títulos para serología y brindaban buena protección al ratón frente a desafíos con parásitos de alta virulencia<sup>4, 5, 6</sup>. Con parte de estos estudios nos postulamos y ganamos en 1969 el Premio Academia Nacional de Medicina. El trabajo lo titulamos "Inmunidad en tripanosomiasis americana" y lo firmamos, por orden alfabético, González Cappa SM; Schmuñis GA; Taratuto AL; Traversa OC y Yanovsky JF.

#### ■ 4. MI ESTADÍA EN EL EXTRANJERO

En la década del '60 Víctor Nussensweig, investigador brasileño, había publicado un trabajo sobre diferencias antigénicas entre cepas de *T. cruzi* identificando dos grupos inmunológicos distinguibles por técnicas de inmunoprecipitación en agar frente a un inmunosuero de caballo<sup>7</sup>. El tema despertó mi interés por las posibles variaciones intraespecíficas de este parásito. Por eso, cuando a fines del '66 debía trasladarme al *Communicable Disease Center* (CDC- Centro de Enfermedades Comunicables) de Atlanta, Georgia (EE.UU.), con una beca externa del CONICET, le solicité a Alberto Cerisola, quien en ese entonces dirigía el Instituto Fata-la Chaben, que me facilitara algunas cepas argentinas.

Me dio once cepas, siete de ellas argentinas, que viajaron conmigo. Los controles aduaneros no eran estrictos en ese entonces y se podían llevar en el equipaje de mano, cosas con las que hoy sería impensable trasladarse.

Realicé este viaje antes de obtener mi doctorado, cuando estaba comenzando el tercer año de becas internas del CONICET. En ese momento, salvo algunos grupos de química y los estudios epidemiológicos en el Instituto Fata-la Chaben, eran pocos los que trabajaban experimentalmente en enfermedad de Chagas en Buenos Aires y, en general, en el país. Probablemente esto fue lo que determinó que el Dr. Parodi quisiese que yo tuviese una formación en un laboratorio de parasitología extranjero cuanto antes, ya que esta formación redundaría en beneficio tanto para mí como para el grupo y el lugar de trabajo.

Era la primera vez que salía del país y estaba muy ansiosa y temerosa. En esa época para ir a trabajar en EE.UU. se pedía un examen médico que incluía una radiografía de tórax. Ésta la realizaban en una pequeña placa de no más de 20 x 30 cm. De Ezeiza salí sin problemas. Pero cuando llegué a Miami, donde tenía que hacer aduana, descubrí que me había olvidado la famosa placa. Al menos tenía los papeles del CDC en orden. A los inspectores les debo haber dado lástima porque después de preguntarme, entre otras cosas, si era tuberculosa, a lo que contesté negativamente, me dijeron: "ok, va al CDC y no es tuberculosa, pase". Y así fue como ingresé en los EE.UU., donde permanecí hasta diciembre de 1969.

Tres de las cepas de *T. cruzi* que llevaba habían sido utilizadas por Nussenzweig, quien, además, me había facilitado una alícuota del

suero de caballo con el que había tipificado sus cepas. Con cada una de ellas, en el CDC preparé antígenos y antisueros en conejos y comencé trabajando con técnicas de inmunodifusión en agar e inmunolectroforesis.

A diferencia de otros científicos, en el extranjero trabajé bastante en soledad, ya que mi tema era enfermedad de Chagas y en el CDC no había grupos de trabajo investigando esta patología. En ese entonces sólo preparaban un antígeno para diagnóstico y el mismo se hacía cuando era requerido. La ventaja fue que podía asistir a conferencias semanales dictadas por expertos en distintos temas de parasitología y de microbiología y además disponer, con solo solicitarlo, de todo el material que necesitaba para mis experimentos.

Corroboré los dos grupos inmunológicos, descriptos inicialmente por Nussensweig, y caractericé un tercero pero a diferencia de lo reportado por Víctor, encontré que en todos los grupos había cepas aisladas de seres humanos. Además, uno de los inmunosueros no pudo reconocer un único grupo, lo que indicaba que esta cepa debía contener más de una población parasitaria. La infección por poblaciones mixtas que hoy es conocida y parece tan lógica, no lo era en la década del '60. Las herramientas con las que contábamos entonces no nos permitieron avanzar mucho más. Los resultados quedaron plasmados en un trabajo que publiqué junto con Irving Kagan, mi jefe en el CDC<sup>8</sup>. Fue mi primer trabajo sobre diferencias entre cepas de *T. cruzi*. Mi interés en las cepas creció y cuando regresé al país me dediqué a su aislamiento a partir de personas infectadas.

## ■ 5. MI REGRESO AL PAÍS

Quienes habían sido mis compañeros de ruta, previamente a mi viaje a los EE.UU., ya no estaban en el laboratorio a mi regreso. Gabriel realizaba un posdoctorado en NIH y Jorge había dejado la Facultad para dedicarse a la actividad privada. El Dr. Parodi, con cuya sola presencia yo me había sentido protegida, había fallecido. Así el personal técnico del piso 13 y los becarios de parasitología quedaron bajo mi supervisión. Tenía 31 años, los becarios, tres en total, eran sólo un poco más jóvenes que yo y el personal técnico y de maestría, alrededor de ocho, eran mayores. Al principio fue difícil pues no estaba preparada para dirigir a tantas personas. La supervisión de los becarios en general fue fácil porque ellos necesitaban y querían que alguien, que estuviese presente en el laboratorio, los guiase. Con el resto fue más complejo. Me habían visto partir tres años antes como becaria y ahora seguramente se preguntaban qué autoridad podría tener sobre ellos.

Desistí de darles indicaciones y comencé haciendo yo la tarea de los técnicos. De a poco se iban acercando a preguntarme si podían ayudarme, ofrecimiento que aceptaba muy complacida, hasta que les fui derivando esa tarea. Nunca había pensado en psicoanalizarme hasta ese momento, pero tuve que recurrir a la ayuda profesional para poder organizar eficientemente la tarea de los demás sin que las indicaciones se sintiesen como órdenes y yo no me sintiese afectada por haberlas dado. Finalmente me gané su confianza y la tarea diaria del laboratorio fue encausada.

Con los becarios progresamos en sus respectivos proyectos y se publicaron algunos trabajos sobre respuesta inmune humoral<sup>9, 10</sup>. Una de

las becarias, Ana Cantarella, trabajaba en fraccionamiento antigénico de homogenatos del *T. cruzi* y participó en el estudio sobre la estabilidad del antígeno protector; sobre ello me detendré en el párrafo siguiente<sup>11</sup>.

Todos los años, al personal que trabajaba con el parásito o estaba expuesto a él se le hacía serología para descartar posibles infecciones. Cuando realizamos este estudio Ana había positivizado su serología para *T. cruzi*, a pesar de no haber tenido registro de posible accidente en el trabajo ni de haber viajado a zona endémica alguna. Antes de que yo llegara se había infectado con el virus Junín y estuvo extremadamente grave por lo que requirió, entre otros tratamientos, una transfusión de plaquetas. Para obtener la cantidad de plaquetas necesarias se requirieron muchos dadores de sangre por lo que recibió un *pool* de plaquetas donadas por soldados que provenían de distintas regiones del país. La explicación más plausible para esta conversión serológica fue que hubiese recibido el parásito con esas transfusiones. En ese momento no se controlaba la infección por *T. cruzi* en los bancos de sangre y mucho menos frente a una urgencia médica como la que se presentaba. Cuando se la encontró serológicamente positiva para la enfermedad de Chagas se le administró un tratamiento parasiticida específico pero, después de la segunda infección accidental, Ana se sintió incapaz de continuar en nuestro laboratorio.

Mientras tanto, los otros dos becarios, Norberto Vattuone y Ana Szarfman, si bien yo los supervisaba, continuaban dependiendo de sus directores, Jorge y Gabriel, respectivamente.

Por la misma época en que yo había regresado a Buenos Aires se había trasladado de Córdoba al Ins-

tituto Fatala Chaben una investigadora que, trabajando con la RIBI a menor presión que la que utilizábamos en nuestro laboratorio, obtenía fracciones conservadas (flagelos, membranas, etc.) del parásito. Cerisola nos puso en contacto y así conocí a Elsa Segura. Con ella analizamos la estabilidad del antígeno inmunoprotector<sup>11</sup> y determinamos que la capacidad protectora se relacionaba con la fracción flagelar del parásito<sup>12</sup>. También determinamos que algunas de esas fracciones inducían daño miocárdico<sup>13</sup>.

Mientras llevaba adelante las obligaciones de conducción del área Parasitología de la cátedra, y para concluir con mi trabajo de tesis, realicé experimentos complementarios a los hechos en EE.UU. Como consecuencia de esta dispersión transcurrió más tiempo del deseado hasta poder completarla, presentarla y defenderla (1978). Se tituló "Estudios inmunológicos del *Trypanosoma cruzi*" y con ella gané el premio "Facultad de Medicina", otorgada a la mejor tesis del año.

## ■ 6. MIS DISCÍPULOS DE POSGRADO, MI INTERÉS POR LA VARIACIÓN INTRAESPECÍFICA DE *T. CRUZI* Y POR LOS MECANISMOS PATOGENICOS

A mediados de la década del '70 la cátedra pasó a denominarse Cátedra de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Por esa misma época se incorporó a mi laboratorio quien luego sería mi primer doctorando. En una oportunidad concurrí a dar una clase teórica y en el aula había un solo alumno. Como iba a tratar el tema con mi grupo de trabajo en una serie de seminarios, le pregunté si quería que le diese la clase o prefería asistir a los seminarios. Y eligió lo segundo. Ese alumno era Alejandro Katzin. Cuando se recibió se incorporó al laboratorio con una beca

del CONICET (Figura 4).

Con él evaluamos algunas características de la membrana externa del parásito ya que es esta membrana lo que primero ve el huésped. En el trabajo que había realizado con Kagan se había puesto en evidencia que el factor que determinaba el grupo inmunológico al que pertenecía una cepa era el inmunosuero, lo que indicaba que, además de las características antigénicas del parásito, era importante su interacción con el huésped.

Detectamos la presencia de algunos oligosacáridos parasitarios mediante el uso de lectinas por técnicas de aglutinación e inmunofluorescencia y encontramos diferencias entre estadios. Pero lo más interesante fueron las diferencias halladas entre tripomastigotes de distintas cepas. En aquella época, fines de los años '70, hablábamos de cepas anchas/rechonchas (*stout*), robustas/intermedias (*broad*) y delgadas/esbeltas (*slender*). Las diferencias morfológicas de estos parásitos tenían un correlato con el perfil de parasitemia y capacidad letal para el ratón. La aglutinina de poroto de soja (SBA) permitió establecer diferencias en la presencia de D-galactosa relacionadas con la morfología y la letalidad entre las distintas cepas (las formas delgadas y altamente letales tenían alta concentración de D-galactosa y este residuo hidrocarbonado no se detectaba en las cepas rechonchas con baja capacidad infectiva y escasa letalidad). Utilizando otras lectinas (Con-A, WGA y PHA) no pudimos establecer diferencias en la composición de otros oligosacáridos<sup>14</sup>.

En estos estudios tuvimos a un colaborador que trajo la visión química que a nosotros nos faltaba, el Dr. Simón Lajmanovich, quien había sido íntimo amigo del Dr. Parodi



**Figura 4.** Fotografía tomada durante el 1er Congreso Argentino de Microbiología con un grupo de ayudantes docentes. A mi izquierda está Alejandro Katzin. Año 1976.



**Figura 5.** Con Simón Lajmanovich, en algún momento a mediados de la década del '70.

y que concurría al laboratorio con el único propósito de ayudarnos, algo que logró con creces (Figura 5).

Siguiendo con el interés en la in-

teracción del huésped con la membrana de los parásitos, y sabiendo que éstos, en el torrente sanguíneo, fijaban anticuerpos estudiamos si el complejo formado por el antígeno y

el anticuerpo era liberado al medio. Pudimos determinar que: tanto el tripomastigote metacíclico así como el circulante y el amastigote movilizan los complejos formados en su superficie constituyendo un casquete y liberándolo al medio (*capping*). Esto sucedía con las diferentes cepas del parásito e independientemente de si los anticuerpos que estimulaban tenían capacidad lítica, neutralizante u opsonizante sobre el estadio circulante<sup>15, 16</sup>.

Los estudios con lectinas y el proceso de *capping* constituyeron una parte importante de la tesis doctoral de Alejandro (*Estudio diferencial de membrana de los estadios epimastigote, tripomastigote y amastigote del T. cruzi*) presentada en 1981 en la Facultad de Medicina de la UBA. Actualmente, Alejandro es Profesor Titular del Departamento de Parasitología de la Universidad de San Pablo, Brasil.

En 1975 se incorporó a la cátedra para hacerse cargo de la sección cultivos, Elvira Durante de Isola, para los íntimos Poli. En esa sección se producían, fundamentalmente, epimastigotes para la preparación de antígenos pero ella, además, se interesó por desarrollar un cultivo para la obtención *in vitro* de tripomastigotes metacíclicos, ya que en ese entonces se proponía estudiar la relación del *T. cruzi* con el huésped vector. Poli fue mi segunda doctoranda pero en realidad más que dirigirla teníamos provechosas conversaciones sobre el diseño de protocolos y animadas discusiones entre colegas sobre la interpretación de resultados. Así surgieron publicaciones relacionadas con la influencia de los extractos de órgano y de la hemolinfa de vinchucas en la metaciclogénesis del parásito, así como los estudios iniciales de purificación de las fracciones activas, estimulantes e inhibitorias, del proceso de

morfogénesis<sup>17, 18, 19</sup>. Adicionalmente se diseñó un método de cultivo que proveyera de manera continua el estadio metacíclico del parásito. Una parte importante de su tesis titulada "Diferenciación de *Trypanosoma cruzi* en cultivos acelulares", se basó en estos estudios y fue defendida en la FCEyN de la UBA en 1983. Poli se retiró como Profesora Consulta del Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina. A pesar de ello aún continúa en contacto con su grupo y aporta su experiencia y sugerencias (Figura 6).

Poco después de la llegada de la democracia nuestra cátedra pasó a ser Departamento. Para ese entonces ya habíamos aislado varias cepas de *T. cruzi*, entre otras, dos que fueron ampliamente caracterizadas por nuestro grupo, las que resultaron tener características polares (RA y CA-I) (Ver recuadro).

Incluyendo estas cepas, con Poli analizamos si las mismas presenta-

ban modificaciones en su virulencia después de pasar por el tracto digestivo de la vinchuca y encontramos que este pasaje actúa como un modulador de la virulencia: la aumenta en las cepas de baja virulencia y la atenúa en las de alta virulencia<sup>20</sup>. ¿Es entonces la relación con el hospedador mamífero lo que condiciona al menos en parte la virulencia de la cepa? Como también se logra modular por pasajes en cultivos celulares, es factible que el grado de virulencia y letalidad de una cepa se relacione, al menos en parte, con la calidad de la respuesta inmune que estimula en el mamífero<sup>21</sup>.

Para ese entonces sabíamos que la RA y otras cepas letales para el ratón estimulaban anticuerpos líticos contra el parásito circulante, y eran capaces de neutralizar su capacidad infectante. La transferencia de sueros con actividad neutralizante protegía a ratones infectados con cepas letales. Contrariamente cepas de escasa letalidad como la CA-I no



**Figura 6.** Congreso Internacional sobre Enfermedad de Chagas. Poli Isola, yo y Jim Dvorak (1979).

<b>Recuadro</b>			
<b>CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES PRINCIPALES DE LAS CEPAS RA Y CA-I Y SU CLON K98</b>			
<b>Poblaciones de <i>T. cruzi</i></b>	<b>RA</b>	<b>CA-I/Clon K98</b>	<b>Ref.</b>
<b>Linaje</b>	UDT TcVI	UDT TcI	
<b>Virulencia Tropismo</b>	Alta Reticulotrópico/Pantrópico	Baja Miotrópico	27
<b>Duplicación intracelular</b>	6-8 horas	> 48 horas	
<b>Actividad <i>trans</i>-sialidasa:</b> - en suero - sobre timo	Presente Alteraciones permanentes de la arquitectura tímica	No detectable Alteraciones transitorias de arquitectura tímica	31,32, 33
<b>Actividad macrofágica</b> - microbicida - resistencia a <i>T.cruzi</i>	Insuficiente Efectiva y relacionada a lisinas y opsoninas	Efectiva Insuficiente por falta de lisinas y opsoninas	29,30
<b>Activación de CD</b>	Induce CD esplénicas con fenotipo reg productoras IL-10 <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	Activa CD con perfil Th1	36,37, 38,42
<b>Acción sobre NK</b>	Reduce capacidad para lisar y madurar CDi	Aumenta capacidad para eliminar CDi	46
<b>Anticuerpos.</b> *Ilticos, opsonizantes, neutralizantes sobre el tripomastigote circulante	Presentes en suero	No detectables	22,23, 24
<b>Patrón de patología.</b> *electrofisiológico	Compromiso neuropático primario	Compromiso miopático primario	26
*infiltrados histopatológicos - nervio - músculo	++++ +	+ ++++	26
*fenotipo celular predominante	CD8+	CD4+ = o > que CD8+	27
*lesiones por transferencia de linfocitos	Blanco: nervio (mediada por LT CD4 y LT CD8)	Blanco: músculo (mediada por LT CD4)	28



estimulaban este tipo de respuesta inmune<sup>22, 23</sup>.

El primer trabajo de anticuerpos neutralizantes lo realicé con el entonces becario Daniel Sánchez<sup>22</sup>. Daniel sólo estuvo un año conmigo pues quería trabajar aplicando técnicas de biología molecular para el estudio del *T. cruzi*. Hablé entonces con el Dr. Andrés Stoppani, Profesor Titular del Departamento de Química Biológica, para que Daniel pudiese incorporarse como becario al grupo que investigaba sobre enfermedad de Chagas en dicho departamento y al que había regresado de Inglaterra, de su posdoctorado, Alberto Carlos Frasch. Alberto era el único que aplicaba dicha tecnología al estudio del parásito en aquellos años. Esto permitió iniciar una frecuente relación con el grupo de Alberto y con Daniel, como podrá verse en el trascurso de esta reseña.

A fines de la década del '80, y como consecuencia del seguimiento durante más de un año de ratones infectados con la cepa CA-I, observé que algunos presentaban parálisis del tren posterior. Esta parálisis era

tan importante que no sólo les impedía caminar sino aun arrastrarse, por lo que los animales tenían dificultad para llegar al alimento y al agua. A partir de esta observación me acerqué a Roberto Sica, un neurofisiólogo con experiencia en pacientes con enfermedad de Chagas y sistema nervioso periférico (SNP) e iniciamos una colaboración<sup>24,25</sup>. Por esa fecha ingresaron a mi grupo Gerardo Mirkin, Ana María Celentano (Annette) y Susana Leguizamón (Figura 7).

A Gerardo Mirkin, contra mi costumbre, le insistí para que desarrollase específicamente estudios sobre SNP como tema de tesis, y lo convencí. En función de lo que habíamos detectado inicialmente con Roberto, yo veía el tema de la patología de SNP promisorio y así resultó. En general dejo mucha libertad a los doctorandos para que desarrollen sus propias propuestas pues considero que si alguien va a ser investigador debe tener posibilidad de hacerlo libremente, siempre acotado por el paraguas del apoyo económico del momento y la temática global del grupo. Pero, en este

caso particular, creo que ambos nos sentimos conformes con los resultados de mi insistencia.

Su trabajo de tesis titulado *Mecanismos de Patogénesis de la Tripanosomiasis Americana experimental*, defendido en 1996 en la FCEyN de la UBA y las publicaciones que resultaron del mismo fueron avances importantes en la caracterización de cepas de alta y baja virulencia en relación a patrones de daño en el mamífero, permitiendo determinar por electromiografía signos de daño neuropático en los ratones inoculados con la cepa letal mientras que la cepa de menor virulencia producía daño muscular primario<sup>26</sup>. Experimentos *in vitro* y de transferencia de linfocitos T (LT) provenientes de ratones infectados corroboraron que la respuesta inmune inducida por la cepa de alta virulencia estaba involucrada en los mecanismos de daño de SNP mientras que la de baja virulencia no lo estaba<sup>27</sup>.

Gerardo es actualmente Profesor Adjunto de nuestro Departamento en la Facultad de Medicina e investigador del Instituto de Investigación en Microbiología y Parasitología Médica-IMPaM. (Instituto de doble dependencia UBA/CONICET, sobre cuya creación hablaré en "Gestión").

Annette, por su parte, estaba interesada en estudiar cómo se comportaban los macrófagos frente a la infección y sobre este tema desarrolló su tesis, titulada *Trypanosoma cruzi: papel de los macrófagos en infección experimental del ratón producida por poblaciones parasitarias con diferente capacidad para inducir respuesta inmune*, defendida en 1996 en la FFyB de la UBA. Su trabajo nos permitió demostrar que los macrófagos incrementaban su estallido respiratorio independientemente de la cepa de parásito pero que el control



**Figura 7.** Sentado Gerardo Mirkin, paradas de derecha a izquierda, Susana Leguizamón, María Elisa Solana, Valeria Tekiel y Annette Celentano. En segunda fila Lien Kuo y Luis Lu. Año 1996.

parasitario asociado a macrófagos se relacionaba con la capacidad de la población parasitaria de invadir estas células así como de estimular la producción de opsoninas y lisinas contra el parásito, y estas condiciones sí son dependientes de la cepa parasitaria<sup>28,29</sup>. Además, la inoculación con la cepa de alta virulencia deterioraba durante el periodo agudo de la infección la capacidad microbicida de los macrófagos<sup>28</sup>. Annette continúa trabajando en nuestro Departamento con un cargo docente de dedicación exclusiva y es investigadora en el IMPaM.

Susana, quien había estado durante un periodo en el laboratorio de Carlos Frasch antes de incorporarse a mi grupo, estaba interesada en la transialidasa, factor de virulencia del parásito, y en los anticuerpos que se generan contra la porción con actividad enzimática de la misma. Su tesis, dirigida por Frasch y codirigida por mí, titulada *Evaluación Biológica de Antígenos Definidos de T. cruzi*, fue defendida en el año 1995 en la FCEyN de la UBA. Como producto de los resultados de su tesis, y otros del periodo posdoctoral, se publicaron varios artículos. Tanto ratones como humanos infectados desarrollan anticuerpos inhibitorios de la actividad transialidasa<sup>30,31</sup>. Éstos persisten en niños que habían presentado infección connatal aún cuando habían sido tratados con drogas parasiticidas y negativizado la serología habitual por lo que se los consideraba curados<sup>31</sup>.

Esta persistencia de anticuerpos antitransialidasa, en algunos casos hasta catorce años después del tratamiento antiparasitario y con negativización de la serología habitual, es una de las razones por la que yo pienso desde hace tiempo que los tratamientos parasiticidas controlan la carga parasitaria hasta hacerla no detectable sin erradicar al parásito

(como sucede con algunos virus) por lo que no se debería hablar de cura de la parasitosis sino de parasitemia no detectable. Más recientemente se comprobó que la expresión de la transialidasa varía según la cepa del parásito y que se relaciona con los diferentes linajes y con la virulencia. Las cepas más virulentas liberan mayor cantidad de esta enzima y afectan la estructura tímica<sup>32</sup>. Este trabajo constituyó parte de la tesis doctoral de Marikena Riso. Su directora fue Susana, quien actualmente es investigadora independiente del CONICET y tiene como lugar de trabajo la UNSAM. Marikena (investigadora asistente del CONICET), por su parte, se incorporó hace un par de años al IMPaM bajo a dirección de Catalina Alba Soto.

En el año 1993 fue Valeria Tekiel (Figura 7) quien comenzó a trabajar en mi grupo, primero con una beca de estudiante y luego como doctorando con becas del CONICET sobre el tema "Autoinmunidad en infección experimental con *Trypanosoma cruzi*". Su tesis fue defendida en el 2001 en la FCEyN de la UBA. Valeria propuso que en los órganos blancos de daño, la respuesta autoinmune sería uno de los efectores de daño mientras que, en el resto de órganos y tejidos, la respuesta estaría dirigida contra el parásito. Comprobó que la respuesta humoral contra nervio y contra músculo era cepa dependiente. Los sueros anti-cepas de alta virulencia y su IgG purificada, al ser inoculados por vía epineural reconocían antígenos conformacionales del sistema nervioso periférico y producían alteraciones electrofisiológicas semejantes a las inducidas por la infección<sup>33,34</sup>. Previamente con Gerardo habíamos demostrado que el mecanismo de daño neuropático mediado por LT CD8 también era cepa dependiente. Vale demostró que el segmento TCR V $\beta$  9 de los LT estaba sobreexpresado en

los órganos blancos para cada cepa, hecho que sugiere la existencia de antígenos que dirigen la expansión de los LT secuestrados en los sitios de inflamación<sup>35</sup>. Al finalizar su doctorado, Vale se trasladó a la UNSAM donde hizo su posdoctorado con Daniel Sánchez y allí continúa su carrera, siendo actualmente Investigadora Independiente del CONICET.

En el año 1999 llamé a concurso para incorporar un becario con fondos de un subsidio de FONCyT y se presentaron varios candidatos, entre ellos, Catalina Alba Soto. Gerardo me acompañaba en esas entrevistas y no dudamos en la elección. Desde entonces Catalina está con nosotros. Hizo su tesis titulada *Presentación antigénica: un paso clave en el progreso de la infección por poblaciones de Trypanosoma cruzi*, bajo mi dirección, con becas del CONICET, y la defendió en el año 2006 en la Facultad de Medicina de la UBA. Su segundo hijo, casi, nace al día siguiente de la defensa. Los trabajos surgidos de su tesis y alguno de su periodo posdoctoral indican que la infección murina con cepas de alta virulencia de *T. cruzi* modula la funcionalidad de células presentadoras de antígeno. En particular, las células dendríticas (CD) presentaban *in vivo* alterada su capacidad para activar LT CD4+ y CD8+. Este proceso se asocia a la capacidad de los parásitos de estimular la producción de IL10 por las CD<sup>36,37</sup>. Por otro lado, cuando se infecta con una cepa de baja virulencia y más lenta diseminación este mecanismo inmunoregulatorio no se dispara. Catalina es actualmente JTP en Microbiología-Medicina e Investigadora Independiente del CONICET, continúa sus estudios sobre mecanismos inmunoregulatorios en enfermedad de Chagas<sup>38</sup> y además trabaja activamente en el grupo de *Strongyloides stercoralis*<sup>39</sup>. Su lugar de trabajo es el IMPaM (Figura 8).



**Figura 8.** De derecha a izquierda, Silvia Repetto, Catalina Alba Soto, Paula Ruybal y María Elisa Solana. Año 2014.



**Figura 9.** Carolina Poncini y Estela Batalla trabajando, y yo observando. Año 2018.

Por su parte, María Elisa Solana -que ya trabajaba en nuestro Departamento- se incorporó a mi grupo para hacer su doctorado. Propuso como tema *Transmisión congénita experimental con diferentes poblaciones de T. cruzi* y defendió su trabajo final en el año 2009, en la Facultad de Medicina de la UBA. Demostró la importancia de la población parasitaria en el modo en

que progresa la preñez en el ratón. Encontró fertilidad disminuida cuando las hembras se infectaban con la cepa CA-I, miotrópica y de baja virulencia. Estos animales presentaban altas tasas de resorción fetal que no podían atribuirse a desbalance hormonal ni a infección parasitaria. En cambio, la cepa de alta virulencia no afectaba la gestación pero se observaba transmisión de la infec-

ción al feto<sup>40</sup>. Al disminuir la carga parasitaria materna con tratamiento parasiticida, se favorecía la modulación de una respuesta inmune permisible para el progreso normal de la gestación<sup>41</sup> (Figuras 7 y 8). María Elisa continúa trabajando en temas relacionados a cepas, infección congénita y tratamiento. Actualmente es Profesora Adjunta de la UBA y de la Universidad de Luján.

En el año 2005 ingresó Carolina Poncini. Realizó su trabajo de doctorado con becas del CONICET. En el año 2011 defendió su tesis en la FCEyN, UBA. Su tema sobre CD (*Funcionalidad de las Células Dendríticas en la infección por Trypanosoma cruzi*) se articuló con parte de lo que había estudiando Catalina. Carolina profundizó los estudios mecánicos y para ello trabajó con la cepa RA de alta virulencia. Comprobó *in vitro* el perfil regulatorio de las CD y que no se requería infección de estas células para lograrlo<sup>42</sup>. Además, comprobó el papel central de la señalización extracelular vía kinasa y TLR 4 en la producción de IL 10 por las CD regulatorias inducidas por el parásito<sup>43</sup>. Son increíbles las vueltas de la vida, mi primer doctorando realizó su tesis sobre lectinas y, en el 2012, Carolina solicitó su beca posdoctoral con un tema de lectinas. Claro que con una lectina más de moda que aquellas que habíamos utilizado con Alejandro, ella trabajó con Galectina-1<sup>44</sup>. Carolina es actualmente docente en nuestro Departamento y es Investigadora Adjunta del CONICET con lugar de trabajo en el IMPaM. (Figura 9).

Mi última doctorando en el tema Chagas fue Estela Batalla (foto 9). Hasta ese momento habíamos avanzado en estudios de las CD durante la infección temprana pero nos quedaba sin conocer el comportamiento de las células *natural killer* (NK) que son las primeras en inter-

venir en la respuesta innata frente a la infección. Así que le propuse trabajar sobre ellas. Como era una temática en la que no había experiencia en el laboratorio tuvo que sortear numerosos problemas. Con mucho trabajo personal y la codirección de Catalina salió adelante y su tesis, *Funcionalidad de las células NK en la tripanosomiasis experimental inducida por dos poblaciones de Trypanosoma cruzi de características biológicas polares y pertenecientes a diferentes linajes*, fue defendida hace apenas unos meses, en octubre de 2018, en la Facultad de Medicina de la UBA. Demostró que el parásito activa a las NK más hacia un fenotipo regulador que efector estimulando su producción de IL-10. En la interacción con las CD, el parásito modula la correcta edición que ejercerían las NK sobre las CD inmaduras. Este mecanismo inmunoregulatorio permitiría al *T. cruzi* evadir la respuesta inmune pero también pondría límites al excesivo daño tisular que provoca la activación vigorosa de dicha respuesta. Este proceso de modulación en el periodo agudo de la infección es esencial para favorecer la supervivencia del huésped y asegurar la persistencia parasitaria<sup>45,46</sup>. Este proceso dual se ve también reflejado en un trabajo de Carolina sobre CD derivadas de monocitos<sup>47</sup>. Estela actualmente continúa con nosotros, trabajando en el IMPaM como CPA profesional dependiente del CONICET. Además es docente de Microbiología en nuestro Departamento.

## ■ 7. INCURSIÓN EN OTRAS PARASITOSIS

A mediados de la década del '90 y, paralelamente a los estudios sobre enfermedad de Chagas, comencé a trabajar con helmintos: primero un trematode, *Schistosoma mansoni*, y luego un nematode, *Strongyloides stercoralis*.

Un laboratorio de protozoarios tisulares no está preparado para trabajar con helmintos y mucho menos con trematodes, que tienen un ciclo biológico sumamente complejo. Pero yo recién ahora estoy aprendiendo a decir no, y no me arrepiento en absoluto de haber dicho sí. Linus Spatz trabajaba en FCEyN en trematodes no humanos. Vino a verme con su jefa, la Dra. Ostrowski, para solicitar incorporarse a nuestro Departamento porque en Exactas no podía trabajar con trematodes humanos. Y acordamos que podía trasladarse pero que tendría que armar el laboratorio. El objetivo era analizar la posibilidad de que en el litoral argentino se instalase el *S. mansoni* y que la esquistosomiasis pudiese transformarse en una nueva parasitosis autóctona. En 1996 Linus se incorporó con una beca de la UBA con el tema: "Factores involucrados en la compatibilidad de *Biomphalaria* spp argentinas y susceptibilidad a *Schistosoma mansoni*". Fue un excelente becario. Se ponía las botas para realizar su tarea de campo en la ribera del río Uruguay y luego volvía al laboratorio, cambiaba botas por guardapolvo y trabajaba en la biología del parásito y su hospedero, incluida la biología molecular. Estos estudios corroboraron que las especies de *Biomphalaria t. tenagophila* presentes en nuestro país eran susceptibles de infección y se las caracterizó por técnicas moleculares para diferenciarlas de otras con caracteres morfológicos similares, no distinguibles por métodos de entomología clásicos<sup>48,49,50</sup>. Además se comprobó que poblaciones de caracoles normalmente resistentes a la infección por *S. mansoni* pueden adquirir susceptibilidad si están infectadas con trematodes propios de esos caracoles<sup>51</sup>. Tenía el trabajo experimental de su tesis terminado y a punto de finalizar su redacción, pero por razones personales no presentó la tesis. Para mí fue frustrante

pues me hubiese gustado que terminara su doctorado. A pesar de esto le va muy bien en la tarea que desarrolla actualmente en la empresa Inmunova, de la que es Director y, posiblemente, esta sea la actividad que mejor se identifica con su vocación.

En 1998, se incorporó al laboratorio de esquistosomiasis Lubiana Grassi quien realizó su tesis con una beca del CONICET sobre el tema *Mecanismos de resistencia en poblaciones argentinas de Biomphalaria straminea frente a Schistosoma mansoni*, y encontró asociación entre resistencia y la respuesta inmune de las biomphalarias<sup>52</sup>. La tesis fue defendida en la FCEyN de la UBA en el 2003. Al finalizar su doctorado Lubiana dejó nuestro laboratorio.

Cuando Linus y Lubiana se alejaron del Departamento, cerramos el laboratorio de esquistosomiasis pues no había en perspectiva nadie que fuese a utilizarlo en el corto plazo.

La incorporación como estudiante de doctorado de Silvia Repetto, quien ya era docente del Departamento de Microbiología, trajo al laboratorio nueva vida para los helmintos. Silvia es médica infectóloga y por ese entonces estaba como Jefa de residentes de infectología en el Hospital de Clínicas de la UBA. Un día me dijo: "doc quiero hacer el doctorado con Ud. para tratar de resolver un problema que tenemos en el Hospital, que puede ser letal para el paciente y es una parasitosis". Estábamos hablando de estrogiloidosis. También tuvo que montar el laboratorio. En el 2007 obtuvo una beca Peruih-Fac.Med.UBA y, al año siguiente, una de la UBA. De esta manera comenzó su tesis cuyo título fue *Desarrollar y estandarizar metodologías diagnósticas de alta sensibilidad para prevenir con tratamiento oportuno las formas graves*

de la *strongiloidosis*. La defendió en 2013 y su contenido fue más allá de lo que se vislumbra con este título. Trabajó mucho y muy bien pese a que durante ese tiempo tuvo una enfermedad grave que afortunadamente ha superado. (Foto 8)

Desarrolló un método de extracción de DNA que fue clave para aumentar la sensibilidad diagnóstica del *S. stercoralis* por pruebas moleculares en muestras de materia fecal. Con este método se demostró la prevalencia de esta parasitosis fuera de área endémica y se estableció un algoritmo para el diagnóstico en casos de sospecha de la misma<sup>53,54,55</sup>. La persistencia de positividad post-tratamiento parasitocida, paralelamente con la negativización de la visualización directa de larvas del parásito, sugiere, si no la imposibilidad, al menos la escasa frecuencia en lograr la erradicación del parásito aunque se disminuya significativamente la carga parasitaria<sup>39</sup>. Silvia está a cargo del laboratorio de Parasitología Clínica en la sala de Infectología del Hospital de Clínicas de la UBA. En la Facultad de Medicina está a cargo del laboratorio de Biología Molecular de Nematodes del IMPaM, y es JTP del Departamento de Microbiología. En un comienzo, el trabajo era prácticamente realizado por ella en su totalidad. Era mucho y además Silvia siempre está aportando nuevas e interesantes ideas para hacer "algo más". Afortunadamente se han incorporado al grupo Paula Ruybal (Investigadora Independiente del CONICET) y Marikena, a quien mencioné previamente. También ha pasado a trabajar en este tema Estela Batalla.

## ■ 8. EXPERIENCIA DE DIRIGIR UNA TESIS DE DOCTORADO A DISTANCIA

Y para ir finalizando ¿por qué no una tesista en un tema de virología?

Al fin y al cabo yo comencé trabajando con un virólogo.

María Ester Lázaro (Marita) es médica infectóloga. En ese entonces su lugar de trabajo era el Hospital de Bariloche. Fue durante el brote de Hanta virus de 1996 cuando llegó un día al laboratorio para contarme que en la zona había observado la existencia de núcleos familiares que incluían varios casos, los que parecían infectarse a partir de un caso índice. Cuando revisamos los resultados de estas observaciones quedé convencida de que con el diagnóstico clínico y los conceptos epidemiológicos elementales, su hipótesis de transmisión interhumana del virus era más que factible. Comenzamos a trabajar, ella venía a Buenos Aires con cierta frecuencia y luego nos manejábamos por mail. Cuando su tesis estuvo avanzada fui yo a Bariloche y pasamos una semana de poquísimos paseos y trabajo intenso.

Su voluntad fue loable ya que no es fácil realizar una tesis a distancia, especialmente cuando se tiene como prioridad la atención de pacientes hospitalarios. Pero lo logramos y en el 2005 realizó su defensa. La tesis se tituló *Estudios clínicos y epidemiológicos sobre infecciones por Hanta virus en la Comarca Andina, con especial referencia al virus Andes*. Las muestras de suero para confirmar la virosis eran enviadas a Pergamino para serología y parte de ellas al Instituto Malbrán en Buenos Aires para su caracterización molecular. Mientras estábamos trabajando ocurrió el caso de un personal de salud que no había viajado a la zona del brote pero había estado en contacto con un paciente infectado en la zona sur e internado en Buenos Aires. Con este caso se pudo certificar la transmisión interhumana por identificación molecular del virus Andes.

Frente a este hecho Marita se desalentó pero a mí me parecía muy importante que quedase plasmada su experiencia clínica en un trabajo de tesis y se evidenciase el valor de un buen interrogatorio, incluyendo el del entorno familiar. Describió ocho núcleos que habían comenzado con un caso índice en los que la transmisión interpersonal era en todos probable. La probabilidad de iniciar casos secundarios era significativamente mayor cuando la infección era letal para el caso índice. Los resultados con la observación epidemiológica de los núcleos se publicaron en el *Emerging Infectious Diseases*<sup>56</sup> pero su trabajo de tesis incluyó además observaciones clínicas de gran valor. Éstas fueron parcialmente publicadas en Medicina (Buenos Aires)<sup>57</sup> y se presentaron *in extenso* en una conferencia internacional realizada en Corea del Sur sobre fiebres hemorrágicas y Hanta virus<sup>58</sup>.

## ■ 9. EL TÚNEL DEL TIEMPO

Volviendo al año 1965. En el marco de las actividades de la *Comisión para el Estudio Integral de la enfermedad de Chagas*, con sede en la Facultad de Medicina y coordinada desde la entonces cátedra de Microbiología y Parasitología, realizamos una experiencia docente muy interesante: un viaje de dos semanas a Catamarca con treinta alumnos que habían terminado de cursar microbiología y diez docentes de Parasitología (más algunos cardiólogos y asistentes sociales). Allí, por la mañana, concurríamos a zonas que no habían sido rociadas con insecticida y recogíamos los triatomíneos que encontrábamos, tomábamos muestras de sangre y de materia fecal de los habitantes que estaban dispuestos a participar. Los cardiólogos los revisaban, se realizaban electrocardiogramas y encuestas preparadas por las asistentes sociales. Por la

tarde, trabajábamos en laboratorios de Salud Pública que nos habían facilitado para el curso. Realizábamos serología para enfermedad de Chagas y toxoplasmosis y observábamos microscópicamente las muestras de materia fecal en busca de parásitos intestinales. En los triatomíneos se buscaba el parásito (*T.cruzi*) y se registraba de qué viviendas provenían. Por la noche, después de la cena, tratábamos los datos y resultados que habíamos obtenido en la interacción con los pobladores y viviendas visitadas y discutíamos los resultados registrados en los estudios de laboratorio y en los clínicos, así como los surgidos de las encuestas. Entre los alumnos estaban Héctor Freilij y Norberto Vattuone. Ambos ingresaron a fines de la década del '60 como ayudantes de la Sección Cultivos del área Parasitología de la cátedra. Cuando se recibieron, Norberto obtuvo una beca de posgrado bajo la dirección de Yanovsky y era uno de los becarios que encontré a mi regreso de EE.UU. Al finalizar su beca se dedicó a la actividad privada, en un laboratorio de preparación de reactivos para diagnóstico de protozoarios sanguíneos y tisulares.

Héctor por su parte se dedicó a la pediatría pero nunca se olvidó de la enfermedad de Chagas y de las personas que la padecen. A principio de los '80 se acercó a mi laboratorio con la idea de desarrollar un test diagnóstico aplicable en pediatría, sencillo y rápido. Y así surgió el test del microhematocrito<sup>59</sup>. Aquí no hubo experimentos complicados, solo dedicación y muchas horas de mirar al microscopio. Pero brindó las soluciones esperadas y con algunas modificaciones aún las sigue brindando. Este trabajo me produjo una enorme satisfacción como médica. Héctor además de pediatra es un amante de la música; actualmente conjuga la pediatría con la batuta,

armoniosamente. La cepa RA con la que se realizaron numerosos trabajos en mi grupo la aislé de un paciente pediátrico que él recibió de San Luis, para realizar el diagnóstico diferencial de un probable tumor de parótida que resultó ser un chagoma de inoculación.

Otra colaboración que como médica me brindó satisfacción fue la realizada con el grupo de trasplante del Hospital de Clínicas que estaba dirigido por Oscar López Blanco. En esa época la pregunta era qué hacer cuando un paciente a ser trasplantado estaba infectado con *T. cruzi* o bien tenía que recibir un riñón de alguien infectado con este parásito. A fines de los años '70 comenzamos esta colaboración. El desconocimiento al respecto de cómo proceder era total. No existían protocolos y se desconocía el riesgo real.

Mi propuesta al equipo de trasplante fue estudiar, en primer lugar, si el paciente tenía parasitemia detectable, tratar -con parasitemia detectable o no- de aislar la cepa, infectar ratones y ver el grado de letalidad/virulencia que ésta tenía para este huésped. Luego analizar el efecto que las drogas inmunosupresoras que el paciente iba a recibir tenían en el curso de la infección experimental, al igual que su respuesta al tratamiento con Nifurtimox.

Los resultados experimentales se trataban en un ateneo para tomar decisiones<sup>60,61</sup>. Estos estudios requerían mucho tiempo pero los podíamos realizar con pacientes crónicos que eran dializados y estaban en lista de espera para su trasplante. Recuerdo el caso de una niña, que tenía una parasitemia altísima, detectable por gota fresca, que los ratones inoculados empeoraban al administrar los inmunosupresores pero respondían bien al tratamiento con Nifurtimox.

Los médicos del equipo de trasplante no estaban convencidos de hacerle tratamiento parasiticida y tenían sus razones. ¿Cuándo hacerle el tratamiento? ¿Antes o después de la operación? En ese momento no había posibilidad de medir la concentración de la droga en sangre y, por tanto, se iba a trabajar a ciegas. Con la médica pediatra consideramos que si la paciente no recibía Nifurtimox el riesgo de muerte era muy elevado. Finalmente se decidió darle tratamiento parasiticida inmediatamente post trasplante. Trece días después debió suspenderse tanto el tratamiento con inmunosupresores como con Nifurtimox porque se presentaron signos de rechazo del riñón trasplantado. La paciente se recuperó y pudo continuar con el tratamiento inmunosupresor. El Nifurtimox se suspendió porque comprobamos que la carga parasitaria había disminuido de tal modo que solo recuperábamos parásitos por xenodiagnóstico<sup>61</sup>. No tengo posibilidad de saberlo con certeza porque, por supuesto, no existen controles pero creo sinceramente que el tratamiento parasiticida le dio una oportunidad de vida que sin él no hubiese tenido.

## ■ 10. ACTIVIDADES DE GESTIÓN

Cuando se tiene larga permanencia en la actividad académica-científica, antes o después, uno se compromete con la gestión. A mí me tocó bastante temprano, aún sin designación específica, ya que como mencioné antes, a mi regreso al país en diciembre de 1969, tuve que hacerme cargo del área de Parasitología de la cátedra.

En 1986 fui designada Profesora Regular Titular (dedicación exclusiva) del Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología, cargo que desempeñé hasta el 2004.

Aunque con diferentes denominaciones, estuve a cargo del mismo entre 1987-1990 como Coordinadora; entre 1990-1991 como Directora interina; y desde 1996 a marzo 2000 como Directora. En estos años mucho de mi tiempo estuvo dedicado al trabajo de gestión. En el Departamento ya se realizaba docencia de pre y posgrado. La de pregrado era una actividad maratónica pues la nuestra era la única cátedra de Microbiología y los alumnos anualmente oscilaban entre 2000 y 5000. Además teníamos a nuestro cargo el dictado de Microbiología para las entonces denominadas Carreras Conexas, como Enfermería y Obstetricia. El Departamento contaba con grupos de investigación en cada una de sus ramas y se realizaba diagnóstico en micología, virología y parasitología. Con el paso de los años estas actividades se han incrementado.

En el año 2003 me jubilé, fui designada Profesora Consulta y ese año obtuve el premio Konex-diploma al mérito en Bioquímica e Inmunología. En el 2008 fui designada Profesora Emérita. Ya en esta posición realicé una última actividad de gestión para el Departamento con el fin de lograr la creación de un Instituto de doble dependencia (UBA/CONICET). Después de anhelarlo mucho y de varios intentos fallidos, en el año del Bicentenario de la Patria presentamos con Daniel Sordelli una solicitud para que, basados en una parte importante de lo que constituía el Departamento de Microbiología, se sustentara la creación de dicho instituto. Y el 14 de diciembre de 2011 se firmó el acta de resolución por la que se creaba el IMPaM (Instituto de Investigación de Microbiología y Parasitología Médica). Este Instituto es el lugar de trabajo actual de todos los discípulos que formé y que continúan en la Facultad de Medicina. La mayoría tiene sus propios grupos

y yo he alcanzado el “abuelazgo” científico.

Entre el 1994 y 1998 fui Consejera por la minoría del Claustro de Profesores en el Consejo Directivo de nuestra Facultad. No recuerdo haber concretado ninguna acción relevante en el periodo, sino más bien haber evitado que se concretaran algunas que, a mi juicio, no correspondían o no contribuían a introducir un beneficio para los estudiantes, personal docente y no docente ni para la institución.

Al finalizar este periodo fui convocada para ser Secretaría de Ciencia y Técnica de la Facultad (1998-2002/ 2002-2006). En esta posición me sentí más cómoda que en la anterior. Para evitar que la Secretaría fuese nómada (hasta ese momento se trasladaba al ámbito del profesor que era designado para el cargo de Secretario) puse como condición que se asignara un espacio físico destinado a su instalación definitiva y, al menos, una persona administrativamente eficiente. Entre otras cosas, se logró que la carrera de doctorado pasase a depender de esta Secretaría y no de la de Posgrado. Este cambio permitió acelerar los tiempos administrativos para que la defensa de las tesis se realizase en el tiempo requerido de modo que los doctorandos pudiesen acceder a las becas posdoctorales previamente obtenidas, pero condicionadas a la obtención del título de doctor. Esto determinó que parte de los que defendían su tesis en otras facultades decidiesen ahora hacerlo en el ámbito de nuestra Facultad. Además presenté un proyecto que fue aceptado por el Consejo Directivo para que, con fondos propios, la Facultad instituyese una beca de doctorado de 4 años de duración, a concursarse una por año.

Desde esta Secretaría promoví las acciones requeridas para que la Facultad fuese considerada una Institución productora de desechos peligrosos con lo cual se pudo contratar una empresa especializada para que se encargase del descarte seguro de dichos materiales. Esta actividad fue el germen del actual Departamento de Higiene y Seguridad. Estos y algunos otros logros que considero importantes, se mantienen hasta la actualidad.

Adicionalmente, entre el 2000 y el 2001, estuve interinamente a cargo del Área de Relaciones Internacionales de la Facultad.

En el CONICET desempeñé varios cargos relacionados a gestión: en 1997 fui Presidente de la Comisión *ad-hoc* de Ciencias Biológicas y de la Salud; en 1997-1998, Miembro de la Junta de Calificación y Promoción; en 2006, Coordinadora de la Comisión Asesora por la Disciplina Ciencias Médicas y Miembro titular de la Comisión Asesora de Gran Área del Conocimiento de Ciencias Biológicas y de la Salud; desde 2016 a marzo 2019 fui nuevamente Miembro de la Junta de Calificación y Promoción; en el año 2013 el CONICET me distinguió con la designación de Investigadora Superior Emérita.

Entre 2012-2013, fui convocada por el entonces MinCyT para coordinar la Mesa de Implementación sobre ENFERMEDADES INFECCIOSAS correspondiente al programa 2020 y entre 2016-2018 me integré como Miembro del Directorio de ANPCyT.

## ■ 11. PARTICIPACIÓN EN SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Por la temática de mi mayor interés científico las sociedades que

siempre consideré mis sociedades de pertenencia son la Asociación Argentina de Microbiología (AAM) y la Sociedad Argentina de Protozoología (SAP) (de esta última soy socia fundadora).

Si bien soy socia de otras Sociedades Científicas, solo en la AAM y en la SAP he tomado responsabilidades tales como actuar en comisiones especiales, tener cargos directivos, organizar eventos científicos.

En 1983 fui Presidente y en 1984 Presidente Saliente de la SAP; en 1990 presidí el *III Congreso Argentino de Protozoología*, y en el 1995 el *VII Congreso Argentino de Microbiología*. Entre 1995 y 1999 fui Presidente de la AAM. En 2004 presidí el *XVII Congreso Latinoamericano de Microbiología*. Estas funciones y otras de menor categoría pero no menos importantes, me permitieron realizar actividades diferentes a las que desarrollaba como científica pero igualmente gratificantes. Ver crecer una Sociedad y ver que se consolida con independencia de quienes la dirigieron en sus comienzos, brinda satisfacciones y alegría. En algunos aspectos es semejante a los recursos humanos que uno forma.

Al final de este largo período de vida el balance es positivo. Tuve y tengo una hermosa familia formada actualmente por hermanos, sobrinos y sobrinos nietos. Tuve y tengo muy buenos amigos que son la familia elegida. Tuve y tengo muy buenos discípulos y veo con satisfacción sus progresos humanos y científicos a pesar de las dificultades que debemos sortear para trabajar en ciencia y tecnología en nuestro país. Durante toda mi vida mi trabajo fue hacer lo que disfrutaba, docencia e investigación. Tuve numerosos reconocimientos por ello, quizá más de

lo realmente merecido.

La vida científica de la mayoría de los seres humanos es el resultado de lo que ha logrado con y por su grupo de trabajo, y con y por las colaboraciones. Yo pude llegar al lugar en que estoy por ellos y gracias a cada uno de ellos, y por esto les estaré eternamente reconocida.

## ■ NOTAS

<sup>1</sup> *Variaciones hematológicas en cobayos infectados con fiebre hemorrágica argentina (Virus Junin)*. González Cappa, SM; Mejszenkier JD. *Rev. Soc. Argent. Biol.* 1962, 38: 392-399.

<sup>2</sup> *Junín virus infection of guinea pigs: electron microscopic studies of peripheral blood and bone marrow*. Carballal G, Rodríguez M, Frigerio MJ, Vásquez C. *J Infect Dis.* 1977, 135(3): 367-73.

<sup>3</sup> *Junin virus infection of guinea pigs: immunohistochemical and ultrastructural studies of hemopoietic tissue*. Carballal G, Cossio PM, Laguens RP, Ponzinibbio C, Oubiña JR, Meckert PC, Rabinovich A, Arana RM. *J Infect Dis.* 1981;143(1):7-14.

<sup>4</sup> *Complement fixation test, and experimental immunization with antigens of Trypanosoma cruzi prepared under pressure*. González Cappa, SM; Schmuñis GA; Traversa OC; Yanovsky JF; Parodi AS. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968, 17: 709-715.

<sup>5</sup> *Histopathology in rockland mice immunized against american trypanosomiasis (Chagas' Disease)*. Taratuto AL; Yanovsky JF; Schmuñis GA; Traversa OC; González Cappa, SM; Parodi AS. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1968, 17: 716-723.

<sup>6</sup> *Trypanosoma cruzi: Experimental immunization of mice*. Yanovsky JF; Traversa OC; Taratuto A; Schmuñis GA; González Cappa, SM; Parodi AS. *Exp. Parasitol.* 1969, 26: 73-85.

<sup>7</sup> *Differences in Antigenic Constitution of Strains of Trypanosoma cruzi*. V. Nussenzweig, Leonidas M. Deane, and J. Kloetzel. *Exp Parasitol.* 1963, 14: 221-232

<sup>8</sup> *Agar gel and immunoelectrophoretic analysis of several strains of Trypanosoma cruzi*, González Cappa, SM; Kagan IG. *Exp. Parasitol.* 1969, 25: 50-57.

<sup>9</sup> *Antibody response and immunoglobulin levels in humans with acute or chronic Trypanosoma cruzi infections (Chagas' disease)*. Vattuone NH; Szarfman A; González Cappa, SM. *J. Trop. Méd. Hyg.* 1973, 76: 45-47.

<sup>10</sup> *Humoral antibody response and Ig characterization of the specific agglutinins in rabbits during experimental american trypanosomiasis*. González Cappa, SM; Vattuone N; Menes S; Schmuñis G. *Exp. Parasitol.* 1973, 34: 32-39. .

<sup>11</sup> *Experimental Chagas Disease: Studies on the stability of protective antigen*. González Cappa SM, Cantarella AI, Lajmanovich S, Segura ES. *J. Parasitol.* 1976, 62: 130-131.

<sup>12</sup> *Antigens of the subcellular fractions of Trypanosoma cruzi: II Flagella and membrane fractions*. Segura EL; Vásquez C; Bronzina A; Campos JM; Cerisola JA; González Cappa, SM. *J. Protozool.* 1977, 24: 540-543.

<sup>13</sup> *Antigens of subcellular fractions of Trypanosoma cruzi. III Humo-*



- ral immune response and Histopathology of immunized mice.* González Cappa, SM; Bronzina A; Katzin A; Golferá H; Martini G; Segura E. J. Protozool. 1980, 27: 467-471.
- <sup>14</sup> *Comparative studies on infectivity and surface carbohydrates of several strains of Trypanosoma cruzi.* González Cappa, SM; Katzin AM; Añasco N; Lajmanovich S. Medicina (Bs. As.). 1981, 41: 549-555
- <sup>15</sup> *Concanavalin A binding receptors on Trypanosoma cruzi amastigotes.* Villalta F; Katzin AM; Leon W; González Cappa, SM. J. Parasitol. 1980, 66: 1053-1055.
- <sup>16</sup> *Trypanosoma cruzi: Activity of immune sera on surface antigens.* González Cappa, SM; Kloetzel J; Katzin AM; Dos Santos RR. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 1980, 22: 275-280.
- <sup>17</sup> *Influence of organs extracts of Triatoma infestans on differentiation of Trypanosoma cruzi.* Isola ED; Lammel E; Katzin VJ; González Cappa, SM. J. Parasitol. 1981, 67: 53-58.
- <sup>18</sup> *Trypanosoma cruzi: Differentiation to metacyclic trypomastigotes in the presence of ADP – ribosyltransferase inhibitors.* Isola ED; Lammel EM; González Cappa, SM. Exp. Parasitol. 1987, 64: 424-429.
- <sup>19</sup> *Trypanosoma cruzi morphogenesis: Preliminary purification of an active fraction from hemolymph and intestinal homogenate of Triatoma infestans.* Isola ED; Lammel EM; Giovanniello OA; Katzin AM; González Cappa, SM. J. Parasitol. 1986, 72: 467-468.
- <sup>20</sup> *Trypanosoma cruzi: Comparative studies of infectivity of parasites ingested by Triatoma infestans and those presents in their feces.* Lammel EM; Isola ED; Korn C; González Cappa, SM. Acta Tropica (Basel). 1981, 38: 107-114.
- <sup>21</sup> *Reversion of culture-induced virulence-attenuation in Trypanosoma cruzi.* Leguizamón MS; Campetella OE; Orn A. González Cappa, SM; Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1993, 88: 161-162.
- <sup>22</sup> *Neutralizing antibodies in Trypanosoma cruzi infection.* Sánchez DO; González Cappa, SM. Medicina (Bs. As.). 1983, 43: 41-46
- <sup>23</sup> *Trypanosoma cruzi: Isolate dependence in the induction of lytic antibodies.* Muller LA; Añasco N; González Cappa, SM. Exp. Parasitol. 1986, 61: 284-290.
- <sup>24</sup> *Peripheral nervous system and Chagas' disease.* González Cappa, SM.; Sanz OP; Muller LA; Molina HA; Fernández J; Rimoldi MT; Sica REP. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1987, 36: 41-45.
- <sup>25</sup> *A sequential study of the peripheral nervous system involvement in experimental Chagas' disease.* Losavio A; Jones M; Sanz OP; Mirkin G; González Cappa, SM. Muchnik S; Sica REP. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1989, 41: 547-555
- <sup>26</sup> *Experimental Chagas' disease. Electrophysiology and cell composition of the neuromyopathic inflammatory lesions in mice infected with a myotropic and pantropic strains of Trypanosoma cruzi.* Mirkin GA; Jones M; Sanz OP; Rey R; Sica REP; González Cappa, SM. Clin. Immunol. Immunopathol. 1994, 73: 69-79.
- <sup>27</sup> *Different Trypanosoma cruzi strains promote neuromyopathic damage mediated by distinct T. lymphocyte subsets.* Mirkin GA; Celentano AM; Malchiodi EL; Jones M; González Cappa, SM. Clin. Exp. Immunol. 1997, 107: 328-334.
- <sup>28</sup> *In vivo macrophage function in experimental infection with T. cruzi subpopulations.* Celentano AM; González Cappa, SM. Acta Tropica (Basel). 1993, 55: 171-180.
- <sup>29</sup> *Induction of macrophage activation and opsonizing antibodies by Trypanosoma cruzi subpopulations.* Celentano AM; González Cappa, SM; Parasite Immunol. 1992, 14:155-167.
- <sup>30</sup> *Mice infected with Trypanosoma cruzi produce antibodies against the enzymatic domain of transsialidase that inhibit its activity.* Leguizamón MS; Campetella O; González Cappa, SM; Frasch AC. Infect. Immun. 1994, 62: 3441-3446.
- <sup>31</sup> *Long lasting antibodies detected by a trans-sialidase inhibition assay in parasite free/serologically cured chagasic patients.* Leguizamón MS; Russomando G; Luquetti A; Rassi A; Almiron LM; Rojas de Arias A; Samudio M; Cabral M; Gonzalez Cappa, SM; Frasch ACC; Campetella O. JID 1997, 175: 1272-1275.
- <sup>32</sup> *Differential expresión of the virulence factor, the trans-Sialidase, by the main Trypanosoma cruzi phylogenetic lineages.* Risso MG, Garbarino GB, Mocetti E, Campetella O, González Cappa SM, Buscaglia CA, Leguizamón MS. JID 2004, 189: 2250-2259.

- <sup>33</sup> Chagas' disease: reactivity against homologous tissues induced by different strains of *Trypanosoma cruzi*. Tekiel VS; Mirkin GA; González Cappa, SM. *Parasitol.* 1997, 115: 495-502.
- <sup>34</sup> Changes in the sciatic nerve action potential after epineural injection of sera from *Trypanosoma cruzi* infected mice. Tekiel V, Losavio A, Jones M, Muchnik S, González Cappa SM. *Parasite Immunol.* 2001, 23: 533-539.
- <sup>35</sup> Chagas' disease: TCRBV9 over representation and sequence oligoclonality in the fine specificity of the T lymphocytes in target tissues of damage. Tekiel V, Oliveira G, Correa-Oliveira R, Sánchez D, González Cappa, S.M- *Acta Tropica*, 2005, 94: 15-24.
- <sup>36</sup> *Trypanosoma cruzi*: infection modulates in vivo expression of Major Histocompatibility Complex Class II molecules on Antigen-Presenting Cells and T Cell stimulatory activity of Dendritic Cells in a strain-dependent manner. Alba Soto C, Mirkin G, Solana ME, González Cappa S, *Infect. Immun.*, 2003; 71: 1194-1199.
- <sup>37</sup> Dendritic Cells devoid of IL10 Display Enhanced Capacity to induce Protective Immunity against a Protozoan Parasite. Alba Soto C., Solana M., Poncini C, Pino Martinez A, Tekiel VS, González Cappa SM. *Vaccine*, 2010, 28: 7407-7413
- <sup>38</sup> IL-10 participates in the expansion and functional activation of CD8+ T cells during acute infection with *Trypanosoma cruzi*. Agustina M. Pino-Martínez, Cristian G. Miranda, Estela I. Batalla, Stella M. González-Cappa, Catalina D. Alba Soto. *J Leukoc Biol.* 2019;105(1):163-175.
- <sup>39</sup> *Strongyloidiasis Outside Endemic Areas: Long-term Parasitological and Clinical Follow-up After Ivermectin Treatment.* Repetto SA, Ruybal P, Batalla E, López C, Fridman V, Sierra M, Radisic M, Bravo PM, Risso MG, González Cappa SM, Alba Soto CD. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (10): 1558-1565.
- <sup>40</sup> *Trypanosoma cruzi*: effect of parasite subpopulation on murine pregnancy outcome. Solana ME, Celentano AM, Tekiel V, Jones M, González Cappa SM. *J. Parasitol.* 2002, 88:102-106.
- <sup>41</sup> Reduction of parasite levels in blood improves pregnancy outcome during *Trypanosoma cruzi* infection. Solana ME, Alba Soto C, Fernández MC, Poncini C, Postan M, González Cappa SM *Parasitol.* 2009; 136: 627-639.
- <sup>42</sup> *Trypanosoma cruzi* induces regulatory dendritic cells in vitro. Poncini CV, Alba Soto C, Batalla E, Solana ME, González Cappa SM *Inf Immun*, 2008, 76: 2633-2641.
- <sup>43</sup> Central role of extracellular signal-regulated kinase in the induction of regulatory DC and LPS in a TLR2 independent manner. Poncini CV, Jiménez G, Pontillo CA, Alba-Soto CD, Isola ELD, Piazzon I, González Cappa SM *Mol Immunol.* 2010, 47: 181-188.
- <sup>44</sup> *Trypanosoma cruzi* infection imparts a regulatory program in dendritic cells and T cells via galectin-1-dependent mechanisms. Carolina V. Poncini, Juan M. Illarregui, Estela I. Batalla, Steef Engels, Juan P. Cerliani, Marcela A. Cucher, Yvette van Kooyk, Stella M. González Cappa and Gabriel A. Rabinovich. *The Journal of Immunology*, The Journal of Immunology, 2015, 195: 3311-3324.
- <sup>45</sup> Interaction between Natural Killer (NK) Cells in response to *Trypanosoma cruzi* infection. Batalla E, Poncini CV, Pino Martinez AM, Duffy T, Schijman AG, González Cappa SM, Alba Soto DC. *J In Immun*, 2013; 5(5):494-504.
- <sup>46</sup> Funcionalidad de las células NK en la tripanosomiasis experimental inducida por dos poblaciones de *Trypanosoma cruzi* de características biológicas polares y pertenecientes a diferentes linajes. Batalla, Estela Inés, Tesis Doctoral, Facultad de Medicina, UBA, 2018.
- <sup>47</sup> Dual Role of Monocyte-derived Dendritic Cells in *Trypanosoma cruzi* Infection. Poncini Carolina V and González Cappa Stella M. *European Journal of Immunology*, 2017; 47(11):1936-1948.
- <sup>48</sup> Molecular study of similar *Biomphalaria* species. Spatz L; Vidigal T; Días Neto E; Carvahlo O; González Cappa, SM. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1998, 93 (Supl.1): 169-171.
- <sup>49</sup> Study of *Biomphalaria tenagophila* by polymerase chain reaction amplification and restriction enzyme digestion of the ribosomal RNA gene intergenic spacer. Spatz L; Vidigal T; Caldeira R; González Cappa, SM; Carvalho O. *J. Molluscan Studies.* 1999, 65: 143-149.
- <sup>50</sup> Characterization of *Biomphalaria orbigny*, *B. peregrina* and *B. oligoza* by Polymerase Chain Reaction and Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) of the Internal Transcribed Spacer Region (ITS). Spatz L Vi-

- digal THDA, Silva MCA, Gonzalez Cappa SM, Carvalho OS. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2000; 95: 807-814.
- <sup>51</sup> *Susceptibility of Wild Populations of Biomphalaria spp. from Neotropical South America to Schistosoma mansoni and Interference of Zygotocyle lunata.* Spatz L, González Cappa SM, Ostrowski de Núñez M. J Parasitol. 2012; 98(6):1291-1295.
- <sup>52</sup> *Schistosoma mansoni miracidia are killed by the defense system of an argentine strain of Biomphalaria straminea.* Grassi L; Torres Jordá M; Andrade Z; González Cappa, SM. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001, 65: 290-292.
- <sup>53</sup> *High rate of strongyloidosis infection, out of endemic area, in patients with eosinophilia and without risk of exogenous reinfections.* Repetto SA, Durán AP, Lasala MB, González Cappa SM. Am J Trop Med Hyg, 2010, 82:1088-1093.
- <sup>54</sup> *An improved DNA isolation technique for PCR detection of Strongyloides stercoralis in stool samples.* Repetto S; C. D. Alba Soto; S. I. Cazorla; M. L. Tayeldin; S. Cuello; M.B. Lasala; V. S. Tekiel; S.M. González Cappa. Acta Tropica, 2013 Feb 12; 126(2):110-114.
- <sup>55</sup> *Comparison between PCR and larvae visualization methods for diagnosis of Strongyloides stercoralis out of endemic area: A proposed algorithm.* Silvia A. Repetto, Paula Ruybal, María E. Solana, Carlota Lopez, Carolina A. Berini, Catalina D. Alba Soto, Stella M. González Cappa. Acta Tropica, 2016, 157: 169-177.
- <sup>56</sup> *Clusters of Hantavirus Infection, Southern Argentina.* Lázaro ME, Cantón GE, Calan LM, Resa AJ, Herrero ER, Iacono MA, Enria DA, González Cappa SM.. Emerging Infectious Disease, 2007; 13: 104-110.
- <sup>57</sup> *Hantavirus pulmonary syndrome in southern Argentina* Lázaro ME, Resa AJ, Barclay CM, Calanni L, Samengo L, Martinez L, Padula PJ, Pini N, Lasala MB, Elsner B, Enria DA. Medicina (Buenos Aires). 2000; 60(3): 289-301.
- <sup>58</sup> *Clinical differences between Andes virus and Sin Nombre virus infections.* Lazaro ME, Calanni L, Resa AJ, Iaconno M, Samengo L, Gonzalez Cappa SM. In: Abstracts of the 6th International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Hantaviruses, Seoul, South Korea, 2004 Jun 23–25. Abstract PS4–9:124. Seoul: International Society for Hantaviruses; 2004.
- <sup>59</sup> *Direct micromethod for the diagnosis of acute and congenital Chagas' Disease.* Freilij H; Muller LA; González Cappa, SM. J. Clin. Microbiol. 1983, 18: 327-330.
- <sup>60</sup> *Kidney transplantation and Chagas' disease: a two year follow-up of a patient with parasitemia.* López Blanco OA; Cavalli NH; Jasovich EA; González Cappa, SM. Nadal MA, Boschi A; Argello EA; Stambulian D; Favaloro R; Gotlieb D. Transplantation. 1983, 36: 211-213.
- <sup>61</sup> *Chronic intracellular protozoa infections and Kidney transplantation.* González Cappa, SM; López Blanco OA; Muller LA; Cavalli NH; Niño RF; Freilij H; Transplantation. 1991, 52: 377-380.