

ANALES  
DE LA  
**SOCIEDAD CIENTÍFICA**  
ARGENTINA

AÑO 2020 - VOLUMEN 270 - N° 4 - 2021

Indizada en Biodiversity Heritage Library, Smithsonian Institute (USA),  
en el Natural History Museum Library (UK) y en la  
Ernst Mayr Library de Harvard University (USA)



Avenida Santa Fe 1145 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
Tel 4816-4745/5406 - E-mail: [sociedad@cientifica.org.ar](mailto:sociedad@cientifica.org.ar) - [www.cientifica.org.ar](http://www.cientifica.org.ar)

**EXPRESIDENTES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA**

1872-1874 Ing Luis A Huergo	1911-1912 Ing Vicente Castro
1874-1875 Dr Juan J I Kyle	1912-1913 Gral Dr Agustín Álvarez
1875-1877 Ing Pedro Pico	1913-1914 Ing Santiago E Barabino
1877-1878 Ing Guillermo White	1914-1915 Dr Francisco P Lavalle
1878-1879 Ing Luis A Huergo	1915-1917 Ing Nicolás Besio Moreno
1879-1880 Dr Valentín Balbín	1917-1919 Dr Carlos María Morales
1880-1881 Dr Carlos Berg	1919-1923 Ing Santiago E Barabino
1881-1882 Ing Luis A Huergo	1923-1927 Ing Eduardo Huergo
1882-1883 Dr Carlos Berg	1927-1929 Ing Nicolás Besio Moreno
1883-1885 Ing Guillermo White	1929-1933 Dr Nicolás Lozano
1885-1886 Ing Luis A Viglione	1933-1937 Ing Nicolás Besio Moreno
1886-1887 Dr Estanislao Zeballos	1937-1943 Ing Jorge W Dobranich
1887-1889 Dr Valentín Balbín	1943-1946 Dr Gonzalo Bosch
1889-1891 Dr Carlos Maria Morales	1946-1949 Ing José M Paez
1891-1892 Ing Eduardo Aguirre	1949-1951 Ing Dr Eduardo María Huergo
1892-1893 Dr Juan J I Kyle	1951-1956 Dr Abel Sánchez Díaz
1893-1894 Ing Carlos Bunge	1956-1959 Dr Eduardo Braun Menéndez
1894-1895 Ing Miguel Iturbe	1959-1962 Ing Pedro Longhiini
1895-1896 Dr Carlos Maria Morales	1962-1964 Dr Pablo Negroni
1896-1897 Dr Ángel Gallardo	1964-1970 Ing José S Gandolfo
1897-1898 Ing Domingo Nocetti	1970-1976 Cap de Navío Emilio L Díaz
1898-1900 Ing Marcial R Candiotti	1976-1988 Ing Agr Eduardo Pous Peña
1900-1901 Dr Manuel B Bahía	1988-1989 Ing Augusto L Bacqué
1901-1902 Dr Carlos Maria Morales	1989-1992 Ing Lucio R Ballester
1902-1903 Ing Carlos Echagüe	1993-1999 Dr Arturo Otaño Sahores
1903-1904 Ing Emilio Palacio	1999-2001 Dr Andrés O M Stoppani
1904-1906 Dr Carlos Maria Morales	2001-2005 Dr Alfredo G Kohn Loncarica
1906-1908 Ing Gral Arturo M Lugones	2005-2009 Dr Jorge R A Vanossi
1908-1909 Ing Otto Krause	2009-2013 Dr Ángel Alonso
1909-1910 Ing Vicente Castro	2013-2017 Dr Eduardo A Castro
1910-1911 Dr Francisco P Moreno	2017-2021 Dr Ángel Alonso

**EL DESHIELO DEL PERMAFROST, LA INTERVENCIÓN ANTROPOGÉNICA Y OTRAS CAUSAS AMENAZAN A LA HUMANIDAD****Alicia B. Pomilio y Arturo A. Vitale**

Departamento de Bioquímica Clínica, Área Hematología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, CONICET, Av. Córdoba 2351, C1120AAF Buenos Aires, Argentina. abpomilio@sinectis.com.ar; pomilio@ffyub.uba.ar

**RESUMEN**

Se ha demostrado que el permafrost de Siberia, Alaska, Andes, Alpes y de la Antártida posee virus, virus gigantes, bacterias, hongos y parásitos en su interior, que al ser recuperados, son viables y mantienen su patogenicidad. Por lo tanto, el calentamiento global los libera, con consecuencias desconocidas. Esos suelos que quedaron durante miles de años bajo ese hielo permanente ahora están descubiertos y muchas veces sujetos a la explotación minera y petrolífera aumentando los riesgos. La actividad antropogénica también se manifiesta en las investigaciones espeleológicas, arqueológicas y antropológicas, sin protección, en zonas antes inaccesibles para el hombre. Asimismo el comercio y turismo internacional, generalmente rápido y entre los distintos continentes, facilitan la propagación de enfermedades antes endémicas de determinadas regiones. El hombre y sus animales domésticos invaden la vida silvestre y establecen contacto con los animales salvajes, usuales reservorios bacterianos y virales. Todos estos peligros acechan a la humanidad, que ya ha sufrido varias epidemias y pandemias a las que hacemos referencia. Pero ahora el ser humano no posee memoria inmunológica frente a antiguos virus y microorganismos desconocidos, no pudiendo defenderse ante los mismos.

**Palabras clave:** Permafrost \* calentamiento global \* deshielo \* intervención antropogénica \* virus \* bacterias \* microorganismos \* retrovirus endógenos y exógenos \* vida silvestre \* huésped reservorio \* actividad inmune.

## ABSTRACT

The permafrost of Siberia, Alaska, Andes, Alps, and Antarctica has been shown to contain inside viruses, giant viruses, bacteria, fungi and parasites, which when recovered, are viable and maintain the pathogenicity. Therefore, global warming releases them, with unknown consequences. Those soils that remained for years under permanent ice are now uncovered, and often subject to mining and oil exploitation, increasing risks. Anthropogenic activity is also displayed in speleological, archaeological and anthropological investigations, without protection, in areas previously inaccessible to man. Likewise, international trade and tourism, generally rapid and between different continents, facilitate the spread of diseases that were previously endemic to certain regions. Man and his domestic animals invade wildlife and contact wild animals, which are the usual bacterial and viral host reservoirs. All these dangers threaten humanity, which has already suffered several epidemics and pandemics to which we refer. But now the human being does not have an immunological memory against unknown ancient viruses and microorganisms, being unable to defend himself against them.

**Key Words:** Permafrost \* Global warming \* Thawing \* Anthropogenic intervention \* Viruses \* bacteria \* microorganisms \* wildlife \* reservoir host \* immune activity.

## Introducción

En estos tiempos de pandemia debida al Coronavirus SARS-CoV-2, surge la reflexión sobre los tiempos que nos tocan vivir, los peligros subyacentes a los que estamos expuestos y a los que estaremos en los próximos años.

Ante la incertidumbre sobre el futuro, también emergen comportamientos agresivos, sentimientos de negación de la realidad, teorías conspirativas y al mismo tiempo, la esperanza de la respuesta a todo a través de una vacuna salvadora.

Pero el objetivo de este trabajo no es hacer un análisis sociológico, ni psicológico, ni siquiera médico, infectológico o epidemiológico, sino analizar varios eventos que ocurrieron en estos años, que nos exponen a diversos microorganismos y futuras pandemias.

Cuatro aspectos resultan relevantes en este análisis:

- (1) Derretimiento del Paleosuelo, también llamado más corrientemente Permafrost.
- (2) Indiscriminada intervención del hombre en la naturaleza, con destrucción de bosques y vegetación prístina que hacen que varias especies de animales salvajes o semisalvajes, vectores de enfermedades, se desplacen a otras áreas para su supervivencia.

- (3) Presión antropogénica. Accesibilidad a cuevas y zonas naturales. Teniendo en cuenta los dos ítems anteriores, cuevas y zonas naturales antes inaccesibles, ahora lo son tanto para el hombre como para los animales.
- (4) Cambios climáticos que influyen en los brotes de enfermedades infecciosas
- (5) Presencia de retrovirus endógenos.

Cada uno de estos tópicos merece ser tratado más en detalle.

## (1) Derretimiento del Permafrost

Hay hielos permanentes en varias zonas de la Tierra, así como glaciares; todo bajo estudio y observación continua, especialmente investigación geológica, climática, biológica y química.

Nuestro país posee la zona andina con los picos nevados, zona de glaciares y el sector antártico argentino con bases, como por ejemplo las Bases Marambio y General Belgrano. En nuestros laboratorios de la Facultad (FCEN, UBA) se analizaron, durante muchos años, muestras brindadas por esas Bases Antárticas para determinar el grado de contaminación debido a la presencia humana y las posibles señales químicas existentes a distinta profundidad, así como viabilidad de semillas y microorganismos. En estos últimos años ha ocurrido el derretimiento en la Antártida con desplazamiento de grandes bloques de hielo hacia los océanos circundantes. Pero, más recientemente, se viene registrando en distintas partes del mundo, el derretimiento del paleosuelo o permafrost, que evidentemente está ocurriendo con una velocidad mayor que la esperada por el ambiente científico especializado.

El permafrost también sufre alteraciones en las regiones de alta montaña, con procesos geomorfológicos asociados, como en los Alpes, los Andes y otras zonas montañosas de altura en otros continentes (1). Las altas montañas siempre han estado vinculadas a la dinámica del medio ambiente. Observaciones recientes muestran un aumento significativo en la frecuencia y/o intensidad de algunos procesos, como los desprendimientos de rocas. El impacto del calentamiento atmosférico en la degradación del permafrost y el inicio del flujo de detritus se ha estudiado en los Alpes de Europa oriental (2). También se han observado “nuevos” fenómenos, como la desestabilización de los glaciares rocosos y la aparición de lagos criocársticos (3).

En Francia, los estudios iniciales que reconocen la presencia de permafrost y su rol en los ambientes alpinos datan de principios de la década de 1980. La extensión probable del permafrost en los Alpes franceses se estima entre 700 y 1.500 km<sup>2</sup>, es decir, entre el 10 y el 20% del área por encima de los 2000 m s.n.m. (sobre el nivel del mar). Desde 2005, se han realizado importantes esfuerzos para estudiar tanto el estado térmico del permafrost, que refleja los climas pasados y actuales en áreas de alta montaña, como la dinámica geomorfológica asociada. Se utilizan perforaciones instrumentadas, mediciones térmicas del subsuelo y monitoreo de la morfodinámica para caracterizar el estado del permafrost en paredes rocosas o en depósitos superficiales en los Alpes

franceses y su respuesta al cambio climático en curso. Así se ha registrado el estado actual del permafrost de montaña en esos Alpes y su evolución reciente (3). Se han realizado investigaciones durante los últimos 10 años, con observaciones específicas y mediciones, que se han recopilados dentro de PermaFRANCE, la red francesa para la observación a largo plazo del permafrost de montaña. Los datos disponibles muestran que para una pared rocosa ubicada a 3.800 m s.n.m., la temperatura se encuentra entre -4,5 y -1,5°C a una profundidad de 10 m, según la morfología del suelo, mientras que se encuentra próxima al punto de fusión del hielo en depósitos superficiales a 2.800 m s.n.m. en una ladera norte. Desde el inicio de estas mediciones en profundidad en 2010, se ha percibido una tendencia de aumento de la temperatura, como se ha observado en otras perforaciones alpinas (3).

Ha habido cambios recientes en los Alpes franceses. Los datos disponibles desde 2009 han mostrado un aumento en la temperatura del permafrost, vinculado al calentamiento atmosférico y una capa de nieve profunda durante los últimos inviernos. Según el monitoreo actual y las reconstrucciones de eventos pasados, la dinámica geomorfológica, asociada con la presencia de permafrost, parece ampliamente afectada por el calentamiento del permafrost, como lo demuestra, por ejemplo, la aceleración de los glaciares rocosos en la década de 1990. Además, es probable que los fenómenos meteorológicos extremos, como los veranos calurosos, den lugar a picos en la actividad geomorfológica: Dos décadas de respuestas (1986-2006) al clima por el glaciar rocoso Laurichard de los Alpes franceses (4), el aumento de la frecuencia de desprendimientos de rocas en el macizo del Mont Blanc durante el verano de 2003 (5) o la desestabilización del glaciar rocoso Bérard en 2006 (6) son probablemente buenos ejemplos. El calentamiento del permafrost y la modificación relacionada del contenido de hielo o agua en el suelo alteran claramente las condiciones de estabilidad de las laderas alpinas. Es por eso que se estudia muy bien el inventario de los glaciares rocosos, así como sus modificaciones en relación con el permafrost (7) y su cinemática plurianual (8). Recientemente se ha realizado la evaluación de la susceptibilidad a la desestabilización de los glaciares rocosos activos en los Alpes franceses (9) conjuntamente con la evolución del daño en la infraestructura del permafrost de estos Alpes (10).

Se ha registrado la relación entre la velocidad de los glaciares rocosos y los parámetros climáticos en el centro de Austria (11) y en los Alpes suizos con datación con radiocarbono de restos de madera fósil (12, 13), la desestabilización del permafrost en el glaciar rocoso Plator de los Alpes italianos centrales (14) y los desprendimientos de capas activas en la Península de Sabine, Isla Melville en el Ártico Canadiense (15). También los glaciares rocosos de Noruega han sido objeto de observaciones por teledetección durante 62 años, observando una aceleración reciente de un complejo de glaciares rocosos de Ádjet (16). Asimismo, se ha realizado un modelaje de la distribución del permafrost en los Andes chilenos semiáridos (17).

Por todo lo expresado resulta relevante hacer el inventario de los glaciares y observar su modificación. Los glaciares argentinos son inventariados y monitoreados permanentemente por especialistas que son investigadores de CONICET. El Instituto

Argentino de Nivología, Glaciología y Ciencias Ambientales (IANIGLA) con la coordinación del Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación lleva a cabo esa labor (18). Argentina cuenta con el Inventario Nacional de Glaciares y el Atlas de Glaciares de la Argentina, así como con la Ley Nacional de Glaciares (18).

La disolución de los glaciares y la afectación del permafrost conlleva otros riesgos. Varios medios del centro de Europa, Alemania, Austria, Suiza, y también el Reino Unido, vienen advirtiendo sobre el peligro de las antiguas enfermedades que acechan en el hielo que se derrite ya que se pueden liberar virus y bacterias que son potencialmente dañinos para los humanos.

Ya en el año 2014 se planteaba el interrogante sobre la posibilidad que una próxima epidemia proviniera del hielo. Los investigadores que descubrieron virus viables en el permafrost ruso especulan sobre esto.

Están ocurriendo hechos que poseen gran significancia para explicar la aparición de posibles virus, antiguas bacterias y parásitos.

### ¿Qué es el permafrost?

Los hielos permanentes que han permanecido como tales desde hace miles de años, se conocen como permafrost. Ocupa aproximadamente una cuarta parte de la superficie dura de la Tierra. El permafrost es un elemento importante de la criósfera de montaña, por eso se estudia continuamente su respuesta ante cambios climáticos y orográficos, sobre todo por las consecuencias perjudiciales para los territorios alpinos, especialmente en términos de riesgo.

Por ejemplo, la desestabilización de pendientes rocosas o depósitos superficiales debido a: 1) el aumento de la temperatura del hielo de base, 2) la modificación del contenido de hielo, o 3) la desaparición del hielo, pueden desencadenar procesos hidrogeomorfológicos rápidos y complejos (3).

La historia viva de esos años en la Tierra se encuentra en su interior, es decir que, es un registro único del pasado, incluyendo metano acumulado, proporción de isótopos de oxígeno o momias de animales almacenadas. Pero el permafrost también guarda las etapas criptobióticas de diferentes microorganismos y las simientes de las plantas de esos tiempos, varios aún viables. Ya se han descrito varias cepas protistas y dos virus protistas gigantes aislados de núcleos de permafrost.

Recientemente se describió una colección de 35 cepas de protistas ameboides aisladas de las muestras de sedimentos congelados permanentemente del Holoceno y el Pleistoceno (19). Estas muestras están actualmente almacenadas a -18°C en el laboratorio de criología de suelos, en Pushchino, Rusia. Las cepas de recolección se mantienen en medios líquidos y están disponibles a pedido (19). El conjunto de datos está disponible en el portal de *Global Biodiversity Information Facility* (GBIF) que es una organización internacional que informa sobre la Biodiversidad Global.



El permafrost conserva muy bien microbios y virus debido a que es frío, no contiene oxígeno y es oscuro, según interpreta el biólogo evolutivo francés Jean-Michel Claverie de la Universidad de Aix-Marseille (Francia) (19, 20).

En el nordeste de Siberia, la edad del permafrost puede alcanzar millones de años y extenderse 1 km por debajo de la superficie del suelo. En este antiguo permafrost se han encontrado organismos procariotas y eucariotas viables (21). Todos los protistas reportados del permafrost son formadores de quistes (19).

En el permafrost del Ártico ruso se obtuvieron bacterias (22), hongos (23), arqueas metanogénicas (24), protozoos antiguos (25), cianobacterias viables y algas verdes de la oscuridad del permafrost (26), ciliados cuyos quistes en reposo se evaluaron en cuanto a la resistencia al frío (27), eucariotas viables del filo *Amoebozoa* (28) y comunidades arqueales en el permafrost ártico que contienen metano (29).

Las temperaturas bajo cero hasta -50°C aún son compatibles con algunas reacciones metabólicas de las bacterias (30, 31), como la replicación del ADN (32). Sin embargo, el principal factor que limita el metabolismo en los depósitos del permafrost es la falta de suficiente cantidad de agua líquida (30). En cuanto a las bacterias formadoras de esporas y los protistas formadores de quistes, es probable que permanezcan en el permafrost en un estado de criptobiosis, para adaptarse bioquímicamente a soportar factores adversos. Dado que los quistes no se replican, los protistas atrapados en el permafrost quedan excluidos del proceso evolutivo.

La comparación de cepas estrechamente relacionadas provenientes de sedimentos de diferentes edades y suelos modernos permite estudiar los cambios evolutivos que ocurrieron desde el momento de la sedimentación.

Los protistas ameboides, un grupo polifilético de microorganismos eucariotas, en su mayoría unicelulares, con forma celular inconstante, son un componente importante de todos los ecosistemas del suelo (33). Hasta la fecha, se aislaron unas 40 cepas de protistas ameboides, principalmente de *Amoebozoa* y *Heterolobosea*, de muestras de permafrost y se encontraron ameboflagelados del supergrupo *Cercozoa* (19). *Cercozoa* se encontraron también en madrigueras de ardillas terrestres (*Uroditellus* sp.) congeladas en el permafrost (34).

Además, se publicaron algunos datos sobre microorganismos procariotas obtenidos de muestras de permafrost (35). La obtención de protistas vivos en el permafrost de cientos de miles de años no sólo llama la atención, sino que hace surgir la necesidad de analizar los mecanismos que hacen posible la supervivencia de estos eucariotas (19). No debe olvidarse que aún no se ha completado el estudio de estos mecanismos en organismos unicelulares (36).

Dado que las cepas aisladas del permafrost constituyen los restos de un ecosistema desaparecido, se puede estudiar su diversidad taxonómica y funcional y comparar las cepas "antiguas" aisladas con sus parientes modernos para estudiar la evolución (19, 37).

## ¿En qué zonas geográficas de la Tierra ocurre el derretimiento del Permafrost?

Los casquetes polares milenarios del Ártico y de la Antártida, y los hielos en las montañas y por encima de las mesetas permiten conservar bien los restos de formas de vida extintas hace mucho tiempo. Se han estado buscando rastros de vida antigua en los núcleos de hielo en el Ártico, más precisamente en Siberia, en la Antártida, en los Alpes y en el Tibet, a esto se suma la disolución de glaciares. Groenlandia está volviendo a ser la "Tierra verde". Las montañas se ven afectadas por procesos geomorfológicos, que, a su vez, están condicionados por el calentamiento del permafrost, dando lugar a desprendimientos y desestabilización de los glaciares y del criocarst.

En 2005, científicos de la NASA lograron *resucitar* bacterias que habían estado atrapadas en los hielos de Alaska durante 32.000 años.

La fauna de la Antártida se ha estudiado mejor que la del Ártico, e incluso se ha publicado recientemente una lista de verificación (38). A su vez, los datos sobre la composición taxonómica de los protistas ameboides en el Ártico y en la Antártida son escasos en comparación con las zonas templadas mejor estudiadas. Se han encontrado amebas de los géneros *Acanthamoeba*, *Hartmannella*, *Platyamoeba*, *Naegleria* y *Vahlkampfia* en la Antártida (39). Se descubrieron los géneros *Phalansterium*, *Mayorella*, *Metachaos*, *Vanella*, *Vexillifera*, *Tetramitus*, *Naegleria*, *Vahlkampfia* y otros 10 géneros de amebas testadas en la isla subantártica de Georgia del Sur (40). Desde entonces se han descrito varias cepas de amebas heterolobosas de los suelos antártico y ártico (41). Sin embargo, se ha prestado más atención a los taxones testados debido a su rol como marcadores en la bioindicación y la reconstrucción paleoambiental (42).

El metabolismo y las estructuras celulares de los organismos presentes en el permafrost son específicos y pueden ser muy activos a bajas temperaturas. Pero, la mayoría de ellos se encuentran inactivos en el permafrost, o en vida latente, el problema se plantea al pensar qué ocurrirá cuando despierten, por ejemplo, debido a alguna de las causas planteadas en el presente trabajo.

No sólo se están encontrando fragmentos genéticos de especies antiguas, también, hace una década se aislaron y reactivaron *virus gigantes*, que habían pasado 30.000 años en las capas heladas de la tundra siberiana (43) y que aún eran infecciosos después de todo ese tiempo de congelamiento, como veremos en otra sección.

La riqueza de los organismos alojados en el permafrost es cuantiosa, como se manifiesta en distintas zonas geográficas, pero en especial en el permafrost de alta montaña que está presente sólo a una altura de más de 2.500 metros s.n.m., correspondiendo a un 5% del territorio total. En ese permafrost de alta montaña, que incluye glaciares, se pueden encontrar bacterias, hongos, levaduras y virus; un tercio de ellos son de naturaleza desconocida.

## ¿Pueden las bacterias y los virus latentes convertirse en un problema para los humanos o los animales?

Hay virus patógenos capaces de infectar a humanos y animales, incluidos aquellos que han provocado epidemias en el pasado, que podrían haberse conservado en antiguas capas del permafrost, según Jean-Michel Claverie (19, 20).

Pero no sólo microorganismos dañinos hay en el hielo. Se espera encontrar especies con alguna utilidad ya sea médica y/o biotecnológica. Podrían contener enzimas valiosas, activas a bajas temperaturas. También estas bacterias del permafrost podrían proporcionar información relevante sobre la resistencia a los antibióticos.

Los virus que puedan infectar a bacterias presentes en el permafrost, es poco probable que pasen directamente a los humanos. Sí, es probable, que se haga por vía indirecta con un animal como intermediario, como por ejemplo, a través de una marmota que beba agua del deshielo.

Se han obtenido patógenos primigenios: virus nuevos milenarios del hielo tibetano. En 2015, se estaba realizando una expedición para recuperar el hielo más antiguo del planeta y así encontrar pistas sobre el clima pasado. Si bien los núcleos de hielo de los glaciares proporcionan información climática de decenas a cientos de miles de años, el estudio de los microbios se ve desafiado por las condiciones de biomasa ultrabaja y prácticamente no se sabe nada sobre los virus coexistentes. Pero cuando los virólogos examinaron dos núcleos de hielo que los climatólogos obtuvieron de la capa de hielo de Guliya (meseta tibetana noroeste, China), a 50 metros de profundidad en el hielo del glaciar, surgieron una serie de virus de hace 15.000 años, algunos de los cuales eran desconocidos para la ciencia, utilizando los residuos del genoma viral antiguo (44).

Los microorganismos diferían significativamente en los dos núcleos de hielo, presumiblemente representando las muy diferentes condiciones climáticas en el momento de la deposición, lo cual es similar a los hallazgos en otros núcleos. Por separado, el enriquecimiento de partículas virales y la secuenciación metagenómica viral cuantitativa de insumos ultrabajos de hielo de aproximadamente 520 y 15.000 años de antigüedad revelaron 33 poblaciones virales (a nivel de especie) que representaban 4 géneros conocidos y probablemente 28 géneros virales nuevos (evaluados por redes de genes compartidos). Las predicciones *in silico* del hospedador vincularon 18 de las 33 poblaciones virales con bacterias abundantes co-existent, incluidas *Methylobacterium*, *Sphingomonas* y *Janthinobacterium*, lo que indica que los virus infectaron varios grupos microbianos abundantes, algunos de los cuales o sus linajes aún se encuentran en la meseta tibetana (44).

Estos experimentos establecen un procedimiento limpio para estudiar las comunidades microbianas y virales en el hielo glaciar de baja biomasa y proveen información de referencia para los virus de los glaciares, algunos de los cuales parecen estar asociados con los microbios dominantes en estos ecosistemas (44).

Estos conjuntos de datos resultan fundamentales para permitir el conocimiento climático y el acceso simultáneo a una virosfera archivada en el hielo glaciar.

Los virus y bacterias antiguos del hielo se han convertido en un tema reciente de investigación intensa: por un lado, la tecnología ha avanzado de tal forma que se pueden detectar incluso los rastros más pequeños de material genético antiguo, sin el riesgo de contaminación.

Por otro lado, cada vez más sitios congelados se están derritiendo a raíz de la crisis climática. Durante mucho tiempo se temió que los suelos y las superficies de hielo que se vayan descongelando representen un riesgo, previamente desconocido, de infección para humanos y animales.

Desde hace algún tiempo, se van acumulando evidencias de que diversas enfermedades, como la rabia, la meningitis y las zoonosis, aumentaron en Rusia desde que comenzaron a emerger patógenos del suelo descongelado.

## ¿Qué preocupa?

La liberación de microorganismos patógenos encerrados durante años en esos hielos. El renacer de virus fósiles, y de bacterias fósiles.

El calentamiento climático en el Ártico puede aumentar el riesgo de zoonosis debido a la expansión de los hábitats de los vectores, la mejora de las posibilidades de supervivencia de los vectores durante el invierno y la degradación del permafrost. El monitoreo de las temperaturas del suelo en las estaciones de control de criología de Siberia desde 1970 mostró correlaciones entre las temperaturas del aire y la profundidad de la capa de permafrost que se descongeló durante la temporada de verano. Entre 1900 y 1980, la temperatura de la capa superficial del permafrost aumentó de 2 a 4°C; se espera un aumento adicional de 3°C (45).

Las cepas de microorganismos del permafrost son los remanentes de los ecosistemas antiguos que han desaparecido. Preocupa que ante el deshielo del permafrost en los afloramientos a lo largo de las orillas de los ríos y mares, los organismos de los sedimentos antiguos penetren en los ecosistemas modernos con consecuencias que aún no se conocen ni podrían comprenderse (19, 46).

## Evidencias históricas:

Como se ha demostrado, muchos virus y bacterias se conservan perfectamente en el hielo.

En la década de 1890 hubo una importante epidemia de viruela en Siberia, con pérdida de hasta el 40% de la población de una ciudad. Los cadáveres fueron sepultados bajo la capa superior de permafrost en las riberas del río Kolyma. 120 años después, los desbordes de este río han comenzado a erosionar las riberas, acelerando este proceso el derretimiento del permafrost (45).

Los frecuentes brotes de ántrax causaron la muerte de 1,5 millones de ciervos en el norte de Rusia entre 1897 y 1925. Se ha informado de ántrax entre las personas o el

ganado en 29.000 asentamientos del norte de Rusia, incluidos más de 200 asentamientos de Yakutia, que se encuentran cerca de los cementerios de ganado que murieron por ántrax. Se establecieron tendencias positivas estadísticamente significativas en las temperaturas medias anuales en 8 de los 17 distritos administrativos de Yakutia para los que se disponía de suficientes datos meteorológicos (45). En la actualidad, no se sabe si un mayor calentamiento del permafrost conducirá a la liberación de organismos viables de ántrax. Sería prudente llevar a cabo un monitoreo cuidadoso de las condiciones del permafrost en todas las áreas donde se haya producido un brote de ántrax en el pasado.

La gripe española mató a decenas de millones de personas en todo el mundo entre 1918 y 1919. Años después, en 2007, un grupo de científicos descubrió el virus de la gripe española en cuerpos que habían sido enterrados en una fosa común en Alaska. La viruela y la peste bubónica también están probablemente enterradas en Siberia. El deshielo del permafrost puede perturbar los cementerios históricos de ganado en el este de Siberia.

En el hielo también están enterrados agentes infecciosos desconocidos, como es el caso de los 33 virus desconocidos que se encontraron en el hielo de la meseta tibetana, la mayoría de ellos estuvieron enterrados durante miles de años (44).

El descubrimiento fortuito y la caracterización inicial del primer virus gigante, *Mimivirus*, en el permafrost en 2003 por los investigadores franceses Jean-Michel Claverie y Chantal Abergel representó el inicio de una nueva era de la virología ambiental, con virus que infectan protozoos, y en particular el comienzo de la llamada Paleovirología (47).

Los virus gigantes se denominaron así porque, a diferencia de la mayoría de los virus, pueden ser vistos mediante microscopía óptica (es decir, > 0,3 µm de diámetro), y también tienen el tamaño del genoma y contenido de genes más grandes conocidos entre los virus. Entre esos genes se encuentran los genes de ARN de transferencia, genes de factores de iniciación de la traducción y otros remanentes de la maquinaria de traducción que no son transferencias recientes de organismos celulares; ya existían (20).

Los estudios de aislamiento de todo el planeta y los análisis de metagenomas han demostrado la presencia de virus gigantes en la mayoría de los entornos terrestres y acuáticos, incluidos los suelos congelados del Pleistoceno superior. En los años 2014 y 2015, a unos 30 metros bajo tierra en la tundra costera el mismo grupo de investigación descubrió dos virus gigantes fósiles de ADN bicatenario *Pithovirus sibericum* y *Mollivirus sibericum*, que infectan a *Acanthamoeba*, que habían quedado atrapados en el permafrost siberiano durante 30.000 años y que después de ese tiempo resultaron viables. Representan nuevas familias de virus gigantes (43, 48). Afortunadamente, estos virus en particular sólo infectan a las amebas unicelulares. Sin embargo, el estudio sugiere que otros, que realmente podrían infectar a los seres humanos, podrían ser revividos de la misma manera.

Si bien desde entonces se han aislado varias cepas modernas de *Pithovirus*, sólo recientemente se encontró la especie *Mollivirus kamchatka*, un pariente contemporáneo

cercano de *M. sibericum*, aislado de la superficie del suelo muestreada en la orilla del río Kronotsky en Kamchatka (49). Es decir que las especies del género *Mollivirus*, y en consecuencia el género como tal, no se han extinguido y están al menos presentes en una ubicación continental subártica distante. Esta especie moderna *M. kamchatka* presenta un ciclo de replicación nucleocitoplasmático idéntico al de *M. sibericum*. Ambas especies pertenecen a la familia *Molliviridae* (49).

Todas estas investigaciones sistemáticas de los virus gigantes en el permafrost han llevado a Claverie y Abergel y sus colaboradores a proponer varias familias nuevas, como *Mimiviridae*, *Marseilleviridae*, *Faustoviridae*, *Pandoraviridae*, *Pithoviridae* y *Molliviridae*. También intentan descifrar la biología y el origen evolutivo de estos virus gigantes (20, 50).

En el año 2011, se advirtió (45) que, como consecuencia del derretimiento del Permafrost, **los vectores de infecciones mortales de los siglos XVIII y XIX podrían volver**, especialmente cerca de los cementerios donde fueron enterradas las víctimas de estas infecciones.

En el año 2016 se registró un brote de ántrax en la península de Yamal de la tundra siberiana, en el Círculo Polar Ártico. Se aisló la cepa de *Bacillus anthracis* (cepa de Yamal) y se demostró que los casos de ántrax provinieron de bacterias congeladas en los restos de un reno infectado, de más de 75 años de antigüedad, atrapados en el permafrost, hasta que en el verano de 2016 se descongeló liberando la bacteria patógena de ántrax en el agua, suelo y cadena de alimentos causando gran infección en unos 2.000 renos y en un veintena de humanos. Todas las cepas aisladas en Yamal comparten un genotipo idéntico lo que apunta a una fuente común de infección en un territorio de más de 250 km de longitud. que fue comparado con las cepas aisladas del permafrost por otros brotes en la tundra siberiana (51).

## (2) Indiscriminada intervención del hombre en la naturaleza

La intervención antropogénica se manifiesta en la explotación petrolera y minera en las zonas que quedan expuestas por derretimiento del permafrost, lo cual podría liberar agentes patógenos responsables de enfermedades en humanos. También el hielo marino del Ártico al derretirse brinda acceso por el mar e invita a la explotación industrial que incluye la minería de oro y minerales de valor, como ocurre en la costa norte de Siberia. Asimismo, esas regiones fueron habitadas por los primeros seres humanos que poblaron el Ártico, incluyendo a los Neandertales y Denisovanos. Por lo tanto, los virus y bacterias que convivieron con ellos quedaron atrapados en el hielo. Se encontraron algunas secuencias de ADN aparentemente provenientes de virus, como el del herpes, pero no han registrado rastros de viruela (20). Por razones obvias, no han intentado revivir ninguno de los patógenos encontrados.

En el año 2015 se registró un brote de ántrax en Yakutia, de manera similar al que se observó en la península de Yamal un año después, ambos provocados por cepas de *Bacillus anthracis* que se conservaron en el permafrost, pero que resurgieron por



distintas causas: debido al deshielo del permafrost (cepas de Yamal) y como resultado de excavaciones paleontológicas (cepas de Yakut) (51). En la península de Yamal se aislaron muestras correspondientes a una misma cepa de *Bacillus anthracis*, en cambio, durante las excavaciones en Yakutia se obtuvieron tres cepas genéticamente diferentes de un solo pozo. Una de ellas estrechamente relacionada con las cepas de Yamal a pesar de la lejanía de Yamal y de Yakutia. La distribución geográfica de las cepas pertenecientes a A.Br.008/011 sugiere que la politomía surgió en el siglo XIII, en combinación con la constitución de un imperio mongol unificado que se extendía desde China hasta Europa del Este. Se propuso un modelo evolutivo para *B. anthracis* en el que el linaje B se extendió por Eurasia y posteriormente fue reemplazado por el linaje A, excepto en algunas áreas geográficamente aisladas (51).

Esto muestra el riesgo de las investigaciones paleontológicas, y también arqueológicas, que se realizan en varias regiones, sin protección contra agentes virales y bacterianos, así como parásitos de otras épocas.

Pero también existe el riesgo de resurgimiento de viejas enfermedades infecciosas cuando se realiza la re-urbanización de ciudades antiguas con historia, y quedan expuestos cementerios donde fueron enterradas víctimas de infecciones mortales ocurridas en siglos anteriores. Este es el caso de la ciudad mediterránea española de Benidorm, que no fue diferente del resto de ciudades europeas en los siglos XVIII y XIX, ya que la población a lo largo del tiempo sufrió enfermedades infectocontagiosas, como viruela, fiebre amarilla, cólera, tuberculosis, sarampión, paludismo, escarlatina, difteria, tífus, entre otras.

Los antiguos cementerios se llenaron de las víctimas de estas enfermedades. El riesgo de propagación de las mismas se intensificó al realizar la re-urbanización de esas ciudades con la remoción de los viejos cementerios, no sólo en Benidorm sino en otras ciudades en los distintos continentes. Sin olvidar que al ser enfermedades zoonóticas, algunos mamíferos (murciélagos, roedores), aves y artrópodos contribuyeron a la diseminación, al pasar a ser reservorios de los agentes patógenos.

También los habitantes de Benidorm sufrieron legionelosis o enfermedad del legionario que es una infección pulmonar severa y progresiva debida a la bacteria *Legionella*, que se diferencia clínicamente de las neumonías típicas y atípicas (52); ocurrió un episodio en el siglo XX de casos fatales provenientes de un hotel en esa ciudad balnearia (53). La legionelosis no se contagia de persona a persona, sino al beber agua contaminada con la bacteria *Legionella*. En la actualidad también se propaga mediante las unidades de aire acondicionado.

La contaminación de algunas napas de agua asociadas a antiguos cementerios ha favorecido la propagación de la bacteria.

También en la zona de Benidorm como en otras regiones de España se han registrado casos de latirismo, que es una intoxicación crónica producida por el consumo de una legumbre de la zona Mediterránea, de Asia y de África, llamada almorta o guisante *grass-pea* (*Lathyrus sativus*) debido a la presencia de aminoácidos tóxicos: ácido  $\beta$ -N-oxalil-L- $\alpha$ , $\beta$ -diaminopropiónico u ODAP que produce neurolatirismo (alteraciones del sistema nervioso central; parálisis espástica irreversible de los miembros inferiores) y

en algunas almortas,  $\beta$ -N-L-glutamino aminopropionitrilo, que causa osteolatirismo (debilidad osteomuscular y fragilidad capilar). Si bien se ha prohibido su consumo desde 1967, es un hecho cultural el consumo en “gachas manchegas”.

La epidemia de neurolatirismo que afectó a muchas ciudades castellanas representa una de las mejor documentadas de Europa durante el último tercio del siglo XIX. Se la llamó enfermedad de Azañón (por la aldea en la provincia castellana de Guadalajara), el mismo año (1873) en que Cantani en Italia introdujo el término latirismo (54). También la epidemia de neurolatirismo en los años posteriores a la Guerra Civil española (1936-1939) llegó a afectar a más de mil personas (54). La propagación de compuestos tóxicos presentes en cadáveres generalmente procede a través de invertebrados, en particular anélidos y nematodos, así como larvas de insectos (*Arthropoda*) al remover viejos cementerios.

En el siglo XX se siguen produciendo casos de neurolatirismo en el Estado de Maharashtra en la India (55). Los compuestos tóxicos también pueden pasar a otras personas a través de la acción de artrópodos.

### (3) Presión antropogénica. Accesibilidad a cuevas y zonas naturales.

Es probable que los organismos patógenos aislados de los seres humanos surjan también de otros lugares, no sólo del derretimiento del permafrost. También juega un rol razonable la presión antropogénica.

En las últimas décadas ha aumentado la aparición de enfermedades infecciosas en la vida silvestre, lo cual se considera que surge de la expansión de la población humana que ha llevado a la invasión del hábitat de la vida silvestre (56). Asimismo, ésto ha provocado que las personas introduzcan consigo animales domésticos. Por cierto, la transmisión de patógenos del reservorio de especies domésticas a la fauna silvestre simpátrica contribuye aún más a la aparición de una variedad de enfermedades infecciosas en la fauna silvestre (56). Esto ha provocado la extinción de algunas especies salvajes, como ha sido el caso de los perros salvajes (*Lycan pictus*) del Serengeti que se extinguieron en 1991 debido a una epizootia de moquillo canino en perros domésticos simpátricos (57). La potencial transmisión entre huéspedes de agentes patógenos se manifestó también en ganado australiano y koalas que presentaron en base a evidencias genéticas un ancestro común de *Chlamydia pecorum*, responsable de la clamidiosis en koalas (58).

Sin duda, las infecciones emergentes que conducen a epidemias o a pandemias importantes, como la que está en curso, son zoonosis que cruzan los límites de las especies en puntos vulnerables de la interfaz animal-humano y más específicamente, interfaz vida silvestre-humano (59). El intercambio de espacio entre la vida silvestre y los humanos, y sus animales domésticos, ha aumentado en las últimas décadas y es un factor clave en la propagación de agentes patógenos (59, 60).

Recientemente, se ha realizado la primera cuantificación geográfica de la intersección de las interfaces humano-animal, el comportamiento deficiente del sistema de salud



humana y la conectividad global a través de la red de transporte aéreo (60). Este enfoque sistemático permite clasificar el riesgo de propagación basado en la distribución de interfaces animal-humano, al tiempo que identifica ciudades conectadas globalmente que son adyacentes a estas interfaces y que pueden facilitar la diseminación global de patógenos. Esta geografía de propagación de alto impacto es valiosa para desarrollar sistemas de vigilancia específicos y mejor infraestructura de salud en áreas vulnerables con riesgo para pandemias futuras.

Pero también el acceso a cuevas, antes inaccesibles para el hombre ha contribuido a una mayor propagación de la patogenicidad. En febrero de 2017, científicos de la NASA encontraron microbios de 10.000 a 50.000 años de antigüedad dentro de cristales en la Cueva de los Cristales, parte de una mina en Naica, a 300 metros bajo la superficie, Municipalidad de Saucillo, Chihuahua, en el norte de Méjico. Esos cristales naturales de color blanco lechoso del mineral selenita (yeso;  $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) se formaron durante cientos de miles de años (61).

También se han encontrado bacterias muy antiguas en la cueva de Lechuguilla en Nuevo Méjico, Estados Unidos, como la bacteria no patógena *Paenibacillus lautus* LC<sub>231</sub> encontrada en una muestra del microbioma cultivable obtenido a 300 metros bajo tierra, la cual permaneció aislada del mundo exterior durante más de 4 millones de años (62).

La cueva de Lechuguilla, ubicada en el Parque Nacional de las Cavernas de Carlsbad (EE. UU.), surgió en la Formación Capitán de la Cuenca de Delaware por espeleogénesis de ácido sulfúrico hipogénico (agua ascendente) en los últimos 7 millones de años (63), resultando en un sistema de cuevas en forma de laberinto muy extenso (quinta cueva más larga del mundo, 223 km de longitud) y profundo (cueva más profunda de Estados Unidos, 489 m) (64). En la actualidad es Patrimonio de la Humanidad de UNESCO. En 1984 los espeleólogos descubrieron la entrada de la cueva al cavar entre los escombros de una antigua explotación minera. La cueva nunca ve la luz del sol y está tan aislada que demora unos 10.000 años para que el agua de la superficie entre en la misma. Como el acceso está restringido se puede estudiar la evolución de los microbios respecto a la resistencia a antibióticos, más teniendo en cuenta que el rol del uso antropogénico de los antibióticos en la aparición de los genes de resistencia es controvertido.

Las bacterias encontradas en la cueva mostraron ser muy resistentes a los antibióticos; algunas cepas mostraron resistencia a 14 antibióticos comerciales de variada estructura química usados en la actualidad, incluyendo la daptomicina, que se usa en el tratamiento de agentes patógenos Gram-positivos resistentes a fármacos. También se descubrieron mecanismos de resistencia mediados por enzimas para los antibióticos macrólidos naturales y semisintéticos vía glicosilación y mediante un mecanismo de fosforilación mediado por kinasas. La secuenciación del genoma de una de las bacterias resistentes identificó un gen que codifica una macrólido-kinasa y la caracterización de su producto reveló que está relacionado con una familia conocida de kinasas que circulan en patógenos modernos resistentes a fármacos (62). Estos resultados demuestran que los genes de resistencia han existido durante millones de

años, mucho antes del uso de antibióticos y confirman que la resistencia a antibióticos es natural, antigua y está integrada en el pangenoma microbiano.

Se utilizó la secuenciación del genoma completo, la genómica funcional y los ensayos bioquímicos para revelar el resistoma intrínseco de *Paenibacillus* sp. LC231. Los investigadores vincularon sistemáticamente el fenotipo de resistencia al genotipo y, al hacerlo, identificaron 18 elementos cromosómicos de resistencia, incluidos cinco determinantes sin homólogos caracterizados y tres mecanismos que no se habían demostrado previamente como involucrados en la resistencia a antibióticos. Es decir que, además de encontrar una amplia gama de resistencias en esta colección de cultivos, también se describen una nueva variante de macrólido-kinasa y una daptomicina-hidrolasa inducible, lo que demuestra no sólo que la resistencia es prevalente en ausencia de antibióticos antropogénicos, sino también mecanismos de resistencia no descubiertos hasta ahora que tienen implicancias clínicas potenciales y que son prevalentes en el ambiente. El resistoma antibiótico de *Paenibacillus* confirma la conservación de la resistencia durante millones de años y establece la longevidad de estos genes en este género (65).

Actualmente la cueva de Lechuguilla está amenazada por la perforación petrolífera propuesta del gas en tierra de Bureau of Land Management BLM, cualquier escape de gas o de los líquidos en los pasadizos de la cueva podría matar la vida de la misma o ser causa de explosiones.

## Resistencia natural

De acuerdo a lo visto, la resistencia a los antibióticos ha existido durante millones o incluso miles de millones de años. Esto se debe a que muchos tipos de hongos, e incluso otras bacterias, producen naturalmente antibióticos para ganar una ventaja competitiva sobre otros microbios. Debido a ésto, Fleming pudo descubrir la penicilina: Las bacterias en una placa de Petri murieron por una contaminación con un moho que excretaba antibióticos.

Por lo tanto, muchas bacterias como *Paenibacillus* y otros organismos para sobrevivir en las cuevas han desarrollado resistencia a los antibióticos para evitar ser destruidas por organismos rivales. También es posible que *Paenibacillus*, aunque no es una bacteria patógena para los humanos, haya transmitido la resistencia a fármacos a otros patógenos (65).

Se ha demostrado que la resistencia natural a los antibióticos existe en muchas bacterias que emergen como producto del derretimiento del permafrost. Esto fue confirmado mediante análisis metagenómicos de ADN bacteriano antiguo, rigurosamente autenticado, de sedimentos del permafrost de 30.000 años de antigüedad en la región de Beringia, entre Siberia (Rusia) y Alaska, y la identificación de diversos genes que codificaban resistencia a antibióticos  $\beta$ -lactámicos, tetraciclinas y glicopéptidos (66). Los estudios de estructura y función sobre el elemento completo VanA de resistencia a vancomicina confirmaron su similitud con las variantes modernas (66). También

se aislaron dos cepas de estafilococos en la montaña Mammoth de Siberia, del período Mioceno Medio: *Staphylococcus warneri* (denominada MMP1) y *Staphylococcus hominis* (denominada MMP2), según la clasificación de genes de ARN ribosómico 16S y secuencias genómicas. El análisis de la secuencia genómica reveló la estrecha relación de las bacterias antiguas aisladas con las bacterias modernas de esta especie. Además, se encontraron varios genes asociados con la resistencia a diferentes grupos de antibióticos en el genoma de *S. hominis* MMP2 (67).

Estos resultados demuestran de manera concluyente que la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural, de origen antiguo, que precede a la presión selectiva moderna del uso clínico de antibióticos.

#### (4) Cambios climáticos que influyen en los brotes de enfermedades infecciosas

El cambio climático global antropogénico está causando alteraciones no sólo en la geografía sino también en la incidencia de enfermedades infecciosas transmitidas por artrópodos (56) y otros animales huéspedes que actúan como reservorios de bacterias y virus; además, afecta a la variabilidad de la temperatura y la precipitación que, a su vez, modula las interacciones huésped-patógeno (68).

Los cambios climáticos que conducen a desertización, deforestación y modificaciones en el régimen de lluvias, llevan a modificaciones del ecosistema involucrado y, por ende, a modificaciones en el pool de microorganismos, que a su vez en muchos casos conducen al resurgimiento de enfermedades infecciosas.

Por ejemplo, los brotes de tularemia son sensibles a ciertas variables hidroclimáticas. Estos valores están dentro del rango de observaciones regionales pasadas y pueden haber variado levemente de los promedios hidroclimáticos actuales. Estas alteraciones son más pronunciadas en las latitudes altas, como el Ártico, afectando la salud humana y animal de la región (69).

La tularemia (o fiebre de los conejos) es una enfermedad infecciosa potencialmente grave endémica en Norteamérica (California), Europa y Asia, que es causada por la bacteria *Francisella tularensis*. (cocobacilo Gram-negativo muy infeccioso, resistente al frío y a la congelación; pero sensible a los desinfectantes comunes). Los huéspedes reservorios son roedores y conejos diversos, y los vectores frecuentes son las garrapatas y los tábanos. La tularemia se transmite a los seres humanos por el contacto con los animales infectados vivos o muertos, siendo un problema creciente para los agricultores, los cazadores y los cocineros.

Recientemente, se desarrolló un modelo estadístico validado y un método para cuantificar posibles cambios impulsados por el hidroclima en las condiciones de brote. Los resultados permiten analizar cómo los cambios hidroclimáticos proyectados pueden afectar los brotes futuros de tularemia y otras enfermedades infecciosas en latitudes altas y otras regiones del mundo, con especial atención a los umbrales críticos para las condiciones de alto riesgo (69).

#### (5) Retrovirus endógenos versus retrovirus exógenos

La Paleovirología estudia las secuencias genéticas virales antiguas que están presentes en los genomas de los diferentes organismos vivos actuales y así se puede reconstruir la historia evolutiva de las secuencias retrovirales endógenas fósiles integradas en estos genomas. Esas secuencias genéticas virales son los llamados virus fósiles o paleovirus, los cuales son retrovirus endógenos. Los mismos pueden infectar a las células germinales, precursoras de los gametos (óvulos y espermatozoides), de todos los vertebrados y se pueden transmitir como parte genética del proceso reproductivo normal y acabar en el genoma de todas las células de los descendientes (progenie). Esos retrovirus endógenos pasan a formar parte del ADN humano, como ya ha sido demostrado científicamente.

Es decir que este tipo de virus, los retrovirus, al infectar a su huésped introducen su información genética (ARN viral) en el genoma del huésped (el prefijo “retro” indica que almacena la información en forma de ARN y utiliza la maquinaria celular de la célula infectada para convertirlo en ADN; un proceso en sentido contrario al habitual). Una vez escondido en el genoma de una célula, este ADN vírico puede expresarse creando nuevos virus que pueden infectar a su vez a nuevas células o bien mantenerse en estado latente, oculto en el ADN de su huésped. En condiciones normales, cuando un retrovirus infecta a un animal su descendencia no se ve afectada de forma directa. Pero si el retrovirus se inserta en las células que producen los gametos, sus descendientes heredan el material genómico vírico.

Los retrovirus endógenos humanos (HERVs: human endogenous retroviruses) derivan de infecciones por retrovirus exógenos en la evolución de los primates y representan aproximadamente el 8% del genoma humano (70, 71). Durante mucho tiempo, se consideraron pasajeros silenciosos dentro del genoma humano, pero se ha sugerido que estas secuencias retrovirales endógenas se expresan en una variedad de tejidos normales y durante estados patológicos (72). Resulta interesante, pero también de riesgo, que en los HERVs los pocos elementos que han retenido un potencial de expresión aún permanecen “latentes” en condiciones fisiológicas. En algunos casos, pueden ser despertados por factores ambientales (dieta, vivienda o lugar de trabajo, hábitos no saludables y tratamientos medicamentosos) que activan su expresión. Las condiciones de activación de HERV mejor estudiadas son las infecciones, como las provocadas por los virus de la familia Herpesvirus. La reactivación de los HERVs se ha asociado con tumores y enfermedades autoinmunes, en especial la familia HERV-K (HML-2), que ha tenido el menor número de mutaciones y es la más activa biológicamente para codificar proteínas retrovirales funcionales y producir partículas de tipo retroviral. Se intenta determinar la función de HERV-K (HML-2) en la patogenicidad (71).

Debe tenerse en cuenta que no todos los virus endógenos (ERVs) son capaces de producir partículas virales infecciosas.

Las proteínas retrovirales endógenas también pueden adquirir una función fisiológica beneficiosa para el ser humano. Este es el caso de sincitina-1 (o syncytin-1), también llamada enverina o enverin, que interviene en la diferenciación del trofoblasto y el desarrollo de la placenta (72, 73), la cual, a su vez, ayuda a que el embrión se adhiera al útero y a que haya un buen suministro de nutrientes (74, 75). El trofoblasto (capa celular primaria) se diferencia rápidamente en dos capas: el sincitiotrofoblasto (capa externa en contacto con la sangre materna) y el citotrofoblasto (capa interna) (76). Las proteínas retrovirales endógenas actúan en la diferenciación normal del citotrofoblasto que forma el sincitiotrofoblasto. Este último produce hormonas, como la progesterona y la gonadotropina coriónica (hGC) fetal, y péptidos que intervienen en el crecimiento fetal y en mantener la gestación. Una expresión complementaria de las proteínas de la cubierta retroviral endógena se encarga de iniciar la producción de hCG, la disminución de la proliferación celular y la fusión intercelular (73).

La sincitina-1 (syncytin-1) es una proteína de fusión célula-célula que se encuentra en humanos y otros primates (simios y monos del Viejo Mundo o catirinos, pero no en los del Nuevo Mundo o platirinos que son cinco familias de primates nativas de América Central y del Sur) y que está codificada por el gen ERVW-1 (miembro 1 de la envoltura del retrovirus endógeno del grupo W; familia HERV-W) que es un elemento retroviral endógeno remanente de una antigua infección retroviral integrada en la línea germinal de los primates. En el caso de sincitina-1 esta integración probablemente ocurrió hace más de 25 millones de años (74), mientras que los catirinos se separaron de los platirinos (monos del Nuevo Mundo) hace unos treinta y cinco a cuarenta millones de años.

El desarrollo de la Paleovirología (campo de la biología Evolutiva) ha llevado a la recuperación de genes retrovirales antiguos conservados por exaptación en huéspedes ancestrales para cumplir con funciones fisiológicas esenciales, siendo un ejemplo el de los genes syncytin, que codifican proteínas derivadas de la proteína de la envoltura de elementos retrovirales endógenos, que se encuentran en diversas especies de mamíferos y han estado sometidos a un proceso de evolución convergente. Estos genes syncytin intervienen en el desarrollo de la placenta y la supervivencia del embrión, y codifican varias proteínas sincitinas para llevar a cabo su función básica en los diversos mamíferos placentarios. La captura de un gen env retroviral fundante, posteriormente reemplazado en los diversos linajes de mamíferos por nuevos genes syncytin derivados de env, cada uno proporcionando a su anfitrión una ventaja selectiva positiva, puede haber sido fundamental en el surgimiento de ancestros de mamíferos con placenta diferenciándose de los animales ovíparos (75). La sincitina-1 también está implicada en una serie de patologías neurológicas, la más notable es la esclerosis múltiple, como inmunógeno.

Es auspicioso que las infecciones del genoma humano ocurrieron hace millones de años y han sufrido tantas mutaciones, que gran parte de los virus infiltrados no pueden crear una partícula vírica completa, o sea que no pueden volver a infectar: por eso se los denomina virus fósiles. Resulta curioso que los virus que invadieron el genoma humano pertenecen a la misma familia que el virus HIV que provoca el SIDA.

Estos retrovirus se encontraron también en el genoma de los koalas (*Phascolarctos cinereus*), en los que provoca muerte por leucemias y linfomas, llevando al inicio de la extinción de estos marsupiales. Esto fue investigado por un veterinario, J. Hanger, a fines de los años 80, en su tesis de doctorado en el estado de Queensland, al norte de Australia. Desde entonces hasta la actualidad se ha estudiado la epidemiología del retrovirus del koala, el modo de transmisión, la patogenia y la respuesta inmune del huésped en koalas (77).

La secuencia completa de nucleótidos del retrovirus del koala (KoRV) mostró que se trataba de un nuevo virus endógeno de tipo C estrechamente relacionado con el virus de la leucemia del mono gibón (GALV: gibbon ape leukemia virus) (78). KoRV pertenece al género Gammaretrovirus de la familia Retroviridae; KoRV es endémico tanto en poblaciones silvestres de Australia (79), como en cautiverio en zoológicos de Europa (80), Norteamérica (81) y en Japón (82) y provoca enfermedades a los koalas como leucemia, linfoma e inmunodeficiencias.

Los retrovirus pueden ser inmunosupresores, como se demostrara in vitro para KoRV, son muy KoRV existe tanto en formas endógenas como exógenas. KoRV puede infectar a células no germinales y así no se transmite a la progenie (retrovirus exógeno). Hasta el momento (79), se han identificado un total de nueve subtipos de KoRV (KoRV-A a -I), entre los que KoRV-A y KoRV-B se consideran los subtipos principales. KoRV-A es una cepa endógena que se encuentra en poblaciones salvajes, con 27% al 100% de prevalencia (83) y también es endémica en animales en zoológicos. KoRV-B es, en cambio, una cepa exógena encontrada tanto en poblaciones salvajes como en cautiverio y se considera una amenaza para la salud de los koalas debido a estar asociada con las neoplasias malignas (58, 79-81). Además, parece que KoRV-B está experimentando una mutación y se está propagando rápidamente (79). Los koalas en cautiverio infectados con KoRV-A solamente, no desarrollan leucemia/linfoma, mientras que los koalas co-infectados con KoRV-A más KoRV-B sí lo hacen (81).

En comparación con otros retrovirus que han sido endogenizados en genomas de mamíferos durante millones de años, la endogenización de KoRV es relativamente "reciente" (hace alrededor de 22.000 a 49.000 años) y parece seguir progresando: La mayor prevalencia de koalas salvajes KoRV-positivos en el norte de Australia y las altas cargas provirales en los koalas salvajes de Queensland pueden indicar que KoRV entró y se volvió endógeno en el norte y se está expandiendo hacia el sur. Este grupo de investigación también detectó la menor carga proviral, muy inferior a la esperada, en muchos animales salvajes del estado de Victoria (SE de Australia), lo cual sugiere que KoRV no es endógeno en esa zona y probablemente se trate de una infección exógena en curso (79, 83).

Los retrovirus endógenos, como KoRV-A, a veces se vuelven simbióticos con su especie huésped e incluso confieren un efecto beneficioso o protector para su huésped, como provirus de longitud completa o fragmentos provirales parciales, a través de una variedad de mecanismos (84). Sin embargo, algunos participan en eventos de recombinación con variantes exógenas que conducen a enfermedad y mortalidad clínicamente significativas. Por lo tanto, no todos los retrovirus endógenos son



completamente benignos y es posible que los eventos de recombinación entre el KoRV endógeno (KoRV-A) y las variantes exógenas (como KoRV-B) conduzcan a patogenicidad o a una mayor virulencia. El conocimiento de esta co-infección puede permitir ofrecer mejores opciones de tratamiento en el futuro, como terapias con medicamentos y/o vacunas (58).

similares al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y además de causarles algunos tipos de tumores, atacan al sistema inmune de los koalas salvajes, haciéndolos vulnerables a parasitosis e infecciones, como tripanosomiasis (85) y clamidiosis (infección por *Chlamydia*) (58, 86). La inmunogenética del koala y el tipo de cepa de *Chlamydia* participan más directamente en la progresión de la clamidiosis en koalas de dos poblaciones del sureste de Queensland que los subtipos de KoRV (87). Se pudo correlacionar la infección por *Chlamydia pecorum* con las enfermedades oculares (queratoconjuntivitis, ceguera), urinarias y del tracto reproductivo (infertilidad) e incluso la muerte en los koalas. Estas infecciones están contribuyendo a la disminución de la población de koalas, pero se ha podido desarrollar recientemente una vacuna anti-*Chlamydia* para el koala. Las vacunas contra estas infecciones en el koala pueden proporcionar información importante sobre el uso y el desarrollo de nuevas vacunas para la vida silvestre (88).

Las estrategias de vacunación se han utilizado principalmente para las especies domésticas, pero serían de valor para proteger la vida silvestre.

## Rastros de los virus antiguos

Para saber cuándo aparecieron los virus, como sucede con otros organismos, se buscan los restos fósiles que hayan llegado hasta nuestros días. Esos fósiles son las evidencias más directas que se tienen del pasado remoto.

La existencia de las bacterias está documentada en rocas que datan de al menos 3.500 millones de años de antigüedad, pero con respecto a los virus no hay casi registro fósil directo.

En 1993 Poinar describió insectos en ámbar, los cuales representan los mejores restos fósiles de *Insecta* (89). El proceso de formación de ámbar a partir de resina fresca (ambarización) es un proceso suave que permite preservar insectos. El estudio del ámbar se inició hace más de 200 años con la primera investigación de la fauna y la flora del ámbar Báltico (90). La mayoría de las descripciones de insectos en ámbar pertenecen a los depósitos del Báltico, pero, en los últimos 60 años, se han comenzado a explorar depósitos de otras zonas.

Los depósitos de ámbar más antiguos que contienen insectos son del Medio Oriente y se conocen comúnmente como ámbar Libanés. Datan del Cretácico Inferior y se remontan a 135 millones de años. En los últimos 20 años, la atención se ha centrado en los depósitos de ámbar Terciario altamente fosilíferos en la República Dominicana, que son bastante extensos y proporcionan un ingreso estable para los trabajadores

dominicanos por su venta para uso en joyería. En estos depósitos hay unas 235 familias de insectos representados (91).

A su vez, el primer registro de virus fue realizado por George y Roberta Poinar en insectos conservados en ámbar de 100 millones de años (92). Afortunadamente, en el intento de duplicarse, el material genético del virus se integra al ADN del huésped y si se infectaron células germinales pasará a la descendencia (retrovirus endógeno). Ese fenómeno permite encontrar restos de virus no sólo en células de animales fósiles que fueron infectadas, sino también en las de organismos actuales, preservados a lo largo de la línea de descendencia desde su incrustación original. La información genética que queda atrapada en el ADN celular sufre menos mutaciones que la de los virus libres. Por lo tanto, los huéspedes actúan como reservorios de información del pasado.

## Siempre hemos estado expuestos a virus y a bacterias

En el caso de las bacterias el desarrollo de los antibióticos fue generando cepas resistentes a los mismos provocando una seria complicación en el tratamiento. A eso estamos acostumbrados. Más aún los de origen europeo que somos los descendientes de los sobrevivientes de diferentes pestes que azotaron a Europa poseemos los anticuerpos con memoria.

Pero, esto no ocurre con nuevos virus a los que la humanidad no ha sido expuesta. Tanto bacterias como virus que permanecieron de manera LATENTE EN LOS HIELOS ETERNOS.

Ya se ha tratado en este artículo la presencia de “virus gigantes” en Siberia y diversos agentes patógenos de enfermedades del siglo XVIII y XIX en el permafrost de otras regiones.

El derretimiento del permafrost lleva a una situación de peligro para la humanidad. En condiciones normales, se observa cada verano el derretimiento de las capas superficiales (unos 50 cm de profundidad), pero con el calentamiento global **se están exponiendo gradualmente las capas más antiguas del permafrost**, ya que la temperatura en el Círculo Polar Ártico está aumentando con una velocidad tres veces mayor que en el resto del mundo, produciendo un derretimiento del permafrost más rápido de lo esperado. Ya en el año 2006 se había previsto que el Ártico de Alaska alrededor de 2020 podría sufrir los daños más graves por tener la tasa de deshielo más alta. Debido al deshielo del suelo congelado, la corriente subterránea aumentaría en un 215,4% y la humedad del suelo disminuiría en aproximadamente un 19,3% en el este de Siberia entre 1990 y 2090 (93).

Está ocurriendo ahora lo que se esperaba para el año 2090.



## ¿Cuánto debemos preocuparnos por todo esto?

El riesgo de los agentes patógenos presentes en el permafrost y su posibilidad de actuar al ser liberados es en sí desconocido.

Pero el peligro reside en que si el patógeno no ha estado en contacto con los seres humanos durante mucho tiempo, o nunca lo ha hecho, el sistema inmunológico no lo tendría registrado en su “memoria inmune” y, por lo tanto, no estaría preparado para defenderse.

Muchos investigadores se enfocan en amenazas más conocidas provocadas por el cambio climático, como lo que ocurre en los países septentrionales a medida que la Tierra se calienta: se hacen más susceptibles a brotes de enfermedades “meridionales” como malaria, cólera y dengue, que se deben a patógenos de desarrollo a temperaturas más cálidas.

Pero no se deben ignorar los riesgos sólo porque no pueden ser cuantificados. Según el trabajo de varios investigadores como Claverie y otros (20), existe actualmente la probabilidad de que los agentes patógenos podrían revivir e infectarnos. Algunos serán bacterias curables con antibióticos, otros podían ser bacterias resistentes o virus.

## Epidemias en Argentina entre el siglo XIX y el XX

En la ciudad Nuestra Señora de los Buenos Aires, fundada en 1536 por Pedro de Mendoza, algunas enfermedades periódicamente producían mortandad entre sus pobladores. Posteriormente, en 1580, Juan de Garay fundó en el mismo lugar la ciudad de la Santísima Trinidad y el puerto de Santa María de los Buenos Aires, que finalmente dio el nombre a la ciudad, y desde entonces, se registraron varias epidemias, que denominaron “pestes”.

Ocho años después de su fundación, en 1588, ocurrió la epidemia de **viruela**, que al año siguiente llegó a Paraguay, repitiéndose allí en 1595 y 1599, con muchos muertos, entre españoles, criollos y nativos. La epidemia se extendió en esos años a Córdoba, Tucumán y Santiago del Estero. Luego se diseminó la **fiebre tifoidea** con la expedición del adelantado Juan Ortiz de Zárate (94).

Entre 1607 y 1608, se produjo una **epidemia de tifus** en un seminario jesuita de Córdoba y tres años después una de **viruela** también en Córdoba. Lo mismo pasó en Buenos Aires, en esos años, y se repitió en 1621. En épocas de sequías intensas se repetían estas epidemias con cientos de muertos.

Pero la **primera epidemia importante de viruela** ocurrió en la ciudad en 1717 con alta mortandad, que se repitió en 1727. El rey Carlos IV, preocupado por las frecuentes epidemias en el Virreinato del Río de la Plata, envió a su médico personal, el Dr. Francisco Javier Balmis, para introducir la **vacuna antivariólica** descubierta por el inglés Jenner años antes y conocida en España en 1801. Así llegó a Buenos Aires esta vacuna. El primero en aplicarla fue el presbítero Feliciano José Pueyrredón en su

parroquia de San Pedro y Baradero. También, el canónigo Saturnino Seguro, fue un impulsor de la vacunación (94).

**Las epidemias más importantes de nuestro país y la región fueron las de cólera, fiebre amarilla, gripe española y tuberculosis. La más prolongada fue, sin duda, la de peste bubónica.**

Los médicos del Protomedicato informaron al gobierno en cuanto se observaron los primeros síntomas de la **epidemia de anginas** en 1816, que atacaba a los niños de ambos géneros, produciendo la muerte a las pocas horas de iniciados los síntomas.

El Dr. César García Belsunce publicó una estadística de las epidemias que sufrieron los habitantes de Buenos Aires entre 1800 y 1830 (95). En forma resumida, la **viruela** azotó a la ciudad en 1802, 1805, 1829 y a los pobladores de la campaña en 1810, 1819, 1822, 1829. **Angina gangrenosa**: 1802, 1803, 1815, 1816-1818 y a la campaña en 1821. **Disentería** en 1810, 1811, 1812, 1824 y 1825. **Sarampión** en 1809. **Tétanos infantil** en 1813. **Tifus** en 1827 y 1828. **Erisipela** en 1821.

El cólera llegó a Brasil en febrero de 1867 desde Europa Occidental y se diseminó por la región con las tropas brasileñas que participaban en la Guerra de la Triple Alianza. Buenos Aires tenía por entonces unos 180.000 habitantes y registró cerca de 5.000 casos, siendo una de las víctimas el Vicepresidente en ejercicio del Poder Ejecutivo, el Dr. Marcos Paz, lo que obligó a Bartolomé Mitre a regresar del frente de guerra en Paraguay para reasumir el mando. El **cólera** se propagó por Buenos Aires y el interior debido a las deficiencias sanitarias de entonces, y a los focos de infección creados por rellenar las calles con basura y desechos que luego empedraban (96). También, el agua provenía en gran parte del Riachuelo, que ya estaba contaminado con residuos de los saladeros y graserías de la zona (97).

También hubo **epidemia de cólera** en 1886, causando estragos en el interior. Se establecieron protocolos interprovinciales, con seguimiento de los habitantes de las zonas afectadas y exigencia de pasaportes sanitarios (96). Pero el **cólera** dejó de ser una amenaza cuando las ciudades tuvieron acceso al agua potable y alta salubridad.

La **epidemia de fiebre amarilla** (98), de 1870 y 1871, fue la que marcó un antes y un después en Buenos Aires. El 27 de enero de 1871 se produjo la primera muerte en Buenos Aires, alcanzando 5.000 víctimas fatales en marzo. Diezmó prácticamente a la ciudad; con algunos días en que registraron más de 500 fallecidos, con un total de unos 14.000 muertos, incluidos el Dr. Francisco Javier Muñoz y el abogado José Roque Pérez, que dirigían la Comisión de socorro a las víctimas. Las medidas consistieron en el aislamiento total de los enfermos y destrucción de sus pertenencias. Durante casi medio año, el Congreso no sesionó y las escuelas permanecieron cerradas (96). Finalmente, el 21 de junio de 1871 se declaró oficialmente el fin de la epidemia.

En 1855 se desató la **peste bubónica** en China. Años después, pasó a otros países. En setiembre de 1899 se detectó la **peste bubónica** en Paraguay, por lo que se cerró el acceso a ese país. Los barcos eran desviados a la isla Martín García donde los viajeros podían realizar la cuarentena en un Lazareto. No obstante, en enero de 1900 se tuvo el primer caso en Argentina: una niña paraguaya que se encontraba en Formosa. La

segunda víctima ocurrió en Rosario, por lo que el Presidente Julio Argentino Roca decretó el aislamiento total de Rosario del resto del país (99).

A pesar de esas medidas, la **peste bubónica** llegó a Buenos Aires, donde se impusieron cuarentenas y se mataron a las ratas, por ser sus pulgas infectadas las transmisoras de la enfermedad. Debido a la existencia de sueros para combatirla y el cuidado de la población, hubo una mortandad limitada. Pero una de las víctimas fue el joven médico Luis Agote, abocado a evitar la propagación de la enfermedad. Años más tarde, sus investigaciones sobre la transfusión de sangre constituyeron un verdadero logro para la medicina a nivel mundial. El final de la pandemia de peste bubónica en el mundo recién llegaría en 1959. Habían pasado algo más de cien años y millones de muertos en el mundo (99).

A fines del siglo XIX ya se habían generalizado los principios de Pasteur.

La pandemia de **gripe española** en Argentina, **1918-1919** (100) provocó una alta mortandad en el país y evidenció la impotencia del Estado y del mundo biomédico para combatirla. En mayo y junio de 1918, los periódicos argentinos comenzaron a dar noticias sobre una extraña enfermedad que estaba haciendo estragos en España. Argentina, a principios del siglo XX, se encontraba en pleno proceso productivo, con políticas de apertura de mercados y de inmigración. Al Estado argentino le preocupaban otras enfermedades, como la tuberculosis, la viruela, la peste bubónica, la sífilis. Pero, la gripe española (o conocida en Buenos Aires como “*grippe*”, utilizando el término en francés, idioma que era considerado “chic” en la ciudad) llegó en octubre de 1918 a Argentina, como epidemia, tal vez a través de los inmigrantes europeos.

Hubo dos oleadas de **gripe española** en Argentina: la primera hacia fines de 1918, afectó a las provincias de la región central y el litoral, y fue relativamente benigna (mortalidad relativamente baja; ocasionó 2.237 muertes). La segunda se produjo en el invierno de 1919 y provocó 12.760 muertes; afectó a todo el territorio nacional, impactando más fuertemente en las regiones del norte, con mayor mortandad, para diseminarse posteriormente, por el centro del país. La epidemia de gripe española fue una de las principales causas de muerte, junto a otras afecciones de carácter respiratorio.

En 1956, se produjo el pico de la mayor epidemia de **poliomielitis** en Argentina (101, 102), provocada por un enterovirus humano: el poliovirus (un genoma de ARN encerrado en una cubierta proteica o cápside), que afecta al sistema nervioso (médula espinal) causando debilidad muscular y en muchos casos parálisis irreversible, especialmente de miembros inferiores, en unas pocas horas o la muerte por parálisis de los músculos respiratorios (103); se registraron unos 6.500 casos en Argentina (102). Actualmente, la **poliomielitis endémica** subsiste en cuatro países: Nigeria, India, Pakistán y Afganistán (104). Existen tres serotipos de poliovirus salvaje: los tipos 1, 2 y 3, cada uno con una proteína algo distinta en la cápside. El último caso de poliomielitis por poliovirus de tipo 2 ocurrió en India en 1999 y no hubo casos del tipo 3 desde casos de Nigeria en 2012. Esta enfermedad va en camino de ser la segunda erradicada en el mundo luego de la viruela (105). Para esto, ayudó la investigación científica y la innovación farmacéutica. Se destaca la labor de Jonas Salk,

investigador de la Universidad de Pittsburgh, Estados Unidos, quien a principios de 1953, presentó los primeros resultados de sus investigaciones con un virus muerto al Comité de Inmunización de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil (102). Al año siguiente comenzó el estudio clínico de la vacuna, uno de los más grandes que se haya realizado en la historia. Con el apoyo de la industria farmacéutica para producir a escala las dosis necesarias, participaron casi dos millones de niños estadounidenses entre 6 y 9 años. El 12 de abril de 1955, Thomas Francis, director del estudio, anunció sus resultados: la vacuna era segura, potente y efectiva para prevenir la poliomielitis en el 90% de los casos. También se desarrollaron otras vacunas, como la de Sabin, a partir de un virus vivo (102, 103).

Gracias a la **vacunación contra la poliomielitis**, en Argentina no se registraron casos de poliomielitis desde 1984 y la toda América se declaró libre de polio en 1994 (106). No obstante, se continúa con la vacunación. Argentina ha avanzado en el reemplazo de la vacuna OPV o Sabin bivalente por la vacuna IPV o Salk ya que es un paso necesario en el camino hacia la erradicación de la polio. Por eso, **a partir del 01/06/20, el esquema de vacunación se compone por 3 dosis de vacuna IPV o Salk: a los 2, 4 y 6 meses de edad y un único refuerzo al ingreso escolar con vacuna IPV o Salk (103, 107).**

En cambio, el riesgo de la fiebre amarilla sigue existiendo. La **fiebre amarilla** es causada por un virus ARN monocatenario positivo del género *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*) con un genoma de 11Kb compuesto por un marco abierto de lectura entre dos regiones no codificantes (98); aún hoy, la fiebre amarilla es endémica en el norte del país y en países limítrofes, así como en África y Norteamérica (108), y se transmite por la picadura de las hembras de los mosquitos hematófagos *Aedes aegypti* y otros mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemagogus* y *Sabethes*. Recién en 1881 el cubano Carlos Finlay descubrió el rol del mosquito *Aedes* en esta enfermedad zoonótica. Los mosquitos *Aedes aegypti* y, en menor grado *A. albopictus*, también transmiten los virus del **dengue** (y dengue grave o hemorrágico) (97, 109), la **fiebre chikungunya** y la infección por el virus de **Zika** (110), cuyos agentes patógenos también son *Flavivirus*. Las tres enfermedades virósicas siguen siendo un riesgo en las zonas más tropicales y subtropicales de nuestro país y de otras partes del continente y del mundo (111).

La **fiebre amarilla** es una enfermedad de gran importancia histórica, pero sigue siendo una amenaza para los viajeros y los residentes de áreas endémicas a pesar de la disponibilidad de una vacuna eficaz y segura durante casi 70 años (112, 113).

No hay tratamiento para la enfermedad, sólo tratamiento sintomático para los infectados no vacunados. En Brasil hubo una epidemia de fiebre amarilla en 2008-2009 (114). Ha habido cambios recientes en la distribución e incidencia de la enfermedad, observándose que se sigue introduciendo y propagando a áreas no endémicas (113). Por lo tanto, sigue habiendo riesgo de una pandemia de fiebre amarilla (115).

La frecuencia y magnitud de las epidemias de enfermedades aumentaron durante los siglos XVIII y XIX, principalmente como resultado de los cambios en los patrones sociales y el crecimiento de grandes centros de población en las sociedades industrializadas (116). Esta tendencia se revirtió durante el siglo XX debido en gran

parte al desarrollo y uso generalizado de vacunas, para inmunizar a la población susceptible, contra enfermedades infecciosas (116-118).

Parecía que las epidemias y pandemias habían desaparecido en el siglo XXI, sin embargo, por las razones que esbozamos en este artículo, están emergiendo enfermedades de origen virósico, con agentes desconocidos que se transforman fácilmente en pandemias.....

## Pestes en Argentina durante el siglo XXI

La primera pandemia del siglo XXI fue la **gripe A**, en junio de 2009, causada por una variante del Influenzavirus A (subtipo H1N1); primero se la llamó gripe porcina, pero la OMS decidió denominarla H1N1; finalizó en agosto de 2010 (119). La gripe A tuvo una mortalidad baja, pero con amplia distribución del virus, causando unas 19.000 víctimas fatales. En Argentina hubo 626 muertos.

La segunda pandemia **del siglo XXI** en Argentina, es **la del coronavirus SARS-CoV-2**. Así, los protocolos establecidos por la OMS y replicados por los Ministerios de Salud de cada país, junto con la búsqueda de una pronta vacuna y nuevos antivirales, procuran ser la respuesta del siglo XXI a un miedo de vieja data.

## Grandes pandemias en el mundo

En la historia mundial se registraron pandemias y epidemias, siendo la más mortífera hasta hoy la de **viruela**, que causó unos 300 millones de fallecimientos, dejó secuelas en los enfermos y fue erradicada hace 40 años (99).

La segunda fue la de **sarampión**, que provocó hasta hoy 200 millones de muertos en el mundo, según cifras de la OMS, cuyo contagio, al igual que el **ébola**, se previene con vacunación.

La tercera fue la de **peste bubónica**, que estuvo activa hasta 1959 y provocó la muerte de más de 12 millones de personas, mientras el **tifus** dejó más de 4 millones de fallecidos, pero no es un peligro en la actualidad (99).

El **cólera**, que registró grandes pandemias en los siglos XIX y XX, supera los tres millones de muertos, de acuerdo a datos de la OMS (97).

El siglo XX comenzó con la **gripe llamada "española"**, que mató en 7 meses, de septiembre de 1918 a abril 1919, a cinco veces más personas que la Primera Guerra Mundial, con unos 50 millones de fallecidos.

Años después, entre 1957 y 1958, la **gripe asiática (H2N2)**, que apareció en China y llegó varios meses después a América y Europa, causó un total de 1,1 millón de muertos.

La **gripe de Hong Kong (H3N2)**, que dio la vuelta al mundo entre 1968 y 1970, también causó un millón de muertos, entre ellos muchos niños; se considera la primera pandemia de la era moderna, la de los transportes aéreos (118).

Y el siglo concluyó con la que se considera la quinta pandemia mundial más importante, la de **SIDA** (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), que se debe al virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) que daña las células del sistema inmunitario humano y que a partir de 1981 mató a más de 32 millones de personas (97).

A pesar del avance de la Ciencia, en el siglo XXI se conocieron en el mundo grandes epidemias, como la del **Síndrome Respiratorio Agudo Severo**, la **gripe aviar**, la **gripe A**, el **ébola** y el **dengue**, hasta el **COVID-19** en la actualidad.

## Conclusiones

A medida que en la actualidad se discute el origen del virus SARS-CoV-2 y la consiguiente pandemia del COVID-19, investigadores de todo el mundo advierten que una nueva amenaza sanitaria podría estar oculta no sólo en los mercados de animales salvajes o los laboratorios, sino también en el hielo.

Los cambios climáticos, la explotación minera y de petróleo, así como las investigaciones arqueológicas, espeleológicas y paleontológicas, hacen que muchos de los microorganismos atrapados en el permafrost y en lugares usualmente inaccesibles para el hombre puedan quedar liberados y reactivarse con consecuencias impredecibles.

Asimismo, desde la perspectiva de la Biología Evolutiva están ocurriendo hechos que poseen gran significancia para explicar la aparición de posibles parásitos, antiguas bacterias y virus, principalmente virus fósiles o retrovirus endógenos.

Dado que muchas de las enfermedades infecciosas son zoonóticas, varios virus y otros patógenos se transmiten por animales que son su reservorio natural, en particular mamíferos, aves y artrópodos.

Repetidas veces se ha alertado sobre el peligro potencial de las zoonosis por nuevos coronavirus, con murciélagos y otros animales como reservorios naturales. Por esta razón, se estudian los murciélagos de todo el mundo para prevenir futuras pandemias. Los murciélagos se mantienen en enormes colonias, vuelan largas distancias y están presentes en casi todos los continentes, pero pueden dispersar patógenos a gran distancia y de manera muy amplia. Se han adaptado a las grandes demandas de energía para sus vuelos y han mejorado su capacidad de reparar el daño en su ADN. Quizás ésto los capacitaría para tener una mayor carga de virus antes de enfermarse. Como también son mamíferos es posible que algunos de ellos puedan infectar a los humanos directamente o a través de una especie huésped intermedia.

Sin embargo, si se desea poder predecir qué agentes patógenos tienen más probabilidad de infectar a los seres humanos, las características de los virus podrían ser más informativas que las de los huéspedes.

Dado que el sistema inmune no tiene memoria para nuevos agentes patógenos no podrá defenderse adecuadamente contra los mismos. Por eso, la importancia de los tratamientos y las vacunas. Cuando no se dispone de éstos, para contrarrestar el efecto de muchos de esos agentes infecciosos, como precaución general, se deben tomar



medidas generales de higiene, distanciamiento de las personas y evitar el contacto con animales enfermos. Se debe evitar además el consumo de productos de origen animal crudos o poco cocinados, por ejemplo la carne, o no pasteurizados, como la leche, por el alto riesgo de infección por diferentes organismos.

El trabajo futuro debería centrarse en las características del agente patógeno que podrían aumentar su propensión a pasar a las personas y debería analizarse cómo otros factores, como el comercio de vida silvestre, el cambio ambiental y el avance del hombre y sus animales domésticos hacia regiones no civilizadas, hacen que los animales salvajes con su bagaje microbiano entren en contacto con más personas e influyan en la aparición de nuevos virus y microorganismos.

### Agradecimientos

Al Hospital de Clínicas y a la Universidad de Buenos Aires (Argentina) por la infraestructura brindada; al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (Mincyt, Argentina) por el acceso a la biblioteca virtual. A.B.P. es Investigadora Superior de CONICET.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Referencias:

- Haeberli W., Noetzli J., Arenson L., Delaloye R., Gärtner-Roer I., Gruber S., Isaksen K., Kneisel C., Krautblatter M., Phillips M. Mountain permafrost: development and challenges of a young research field. *J. Glaciol.* 2010; 56 (200): 1043-1058.
- Damm B., Felderer A. Impact of atmospheric warming on permafrost degradation and debris flow initiation - a case study from the eastern European Alps. *E&G Quaternary Sci. J.* 2013; 62: 136-149.
- Bodin X., Schoeneich P., Deline P., Ravanel L., Magnin F., Krysiiecki J.-M., Echelard T. Le permafrost de montagne et les processus géomorphologiques associés: évolutions récentes dans les Alpes françaises. [Mountain permafrost and associated geomorphological processes: recent changes in the French Alps]. *J. Alpine Res. / Revue de géographie alpine* 2015; 103-2 | 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.4000/rga.2885>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
- Bodin X., Thibert E., Fabre D., Ribolini A., Schoeneich P., Francou B., Reyraud L., Fort M. Two decades of responses (1986–2006) to climate by the Laurichard rock glacier, French Alps. *Permafrost Periglac.* 2009; 20 (4): 331-344.
- Ravanel L., Deline P. Climate influence on rockfalls in high-Alpine steep rockwalls: the north side of the Aiguilles de Chamonix (Mont Blanc massif) since the end of the "Little Ice Age". *Holocene* 2011; 21 (2): 357-365.
- Bodin X., Krysiiecki J.-M., Schoeneich P., Le Roux O., Lorier L., Echelard T., Peyron M., Walpersdorf A. The 2006 collapse of the Bérard rock glacier (Southern French Alps). *Permafrost Periglac.* 2017; 28 (1): 209-223.
- Marcer M., Bodin X., Brenning A., Schoeneich P., Charvet R., Gottardi, F. Permafrost favorability index: spatial modeling in the French Alps using a rock glacier inventory. *Front. Earth Sci.* 2017; 5 (105): 1-17.
- Bodin X., Thibert E., Sanchez O., Rabatel A., Jaillet S. Multi-annual kinematics of an active rock glacier quantified from very high-resolution DEMs: an application-case in the French Alps. *Remote Sens.* 2018; 10 (4): 547.
- Marcer M., Serrano C., Brenning A., Bodin X., Goetz J., Schoeneich P. Evaluating the destabilization susceptibility of active rock glaciers in the French Alps. *Cryosphere* 2019; 13: 141-155.
- Duvillard P.-A., Ravanel L., Marcer M., Schoeneich P. Recent evolution of damage to infrastructure on permafrost in the French Alps. *Reg. Environ. Change* 2019; 19: 1281-1293.
- Kellerer-Pirklbauer A., Kaufmann V. About the relationship between rock glacier velocity and climate parameters in central Austria. *Austrian J. Earth Sc.* 2012; 105 (2): 94-112.
- Scapozza C., Lambiel C., Reynard E., Fallot J.-M., Antognini M., Schoeneich P. Radiocarbon dating of fossil wood remains buried by the Piancabella rock glacier, Blenio Valley (Ticino, Southern Swiss Alps): Implications for rock glacier, treeline and climate history. *Permafrost Periglac.* 2010; 21 (1): 90-96.
- Müller J., Vieli A., Gärtner-Roer I. Rock glaciers on the run - understanding rock glacier landform evolution and recent changes from numerical flow modeling. *Cryosphere* 2016; 10: 2865-2886.
- Scotti R., Battista Crosta G., Villa A. Destabilisation of creeping permafrost: the Plator rock glacier case study (Central Italian Alps). *Permafrost Periglac.* 2017; 28 (1): 224-236.
- Rudy A. C. A., Lamoureux S. F., Treitz P., Van Ewijk K., Bonnaventure P. P., Budkewitsch P. Terrain controls and landscape-scale susceptibility modelling of active-layer detachments, Sabine Peninsula, Melville Island, Nunavut. *Permafrost Periglac.* 2017; 28 (1): 79-91.
- Eriksen H. Ø., Rouyet L., Lauknes T. R., Berthling I., Isaksen K., Hindberg H., Larsen Y., Corner G. D. Recent acceleration of a rock glacier complex, Ádjet, Norway, documented by 62 years of remote sensing observations. *Geophys. Res. Lett.* 2018; 45 (6): 8314-8323.
- Azócar G. F., Brenning A., Bodin X. Permafrost distribution modelling in the semi-arid Chilean Andes. *Cryosphere* 2017; 11: 877-890.
- Glaciares. Inventario Nacional de Glaciares. Ley Nacional de Glaciares. Atlas de glaciares de la Argentina. Ecosistemas acuáticos; Política Ambiental de Recursos



- Naturales; Ministerio de Ambiente y Desarrollo Sostenible de la Nación. Argentina; 2020. Accesible en: <https://www.argentina.gob.ar/ambiente/agua/glaciares>. Fecha de Acceso: 30 de octubre de 2020.
19. Malavin S., Shmakova L., Claverie J.-M., Rivkina E. Frozen Zoo: a collection of permafrost samples containing viable protists and their viruses. *Biodivers. Data J.* 2020; 8: e51586.
  20. Nasir A., Caetano-Anollés G., Claverie J.-M. Editorial: viruses, genetic exchange, and the tree of life. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2782.
  21. Jansson J., Taş N. The microbial ecology of permafrost. *Nature Rev. Microbiol.* 2014; 12 (6): 414-425.
  22. Gilichinsky D., Vishnivetskaya T., Petrova M., Spirina E., Mamykin V., Rivkina E. Bacteria in permafrost. En: Margesin R., Schinner F., Marx J., Gerday C. (eds.) *Psychrophiles: from Biodiversity to Biotechnology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2008; pp. 83-102.
  23. Ozerskaya S., Kochkina G., Ivanushkina N., Gilichinsky D. Fungi in permafrost. En: Margesin R. (Ed.) *Permafrost Soils*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009; pp. 85-95.
  24. Rivkina E., Shcherbakova V., Laurinavichius K., Petrovskaya L., Krivushin K., Kraev G., Pecheritsina S., Gilichinsky D. Biogeochemistry of methane and methanogenic archaea in permafrost: methane and methanogenic archaea in permafrost. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2007; 61 (1): 1-15.
  25. Shatilovich A., Shmakova L., Mylnikov A., Gilichinsky D. Ancient *Protozoa* isolated from permafrost. En: Margesin R. (ed.) *Permafrost Soils*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009; pp. 97-115.
  26. Vishnivetskaya T. Viable cyanobacteria and green algae from the permafrost darkness. En: Margesin R. (ed.) *Permafrost Soils*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2009; pp. 73-84.
  27. Shatilovich A., Stoupin D., Rivkina E. Ciliates from ancient permafrost: assessment of cold resistance of the resting cysts. *Eur. J. Protistol.* 2015; 51 (3): 230-240.
  28. Shmakova L. A., Rivkina E. M. Viable eukaryotes of the phylum *Amoebozoa* from the Arctic permafrost. *Paleontol. J.* 2015; 49 (6): 572-577.
  29. Shcherbakova V., Yoshimura Y., Ryzhmanova Y., Taguchi Y., Segawa T., Oshurkova V., Rivkina E. Archaeal communities of Arctic methane-containing permafrost. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2016; 92 (10): fiw135.
  30. Rivkina E. M., Friedmann E. I., McKay C. P., Gilichinsky D. A. Metabolic activity of permafrost bacteria below the freezing point. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66 (8): 3230-3233
  31. Rohde R. A., Price P. B., Bay R. C., Bramall N. E. *In situ* microbial metabolism as a cause of gas anomalies in ice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008; 105 (25): 8667-8672.
  32. Tuorto S., Darias P., McGuinness L., Panikov N., Zhang T., Häggblom M., Kerkhof L. Bacterial genome replication at subzero temperatures in permafrost. *ISME J.* 2014; 8 (1): 139-149.
  33. Geisen S., Mitchell E. D., Adl S., Bonkowski M., Dunthorn M., Ekelund F., Fernández L., Jousset A., Krashevska V., Singer D., Spiegel F., Walochnik J., Lara E. Soil protists: a fertile frontier in soil biology research. *FEMS Microbiol. Rev.* 2018; 42 (3): 293-323.
  34. Shatilovich A. V., Mylnikov A. P., Stoupin D. V. The fauna and morphology of heterotrophic flagellates and heliozoans from late Pleistocene fossil rodent burrows (Kolyma Lowland). *Zool. Zhurnal* 2010; 89: 387-397.
  35. Rivkina E., Petrovskaya L., Vishnivetskaya T., Krivushin K., Shmakova L., Tutukina M., Meyers A., Kondrashov F. Metagenomic analyses of the late Pleistocene permafrost – additional tools for reconstruction of environmental conditions. *Biogeosciences* 2016; 13 (7): 2207-2219.
  36. Souffreau C., Vanormelingen P., Sabbe K., Vyverman W. Tolerance of resting cells of freshwater and terrestrial benthic diatoms to experimental desiccation and freezing is habitat-dependent. *Phycologia* 2019; 52 (3): 246-255.
  37. Shmakova L., Bondarenko N., Smirnov A. Viable species of *Flamella* (Amoebozoa: Variosea) isolated from ancient Arctic permafrost sediments. *Protist* 2016; 167 (1): 13-30.
  38. Thompson A. R., Powell G. S., Adams B. J. Provisional checklist of terrestrial heterotrophic protists from Antarctica. *Antarct. Sci.* 2019; 31 (6): 287-303.
  39. Brown T. J., Cursons R. T., Keys E. A. Amoebae from antarctic soil and water. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982; 44 (2): 491-493.
  40. Smith H. G. The terrestrial Protozoan fauna of South Georgia. *Polar Biol.* 1982; 1 (3): 173-179.
  41. Tým T., Skulinová K., Kavan J., Ditrich O., Kostka M., Dyková I. Heterolobosean amoebae from Arctic and Antarctic extremes: 18 novel strains of *Allovalkämpfia*, *Vahlkampfia* and *Naegleria*. *Eur. J. Protistol.* 2016; 56 (Suppl. C): 119-133.
  42. Taylor L. S., Swindles G. T., Morris P. J., Galka M. Ecology of peatland testate amoebae in the Alaskan continuous permafrost zone. *Ecol. Indic.* 2019; 96 (1): 153-162.
  43. Legendre M., Lartigue A., Bertaux L., Jeudy S., Bartoli J., Lescot M., Alempic J.-M., Ramus C., Bruley C., Labadie K., Shmakova L., Rivkina E., Couté Y., Abergel C., Claverie J.-M. In-depth study of *Mollivirus sibericum*, a new 30,000-y-old giant virus infecting *Acanthamoeba*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015; 112 (38): E5327-E5335.
  44. Zhong Z.-P., Solonenko N. E., Li Y.-F., Gazitúa M. C., Roux S., Davis M. E., Van Etten J. L., Mosley-Thompson E., Rich V. I., Sullivan M. B., Thompson L. G. Glacier ice archives fifteen-thousand-year-old viruses. *bioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.03.894675>
  45. Revich B. A., Podolnaya M. A. Thawing of permafrost may disturb historic cattle burial grounds in East Siberia. *Glob. Health Action* 2011; 4 (1): article 8482.
  46. Graham D. E., Wallenstein M. D., Vishnivetskaya T. A., Waldrop M. P., Phelps T. J., Pfiffner S. M., Onstott T. C., Whyte L. G., Rivkina E. M., Gilichinsky D. A., Elias D. A., Mackelprang R., VerBerkmoes N. C., Hettich R. L., Wagner D., Wulschleger S. D., Jansson J. K. Microbes in thawing permafrost: the unknown variable in the climate change equation. *ISME J.* 2012; 6 (4): 709-712.

47. Claverie J.-M., Abergel C. *Mimiviridae*: an expanding family of highly diverse large dsDNA viruses infecting a wide phylogenetic range of aquatic eukaryotes. *Viruses* 2018; 10 (9): 506.
48. Legendre M., Bartoli J., Shmakova L., Jeudy S., Labadie K., Adrait A., Lescot M., Poirot O., Bertaux L., Bruley C., Coute Y., Rivkina E., Abergel C., Claverie J.-M. Thirty-thousand-year-old distant relative of giant icosahedral DNA viruses with a *Pandoravirus* morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2014; 111 (11): 4274-4279.
49. Christo-Foroux E., Alempic J.-M., Lartigue A., Santini S., Labadie K., Legendre M., Abergel C., Claverie J.-M. Characterization of *Mollivirus kamchatka*, the first modern representative of the proposed *Molliviridae* family of giant viruses. *J. Virol.* 2020; 94 (8): e01997-19.
50. Jeudy S., Rigou S., Alempic J.-M., Claverie J.-M., Abergel C., Legendre M. The DNA methylation landscape of giant viruses. *Nat. Commun.* 2020; 11: article number: 2657.
51. Timofeev V., Bahtejeva I., Mironova R., Titareva G., Lev I., Christiany D., Borzilov A., Bogun A., Vergnaud G. Insights from *Bacillus anthracis* strains isolated from permafrost in the tundra zone of Russia. *PLoS One* 2019; 14 (5): e0209140.
52. Cunha B. A. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010; 24 (1): 73-105.
53. Lawson J. H. Legionnaires' Disease--the Benidorm episode. *Scott. Med. J.* 1978; 23 (2): 121-124.
54. Giménez-Roldán S., Spencer P. S. Azañón's disease. A 19th century epidemic of neuroleptism in Spain. *Rev. Neurol. (Paris)* 2016; 172 (12): 748-755.
55. Khandare A. L., Babu J. J., Ankulu M., Aparna N., Shirfule A., Rao G. S. Grass pea consumption and present scenario of neuroleptism in Maharashtra State of India. *Indian J. Med. Res.* 2014; 140 (1): 96-101.
56. Daszak P., Cunningham A. A., Hyatt A. D. Emerging infectious diseases of wildlife - threats to biodiversity and human health. *Science* 2000; 287 (5452): 443-449.
57. Alexander K. A., Kat P. W., Munson L. A., Kalake A., Appel M. J. G. Canine distemper-related mortality among wild dogs (*Lycaon pictus*) in Chobe National Park, Botswana. *J. Zoo Wildl. Med.* 1996; 27 (3): 426-427.
58. Waugh C. A., Hanger J., Loader J., King A., Hobbs M., Johnson R., Timms P. Infection with koala retrovirus subgroup B (KoRV-B), but not KoRV-A, is associated with chlamydial disease in free-ranging koalas (*Phascolarctos cinereus*). *Sci. Rep.* 2017; 7: 134.
59. Guth S., Visher E., Boots M., Brook C. E. Host phylogenetic distance drives trends in virus virulence and transmissibility across the animal-human interface. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2019; 374 (1782): 20190296.
60. Walsh M. G., Sawleshwarkar S., Hossain S., Mor S. M. Whence the next pandemic? The intersecting global geography of the animal-human interface, poor health systems and air transit centrality reveals conduits for high-impact spillover. *One Health* 2020: 100177.
61. Van Driessche A. E. S., García-Ruíz J. M., Tsukamoto K., Patiño-Lopez L. D., Satoh H. Ultraslow growth rates of giant gypsum crystals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011; 108 (38): 15721-15726.
62. Bhullar K., Waglechner N., Pawlowski A., Koteva K., Banks E. D., Johnston M. D., Barton H. A., Wright G. D. Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): e34953.
63. Polyak V., Provencio P. Summary of the timing of sulfuric acid speleogenesis for the Guadalupe Caves based on ages of alunite. *J. Cave Karst. Stud.* 2000; 62: 72-74.
64. Davis D. Extraordinary features of Lechuguilla Cave, Guadalupe Mountains, New Mexico. *J. Cave Karst. Stud.* 2000; 62: 147-157.
65. Pawlowski A. C., Wang W., Koteva K., Barton H. A., McArthur A. G., Wright G. D. A diverse intrinsic antibiotic resistome from a cave bacterium. *Nat. Commun.* 2016; 7: Article number: 13803.
66. D'Costa V. M., King C. E., Kalan L., Morar M., Sung W. W. L., Schwarz C., Froese D., Zazula G., Calmels F., Debruyne R., Golding G. B., Poinar H. N., Wright G. D. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011; 477 (7365): 457-461.
67. Kashuba E., Dmitriev A. A., Kamal S. M., Melefors O., Griva G., Römling U., Ernberg I., Kashuba V., Brouchkov A. Ancient permafrost staphylococci carry antibiotic resistance genes. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2017; 28 (1): 1345574.
68. Rollins-Smith L. A. Amphibian immunity--stress, disease and climate change. *Dev. Compar. Immunol.* 2017; 66: 111-119.
69. Ma Y., Bring A., Kalantari Z., Destouni G. Potential for Hydroclimatically driven shifts in infectious disease outbreaks: the case of tularemia in high-latitude regions. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019; 16 (19): 3717.
70. Griffiths D. J. Endogenous retroviruses in the human genome sequence. *Genome Biol.* 2001; 2 (6): REVIEWS1017.
71. Xue B., Sechi L. A., Kelvin D. J. Human endogenous retrovirus K (HML-2) in health and disease. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 1690.
72. Medina J., Charvet B., Leblanc P., Germi R., Horvat B., Marche P. N., Perron H. Des séquences rétrovirales endogènes dans le génome humain peuvent jouer un rôle physiologique ou pathologique. [Endogenous retroviral sequences in the human genome can play a physiological or pathological role]. *Med Sci (Paris)*. 2017; 33 (4): 397-403.
73. Rote N. S., Chakrabarti S., Stetzer B. P. The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development. *Placenta* 2004; 25 (8-9): 673-683.
74. Voisset C., Blancher A., Perron H., Mandrand B., Mallet F., Paranhos-Baccalà G. Phylogeny of a novel family of human endogenous retrovirus sequences, HERV-W, in humans and other primates. *AIDS Res. Hum. Retrovir.* 1999; 15 (17): 1529-1533.
75. Lavialle C., Cornelis G., Dupressoir A., Esnault C., Heidmann O., Vernochet C., Heidmann T. Paleovirology of syncytins, retroviral env genes exapted for a role in placentation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013; 368 (1626): 20120507.

76. Apaza Valencia J. Desarrollo placentario temprano: aspectos fisiopatológicos. *Rev. Peruana Ginecol. Obstet.* 2014; 60 (2): 131-140.
77. Kayesh M. E. H., Hashem M. A., Tsukiyama-Kohara K. Koala retrovirus epidemiology, transmission mode, pathogenesis, and host immune response in koalas (*Phascolarctos cinereus*): a review. *Arch. Virol.* 2020; 165 (11): 2409-2417.
78. Hanger J. J., Bromham L. D., McKee J. J., O'Brien T. M., Robinson W. F. The nucleotide sequence of koala (*Phascolarctos cinereus*) retrovirus: a novel type C endogenous virus related to Gibbon ape leukemia virus. *J. Virol.* 2000; 74 (9): 4264-4272.
79. Quigley B. L., Ong V. A., Hanger J., Timms P. Molecular dynamics and mode of transmission of koala retrovirus as it invades and spreads through a wild Queensland koala population. *J. Virol.* 2018; 92 (5): e01871-17.
80. Fiebig U., Keller M., Denner J. Detection of koala retrovirus subgroup B (KoRV-B) in animals housed at European zoos. *Arch. Virol.* 2016; 161 (12): 3549-3553.
81. Xu W., Stadler C. K., Gorman K., Jensen N., Kim D., Zheng H. Q., Tang S., Switzer W. M., Pye G. W., Eiden M. V. An exogenous retrovirus isolated from koalas with malignant neoplasias in a US zoo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2013; 110 (28): 11547-11552.
82. Hashem M. A., Maetani F., Kayesh M. E. K., Eiei T., Mochizuki K., Ito A., Sakurai H., Asai T., Tsukiyama-Kohara K. Transmission of koala retrovirus from parent koalas to a joey in a Japanese zoo. *J. Virol.* 2020; 94 (11): e00019-20.
83. Simmons G. S., Young P. R., Hanger J. J., Jones K., Clarke D., McKee J. J., Meers J. Prevalence of koala retrovirus in geographically diverse populations in Australia. *Aust. Vet. J.* 2012; 90 (10): 404-409.
84. Roossinck M. J. The good viruses: viral mutualistic symbioses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9: 99-108.
85. Barbosa A. D., Gofton A. W., Papparini A., Codello A., Greay T., Gillett A., Warren K., Irwin P., Ryan U. Increased genetic diversity and prevalence of co-infection with *Trypanosoma* spp. in koalas (*Phascolarctos cinereus*) and their ticks identified using next-generation sequencing (NGS). *PLoS ONE* 2017; 12 (7): e0181279.
86. Fabijan J., Caraguel C., Jelocnik M., Polkinghorne A., Boardman W. S. J., Nishimoto E., Johnsson G., Molsher R., Woolford L., Timms P., Simmons G., Hemmatzadeh F., Trott D. J., Speight N. *Chlamydia pecorum* prevalence in South Australian koala (*Phascolarctos cinereus*) populations: Identification and modelling of a population free from infection. *Sci. Rep.* 2019; 9: 6261.
87. Robbins A., Hanger J., Jelocnik M., Quigley B. L., Timms P. Koala immunogenetics and chlamydial strain type are more directly involved in chlamydial disease progression in koalas from two south east Queensland koala populations than koala retrovirus subtypes. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 15013.
88. Waugh C. A., Timms P. A proposed roadmap for the control of infections in wildlife using *Chlamydia* vaccine development in koalas *Phascolarctos cinereus* as a template. *Wildlife Biol.* 2020 (1). <https://doi.org/10.2981/wlb.00627>
89. Poinar Jr. G.O. Insects in amber. *Annu. Rev. Entomol.* 1993; 46: 145-59.
90. Larsson S. G. *Baltic Amber - A Palaeobiological Study*. Entomonograph, Vol. I. Denmark: Klampenborg, 1978; 192 pp.
91. Poinar G. O. Jr. *Life in Amber*. Stanford, CA: Stanford Univ. Press; 1992.
92. Poinar Jr. G., Poinar R. Fossil evidence of insect pathogens. *J. Invertebr. Pathol.* 2005; 89 (3): 243-50.
93. Kitabata H., Nishizawa K., Yoshida Y., Maruyama K. Permafrost thawing in circum-arctic and highlands under climatic change scenario projected by Community Climate System Model (CCSM3). *SOLA* 2006; 2: 53-56.
94. Elissalde R. L. *Epidemias en la historia porteña*. 13 de marzo de 2020. Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires. Disponible en: <https://www.ciencias.org.ar/categoria.asp?id=542>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
95. García Belsunce C. *Buenos Aires, salud y delito*. Buenos Aires, Emecé, 1977, tomo II.
96. Figuepron M. R. Los vecinos de Buenos Aires ante las epidemias de cólera y fiebre amarilla (1856-1886). *Quinto Sol* 2017; 21 (3): 1-22.
97. Anker M., Schaaf D. *WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases*. WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response, 2000. Disponible en: [https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO\\_Report\\_Infectious\\_Diseases.pdf](https://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf). Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
98. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). Notas descriptivas: *Fiebre amarilla*. 7 de mayo de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
99. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME). *Otras pandemias que afectaron a la Argentina. Grandes pandemias de la historia mundial*. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/otras-pandemias-que-afectaron-a-la-argentina/>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
100. Carbonetti A. Historia de una epidemia olvidada: La pandemia de gripe española en la Argentina, 1918-1919. *Desacatos* (México) 2010; (32): 159-174. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1607-050X2010000100012&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1607-050X2010000100012&lng=es&nrm=iso). Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
101. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). *Temas de salud: Poliomiélitis*. Disponible en: <https://www.who.int/topics/poliomyelitis/es/> Temas de Salud: Poliomiélitis. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
102. Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEME). *Historias para recordar: La polio*. Disponible en: <https://www.caeme.org.ar/historias-para-recordar-la-polio/>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
103. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). *La poliomiélitis: el virus y las vacunas*. Disponible en: <https://www.who.int/topics/poliomyelitis/virus-vaccines/es/>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
104. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). Centro de Prensa - Mínimo histórico: *La poliomiélitis endémica*. Disponible en:



- <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
105. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). Notas descriptivas: *Poliomielitis*. 22 de julio de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomielitis>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
106. Ministerio de Salud, Argentina. *Chau Polio*. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/component/content/article/46-ministerio/547-chau-polio>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
107. Ministerio de salud, Argentina. *Vacunas y Calendario Nacional de Vacunación. Polio (IPV o SALK)*. Disponible en: [www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/polio](http://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/polio). Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
108. Hamrick P. N., Aldighieri S., Machado G., Leonel D. G., Vilca L. M., Uriona S., Schneider M. C. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11 (9): e0005897.
109. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). Notas descriptivas: *Dengue y dengue grave*. WHO, 24 junio 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
110. World Health Organization (WHO). Organización Mundial de la Salud (OMS). Notas descriptivas: *Enfermedad por el virus de Zika*. WHO, 20 de julio de 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
111. Ministerio de salud, Argentina. *Dengue, zika y chikunguya*. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/mosquitos>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
112. Pugachev K. V., Guirakhoo F., Monath T. P. New developments in flavivirus vaccines with special attention to yellow fever. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2005; 18 (5): 387-394.
113. Monath T. P., Vasconcelos P. F. C. Yellow fever. *J. Clin. Virol.* 2015; 64: 160-173.
114. Romano A.P.M., Costa Z. G. A., Ramos D. G., Andrade M. A., de Sá Jayme V., Barreto de Almeida M. A., Campomar Vettorello K.C., Mascheretti M., Flannery B. Yellow Fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008-2009. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (3): e2740.
115. Shearer F. M., Longbottom J., Browne A. J., Pigott D. M., Brady O. J., Kraemer M. U. G., Marinho F., Yactayo S., de Araújo V. E. M., da Nóbrega A. A., Fullman N., Ray S. E., Mosser J. F., Stanaway J. D., Lim S. S., Reiner Jr. R. C., Moyes C. L., Hay S. I., Golding N. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *Lancet Glob. Health* 2018; 6 (3): e270-e278.
116. Anderson R. M., May R. M. Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. *Science* 1982; 215 (4536): 1053-1060.
117. Rappuoli R., C. W. Mandl, S. Black, E. De Gregorio. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat. Rev. Immunol.* 2011; 11: 865-872.
118. Madhav N., Oppenheim B., Gallivan M., Mulembakani P., Rubin E., Nathan Wolfe N. Pandemics: Risks, Impacts, and Mitigation. En: Jamison D. T., Gelband H., Horton S., et al., (eds.) *Disease Control Priorities: Improving Health and Reducing Poverty*. 3a. edición, Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017 Nov 27. Chapter 17. doi: 10.1596/978-1-4648-0527-1\_ch17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525302/>. Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.
119. de la Balze F. Argentina ante las pandemias del siglo XXI. La difusión de nuevas enfermedades es uno de los aspectos menos estudiados de la globalización en nuestro país. *Agenda Internacional No 9*. 44-53. Consejo Argentino para las Relaciones Internacionales (CARI). Disponible en: [www.cari.org.ar/pdf/Argentina ante las pandemias](http://www.cari.org.ar/pdf/Argentina%20ante%20las%20pandemias.pdf). Fecha de acceso: 2 de noviembre de 2020.



## ABERRACIONES INTELECTUALES

José María Lentino

### RESUMEN

El propósito de este artículo es mostrar las ideas que dan firme apoyatura a las teorías científicas como las mejores descripciones posibles de la realidad. Y, en sentido contrario, la descripción de algunos ejemplos que, en el mejor de los casos, resultan teorías científicas fallidas o fuertemente refutadas y en algunos otros teorías pseudocientíficas o estafas científicas. No obstante todas ellas llegan a promover como verdaderos enunciados en buena medida disparatados y ausentes de corroboración empírica o bien con resultados experimentales muy dudosos, irrepetibles o tal vez fraguados. Los casos exhibidos no son los más absurdos que se puedan encontrar, todo lo contrario. Todos ellos han sido creaciones de renombrados investigadores con indudable formación científica. Y que, en algún caso, han sido presentadas como teorías científicas en regla, que tuvieron la mala “suerte” de afirmar cosas extremadamente extrañas que han sido falsadas en sus contrastaciones con la realidad.

### ABSTRACT

The purpose of this article is to show the ideas that strongly support scientific theories as the best possible descriptions of reality. In the opposite sense, the description of some examples that, in the best of cases, are failed or strongly refuted scientific theories and in some other pseudoscientific theories or scientific scams. However, all of them come to promote as true statements largely absurd and lacking empirical corroboration or with very doubtful, unrepeatable or perhaps forged experimental results. The cases exhibited are not the most absurd that can be found, quite the opposite. All of them have been creations of renowned researchers with undoubted scientific training. And in some they have been presented as scientific theories in order that had the bad luck to affirm extremely strange things that have been falsified in their contrasts with reality.

## Introducción

En las primeras dos líneas del primer capítulo de “Lógica de la Investigación Científica”<sup>1</sup>, Karl Popper introduce la conexión indisoluble entre el plano del descubrimiento, construido a través de un relato que integra recursos formales, lógicos, literarios, matemáticos, empíricos, semánticos, por un lado, y el de la realidad independiente, ignota, desnuda, brumosa, aunque forzada y necesariamente asociada al acto del conocer científico, por el otro. En esa conexión -entre lo subjetivo de la descripción teórica científica y el hecho real<sup>2</sup>, el *desiderátum* del relato científico será con el que, a partir de éste, cualquiera pueda construir enunciados singulares que sean descriptivos y a la vez predictivos, es decir que describirán anticipadamente, el resultado, valor, aspecto, representación, evolución, y presencia de hechos de la realidad hasta ese momento sospechados o directamente ignorados, que en la confrontación se presentan como enunciados singulares deducidos ahora del espacio real hacia el que está, precisamente, referido el relato o teoría en ese momento ensayada. Hagamos ahora un pequeña aparte acerca de la palabra “relato” usada como sinónimo de “teoría”. En realidad, según nuestro criterio estrictamente no son sinónimos, prueba de ello es el uso que los pensadores posmodernos le quieren dar a esta palabra en su intento de desvalorizar a las teorías de la ciencia. En efecto la palabra “teoría”, a secas sin predicación, incluye una suerte de “promesa” de confrontación con la realidad que de ninguna manera necesita la palabra “relato” más a fin a los encuadres autocontenidos de los párrafos de la metafísica o de la literatura. El significado que interesa en el caso del uso del término “teoría” se cierra, necesariamente, con las palabras “verdadera” o “falsa” y estas sólo se adquieren después del paso empírico, distinto en tiempo y espacio al suceso que le dio existencia al relato teórico, y que a la postre le dará ese significado lógico implícito en la palabra “teoría. Naturalmente una teoría sin su etapa empírica es poco menos que un relato, coincide con aquella un trecho de su existencia pero no puede terminar en sinonimia. El término “relato” no tiene *per-se* ese sentido, salvo que, como nosotros, lo hayamos usado para amenizar un texto que puede ser, en principio árido para leer de corrido. Con la anuencia de los lectores y con esta salvedad usaremos en este artículo la palabra “relato” tratando de recuperar su significado más referido a una secuencia ordenada y discernible asociada al pensamiento humano y que de ninguna forma puede reemplazar, como sinónimo, a las dos etapas, de descubrimiento y experiencia, que conforman el término teoría aunque también en

este caso, lamentablemente, es usual utilizarla sin aclarar la predicación lógica que debe tener.

A esta coincidencia entre enunciados, teórico y empírico, cuando ocurre, le damos el valor lógico de “verdad. Esa vinculación de ambos enunciados: el teórico y el empírico, incorpora otro plano, ausente hasta el instante de la confrontación, el significado del enunciado teórico que se contrasta con los hechos.

La coincidencia o no de ambos enunciados, implica, en término del significado, uno y solo uno de los valores lógicos: “verdad” o “falsedad”, que en el primer caso corrobora la teoría y en el segundo la hace falsa. El significado como “*adaequatio intellectus et res*”<sup>3</sup>, genera en el momento de la contrastación un elemento hasta ese momento inexistente que permite superar los inicios metafísicos del enunciado dándole espacio a las enormes implicaciones cognitivas y prácticas que tiene los enunciados científicos. Una teoría que se intentó falsar y que resistió la prueba implica, sin duda a través de su significado, algo de esa realidad material, independiente, ignota, cambiante, brumosa, ajena a lo humano, de la que hablamos inicialmente<sup>4</sup> y que después de la contrastación, en cierto modo, se puso por primera vez al alcance cierto, veraz, indiscutible de nuestro intelecto, sin que por ello, digámoslo de entrada, sea la verdad o ni siquiera parte de ella.

La falsación, cuando ocurre, puede deberse a que:

1. el elemento derivado de los enunciados teóricos es distinto del equivalente u homónimo derivado de los enunciados empíricos que se conocen y que permiten testear la teoría
2. un elemento derivado de los enunciados teóricos no es posible derivarlo de los enunciados empíricos observados, porque no existe o es distinto.
3. existen elementos derivados de los enunciados empíricos que no son posibles de ser derivados de enunciados teóricos. En pocas palabras: las teorías científicas no sólo deben dar resultados que coinciden con la realidad; sino además en general deben predecirlos porque tarde o temprano aparecerán sin que la teoría los haya visto o imaginado

Ese vínculo decisivo (significado), entre lo que se cree que es la realidad y los hechos, a veces inexistente antes de la contrastación, resulta necesario e imprescindible, y es paso obligado al acto interminable del conocer científico. Sin embargo y a pesar de recibir en la contrastación experimental un valor de verdad (“verdad”/“falso”) el significado, en el caso de ser “verdad”, es sistemáticamente insuficiente para adjudicar la calidad de “verdadera” a la teoría general que dio origen al enunciado contrastado con éxito, cualquiera sea el relato y el nivel de exhaustividad que se despliegue sobre los hechos. Insuficiente en el sentido de que la verosimilitud o el valor de verdad que transporta la teoría, que es por definición un enunciado general, no puede ser implicada o “transferida” formalmente a partir de contrastaciones cuidadosas de una,

3 Noción sostenida por filósofos antiguos y medievales y reformulada por A. Tarski según la cual la verdad consiste en la coincidencia de lo pensado con lo que es visto empíricamente.

4 Tarski, A, “Antología semántica”, Nueva Visión, 1960, Buenos Aires Este autor desarrolla aquí, exhaustivamente, ideas acerca de la noción de “verdad” que nosotros apenas rozamos.

1 Karl R. Popper, “Lógica de la Investigación Científica”, Colección Estructura y Función, El Porvenir Actual de la Ciencia, Ed. Tecnos, 1980, Madrid.

2 La capacidad de construir teorías y enunciados científicos, indagar, ensayar y construir enunciados empíricos con los objetos que observa o que sospecha que existen en el mundo real, compararlos y sacar conclusiones, son capacidades humanas que la epistemología o filosofía de la ciencia no tiene porqué explicar. Esas elucidaciones se harán en terreno de psicología, la biología, la sociología, la medicina, la historia, etc. A nosotros nos basta saber que esos procesos terminan con construcciones formales objetivas llamadas teorías científicas y ensayos empíricos

dos o  $n < \infty$  corroboraciones experimentales<sup>5</sup> plasmadas en enunciados singulares que resulten ser experimentalmente verdaderos. Otra cosa muy distinta es si el resultado de la contrastación puede ser nominado como “falso. Este sí se “expande” rigurosamente al enunciado o teoría general que le dio lugar y le da la categoría de teoría falsa o refutada. No apuramos a aclarar que esto no implica, por lo general, que la teoría refutada deba ser desechada sino que necesita mejoras, falsables a su vez, que le permitan superar sin ser refutadas en próximas confrontaciones con los hechos. Las transformaciones ad-hoc de las teorías que se confrontan con los hechos tienen un límite preciso, es decir: las modificaciones que se le hagan a la teoría no deben disminuir su predisposición a ser falsada sino todo lo contrario.

En este sentido mencionamos un ejemplo realmente ocurrido a principios del siglo XVII entre Galileo y un adversario de la escuela aristotélica de pensamiento. En esos días Galileo mediante el telescopio de su invención había detectado la existencia de elevaciones (montañas) y depresiones (cráteres) sobre la superficie de la Luna (hecho experimental), interpretando de este modo la existencia de sombras visibles que el Sol proyectaba sobre la superficie Luna. En esos tiempos la afirmación galileana desafiaba la noción fundamental del pensamiento aristotélico (teoría falsada por el descubrimiento de Galileo) que asumía que todos los cuerpos celestes eran esferas perfectas. El rival de Galileo, debiendo admitir los hechos que le mostraba el telescopio, pero aun defendiendo la teoría aristotélica, sugirió que sobre la Luna existía una sustancia transparente (e invisible) que recubría todas las imperfecciones y, aún con ellas, hacían de la Luna una esfera perfecta (hipótesis ad-hoc agregada para rescatar la teoría aristotélica falsada por Galileo). Así estaban las cosas cuando Galileo le pregunta a su oponente de qué forma se podía detectar esa sustancia transparente, pero la respuesta de su rival fue que de ninguna ya que la sustancia era transparente (hipótesis ad-hoc infalsable). Galileo exasperado y haciendo gala de su genio, aceptó la existencia de la sustancia pero, acto seguido, afirmó, que en realidad esta no estaba distribuida homogéneamente sobre la Luna sino únicamente sobre las montañas haciendo que la elevación de esta fueran mucho mayores que lo que se veía (hipótesis ad-hoc no falsable) Con esta “contrahipótesis” Galileo volvió el debate a su punto inicial, pero mostrando la inutilidad de los arreglos ad-hoc infalsables<sup>6</sup>.

Estas nociones “correspondentistas tradicionales” eran conocidas ya por Platón y Aristóteles (Sofista; Metafísica; Categorías). Por supuesto también eran conocidas en la escolástica y en la filosofía moderna. Al respecto, esta idea<sup>7</sup> “...reúne tres componentes:

- la existencia de un nexo fuerte entre oraciones verdaderas y hechos específicos
- la dependencia de la predicación de verdad respecto de la existencia de hechos que no resulten falsados

5 Cada una de ellas consistiendo en una comparación crítica entre el enunciado singular proveniente de la teoría y homónimo originado en el ensayo experimental

6 Chalmers, Alan F., “Qué es esa cosa llamada ciencia?”, Siglo XXI Editores SA, 1982, México

7 Moretti, Alberto, “Concepciones Tarskianas de la Verdad”, Facultad de Filosofía y Letras, UBA, 1996, Bs.As.

- la naturaleza en general extramental<sup>8</sup> o no epistémica de los hechos.

Haremos aquí, antes de seguir, otro aparte dedicado a la palabra “extramental” refiriendo con ella al concepto metafísico de “mundo exterior” al intelecto humano. En el Diccionario de Filosofía de José Ferrater Mora<sup>9</sup> leemos:

“Un problema filosófico ya clásico es de la naturaleza y realidad del mundo exterior (exterior al sujeto indicado, o a la conciencia). Nos hemos referido a él en ... la noción de conocimiento. El problema ha dado origen a varias preguntas del tipo siguiente: “¿Es el mundo exterior independiente de su ser conocido?”, “¿Cómo tenerse una seguridad completa de que hay un mundo exterior (exterior a mí)?”, “¿Cómo puede probarse la existencia del mundo exterior?”, “¿Está el conocimiento del mundo exterior determinado, cuando menos en parte, por algún sistema de conceptos ‘impuesto’ (o ‘sobreimpuesto’) por el sujeto?”.

Este es un problema clásico y real. En efecto, esos fenómenos “extramentales” no lo son tanto porque son catalogadas por la mente humana para darle la calidad de reales” Sin embargo, y no pretendiendo con esto resolver este problema filosófico los registros de hechos científicos no son iguales a los registros llamados “extramentales” de los que, desde luego, aceptamos que no lo son, ya que deben ser percibidos para ser incluidos en una teoría científica (aunque desde luego algunos de ellos pueden ser predichos por las teorías, indicándole al humano dónde deben ir a buscarlos). En primer lugar que la mente le de la categoría de real no los hace, en principio, reales. Lamentablemente ciertas formas de demencia permiten visualizar “hechos” reales a los pacientes que las padecen. Dejando de lado esta forma extrema y por lo general fácilmente discernible, los otros hechos visualizados son, desde luego, relatados como externalizaciones de la mente, se comprenda o no su naturaleza. Sin embargo los hechos que trata la ciencia no son de cualquier tipo. En primer lugar no son hechos sino idealizaciones, o mejor dicho generalizaciones, de los mismos y todos ellos, ya en la etapa (“interior”) de descubrimiento están ligados entre sí según estrictos criterios lógico - formales de la ciencia de que se trate. La descripción que hace la ciencia de ellos, repito, no es anárquica, está estructurada según un estricto sentido lógico. En pocas palabras la ciencia es una especie de reticulado multidimensional en la que los objetos científicos, sombra de alguna forma de los hechos reales, están vinculados entre sí por rígidos criterios deductivos construidos a partir de estructuras que han cambiado por sucesivas falsaciones, muchas al azar, provocadas por enunciados singulares construidos a partir de las sombras de esas visiones de la mente humana que confrontaron negativamente con aquellas. Es decir los objetos teóricos de la ciencia no son arbitrarios, y pueden ser, en cualquier momento y por obra de cualquier científico, confrontados con la presencia de ese “algo” exterior (invisible sin la presencia del humano) que el científico o cualquier intelecto puede asociar con el término igual o equivalente al elemento de evidencia teórica presentado en el acto empírico. Los

8 No creadas por el intelecto humano

9 Ferrater Mora, José “Diccionario de Filosofía”, Editorial Ariel S.A., 1994, Barcelona, pag 1197

hechos empíricos, sí, son hechos que detecta el intelecto humano, pero son en primer lugar y esencialmente intersubjetivos, no tienen porque tener coherencia entre ellos ni responder a ningún teoría científica previamente desarrollada, todo lo contrario pueden derribar las teorías existentes, no obstante deben estar a disposición de cualquiera, y si no son repetitivos deben existir registros debidamente homologados por cualquiera que den cuenta del momento y lugar en que fueron reales.

El término "extramental" se refiere al hecho singular que percibido por el intelecto, puede tener representación o no en una teoría como hecho general. Es decir, también serán extramentales aunque no científicos esos hechos percibidos que no están asociados a ningún objeto o hecho deducible de una teoría científica. Ampliemos aquí lo dicho más arriba, las teorías científicas pueden predecir la existencia de hechos no percibidos por humano alguno, por lo tanto los hechos científicos no son necesariamente versiones generales de hechos extramentales. Obviamente serán genuinamente extramentales todos aquellos hechos todavía ignorados por el intelecto humano. En definitiva, la extramentalidad no es biunívoca con los hechos científicos, pero tiende a serlo. Este es el enorme valor de la ciencia.

Las diversas teorías que responden a esta idea difieren, a veces grandemente, en el modo en que interpretan estos rasgos generales. Un modelo típico podría discurrir así:

- Sea un enunciado X, deducido del enunciado general de la teoría, que va a ser contrastado con los hechos, es verdadero si y sólo si existe un hecho Z, de naturaleza, en general, extramental, tal que "X corresponde a Z"

En tal caso tendrá valor de verdad la expresión "X es Verdadero", es decir

- "X corresponde a Z"  $\Rightarrow$  "X es Verdadero" Esto implica que X tiene el valor de "verdad" pero eso no significa que la teoría de la cual X se deduce tenga ese valor lógico. De esa teoría sólo se puede decir que no fue falsada y que por ahora es "verdadera"

Veamos ahora que se entiende por la expresión "corresponde" en "X corresponde a Z"<sup>10</sup>

"X corresponde a Z", si y sólo si, dados X, Z estos pueden describirse con dos conjuntos

$X = (e_1 \dots e_n)$ ,  $Z = (h_1 \dots h_n)$  con  $i = 1, 2, 3 \dots n$ , que verifican por ejemplo

$$X = e_1 \wedge e_2 \wedge e_3 \wedge \dots \wedge e_n \quad Z = h_1 \wedge h_2 \wedge h_3 \wedge \dots \wedge h_n$$

Siendo:

- $(e_1 \dots e_n)$  componentes, o partes discernibles (deducibles de la teoría general que estamos ensayando) que constituyen el enunciado teórico X
- $(h_1 \dots h_n)$  componentes, o partes discernibles (deducible de los hechos asociados a la teoría que estamos ensayando) que constituyen el enunciado empírico Y,

pudiendo recibir cada  $e_i$ ,  $h_i$  el valor un valor de verdad ("verdad", "falso"), y siendo  $i = 1, 2, 3 \dots n < \infty$ .

Evidentemente X e Z tendrán el valor "verdad" si todos los componentes, a su vez, lo tienen.

Entonces definiremos como definición de "X corresponde a Z"

Si

$$\forall i = 1, 2, 3 \dots n \quad [e_i \in X \Rightarrow \exists h_i \in Z] \wedge [h_i \in Z \Rightarrow \exists e_i \in X] \wedge (e_i \approx h_i) \Leftrightarrow$$

"X corresponde a Z"

Entonces, lo anterior implica que X es verdadero es decir:

$$"X \text{ corresponde a } Z" \Rightarrow X \text{ es verdadero}$$

Donde el símbolo  $\approx$  expresa que  $e_i$  y  $h_i \quad \forall i = 1, 2, 3 \dots n < \infty$  coinciden, o son iguales, dentro de los errores experimentales.

La expresión anterior implica que:

- si para un cierto  $i_k \quad 1 \leq k \leq n$  es  $\nexists h_k \in Z$  entonces  $[e_k \in X \Rightarrow \exists h_k \in Z]$  es falso, por lo tanto:  
 $\forall i = 1, 2, 3 \dots n \quad [e_i \in X \Rightarrow \exists h_i \in Z] \wedge [h_i \in Z \Rightarrow \exists e_i \in X] \wedge (e_i \approx h_i)$  es falso y también lo será: "X corresponde a Z" será falso y desde luego X también. Por lo tanto la afirmación de que  $X = (e_1 \dots e_n)$  es falsa y esto implica que el enunciado X, deducido de la teoría que se está probando, es falso y también que la teoría de la que se deduce X también es falsa. Este es el caso de una teoría predice hechos que no ocurren.
- si para un cierto  $i_k \quad 1 \leq k \leq n$  es  $\nexists e_k \in X$  entonces  $[h_k \in Z \Rightarrow \exists e_k \in X]$  es falso por lo tanto:  
 $\forall i = 1, 2, 3 \dots n \quad [e_i \in X \Rightarrow \exists h_i \in Z] \wedge [h_i \in Z \Rightarrow \exists e_i \in X] \wedge (e_i \approx h_i)$  falso y por lo tanto existen componentes Z que no tienen correspondencia con componentes de X implica que el enunciado Z, es falso, si sostenemos que X es verdadero. Este argumento implica negar los hechos y para mantener la teoría. Absurdo. Este caso corresponde al de una teoría incapaz de predecir los hechos, u otra forma de decirlo, en la realidad existen hechos inexpresables por las teorías vigente que, desde luego, debe ser considerada globalmente falsa. Es definitiva: la teoría, de la que se deduce X, es falsa y  $h_k \in Z$  verdadero.

10 Porque se conoce Z que debería estar correlacionado por la teoría X que se pone a prueba



- Si existen algunos  $\lambda_u$  con  $u = 1, 2, 3 \dots v$  siendo  $v \leq n$  para los cuales  $e_{\lambda_u} \not\approx h_{\lambda_u}$  entonces:  
 $\forall i = 1, 2, 3 \dots n \quad [e_i \in X \Rightarrow \exists h_i \in Z] \wedge [h_i \in Z \Rightarrow \exists e_i \in X] \wedge (e_i \approx h_i)$   
 falso y  
 “X corresponde a Z” será falso y desde luego X también. Los componentes deducidos con la teoría, tal vez se correspondan con los hechos, pero no son iguales a los mismos. Por ejemplo el movimiento en sus órbitas de los planetas solares, salvo Mercurio, podía ser predicho por un enunciado singular del tipo X deducido de la Mecánica de Newton. Este enunciado general, derivado de la teoría (en este caso la Mecánica de Newton) podría ser descripto por varios elementos cada uno de ellos equivalentemente a la deducción de los detalles de la órbita de cada planeta. El movimiento real de cada planeta (hecho empírico) coincidía dentro de los errores experimentales con los enunciados por la teoría, menos el de Mercurio  $e_i$ , que no coincide con el movimiento de precesión de su órbita  $h_i$ . Por lo tanto no se verifica  $e_i \approx h_i$ . Esto implicaba que el enunciado singular X era falso y por lo tanto la Teoría de Newton no podía ser verdadera.

- Por último puede darse una situación combinada de todos estos casos

Estas partes discernibles de enunciados teóricos y empíricos, es decir:  $e_i \in X$  y  $h_i \in Z$  deberían ser, para una teoría “verdadera” formalmente intercambiables, obviando el origen teórico de uno y experimental del otro deberían ser idénticos (como se dijo dentro de los límites de error que admita el experimento). Por supuesto  $X = (e_1 \dots e_n)$  en principio no agota el rango de posibilidades de la teoría de la cual proviene (y por eso, que X sea verdadera no logra que la teoría de donde se deduce lo sea). Podría existir una colección  $(e_1 \dots e_n)^{\oplus}$  de la misma teoría, para la que no existieran correlatos en  $(h_1 \dots h_n)^*$  en cuyo caso la teoría que los origina podría ser falsa o momentáneamente sin posibilidad de ser falsada. Además, X es verdadera porque se corresponde con un hecho existente. Así es que puede haber hechos inexpresables, pero no enunciados verdaderos sin hechos que se correspondan con ellos. Eventualmente podría existir una teoría totalmente enfocada a hechos inexpresables, ie. podrían no existir ninguno de los hechos requeridos para verificar los enunciados deducidos de la mejor teoría acerca del mundo que podamos imaginar, (Algo de esto sucede por ahora,, con la Teoría de Supercuerdas.)

Popper dice <sup>11</sup>

El hombre de ciencia, ya sea teórico o experimental, propone enunciados —o sistemas de enunciados— y los contrasta paso a paso. En particular, en el campo de las ciencias empíricas construye hipótesis —o sistemas de teorías— y las contrasta con la experiencia por medio de observaciones y experimentos...

Agregando después en relación a la inducción

Ahora bien en mi opinión, no existe nada que se pueda llamar inducción. Por lo tanto, será lógicamente inadmisibile la inferencia de teorías a partir de enunciados singulares que estén “verificados por las teorías a partir de enunciados singulares que estén verificados por la experiencia” (cualquiera que sea lo que esta quiera decir). Así pues las teorías no son nunca verificables empíricamente.

La realidad desconocida<sup>12</sup> en las que se suceden los hechos, debe suponerse plagada de objetos, en los que hasta el espacio, tiempo y el vacío son categorías de ellos. Los fenómenos, conocidos o no, son inicialmente invisibles al saber humano, aunque al final, poco a poco y por obra de siglos de esfuerzos cognitivos, se presentan como nubes blancas que azotadas por los vientos de altura, adoptan formas reconocibles (o no) que inducen, asociados con ellas, significados inestables y cambiantes. El investigador que intenta construir ese significado no siempre puede vislumbrar el desarrollo completo del fenómeno, porque sus particularidades, son impredecibles en forma y permanencia<sup>13</sup>, y más aún, porque existiendo presencias particulares, presentes y visibles experimentalmente, éstas no tienen la capacidad lógica de dar lugar a enunciados universales, tal como ya había descubierto Hume en el siglo XVIII. Cualquier enunciado general, en particular cualquier teoría de la ciencia no puede inducirse de un enunciado particular. El “ser” de la realidad, es decir lo que los humanos suponen que “son”, o quieren que “sean” esos objetos extraños, cuando les ha llegado el momento de ser, no implican, en primera instancia, conexión alguna entre el hecho y el relato teórico que le asociamos. Esta conexión en forma de enunciados singulares coincidentes con sus homónimos experimentales se irá estableciendo poco a poco, pero aún así el relato teórico que le da origen no gana, en cada una de esos pasos, valor de verdad alguno. Y es oportuno que utilicemos el término “hecho” y no “objeto” o “cosa” porque sabemos empíricamente que en el mundo donde todo acontece, ese mundo, “es la totalidad de los hechos y no de las cosas”<sup>14</sup>. Y es así que el término “hecho” da cuenta mejor de la naturaleza dinámica de las “cosas” ya que desde Einstein (1905) cualquier “cosa” implica en igual medida masa o energía

11 Ib Idem

12 Wilhelm Szilasi. “¿Qué es la Ciencia”, Breviarios, Fondo de Cultura Económica, 1956, México

13 No nos olvidemos que en la investigación básica no se sabe a qué puerto se va a arribar.

14 Ludwig Wittgenstein, “Tractatus Logico - Philosophicus”

que como tal se degrada entrópicamente en un proceso permanente que todavía no sabemos si es finito o eterno.

¿Qué podemos decir de una teoría científica cuyos enunciados singulares deducidos de ellas son confirmados por sus homónimos experimentales? Bueno, simplemente que ha sido corroborada, hasta ese momento por la experiencia, pero que, en el presente y en el futuro, mientras haya ensayos experimentales por hacer, se ignora si es verdadera. No obstante, tampoco se puede afirmar si es falsa. Sin embargo, como hemos visto, si cualquier número finito de contrastaciones coincidentes no la pueden hacer verdadera, una sola de ellas la puede hacer falsa y por lo tanto brindar suficientes razones para impugnarla o modificarla. En esta economía de esfuerzos lógicos radica la ventaja del criterio falsacionista que paradójicamente al buscar debilidades termina mostrando fortalezas. Obviamente para hacer uso de esa economía de esfuerzos la teoría debe suministrar suficientes enunciados singulares que puedan ser falsables, pero si no lo hace, si todos sus enunciados deducidos de ella son a lo sumo corroborables, la teoría según el criterio de Popper no será científica<sup>15</sup>.

La ciencia, digámoslo pronto es, asumiendo la forma de informes o descripciones formalmente articuladas, el esfuerzo humano dedicado a construir esos relatos a modo de enunciados generales de la lógica<sup>16</sup> (que más arriba llamamos X) que permiten deducir enunciados singulares que luego, deben ser confrontados con otros enunciados singulares inducidos por los hechos<sup>17</sup> (arriba llamados Z), permaneciendo, si tienen suerte, lógicamente intactos, es decir, sin ser falsados o negados. A esos relatos el público, pero no los científicos (en general), cuando son repetidamente corroborados por la experiencia, suelen adjudicarles la calidad lógica de verdaderos, pero se equivocan, no lo son, ahora, ni nunca. El éxito de esa teoría en esa confrontación experimental es meramente la bocanada de aire que le permite subsistir hasta la próxima prueba. El error del positivismo, desde sus comienzos, fue suponer que los enunciados singulares inducidos por los hechos<sup>18</sup> eran suficientes para inducir un enunciado general que, con el rango de teoría, eran capaces de dotar del valor lógico de “verdad” a los infinitos enunciados singulares que pueden ser deducidos a partir de aquella.

Adoptamos como criterio de demarcación entre teorías científicas y no científicas, la definición de Popper<sup>19</sup>:

“Pero, ciertamente, solo admitiré un sistema entre los científicos o empíricos si es susceptible de ser contrastado<sup>20</sup> por la experiencia. Estas consideraciones nos sugieren que el criterio de demarcación que hemos de adoptar no es el “verificabilidad” sino el de la “falsabilidad” de los sistemas. Dicho de otro modo: no exigiré que un sistema científico pueda ser seleccionado, de una vez para siempre, en un sentido positivo, pero sí que sea susceptible de selección en un sentido negativo por medio de constantes pruebas empíricas: ha de ser posible refutar por la experiencia un sistema científico empírico.”

¿Qué razón tienen, los seres humanos para construir teorías científicas y, más aun importante, cómo lo hacen? La epistemología o la filosofía de la ciencia no tienen la respuesta. Esta debe ser buscada, como mencionamos más arriba, en la psicología cognitiva<sup>21</sup>, en la economía, en la sociología, en la biología, en la criminalística, en la medicina, en la historia de la ciencia, en la curiosidad innata de la especie humana...o en la historia de la guerra. La descripción lógica del conocimiento científico es absolutamente ajena a las disciplinas recién mencionadas. Por eso culpar a la ciencia de los desmanes humanos es tan insensato como culpar al cuchillo porque puede herir, si se lo usa mal. La ciencia, como actividad humana, se ocupa por lo general de objetos que sólo muestran, en el mejor de los casos (muchas veces por casualidad) su sombra<sup>22</sup> y en el peor, inexistentes, inventados ex profeso, sobre los que se construirán con fines espurios teorías falsas<sup>23</sup> (por ejemplo: racismo, terraplanismo, sol quieto, telequinesis, premonición, etc.). Esas sombras en principio y por lo común no tienen vinculación con nada conocido. El proceso de conocimiento científico inventará teorías que a la larga crearan nuevos significados, que en forma de enunciados singulares de la teoría serán contrastados con los hechos. Entonces: o bien el lenguaje se poblará de nuevas palabras que se referirán a nuevos significados, teóricos con vinculación empírica, o ocurrirán modificaciones profundas (o no) de los ya conocidos. Ese significado, que en todos los casos es avalado por el correlato empírico, es el que, el primer Wittgenstein, le exigía a un hecho, y del que, en definitiva, se podía decir algo (en filosofía), o en su defecto del que había que callar (cualquiera fuera el contexto filosófico o no). Paradójicamente en esa actividad de creación de significados los cultores de las pseudociencias hacen brotar su cosecha de disparates. Es claro que para ellos tampoco

15 Por ejemplo el enunciado teórico “mañana llueve o no llueve” no es falsable y por lo tanto no es científico

16 Suponemos en todo momento que estamos tratando con enunciados generales o singulares coherentes con las exigencias standard de la lógica.

17 Que por definición siempre son únicos e irrepetibles.

18 En el formalismo matemático, a través de la inducción completa, siempre es posible deducir un enunciado general a partir de enunciados singulares.

19 Ibidem, pag. 40

20 Es decir, que no sólo admita confrontaciones empíricas, sino mucho más importantes, que éstas deban ser verdaderas o falsas

21 P. C. Wason & P.N. Johnson-Laird, “Psicología del Razonamiento”, Colección Universitaria, Editorial Debate, 1980, Madrid

22 Nadie debe creer que por intentar hacer ciencia, y hacerla con la mayor dedicación, se alcancen automáticamente buenos resultados. La ciencia a diferencia de la tecnología no necesariamente premia el esfuerzo. Por mayor empeño que se tenga, un teorema matemático puede carecer de demostración. Cuando se visitan mundos inexplorados nadie puede garantizar que se llegará a buen puerto. Ningún investigador en ciencia básica puede asegurar que tal o cual problema podrá ser resuelto.

23 Falsas no porque lo diga el autor, sino por la ausencia de evidencias falsables muchas veces o por la abundancia de las mismas en la mayoría.

es necesaria la presencia de esas sombras que proyectan los hechos desconocidos, si no aparecen las simulan, ¿Quién puede afirmar que en algo tan elusivo, como un hecho desconocido, no haya algo objetivo? En los ejemplos que se mencionan más abajo el lector podrá identificar la invención de “hechos desconocidos” a los que nuestros “investigadores” intentaron dotar de significado ontológico.

La explicación de cómo se construye una teoría científica, si la hay, es otro enunciado universal del que se pueden, también, deducir enunciados singulares confrontables con la evolución teórica de cada investigación científica. Una consecuencia deducible de la teoría de la invención científica, que es un buen ejemplo de las ideas que permean esta introducción acerca de qué se debe considerar como ciencia, es que, si ante un mismo hecho o fenómeno, los enunciados generales, o relatos científicos, independientes entre sí, creados por cierto número de investigaciones, son entre ellos coincidentes o coherentes, entonces puede deducirse, restringido a ese número de casos, que al azar coinciden, una suerte de índice de confianza<sup>24</sup> o fortaleza, de que el enfoque común a todas esas teorías ha sido el correcto. Fortaleza que se debe a que, objetivamente, aumenta la exposición de todos los enfoques coincidente ante una posible falsación de un enunciado en común. Es evidente que si un enunciado singular es deducible de todas ellas, significa que está fuertemente avalado por varias teorías independientes y coincidentes en la deducción del mismo. Si entonces ese enunciado singular, expuesto a la misma confrontación experimental, resulta falso, es obvio que su negación aumenta la gravedad del impacto negativo que tiene esa falsación sobre las teorías testeadas. En cambio si la confrontación experimental hubiera sido exitosa, ese resultado no le daba a las mismas un ápice más de “verdad”, puesto que para cada teoría podría existir otra contrastación particular que la derribara. Esa exitosa coincidencia en varias teorías distintas, mejora sus estructuras lógicas, aseguran cierta corrección en los procedimientos lógicos seguidos para deducirla, pero no le dan, como era de esperar, mayor cuota de verdad sobre el hecho que intentan describir.

Otra pregunta inquietante acerca del conocimiento científico es ¿Qué hace fuerte y confiable a una teoría exitosa?<sup>25</sup> La respuesta aumentará o disminuirá nuestra consideración y confianza sobre la misma. También rápidamente y sin prolegómenos introducimos el concepto de predisposición o facilidad para mostrar un posible fracaso, o falsabilidad, siendo éste, además, muy importante por ser el protagonista principal del criterio de demarcación entre la ciencia y la metafísica mejor aceptado en la actualidad. Con él queremos significar, que una teoría empírica es más fuerte cuando mayor predisposición y facilidad presenta a ser negada por una confrontación preparada con un enunciado singular, deducido a partir de la misma, contra un enunciado singular deducido de hechos experimentales. O también, como en el punto anterior, cuando el enunciado falsado es sumamente importante para la supervivencia de la teoría. Por caso, podemos imaginarnos, el efecto que sobre la Teoría de la Relatividad Especial puede tener que en un experimento resulte que haya señales

que pueden alcanzar velocidades mayor que  $c$ , la velocidad de la luz en el vacío. La notable importancia que tiene para la Teoría de la Relatividad Especial este enunciado singular es la que le da su reconocida solidez. Es facilísimo derribar la Teoría de la Relatividad Especial pero nadie ha podido encontrar un hecho que permita lograrlo. En estas virtudes paradójicas radican las fuerzas de las teorías científicas y en la enorme debilidad de los relatos pseudocientíficos o dogmáticos.

El caso extremo de debilidad ocurre cuando la teoría no presenta ningún flanco del que se pueda deducir un enunciado singular confrontable con la realidad, ya sea porque no los tiene (metafísica) o porque todos los enunciados contrastables son necesariamente corroborados por los hechos (“mañana llueve o no llueve”) En otras palabras, la fortaleza de una coraza se muestra resistiendo los impactos que se le envíen, pero de ninguna manera escamoteándola como blanco o prohibiendo la prueba. Naturalmente este es el caso de los enunciados metafísicos o de los relatos dogmáticos<sup>26</sup>.

Destacamos sin embargo que este enfoque acerca de qué es la ciencia no pretende disminuir en nada la importancia filosófica de aquello que se entiende por metafísica. Muy por el contrario existen una infinidad de ejemplos de ideas metafísicas que han sido base y soporte de capítulos enteros de la ciencia. Un ejemplo clásico: Demócrito de Abdera (Tracia 460-370 antes de JC), el atomismo griego y la moderna teoría atómica. En este texto no estamos analizando con la debida profundidad la gran variedad de significados del término “Metafísica”. Queremos expresar con él, sólo aquello que parece común en todas las descripciones de la misma desde su invención por Andrónico de Rodas en el siglo I aC, es decir, “las cosas que están detrás de las cosas físicas”<sup>27</sup>. El pensamiento metafísico cree, a diferencia del científico, que en momento alguno deberá confrontar los enunciados singulares deducidos de sus teorías con los enunciados singulares deducidos de los hechos. En virtud de lo ello, y en beneficio de ambas maneras de pensar, aquella debe ser rigurosamente discriminada del conjunto de las teorías de la ciencia.

Entre las teorías creadas por el hombre, la Teoría Standard de la Física es, exclusivamente por las razones que apuntamos, la más fuerte que se haya construido en la historia del pensamiento humano. Es incontable la cantidad de oportunidades que brinda para ser falsada, (su último gran intento de falsación fue el descubrimiento del Bosón de Higgs) y es también enorme la cantidad de veces que ante ensayos rigurosos salió airosa brindando predicciones numéricas fantásticamente exactas. Pero repitémoslo, esto no le da el valor de “verdad” definido por la lógica. Dicho esto, debemos insistir que los enunciados particulares deducidos de hechos experimentales jamás pueden implicar un enunciado general, tal como debe ser considerada una teoría de la ciencia, por lo tanto, el valor de verdad “verdadero” recogido en cada experimento exitoso,

26 En cierta ocasión un conocido filósofo inglés ante las afirmaciones no verificables de cierta teoría metafísica, que aun así eran reputadas por sus cultores como “reales”, afirmó que entre los planetas Júpiter y Neptuno se hallaba girando en órbita cerrada entorno al Sol una taza de té, con plato y cuchara, y que tenía tanto derecho como sus adversarios para afirmar “su verdad” sin demostración. En otro ejemplo Galileo mostró una idea muy parecida.

27 José Ferrater Mora, “Diccionario de Filosofía”, Editorial Ariel S.A., 1994, Barcelona

24 Nótese que no hablamos de “probabilidad”. Noción que no es posible aplicar en esta argumentación.

25 A una teoría en general o a una teoría de la ciencia en particular



no hace verdadera a la Teoría Standard de la Ciencia ni a ninguna otra teoría humana que deba ser expuesta al contraste con los hechos. Este argumento hace imposible la “Teoría Final de la Física”. Solamente podemos considerar a una teoría como una explicación provisoria que será “verdadera” hasta que haya un hecho experimental que la invalide en general.

En otra situación muy distinta se hallan un grupo muy amplio de teorías especulativas que suelen mencionarse rápidamente bajo el término de “pseudociencias” o “disciplinas alternativas”. Consideramos a esos términos insuficientes y algo peyorativos porque se debe a través de contrastaciones con los hechos, explicar porqué esas prácticas son ajenas a las disciplinas científicas. Obviamente el primer punto que deberían verificar es que se pudiera deducir lógicamente de ellas gran abundancia de enunciados singulares contrastables con los hechos. El problema es que, en general, este no es el caso y si lo fuera no sería el peor. Grandes teorías de la ciencia resultaron finalmente falsadas por otras más modernas. Sin embargo mientras eran “verdaderas” no evitaron contrastaciones empíricas de ninguna clase, y precisamente fue una de ellas la que las hizo falsas. Esta prescripción, por lo general es ignorada o evadida por las pseudociencias. Es decir, la contrastación experimental, cuando puede ser analizada rigurosamente por terceros, debe ser evitada en la medida de lo posible. A pesar de todo, los cultores de las pseudociencias y de las disciplinas alternativas persisten en no perder esa apariencia “científica” en el sentido estricto del término recurriendo a argucias teóricas y a deformaciones intencionales del significado de términos científicos<sup>28</sup>, eludiendo de esta forma la temida confrontación experimental o al final blindando sus teorías con imbatibles hipótesis ad-hoc. Por supuesto, y para ser justos con los pseudocientíficos, los cultores de la magia, el ocultismo, los enunciados derivadas de dogmas religiosos que afectan la realidad intersubjetiva en la que vivimos todos etc. no se entretienen con esas pequeñeces y postulan una realidad paralela invisible a los ojos de la ciencia o de cualquier escéptico que exija visualizar los hechos que se afirma existen. Argumentando, a veces, que el escepticismo “diluye” el efecto que se pudiera encontrar de otra manera.

Es habitual entre los cultores de las pseudociencias (y entre los científicos también) sesgar sus teorías cuando estas fracasan ante un enunciado empírico. Esta vía de escape ha de utilizarse con mucha discreción ya que modificar las hipótesis de un

28 Es especialmente ilustrativo la proliferación del término “cuántica” o “cuántico” entre la pseudociencia y las disciplinas alternativas. Aunque también entre las disciplinas esotéricas, mágicas u ocultistas aprovechándose, en todos los casos, de las exóticas propiedades de los fenómenos cuánticos, que muchas veces sólo son discernibles utilizando el aparato matemático y simultáneamente abandonando la clásica intuición física y, peor aún, dejándose conducir, en la mayoría de las ocasiones, a conceptos oscuros y fuertemente anti intuitivos. Debemos aclarar sin embargo que en la Teoría Cuántica, sólidamente establecida, luego de 120 años de vida (al igual que los 115 de la Relatividad Especial de Einstein) el formalismo matemático supera todos esos supuestos obstáculos y, más importante aún, superan los innumerables intentos de falsarlas que, afortunadamente para la ciencia, día a día se suceden. Sin embargo, repitámoslo una vez más, entre la Mecánica Cuántica y la Teoría General de la Relatividad hay profundas diferencias en contextos muy extremos pero reales que, tarde o temprano, van a derribar a ambas teorías dando lugar a una síntesis de ambas.

enunciado general (la inclusión de ciertas hipótesis las pueden hacer imbatibles), aunque lógicamente lícito, puede cambiar completamente el sentido del enunciado teórico. Sin embargo, este recurso no disminuye la validez del criterio de demarcación entre teorías científicas y no científicas porque siendo las teorías de la ciencia sólo verdades provisionarias sigue siendo válido intentar hacerlas fracasar, cuantas veces sea posible, para detectar en ello su fortaleza, si es que la tienen, toda vez que intenta resistir un ensayo crucial. Los científicos serios adhieren en todo momento a esta actitud. A pesar de todo, la modificación de las hipótesis es un recurso válido para conservar estructuras teóricas valiosas, siempre y cuando esas modificaciones no disminuyan su predisposición a ser falsadas, sin embargo, repitiendo lo dicho, esta actitud no desaloja ni disminuye un ápice el proceso de contrastación, por el contrario cada modificación debe aumentar, la necesaria predisposición a ser falsada, como criterio principal de demarcación entre ésta y una teoría no científica. En puridad la meta no es salvarles la vida a enunciados generales falsos sino todo lo contrario obligarlos, como dice Popper: “a una áspera lucha por su subsistencia” en una especie de darwinismo lógico: si tiene éxito se queda, si falla se va.

### Aberraciones Intelectuales

Vamos a comentar brevemente cuatro ejemplos de pseudociencias ampliamente divulgados entre los partidarios del New Age y de las “disciplinas alternativas”. Previamente mencionaremos el origen del título “Aberraciones Intelectuales” que encabeza nuestro trabajo. Sir John Royden Maddox, editor durante 22 años de la famosa revista británica Nature, llamó de esta manera a la teoría de Resonancia Mórfrica que Ruppert Sheldrake quiso publicar en Nature. Maddox no sólo se negó hacerlo sino que, además, su negativa provocó una intensa polémica entre ambos científicos. En efecto Maddox escribió un editorial en Nature refiriéndose al libro “A New Science of Life: The Hypothesis of Morphic Resonance” publicado en 1981 de Sheldrake que decía entre otras cosas:

“[...] los argumentos de Sheldrake no son, en ningún sentido, argumentos científicos, sino un ejercicio de pseudociencia... Muchos lectores quedarán con la impresión de que Sheldrake ha tenido éxito en encontrar un lugar para la magia en la discusión científica; y esto, de hecho, puede haber sido parte del objetivo de escribir un libro así”<sup>29</sup>

En su posición de editor de Nature vivió varias situaciones límites, otra de ellas fue el artículo de Jacques Benveniste sobre la “memoria del agua”. En este caso, Maddox publicó el artículo pero en la misma revista editó una nota destacando las profundas dudas que los editores tenían sobre el trabajo de Benveniste. Como en el otro caso, el artículo dio lugar a un vendaval de opiniones y contra opiniones que, esta vez, duró varios años. En esta oportunidad se agregó un clima enrarecido por los intereses de varios laboratorios de medicina homeopática claramente afectados por el resultado de

29 Maddox, John R. «A book for burning?». Nature 293 (5830): 245-246. 24 de septiembre de 1981.

la polémica. Varias veces y en forma independiente en distintos laboratorios se repitió el experimento pero nadie pudo volver a encontrar los resultados hallados por Benveniste.

Cada una de estas expresiones de falacias intelectuales han merecido abundante literatura y atención entre los habituales cultores de estas disciplinas. En muchos casos los investigadores de estos fenómenos dicen haber descubierto manifestaciones de la realidad que superan los estrechos límites de la ciencia clásica aunque, es también habitual, que recurran al prestigio de esa ciencia que dicen superar para presentar y validar sus teorías, tratando de no evidenciar, en la medida de lo posible, enunciados singulares deducidos de esas teorías que puedan ser candidatos a ser derrotados en contrastes con los hechos reales. Entre los ejemplos puede observarse que las afirmaciones y enunciados de los “científicos” elegidos admiten falsaciones, y si bien, no argumentan en contra de no hacerlas..., (y en efecto, fueron hechas y falsadas sus afirmaciones), en algunos casos rechazaron esas falsaciones como ensayos mal hechos. Una teoría científica que en alguna etapa de su vida es falsada, ese resultado negativo no la convierte en pseudociencia. En especial, si antes de ese evento, cualquier enunciado singular que se hubiera deducido y expuesto a la confrontación empírica, hecha sin reticencias, hubiera resistido ser falsado. Durante esa, su etapa de teoría corroborada o no falsada, fue en efecto una teoría científica. Pero en el momento en que, a partir de ella, se produce una falsación, en ese instante, pasa ser una teoría científica falsada pero no cae por eso en el foso de la pseudociencia. La mecánica de Newton es un ejemplo prístino de una teoría científica en regla que es falsada en cierto momento de su vida (sin entrar en detalles respecto de los rangos de energía, espacio y tiempo en los que todavía puede ser “verdadera”) Hemos venido diciendo que los actos experimentales exitosos no pueden inducir el valor de “verdad” a la teoría de la cual se dedujo el enunciado singular ensayado, precisamente, porque nunca se puede asegurar que posteriormente no aparezca un ensayo proveniente o deducido de la misma teoría que fracase. La calidad de pseudociencia, se gana sesgando o inventando todas las hipótesis ad-hoc (no falsables) que sean necesarias, o bien reduciendo su falsabilidad todo lo que sea permitido, hasta anularla de ser posible, por supuesto evitando los experimentos cruciales o todo aquello que la pueda conducir a una falsación terminal, por caso, negando el dispositivo experimental o afirmando la imposibilidad de realizar experimento alguno, colocando al enunciado teórico más allá de las posibilidades experimentales.

En mérito a una apreciación justa de los casos a exhibir debe reconocerse que en varios de los casos presentados hubo enunciados singulares falsables a disposición de los experimentadores que pusieron a prueba las teorías de Jacques Benveniste – Memoria del Agua / Wilhelm Reich – Teoría del Orgón / Ruppert Sheldrake – Resonancia Mórfica. Y, en efecto, sus teorías han sido falsadas. En otro, Stanislav Grof - Psicología Transpersonal, sin embargo, la teoría estuvo poco menos que blindada a la experimentación. En alguna oportunidad los creadores de estas teorías se negaron a admitir los resultados experimentales.

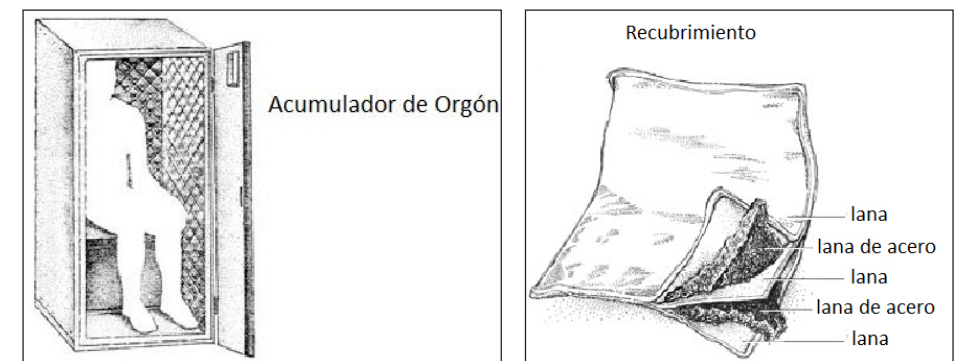
Todos los ejemplos presentados son extremadamente exóticos, pero la “ciencia oficial” no lo es menos. Estamos seguros que la Mecánica Cuántica es mucho más increíble y

fantástica que cualquiera de las mencionadas abajo, con la única diferencia, que no ha escatimado jamás enunciados singulares deducidos de ella, todo ellos altamente falsables, y sobre los que se han realizado desde hace 120 años infinidad de test experimentales, todos corroborados, que la mantienen aún como “verdadera” o “no falsa” Otro tanto o más se puede decir de la Teoría de la Relatividad Especial y General, pero no tanto de la formalmente muy desarrollada y altamente matematizada Teoría de Supercuerdas que, por razones que no competen a los físicos y matemáticos que la desarrollan, sino, más bien, a la momentánea imposibilidad humana de crear energías del orden de las presentes en el Big Bang como contexto energético para realizar sus experimentos.

### Wilhelm Reich - Orgón

En la década del '40 Wilhelm Reich, (Fig 2) destacado pionero de la técnica psicoanalítica y mártir actual del movimiento New Age, creyó descubrir la esencia fundamental del hombre en cierto fluido que llamó “Orgón”. Reich afirmaba que este fluido cósmico, base del amor y del orgasmo, podía ser acumulado como una forma de energía en cierto tipo de cajas de madera, parecida a una cabina telefónica (Fig 1)<sup>30</sup> con un revestimiento interno de metal galvanizado y confeccionada a partir de una jaula de Faraday, que luego de emigrar a los Estados Unidos y fundar en Maine el Orgon Institute, él mismo se dedicó a diseñar y fabricar en 1940. Luego, la emanación concentrada en esta suerte de baterías, era capaz de curar todo tipo de enfermedades, por supuesto incluido el cáncer. Los acumuladores de Orgón se vendieron con éxito por todo los Estados Unidos. Por desgracia la Food and Drug Administration (FDA) lo acusó de fraude y prohibió la comercialización de su invento, ordenándole además el desguace de todas las que tuviese en existencia así como la destrucción de cualquier publicidad que se refiriera a ellas o a la teoría del Orgón. Reich se negó a aceptar el mandato de la autoridad pública y siguió lucrando con su caja “orgónica”. La Justicia de los Estados Unidos, sintiéndose desafiada, enjuició y condenó al “pionero” enviándolo a la cárcel, en la que, lamentablemente, falleció en 1957.

Fig 1



30 Ver <https://www.yorokobu.es/wilhelm-reich-ovnis/>

La teoría del Orgón acumula abundantes enunciados singulares fácilmente falsables que hubieran podido ponerla a prueba y a la larga desechada. Sin embargo ese no era el objetivo de Reich, sino todo lo contrario. Reich afirmaba (era médico) haber hallado entidades biológicas denominada "Biones" que transmitían una energía fundamental a la que llamó Orgón y que sería, en primera instancia, la base específica de la libido, el amor y el orgasmo, aunque después amplió su alcance colocándola en algún lugar especial entre las galaxias, en el universo todo. Ya en este nivel de importancia la presencia o no del orgón era, con justa razón, detonante eficiente de graves enfermedades, neurosis y, por sobre todo, participante necesario de un sinnúmero de fenómenos biológicos y no biológicos. No sabemos si Reich, personalmente, hizo algún experimento para aislar alguna emanación de orgón pero sí sabemos que recurrió a Albert Einstein para que estudiara su teoría puesto que, suponía, que los niveles de orgón eran medibles. No cabe duda que en Wilhelm Reich persistía de alguna forma su formación positivista y experimental de médico pues, si bien no pudo aislar orgón sí pudo realizar algunas mediciones de temperatura dentro del Acumulador de Orgon y verificó gradientes de la misma para él inexplicables.

Este resultado fue suficiente evidencia y le escribió a Albert Einstein, en ese momento también viviendo en EEUU, que lo recibiera. Parece ser que el gran físico, luego de mucha insistencia de Reich, le dedicó algo de su tiempo para escucharlo hablar de su descubrimiento que según él significaba una revolución en la física, a pesar, claro está, de que la comunidad científica de la época ya había rechazado y desacreditado su hallazgo. Einstein recibió a Reich en Princeton, New Jersey, el 13 de enero de 1941 y según se sabe hablaron cuatro horas sobre el tema. La capacidad persuasiva de Reich debe haber sido notable, no lo sabemos, sin embargo tendemos a creer que para un hombre como Einstein, esos desvíos exóticos de la racionalidad standard habituales en

Fig.2



Reich no le debían parecer demasiado extraños. En efecto, pocos años antes, en 1905, Einstein había postulado, para explicar el Efecto Fotoeléctrico (por el que recibió el Premio Nobel en 1921) el carácter dual, ondulatorio corpuscular<sup>31</sup>, de la luz, que en ese entonces estaba firmemente establecida como fenómeno ondulatorio. Este atrevimiento teórico fue rechazado, casi unánimemente, por el entorno profesional y académico de sus coetáneos. Sea como fuere, Einstein recibió un Acumulador de Orgon para realizar los ensayos que, él mismo junto con un ayudante, llevaron a cabo en el sótano de su casa. En primera instancia midieron una distribución de temperatura no homogénea en distintas zonas del acumulador. Sin embargo rápidamente Einstein encontró una explicación del fenómeno. Simplemente el local en el que se realizaba el experimento (un sótano) registraba un gradiente de temperatura (el techo con más temperatura que el suelo) que producía una convección de aire que justificaban y explicaban la distribución de temperaturas dentro del Acumulador de Orgón. Así se lo comunicó en una nota que descartaba los supuestos efectos que se le adjudicaban al acumulador recomendándole también "aguzar su escepticismo de forma que no lo vuelva a engañar una ilusión" Esta carta fue posteriormente contestada y rechazada por Reich en otra misiva de 20 hojas en la que refutaba el dictamen de Einstein como un análisis equivocado del mismo.

Wilhelm Reich no paró allí. Descubrió tiempo después el orgón negativo (Deathly-Orgon) y su extraña teoría fue colonizando otras áreas del conocimiento: la física, la química, la medicina, la meteorología, etc., que también se vieron afectados tiempo después por sus hallazgos.

A pesar del fracaso experimental que tuvo su Teoría del Orgón, aplicada a su Acumulador en las varias confrontaciones experimentales realizadas, entre ellas una hecha nada menos que por Albert Einstein, el autor de la teoría tiene hoy día un gran predicamento entre estudiosos de la psicología, el psicoanálisis, la medicina, la filosofía, podemos destacar entre ellos: Laboratorio Orgone para la Investigación Biofísica, patrocinado por James de Meo, PhD; la Fundación Wilhem Reich con su Clínica Orgonómica del Dr. Carlos Frigola. el American College of Orgonomy (ACO), etc.

### Stanislav Grof - Psicología Transpersonal

El Doctor Stanislav Grof,(Fig. 3) nacido en Checoslovaquia y residente en los Estados Unidos, ha propuesto una teoría que supone la existencia de registros mentales de naturaleza transpersonal que se proyectan más allá de la inmediatez humana. La dimensión transpersonal<sup>32</sup> implica salir de los límites tradicionales que fijan las fronteras

31 Poco años antes, en 1900, en su introducción de los cuantos de energía ondulatoria Planck había rozado la misma conclusión.

32 Eileen Campbell y J.H. Breman, Nueva Era, Robin Book, 1991, Barcelona



del cuerpo y de la mente<sup>33</sup>. El borde entre el espacio-tiempo del sujeto y el del resto del universo no son fijos ni absolutos. “En circunstancias especiales es posible –según Grof- identificarse vivencialmente con cualquier cosa del Cosmos, incluido este en su totalidad”. En estas circunstancias la conciencia adquiere todo tipo de virtudes y poderes, son posibles todos los eventos que estaban vedados a la mera materia bruta. Recuerdos fetales y embrionarios, fusión con otras personas, proyección de conciencia hasta abarcar toda la humanidad, visión de símbolos arquetípicos con percepción profunda de sus significados, identificación con el vacío supracósmico y metacósmico, la nada que es consciente de sí misma, consciencia del estado celular, identificación consciente con plantas, identificación consciente con materiales inorgánicos: arroyos, rayos, fuego, actividad volcánica, oro, granito, diamante, telepatía, diagnosis psíquica, clarividencia, clariaudiencia y mucho más. Grof opina que la ciencia académica solo se ha acercado a estas expresiones de la psicología transpersonal con el único afán de descalificarlos. El autor nunca ha entendido, o si lo entendió siempre lo ha ocultado, que todos esos supuestos comportamientos deben ser abordados con profundo sentido crítico, de la misma forma, por otra parte, con la que debe abordarse cualquier otra afirmación, sea esta científica o no.

Fig. 3



Grof se queja de que sus hallazgos y conclusiones sean mal comprendidos por el “establishment”, puesto que son incompatibles con los preceptos del paradigma newtoniano-cartesiano y la filosofía materialista que ha dominado la ciencia occidental. Completamos esta queja diciendo que, aún más importante, son incompatibles con

todas las evidencias empíricas que se tienen hasta el presente sobre el mundo en que vivimos.

Dice Frances Vaughan, psicóloga americana en Mill Valley, California, profesora de psicología clínica en la Medical School de la Universidad de California en Irvine y Presidente de la Association for Transpersonal Psychology, una de las pioneras en psicología transpersonal, estudiosa de diferentes tradiciones espirituales: “La Psicología Transpersonal nació de la visión compartida de un grupo de psicólogos que se dieron cuenta de que las teorías psicológicas predominantes de la época eran demasiado estrechas para hacer justicia a todo el espectro de la potencialidad humana. Las definiciones de la salud mental se han expandido gradualmente hasta incluir estados óptimos de conciencia.” Y en especial “‘Transpersonal’ significa literalmente ‘más allá de lo personal’.

Grof, como muchos otros, ignoran, la filosofía de la ciencia y la psicología de los científicos. Cualquiera de estos estaría más que entusiasmado si, cumpliendo con todos los requisitos de validación pública que exige la ciencia, pudiera confirmar alguna de las hipótesis mencionadas. El disparate no amedrenta a los científicos, siempre y cuando, un experimento se vislumbre al final del camino. En carácter de conclusión agreguemos que Stanislov Grof es una autoridad en el uso de LSD.

Agreguemos aquí que a pesar lo disonante que puedan resultar estas ideas para el enfoque empírico, como cualquier otra teoría, merece que sus autores o sus cultores imaginen enunciados singulares que puedan contrastarse con los hechos. En las ciencias físicas peores enunciados teóricos han resultado corroborados. La Mecánica Cuántica está repleta de ese tipo de confrontaciones en las que puede fallar, sin embargo, esto lejos de inspirarles confianza los induce más a blindar sus hallazgos teóricos.

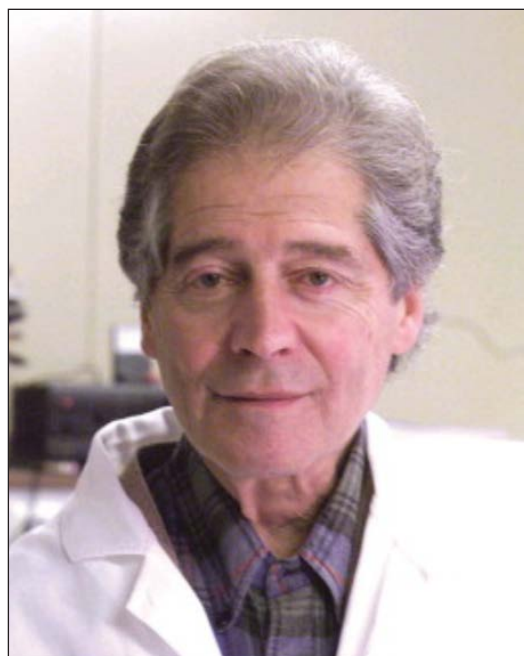
### El caso Benveniste – La memoria del agua

Este incidente comienza el 30 de junio de 1988 con la publicación, en la prestigiosa revista científica inglesa Nature N° 333, un artículo firmado por Jacques Benveniste (Fig. 4) entre otros. Este investigador, que a diferencia de los anteriores era efectivamente un reputado hombre de ciencia, dirigía un laboratorio de inmunofarmacología en el Instituto Nacional de la Salud y de la Investigación Médica de Francia (INSERM). Su artículo pretendió dar soporte experimental a la hipótesis homeopática de diluciones prácticamente infinitas ( $10^{30}$  vs 1; o más), conocida por “ley de los infinitésimos”.

No es lugar para hablar de la homeopatía como expresión alternativa de la medicina académica, ni que varias investigaciones científicas han mostrado que la homeopatía no es más efectiva que los placebos, simplemente digamos que si este experimento resultaba positivo, aquella iba a tener un puesto seguro en el parnaso de la ciencia. El experimento de Benveniste afirmaba haber detectado actividad de un soluto (inmunoglobina E) disuelto en solvente (agua destilada) en la proporción 30x a 1. Estas exponenciales ocultan un poco la magnitud de la dilución, para clarificar digamos que disolver algo en

la proporción 30x a 1 es parecido (no lo mismo)<sup>34</sup> a echar un litro de soluto en el océano pacífico, por ejemplo cerca de Japón, revolver bien -de modo que el soluto se mezcle con todo el océano- y sacar una muestra en algún lugar de la costa de Chile (dicho de otro modo 1 litro vs  $10^{18} \text{ km}^3$  de agua). En este tipo de dilución la probabilidad de encontrar una sola molécula del soluto es fantásticamente próxima a 0. (Exactamente un caso favorable en  $10^{30}$  posibles<sup>35</sup>). Benveniste conjeturó entonces, como cualquiera de nosotros lo hubiera hecho, que el solvente conservaba una impronta de la molécula que había estado presente al realizarse el proceso de disolución.

Fig. 4



Es decir, el solvente tenía memoria, de la morfología del trozo molecular de materia que había disuelto, y no solamente esto, era capaz también de engañar a los basófilos de la sangre que se ponían segregar histamina cuando se “sentían” tocados por el agua de la dilución tal como lo harían ante las verdaderas moléculas de inmunoglobina E. Todo esto puede parecer una locura, pero así son, muchas veces, los descubrimientos que

34 En realidad la cantidad total de agua que existe en la Tierra se calcula en  $1,386 \cdot 10^9 \text{ km}^3$  por lo que la dilución habría que hacerla en una pileta con  $\frac{10^{18} \text{ km}^3}{1,386 \cdot 10^9 \text{ km}^3} = 7,22 \cdot 10^8$  veces más

agua que en toda la Tierra. No obstante usar el Océano Pacífico como recipiente, con ser más de  $10^8$  veces menor que el necesario, parece ser suficientemente expositivo del tipo de diluciones de la que habla la Homeopatía.

35 Para los que no están habituados a esta notación escribamos explícitamente el número  $10^{30} = 1.000.000.000.000.000.000.000.000.000.000$

hace la ciencia. Benveniste y su equipo reunían calificaciones suficientes para tenerlos en cuenta y conformes con éstas los editores de Nature con Maddox a la cabeza publicaron el trabajo. (No obstante que, en la misma publicación, hayan deslindado sus dudas ante los resultados que Benveniste decía haber encontrado).

El experimento produjo una enorme polémica. Una tormenta de opiniones, vertidas en publicaciones especializadas, debatió el hallazgo durante años. Los experimentos de Benveniste fueron repetidos varias veces por investigadores independientes, en Europa y Estados Unidos, pero nadie pudo repetir convincentemente los resultados logrados por él.

La teoría que Benveniste creyó fundamentar con sus experimentos fue -siendo benévolo y olvidando los rumores de arreglos económicos con ciertos laboratorios de la industria homeopática- tan sólo y nada menos que una teoría científica formulada en regla pero falsada por los hechos.

No obstante esos murmullos de irregularidades, esta teoría dio por lo menos un flanco a la refutación experimental (como lo hubiera exigido Popper). Esta apertura a la contrastación pública jamás es practicada por la mayoría de los pseudocientíficos que, por el contrario, evitan exhibir cualquier costado a la crítica refugiándose en revelaciones y sabidurías antiquísimas imposibles de homologar por cualquiera que desee hacerlo.

Con independencia de las insinuaciones del caso Benveniste, puede ocurrir, y ha sucedido infinidad de veces, que un resultado experimental no pueda ser reproducido por otros investigadores independientes. Un ejemplo muy conocido es la realización del experimento de Michelson - Morley por Dayton C. Miller quién entre 1921 y 1926, al menos una vez, creyó haber verificado, en Mount Wilson, el movimiento absoluto de la Tierra respecto al éter fijo del espacio, hecho que de ser cierto derribaría nada menos que la entonces fuertemente establecida Teoría de la Relatividad Especial (1905) de Einstein. Varias contrastaciones posteriores del mismo Miller y de otros investigadores no lograron el mismo resultado negativo previamente hallado. Naturalmente en las muchas repeticiones del mismo experimento no se observó el resultado obtenido por Miller. En la actualidad se considera el resultado del experimento de Miller como “debido a causas de error desconocidas”<sup>36</sup>

El caso Benveniste se vincula con los enunciados homeopáticos. Independiente del debate sobre si el agua registra o no las propiedades de las moléculas que han estado en contacto ella, resulta muy extraña la persistencia de una teoría médica que sigue activa luego de más de 200 años en la que ha eludido repetidamente sin ser desechada la contrastación negativa de los ensayos con diluciones en los que es extremadamente improbable hallar una molécula del soluto en el solvente que se supone va a ser aplicado como medicina y que, además, no ha superado con éxito la existencia competitiva y decisiva del efecto placebo que sí es posible sostener empíricamente. El crédito que recibe esta pseudociencia no se ve afectado por las críticas que le haga la medicina científica (alopática) ni por las falsaciones que exhiben los enunciados singulares que se confrontan con los hechos. Es una situación desconcertante porque la controversia transcurre entre profesionales

36 Ibidem, pag. 45

e investigadores todos ellos con sólida formación científica. Si bien la autoridad bien lograda, ni los títulos universitarios son criterios para aumentar la verosimilitud de una teoría, la coincidencia intersubjetiva en la falsación de la misma sí aumenta la gravedad del impacto negativo. Pero la homeopatía ha resultado hasta hoy indemne a toda evidencia experimental en contra, su existencia depende explicar científicamente en qué forma una dilución 30x o 20x dejan que alguna molécula de soluto llegue a destino... y no lo ha hecho. Lamentablemente hay que incluir otro aspecto que ocurre entre los científicos: algunos de ellos falsifican resultados experimentales en su beneficio. Ser científico no implica de ninguna manera preeminencia moral sobre cualquier otra persona. El apoyo de una multitud de científicos al Nacionalsocialismo en Alemania es un muestra más que evidente, por desgracia, de este aserto. La práctica homeopática tiene a su favor el efecto placebo, la remisión espontánea de muchas enfermedades y el hecho de que suministrada por médicos, seguramente estos van evitar el momento en que su falta de efecto puede ser peligrosa para el paciente. El caso Benveniste fue un momento muy especial. La publicación en Nature y la personalidad relevante de Jacques Benveniste lograron un momento de máxima tensión para la homeopatía, decenas de laboratorios y científicos importantes repitieron su experimento, pero ninguno, ni el mismo Benveniste, pudo repetir sus maravillosos resultados.

### Rupert Sheldrake - Resonancia Mórfica

Esta teoría es de una riqueza imaginativa increíble, y lo menos que pudiera querer un hombre de ciencia es que, como las anteriores, fuera “cierta”. Rupert Sheldrake<sup>37</sup> (Fig. 5), su autor, es un prestigioso biólogo, director de estudios de biología celular y bioquímica de la Cambridge University además de miembro investigador de la Royal Society. Sus experimentos publicados en su libro “Una nueva ciencia de la vida” en 1981, despertaron tremendos entusiasmos. De él escribe Tod Carrol en su portal “The Skeptic’s Dictionary”<sup>38</sup>: “Sheldrake ha sido capacitado en modelos científicos del siglo XX; tiene un doctorado en bioquímica de la Universidad de Cambridge (1967), pero prefiere a Goethe y el vitalismo del siglo XIX. Sheldrake prefiere los modelos teleológicos a los mecanicistas de la realidad. Sus principales intereses están en lo paranormal. Uno de sus libros se titula ‘Perros que saben cuándo regresan sus dueños a casa’ y otros poderes inexplicables de los animales. Uno de sus estudios es si la gente puede saber cuándo alguien los está mirando. (Él dice que pueden; otros no han podido duplicar sus resultados) en otro prueba los poderes telepáticos de un loro. Prefiere una visión romántica del pasado a la imagen sombría de un mundo dirigido por tecnócratas que quieren controlar la naturaleza y destruir gran parte del medio ambiente en el proceso. En resumen, prefiere la metafísica a la ciencia,

37 Rupert Sheldrake, junto con Grof y Capra estuvieron hace algunos años en Argentina. Fueron invitados, en realidad contratados, por el programa televisivo Holograma y en conjunto dieron un ciclo de conferencias en el Teatro Coliseo de esta capital con una nutrida y entusiasta asistencia de público.

38 <http://skepdic.com/morphicres.html>

aunque parece pensar que puede hacer lo primero, pero llamarlo lo segundo. Quizás sería más justo decir que no ve una frontera entre la ciencia y la metafísica.”

Esta vez la revista Nature no dudó en descalificar absolutamente los experimentos de Sheldrake, a los que llamó “aberraciones intelectuales”.

Fig. 5



Básicamente el supuesto de la teoría de Resonancia Mórfica es que cada especie viva (aunque Sheldrake también incluye a los minerales) tiene en el universo un espacio de memoria propio. Este espacio es un reservorio de experiencia para todos los individuos de la especie, contribuyendo a él todos los ejemplares que vivieron en el pasado y que viven en el presente. Dice Rupert Sheldrake: “Si un animal aprende un nuevo truco en algún lugar (por ejemplo, una rata en Londres), les es más fácil aprender a las ratas en Madrid el mismo truco. A cuantas más ratas londinenses se le enseñe el truco, tanto más fácil y rápido les resultará a las ratas de Madrid aprenderlo”. Incluimos a continuación el abstract del famoso artículo original de **Rivista Di Biologia-Biology Forum 1992, V85, N3-4 Pages: 431-443**, Sheldrake<sup>39</sup>, en el que, uno de los experimentadores Steven Rose, en cuyo laboratorio y con sus métodos se hizo el experimento, no estuvo de acuerdo, es decir se opuso, a los resultados conjeturados por Sheldrake.

39 Rupert Sheldrake, “An experimental test of the hypothesis of formative causation”, Rivista di Biologia - Biology Forum 86 (3/4), 1992, 431-44; 86 (3/4), 431-44, (1992)



## Abstract

*La hipótesis de la causalidad formativa predice que a medida que los animales de una especie determinada aprenden un nuevo patrón de comportamiento, otros animales similares tenderán posteriormente a aprender lo mismo más fácilmente en todo el mundo, como resultado de un proceso llamado resonancia mórfica. Cuanto más lo aprendan, más fácil les resultará a los demás. Esta posibilidad se probó con pollitos de un día usando una respuesta aprendida simple, una aversión condicionada. La prueba tuvo lugar en el laboratorio de Steven Rose, un escéptico, siguiendo un procedimiento estándar que se utiliza habitualmente en su laboratorio, y fue realizada a ciegas por un estudiante de verano que no sabía nada del propósito del experimento ni de la resonancia mórfica. Los pollitos fueron expuestos a un estímulo de prueba, un pequeño diodo emisor de luz (LED) amarillo, o un estímulo de control, una perla de cromó. Media hora después de picotear el estímulo, los pollitos de control recibieron una inyección de solución salina y los pollitos de prueba una inyección de cloruro de litio, que los enfermó levemente. Luego se probaron tres horas más tarde, cada polluelo se expuso secuencialmente al control y al estímulo de prueba, cuando la mayoría de las aves de prueba eran reacias a picotear el LED amarillo, pero no a picotear la perla de control. La respuesta de los pollitos se midió registrando la latencia, el tiempo de retraso en segundos antes de que picotearan el estímulo por primera vez. Se repitió el mismo procedimiento experimental durante 37 días. Si se estuviera produciendo resonancia mórfica, lotes sucesivos de pollitos deberían haber mostrado una aversión creciente al LED amarillo, incluso en el procedimiento de entrenamiento inicial, por resonancia mórfica de sus predecesores adversos. Los controles no deberían haber mostrado una aversión tan creciente. Creo que los resultados son consistentes con tal efecto, que se manifiesta con un alto grado de significación estadística ( $p < 0.01$ ) cuando la aversión a la cuenta amarilla se mide en relación con el control. Rose no está de acuerdo con esta interpretación.*

Otras teorías del mismo autor son aún más imaginativas y fantásticas. Mencionaremos dos de ellas:

- Teoría de la foto. Si la foto de una persona es mirada por otra, estando ambas separadas, en distintas habitaciones por ejemplo, la persona “mirada” lo percibe.
- Teoría de la nuca. Si una persona es mirada por detrás, a la nuca por ejemplo, la persona “mirada también lo percibe.”

Las pruebas para ambas teorías se basan en secuencias estadísticas que el mismo Sheldrake propone. Este tipo de “verificación” depende cuán al azar hayan sido seleccionados los eventos (ahora mirar la foto o no, ahora mirar la nuca o no). Los resultados son interpretados luego matemáticamente. El problema es que las secuencias de observaciones deben ser correctamente aleatorizadas y este no es el caso. David F. Marks y John Colwell, investigadores de la City University, London y la School of Social Science, Middlesex University, London, respectivamente, mostraron en un artículo publicado en la revista estadounidense “Skeptical Inquirer”<sup>40</sup> de Septiembre/

Octubre de 2000, que las secuencias propuestas no estaban debidamente aleatorizadas y que, si las experiencias se hacían con secuencias correctas los experimentos eran neutros; es decir sin tendencias estadísticas apreciables.

## Conclusiones

Un aspecto común de los casos mostrados, como también otros no mencionados aquí, es que la ciencia organizada (o académica como suelen llamarla sus enemigos) no les ha dado casi ninguna atención. Salvo el caso Benveniste (publicado en la prestigiosa revista Nature) -que fue planteado como una especulación científica en regla, dentro del sistema y refutada de la misma forma- las restantes no tuvieron ninguna repercusión apreciable. Descontado el escepticismo de los científicos, no hubo revistas científicas, ni ámbitos universitarios o académicos donde haya habido repercusión alguna. Los eternos disconformes de los plazos y los métodos científicos creen ver en esta actitud sólo necesidad y mala voluntad de los hombres de ciencia., una suerte de negativa contumaz para apreciar posibilidades fenoménicas de hallazgos ubicados más allá de lo habitual. Quienes piensan de este modo no conocen la ciencia ni, sobre todo, a los científicos. Los hombres de ciencia, en especial los jóvenes, están entre los individuos más especulativos y desprejuiciados que se pueda imaginar. Dispuestos a arriesgar sus reputaciones embarcándose en locas teorías muchas veces alejadas de aquello que el sentido común recomienda conservar. ¿Qué mejor para un científico que hubiera algo empírico, verificable, en la telepatía, la telequinesis o en las teorías aquí expuestas? ¿Nos imaginamos el tremendo desafío que sería para un investigador, lograr que estos supuestos fenómenos, contrastados positivamente, ocupen un puesto coherente con las nociones habituales de la ciencia? O en sentido opuesto ¿Nos imaginamos a esos mismos jóvenes científicos derribando teorías consolidadas para dar lugar a estas otras? ¿Cuál sería la función de onda de un objeto ubicado en un campo telepático? ¿Cuál sería la ecuación de Schrödinger que regule el sistema cerebro-objeto en un fenómeno de telequinesis? ¿Cómo es el proceso químico o cuántico por el que una molécula de H<sub>2</sub>O registra la presencia de un soluto y lo propaga por billones de otras molecular? Y si nada de lo establecido se muestra rigurosamente incontrastable ¿Qué ideas habría que poner en su reemplazo? ¿Algunas de las aquí mencionadas? Pues bien, estos son los desafíos que la mayoría de los científicos jóvenes (o no) quisieran transitar con éxito. En general ningún científico serio dejaría pasar la oportunidad de teorizar sobre estos asuntos, si existiera la posibilidad de que fuera algo más que visiones, mitos o estafas. Pero, aunque bien dispuestos a revolucionar la ciencia, habitualmente no lo harían violando las regulaciones de la investigación científica: es decir, falsabilidad, verificabilidad, intersubjetividad empírica, control público de las teorías, publicación en revistas especializadas, congresos, simposios, experimentadores independientes, control científico sin la más mínima restricción, dudas sistemáticas, etc.<sup>41</sup> Sospechamos

40 David F. Marks and John Colwell, “The Psychic Staring Effect”, Skeptical Inquirer, Vol. 24, N°5, USA, 2000

41 Debemos admitir y repetirlo muchas veces, que el tener formación científica no vacuna

que no pocos científicos habrán pensado y analizado este tipo de problemas, pero... sin resultados visibles y esto debiera inducir alguna reflexión desapasionada a los cultores de las pseudociencias, no se trata de miedo al ridículo ni a la heterodoxia sino respeto y sujeción al pensamiento científico.

Por supuesto, lo dicho hasta aquí no intenta inducir a quienes así lo desean, dejar de investigar las hipótesis más revolucionarias. Los argumentos exhibidos a lo largo de este artículo no hacen menos verosímiles a las teorías exóticas detalladas en el mismo, sin embargo éstas sólo pueden ser consideradas teorías científicas si presentan y superan todos enunciados singulares que cualquier crítico pueda extraer de ellas para luego confrontarlos contra los hechos, mientras tanto no podrán reputarse como teorías científicas.

### Post Scriptum

El enfoque desarrollado en este texto suele denominarse Racionalismo Crítico o Falsacionismo. Contribuye con un punto de vista muy sólido al análisis de las llamadas teorías científicas. Así también describe el proceso de eliminación de una teoría vigente que, resultando fallida, es reemplazada por otra que la supera. Asimismo formula reglas precisas para demarcar las ciencias empíricas de las teorías de la metafísica, en un necesario aparte que beneficia a unas y otras. Tal vez, ésta que recién apuntamos sea una de sus logros principales, no obstante no deja de ser de gran utilidad sus aportes al esfuerzo común de desechar teorías pseudocientíficas y construcciones teóricas o empíricas que lisa y llanamente bordean las estafas intelectuales. En la actualidad es, por mucho y en todo el mundo, el criterio prevaleciente y aceptado por los científicos dedicados a las ciencias empíricas. Si bien, los méritos que mencionamos son visibles y bienvenidos, en el campo de la epistemología o de la filosofía de la ciencia existen serias críticas a los criterios y metodologías descritos en este texto. Por ejemplo la llamada Tesis de Duhem - Quine, acerca de objeciones muy serias a los resultados de Racionalismo Crítico, que a su vez son refutadas por Karl R. Popper posteriormente. No obstante no se han expresado la totalidad de los argumentos y quizás esto nunca sea posible. Todos estos debates y discusiones no dejan de enriquecer el ámbito en que se desarrolla el pensamiento científico, por un lado, constantemente en evolución y cambios revolucionarios, y por otro, por su enorme avance impactando inevitablemente las nociones éticas que hacen viable la vida civilizada.

Para terminar y repitámoslo, sin menospreciar las críticas, es mayoritaria, la aceptación del Racionalismo Crítico entre los investigadores, científicos y profesionales.

### Bibliografía

Popper, Karl R. "Lógica de la Investigación Científica", Colección Estructura y Función, El Porvenir Actual de la Ciencia, Ed. Tecnos, 1980, Madrid.

Tarski, Alfred, "Antología semántica", Nueva Visión, 1960, Buenos Aires,

Moretti, Alberto, "Concepciones Tarskianas de la Verdad", Facultad de Filosofía y Letras, UBA, 1996, Bs.As.

Szilasi, Wilhelm. "¿Qué es la Ciencia", Breviarios, Fondo de Cultura Económica, 1956, México.

Ferrater Mora, José "Diccionario de Filosofía", Editorial Ariel S.A., 1994, Barcelona

Maddox, John R. «A book for burning?». Nature 293 (5830): 245-246. 24 de septiembre de 1981.

Eileen Campbell y J.H. Breman, Nueva Era, Robin Book, 1991, Barcelona.

Varios Autores - "Nueva Conciencia" - Integral Ediciones, 1994, Barcelona

Sheldrake, Rupert, "An experimental test of the hypothesis of formative causation", Rivista di Biologia - Biology Forum 86 (3/4), 1992, 431-44; 86 (3/4), 431-44, (1992).

The Skeptic's Dictionary <http://skeptdic.com/morphics.html>

David F. Marks and John Colwell, "The Psychic Staring Effect", Skeptical Inquirer, Vol. 24, N°5, USA, 2000.

Chalmers, Alan F., "Qué es esa cosa llamada ciencia?", Siglo XXI Editores SA, 1982, México

Acumulador de Orgón, ver <https://www.yorokobu.es/wilhelm-reich-ovnis/>

---

necesariamente contra las creencias mágicas, los autoengaños o la difusión de supercherías con fines crematísticos. Los cuatro personajes mencionados aquí tenían formación científica y eran moralmente insospechables.

## ¿QUÉ HACEMOS CON LOS PRIONES?

Angel Alonso

Div. Alergia e Inmunología- Hospital de Clínicas- UBA- SCA- ANCBA.

### RESÚMEN

Se exponen las características principales de los priones y su potencialidad patológica en el hombre, los animales y las plantas. Se discute su prevención y eventual neutralización.

**Palabras clave:** priones; PrPn; PrPsc; neurodegeneración; Alzheimer.

### SUMMARY

The medical and biological importance of prion proteins are exposed; their prevention and critical neutralization are discussed.

**Key words:** prion proteins; neurological diseases; Alzheimer.

### Introducción

La primera evidencia escrita de lo que se conoce como enfermedades causadas por los priones la realizó McGowan en 1922, con su descripción de “la temblante” (del francés, la tembladera) en ovejas, luego llamada “scrapie” o tembladera ovina, y que se describió como una enfermedad infecciosa, transmisible y con larga incubación (Cuille y Chelle, 1936). Se adjudicaron a Creutzfeldt y a Jakob las primeras descripciones de esta enfermedad neurodegenerativa en los humanos: enfermedad de Creutzfeldt- Jakob o CJD (Creutzfeldt, 1920; Jakob, 1921a; Jakob, 1921b; Jakob, 1921c). La enfermedad presentaba una degeneración extensa, pero localizada de la sustancia gris, con alteraciones neuronales difusas, astrogliosis, degeneración vacuolar en el cortex cerebral, con proliferación astrocítica y degeneración neuronal. En 1957, se describió una enfermedad encefálica vinculada al canibalismo ritual realizado en Papúa, Nueva Guinea, a la que bautizaron como “kuru” (escalofrío), sin que tuviera



causa ni terapéutica eficaz (Gajdusek y Zigas, 1957).\_\_La relación existente entre las enfermedades del kuru, CJD y scrapie y su naturaleza “infecciosa” no tardaría en ser demostrada. Mientras que en 1959, el veterinario americano Hadlow puso de manifiesto las similitudes clínicas y neuropatológicas existentes entre el kuru y el scrapie, algún tiempo después, Gajdusek comprobó que el kuru presentaba aspectos comunes con la CJD. La incógnita a resolver en años sucesivos fue descubrir la naturaleza del agente responsable de estas enfermedades, invisible a los métodos de detección. Durante años se habló de las “infecciones lentas”, concepto propuesto en 1953, por Sigurdsson y colaboradores, a partir de su experiencia en el estudio de 2 enfermedades ovinas, maedi y scrapie (Sigurdsson et al., 1953). Sin embargo, el hecho de que nunca se aisló ningún virus, así como la ausencia de una respuesta inmune frente al extraño agente, cambió el concepto con respecto a estas enfermedades. Los experimentos realizados por Alper y colab., contribuyeron decisivamente a dicho cambio. Este grupo probó mediante técnicas radiológicas, que la infectividad del scrapie resultaba resistente a la inactivación mediante radiación ultravioleta e ionizante (Alper et al., 1966; Alper et al., 1967). Por su parte Griffith, en 1967, postuló que el agente transmisible podría ser una proteína, lo cual fue tomado con escepticismo por parte de la comunidad científica del momento (Griffith, 1967). En 1982, Prusiner resucitó la idea de Griffith, y postuló la hipótesis de “solo proteína”, acuñando por primera vez el término “prión” (del inglés, proteinaceous infectious particle) para definir a las partículas proteicas “infecciosas” resistentes a la inactivación mediante métodos que alteran ácidos nucleicos, hipótesis por la que fue distinguido con el Premio Nobel de Medicina en 1997. La hipótesis proponía que el material “infeccioso” estaba compuesto exclusivamente por una proteína capaz de auto-replicarse en ausencia de ácido nucleico (Prusiner, 1982; Prusiner et al., 1998). El aislamiento a partir de material “infeccioso” de una proteína resistente a proteasas, demostró por primera vez que el agente “infeccioso” correspondía con una isoforma patógena (PrPsc) de una proteína celular apatógena (PrPn), bautizada con el nombre de prión (Bolton et al., 1982). Actualmente los priones constituyen las únicas partículas biológicas que contradicen el gran Dogma Central de la Biología enunciado por J. Monod en 1970: *“La secuencia de aminoácidos o estructura primaria de la proteína determina de manera unívoca el plegamiento de la proteína para adoptar su estructura terciaria. Es decir, entre las miles de configuraciones tridimensionales en principio posibles, sólo se adopta una”* A pesar de que la tembladera ovina causada por priones fue descubierta hace más de 200 años, y que se describió en la literatura hace casi un siglo, no ha sido hasta 1985 cuando hubo una gran alarma en torno a estas enfermedades. La causa fue la detección en Gran Bretaña de una enfermedad en el ganado bovino cuya manifestación clínica consistía en una afección nerviosa acompañada de un comportamiento agresivo y ansioso en los animales. Fue denominada encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o “mal de las vacas locas”. El análisis anatomopatológico del encéfalo mostró un patrón de lesiones muy semejante al descrito en la tembladera ovina. Desde entonces, se han diagnosticado más de 200.000 casos en el mundo (Anderson et al., 1996). La situación provocó una gran alarma social no sólo por las pérdidas económicas sufridas por

los ganaderos, sino por la aparición en el hombre de una variante de encefalopatía espongiiforme, conocida como la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD), y su vinculación al consumo de carnes procedentes de ganado vacuno afectado por EEB (Bruce et al., 1997; Prusiner, 1997). Desde entonces, los gobiernos de los países afectados han destinado grandes sumas al desarrollo de los métodos de diagnóstico e investigación de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EETs).

## Patogenia

La principal característica de este grupo de enfermedades es la acumulación en el cerebro de una isoforma patógena del prión (PrPsc), proteína que en su estructura normal (PrPn o proteína del prión celular), se encuentra expresada en la membrana celular de forma constitutiva (Prusiner, 1991). Aunque las 2 isoformas son idénticas en su secuencia primaria, la PrPsc puede distinguirse de la PrPn por sus diferentes propiedades bioquímicas y biofísicas, como la formación de agregados en presencia de detergentes y la resistencia a la hidrólisis por enzimas proteolíticas (Pan et al., 1993). La aparición y acumulación de la isoforma patógena es debida a un proceso postraduccional sobre la proteína celular como consecuencia de su probable interacción con PrPsc (Gabizon y Prusiner, 1990). Si bien, los mecanismos moleculares de este proceso llamado transformación, no son totalmente conocidos, únicamente parecen implicar cambios en la conformación de la proteína (Borchelt et al., 1990). Así, para la producción de proteína infectiva es necesaria la presencia de la isoforma celular, capaz de ser transformada. El hecho de que los ratones PrPKO (del inglés knock out, ratones en que el gen codificante para la PrPn había sido inactivado), fueran resistentes a la enfermedad tras la inoculación intracraneal con priones infecciosos, demostró definitivamente esta teoría (Bueler et al., 1993). La susceptibilidad a la infección se pudo restablecer simplemente reintegrando en su genoma el gen de la proteína del prión (Fischer et al., 1996). A pesar del escepticismo inicial, las nuevas evidencias presentadas en los últimos años consolidan la teoría de “la proteína sola”, como la más lógica para explicar la patogenia de las EETs. Por un lado, se demostró la capacidad de reproducir la enfermedad mediante la inoculación intracraneal de fibras amiloides sintéticas de prión (Legname et al., 2004). Por otro lado, se consiguió amplificar *in vitro* el material infeccioso mediante la técnica de la PMCA (del inglés, cyclic amplification of protein misfolding), material que es infectivo tras la inoculación experimental en ratones (Soto et al., 2005). Las EETs son un grupo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central (SNC) que afectan tanto al hombre como a varios animales. Exhiben muchas similitudes con otras enfermedades neurodegenerativas como son el Alzheimer, la enfermedad de Huntington y el Parkinson, en las que el agente causal es una proteína del organismo cuyo plegamiento es anómalo, pero difieren de éstas en que las EETs son de carácter “infeccioso” y transmisible entre diferentes especies. Si bien resulta necesario realizar estudios para ratificar la naturaleza infecciosa del Alzheimer, recientemente se ha descrito el carácter “infeccioso” del péptido amiloide

(Meyer-Luehmann et al., 2006). Las EETs se caracterizan por la ausencia de lesiones macroscópicas, siendo las microscópicas, bilaterales, de distribución difusa, no inflamatorias y afectando exclusivamente al SNC. Así, para diagnosticar una EETs se encontrará: degeneración espongiiforme del tejido con la presencia de vacuolas, gliosis, degeneración y muerte neuronal y depósitos del PrPsc en el citoplasma neuronal. Las EETs se presentarán como: 1) enfermedades con un origen genético, 2) enfermedades transmitidas por una infección exógena y 3) como enfermedades esporádicas.

En el ser humano, las EETs reciben diversos nombres según los síntomas y signos clínicos presentes. Así, la enfermedad causada por priones con mayor incidencia en los humanos, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), tiene varios orígenes: esporádico, familiar o iatrogénico. Mientras que la esporádica supone el 85% de los casos, la iatrogénica únicamente afecta al 1% del total. Además del CJD, existen otros tipos de EETs, algunas con un origen "infeccioso", como el kuru y la nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (nvCJD), y otras con un origen genético, como el Insomnio Familiar Fatal (IFF) y la enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheiker (GSS) (Prusiner, 1997). El 15% de las enfermedades causadas por priones se deben a mutaciones germinales en el gen que codifica para la PrPn (CJD familiar, GSS e IFF) (Collinge, 2001; Wadsworth et al., 2003). Los síntomas de la ECJ incluyen: demencia que empeora rápidamente en el transcurso de unas pocas semanas o meses; visión borrosa; cambios en la marcha; confusión o desorientación, alucinaciones (auditivas o visuales); falta de coordinación; rigidez muscular, fasciculaciones; sensaciones de estar nervioso o sobresaltado; cambios de personalidad; somnolencia; convulsiones o movimientos espasmódicos repentinos y dificultad para hablar.

La ECJ iatrogénica se transmite a través de una transfusión de hemoderivados, un trasplante o instrumentos quirúrgicos contaminados. La vECJ es causada por comer carne infectada. Se cree que la "infección" que causa la enfermedad en las vacas locas es la misma que ocasiona la vECJ en los humanos. La vECJ ocasiona menos del 1% de todos los casos de ECJ y afecta a personas jóvenes. Menos de 200 personas en todo el mundo han tenido esta enfermedad, sufrida en Inglaterra y Francia. La ECJ estaría relacionada con la enfermedad consuntiva crónica de los venados.

### Enfermedades por mutaciones priónicas

Los casos de CJD familiar, GSS e IFF son los 3 fenotipos principales de enfermedades por priones que contienen mutaciones en el gen que codifica para la proteína del prión humano (PrPn), localizado en el cromosoma 20 (Prusiner, 2001).

Se describieron 50 mutaciones que afectan a este gen, pero el 95% de ellas están asociadas, a la inserción de 5 ó 6 octapéptidos repetidos o bien a mutaciones puntuales en los codones 102, 178, 200 ó 210 (Capellari et al., 2005). Adicionalmente, la susceptibilidad a la enfermedad y/o en el fenotipo de enfermedad se ve afectado por el polimorfismo existente en el codón 129 del PrPn, que permite la presencia de una valina o de una metionina (Collinge et al., 1991; Lee et al., 2001; Mead et al., 2003;

Palmer et al., 1991). Así, la mutación D178N (Asp→Gln) con una metionina en posición 129 resulta en Insomnio Familiar Fatal (Goldfarb et al., 1992), mientras que la misma mutación con una valina en posición 129 resulta en un CJD familiar (Goldfarb et al., 1991b).

La patogenicidad de las moléculas del prión mutadas, se debe a un plegamiento anormal de la proteína, en este caso como consecuencia de la pérdida de puentes de hidrógeno y puentes disulfuro necesarios para mantener la estructura natural de la proteína del prión "normal" (PrPn) (Riek et al., 1998). En función del lugar en que se produce la mutación, la desestabilización de la PrPn resulta diferente, aunque anómala en todos los casos. Así, la mutación A17V (GSS) desestabiliza la conformación de hélice de la proteína del prión "normal" (PrPn) en las posiciones 106 a 126, dando lugar a una proteína anómala y patogénica (Frauenfelder et al., 1991).

### Enfermedad de Gerstmann-Stráussler-Scheinker (GSS)

La primera se detectó en 1928 en una familia austriaca cuyos miembros presentaban ataxia cerebelar de progresión lenta acompañada de pérdidas cognitivas paulatinas. (Gerstmann, 1928; Gerstmann et al., 1936). Los casos de GSS se caracterizan por una progresión en los signos cerebelares, degeneración espongiiforme de la materia gris y depósitos de placas amiloides.

La mutación afecta al codón 102 de la PrPn, y, transforma una prolina en una leucina (P102L) (Dohura et al., 1989; Goldgaber et al., 1989; Hsiao et al., 1989), aunque otras mutaciones se dan con frecuencia en determinados grupos étnicos (Yamada et al., 1993). Ocasionalmente, se presenta la mutación que afecta al codón 117 de la PrPn, y, transforma una alanina en una valina (A117V) (Mastrianni et al., 1995). Existen, casos de GSS esporádicos, no asociados a ninguna mutación en el gen de la PrPn, que son menos frecuentes (Liberski et al., 1998).

### Insomnio Familiar Fatal (IFF)

Fue descrito por primera vez en una familia italiana en 1986 (Lugaresi et al., 1986), pero no fue hasta 1992 cuando esta enfermedad se incluyó dentro del grupo de enfermedades causadas por priones (Medori et al., 1992). Se caracteriza por una desorganización completa en los patrones del sueño, hiperactividad simpática y anormalidades endocrinas. Presenta una mutación del gen en la posición 178, dando lugar a la sustitución del aminoácido aspártico por una asparagina (D178N). La descripción de esta mutación asociada al IFF despertó un gran escepticismo dado que la misma había sido descrita previamente como propia del CJD familiar (Goldfarb et al., 1991b). La solución a este conflicto no tardó en llegar, y, en 1992, Goldfarb describió que ello se debía al polimorfismo del codón 129: que en el IFF se asocia a la mutación

D178N, Met 129 mientras que que en la CJD va asociado a la mutación D178N con la Val en posición 129 (Goldfarb et al., 1992).

### CJD familiar

Los casos de CJD sufren una progresión subaguda de demencia, signos motores y degeneración esponjosa de la sustancia gris cerebral, acompañados de la formación de placas amiloides. Los pacientes con CJD familiar presentan un número variable de inserciones de octapéptidos repetidos en la región N-terminal de la proteína o bien mutaciones puntuales en la misma. La mutación E200K, afecta al codón 200 de la PrPn, transforma un glutámico en una lisina, y es la de mayor incidencia. (Goldfarb et al., 1991a).

### La proteína del prión celular: PrPn

La proteína del prión celular o PrPn es una sialo-glicoproteína anclada en la membrana plasmática por una molécula de glico-fosfatidilinositol (GPI) (Caughey and Raymond, 1991; Stahl et al., 1987) y asociada a microdominios ricos en colesterol y esfingolípidos insolubles en los detergentes (Kooymann et al., 1998). Está constituida por una cadena polipeptídica de 250 aminoácidos (Prusiner, 1993), y su peso molecular oscila entre 33 y 35 KDa, dependiendo del grado de glicosilación. (Harris, 1999a; Harris, 1999b). La PrPn está codificada por un gen de copia única localizado en el brazo corto del cromosoma 20 del hombre, en el cromosoma 2 del ratón y en el cromosoma 13 de la vaca. La secuencia genética del mismo está altamente conservada en los mamíferos, la homología aminoacídica se encuentra entre un 80-90%. El gen se expresa de manera constitutiva en todos los tejidos, siendo su expresión más elevada en el tejido nervioso, como cerebro, cerebelo, médula e hipotálamo. (Chesebro et al., 1985). Aún hoy no se ha definido claramente las funciones concretas de la PrPn, pero está implicada en el metabolismo del cobre en las neuronas (Brown et al., 1997; Bums et al., 2003; Jobling et al., 2001), en fenómenos de transmisión sináptica (Collinge et al., 1994; Herms et al., 1999), y, también se le atribuye una función neuroprotectora (Lasmezas, 2003). La proteína del prión celular está constituida por 253 aminoácidos en el hombre, 254 en el ratón y hámster y por 256 en la vaca. En la estructura primaria de la PrPn (siempre el humano) se pueden diferenciar 5 regiones: **región 1-22**: comprende el péptido señal que dirige a la proteína hacia el retículo endoplásmico rugoso donde será escindida, antes de su transporte a través del aparato de Golgi; **región 23-91**: donde se encuentran una serie de octapéptidos ricos en glicina y prolina muy conservados entre las diferentes especies que son capaces de unir cobre y zinc (Lehmann, 2002). Posibles inserciones o deleciones en esta zona se asocian a enfermedades familiares en humanos; **región 92-135**: es hidrofóbica, altamente conservada, y que es crucial en la conversión de PrPn a PrPsc. (Wegner et al., 2002). La **región 136-231**: en las posiciones 181 y 197 en que se

encuentran 2 aspárticos, existen 2 sitios de N-glicosilación (Endo et al., 1989; Haraguchi et al., 1989) que permiten la incorporación de azúcares, responsables de las 3 formas características de esta proteína, como no glicosilada (5%), monoglicosilada (25%) y biglicosilada (70%). Dos cisteínas en las posiciones 179 y 214 permiten la formación de un puente disulfuro intracatenario (Welker et al., 2002). En la posición 231 existe una serina capaz de unirse al grupo glico-fosfatidilinositol (GPI) responsable del anclaje de la proteína a la membrana celular (Stahl et al., 1987). La **región 232-253**: es una región C-terminal hidrofóbica que actúa como péptido señal para el anclaje del grupo GPI, y, que es degradada durante la maduración de la proteína (Stahl et al., 1987). La **estructura secundaria** de la proteína del prión celular está compuesta por un 42% de  $\alpha$ -hélice y un 3% de lamina p, detectado por medio de la difracción infrarroja transformada de Fourier (Pan et al., 1993). La **estructura terciaria** consiste en 3  $\alpha$ -hélices que conforman un núcleo ordenado en el extremo carboxilo terminal de la molécula y una zona amino terminal desestructurada y flexible (Zhang et al., 2000).

### Estado actual de la situación

Los priones son proteínas extrañas al organismo que **NO** son agentes infecciosos, es decir, **NO** son ni bacterias, ni hongos, ni parásitos, y menos aún virus. El primer hallazgo que desconcertó a los investigadores fue que **NO** estaba presente ningún ácido nucleico, ni ADN ni ARN, ni tampoco bases nitrogenadas o estructuras químicas, que, ante ciertos estímulos ambientales o celulares, pudieran dar origen a un pequeño ácido nucleico de estructura no convencional o incompleta (llamado por algunos autores como virino), rodeado por una envoltura de proteínas de la célula huésped, que le conferirían su resistencia a los agentes que desnaturalizan o modifican a los **ácidos nucleicos habitualmente**. Esta especulación aún no ha sido probada. Lo que si está probado, es que muchas células de nuestro organismo poseen una glicoproteína natural, citoplasmática, estructural, y no relacionada con ningún proceso patológico o cascada metabólica, que fue bautizada como proteína priónica o PrPn, que puede convertirse en patogénica cuando un factor exógeno le modifica su estructura conformacional secundaria conduciéndola a un incorrecto plegamiento ( $\beta$ ) de su estructura terciaria (PrPsc), que, a su vez es autorreproducible y engendra fibrillas y placas de amiloide vinculadas con muchas enfermedades animales (encefalopatía esponjiforme bovina o EBB o enfermedad de las vacas locas), y humanas o enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ). Stanley B. Prusiner, en 1982, señaló que las EBB son afecciones de lento desarrollo del sistema nervioso central que se caracterizan por la degeneración progresiva de la sustancia gris. En los animales, describió el scrapie, la encefalopatía transmisibles del visón, la EBB y la enfermedad con consunción crónica del cariacú y el alce en cautiverio. Las modificaciones histopatológicas relevantes son: la pérdida neuronal, la proliferación e hipertrofia de los astrocitos, la vacuolización neuronal y la escasa respuesta inflamatoria. La coexistencia de pequeñas y frecuentes vacuolas en el tejido nervioso configuran el "cambio esponjiforme" mientras que si las vacuolas son escasas



y grandes constituyen un “estado esponjoso”. Estas encefalopatías son transmisibles con un período de incubación muy prolongado, un curso crónico e inexorablemente fatal. La resistencia a los tratamientos físicos y químicos que, habitualmente inactivan a los virus, y la carencia de una respuesta inmune específica en estas enfermedades, lleva a profundizar ciertas líneas de investigación que permitan proteger a la PrPn natural del efecto deletéreo de la PrPsc. Merz en 1981, describió las “fibrillas asociadas con el scrapie”, y con técnicas de purificación del tejido cerebral de animales con scrapie pudo aislar una proteína entre 27 y 30 kDa, que bautizó PrPn 27-30, y caracterizó como una sialoglicoproteína asociada a las membranas celulares, resistente a la proteinasa K. Esta proteína forma una proteína más grande (PrPn 33-35), y se polimeriza en bastones amiloides. El gen que codifica para PrPn 27-30 se halla en cerebros de animales normales, no se polimeriza y es degradada por la proteinasa K. Un error postranscripcional podría generar cambios en las propiedades fisicoquímicas de la PrPn 27-30, que alteren su procesamiento intracelular. La PrPn posee una estructura helicoidal del tipo  $\alpha$ , con 4 regiones globulares, sensible a las proteasas, es una proteína monomérica con monómeros estables que poseen resistencia normal y es soluble a los detergentes. Por su parte, la PrPsc es una proteína plana con una estructura laminar  $\beta$ , resistente a las proteasas, que compone agregados proteicos, con monómeros poco estables que forman agregados amiloides, con resistencia notable a la radiación y a los disolventes fuertes, pero es insoluble ante la actividad de los detergentes. Se destaca que las investigaciones determinaron que ambas proteínas priónicas poseen la misma secuencia de aminoácidos pues en el fondo derivan del mismo gen. De tal manera, una proteína globular (PrPn) con una conformación espacial del tipo  $\alpha$ -hélice del citoplasma neuronal normal entra en contacto con una proteína PrPsc que le induce modificaciones espaciales del tipo  $\beta$ -hélice, con una forma de plegamiento inadecuado y perjudicial para la vida celular, ya que no puede ser degradada con lo cual facilita la formación de acúmulos intracitoplasmáticos insolubles de aspecto amiloide, que llevan al mal funcionamiento celular, y, como estos acúmulos se autorreproducen, la muerte celular es inevitable. El mecanismo por el cual ocurre este plegamiento es poco conocido aunque se especula con la participación de varios aminoácidos en su génesis. Así, los radicales -SH presentes en la forma  $\alpha$  se intercambiarían con cisteínas formando puentes disulfuro, y un cambio conformacional del tipo  $\beta$ . En este cambio, intervendrían la metionina, la cisteína y la valina. Si bien en el cerebro es imposible romper estos puentes disulfuro, en el laboratorio es factible lograrlo con beta-mercaptoetanol y acetilación con iodoacetato o bien oxidándolos con ácido perbórico. Otros autores sostienen que la sustitución de leucina por prolina, sería la causa de la desestabilidad de la forma  $\alpha$  hacia la forma  $\beta$ . Como consecuencia de una ingesta “contaminada” (de ahí surgió el paralelismo conceptual con los agentes infecciosos), en el epitelio intestinal se ubica en las células M, especializadas en el transporte de macromoléculas y agregados particulados. Luego se incorpora al sistema fagocítico (macrófagos y leucocitos), que conjuntamente con las células dendríticas y LB locales, inician una respuesta inmune con la síntesis de un anticuerpo específico que no tiene ninguna capacidad para anular la funcionalidad, y así, como un “inmuno-complejo”

aberrante, se dirige por los vasos linfáticos al bazo y a los ganglios linfáticos adyacentes. Se discute si su llegada al sistema nervioso central es por la linfa o bien por el propio tejido nervioso afectado en esta peregrinación. La muerte neuronal se produce porque las PrPsc son insolubles y resistentes a las proteasas lisosomales, lo cual conduce a su acumulación en los lisosomas que se rompen por la presión endógena de numerosas PrPsc, acidificando el medio e induciendo la muerte neuronal.

Las enfermedades humanas y animales debidas a los priones pueden ser de 3 clases: a): formas hereditarias de base genética, homocigotos metionina-valina en el codón 129 del gen, que inducen el plegamiento erróneo de la PrPn ; b): formas mal llamadas “infecciosas” donde la PrPn es inducida a transformarse en PrPsc por un agente exterior, que generalmente ingresa por la vía oral-digestiva, y c): una forma esporádica que aparece sin causa aparente, sin base genética ni agente exterior demostrable, y que puede cesar espontáneamente con un mínimo de lesiones cerebrales. En los animales, las enfermedades priónicas se caracterizan por incoordinación de sus movimientos, ceguera y muerte. La más conocida es la EBB, que desde 1984, fue causada por la alimentación de bovinos con restos suplementarios de ovinos y caprinos que habían padecido la enfermedad. La llamada “tembladera” (prurito lumbar) de ovejas y cabras también se transmite a los vacunos, que, a su vez la pueden transmitir a los humanos. La preparación industrial de estos suplementos dietarios muchas veces no están adecuadamente supervisados, y la materia prima que se emplea en su elaboración dista mucho de ser la que corresponde. Los gatos pueden sufrir estos procesos cerebrales por sus ingestas “contaminadas”, siendo curiosamente los perros más resistentes a ellas.

## EL KURU

Es una enfermedad humana debida a los priones, localizada en Papúa (Nueva Guinea), y que fuera descrita por Gajduzek y Zigas en 1957, luego de muy laboriosas investigaciones en un ambiente muy hostil y primitivo. Kuru puede ser traducido como temblor por miedo o por frío, así como, sonriente sin motivo aparente. Era la causa de muerte más común de la población pudiendo alcanzar hasta el 1% anual de un total de 35.000 personas. Se pensó que era una enfermedad degenerativa de causa desconocida, hasta que en 1959, Hadlow observó las notables similitudes entre el kuru y el scrapie, una enfermedad “infecciosa” de las ovejas. Gajduzek, en 1966, estudió la transmisión del kuru a los primates, inoculándolos con restos cerebrales y logró el primer kuru no humano y develó un misterio que podía ser remediado. El kuru sólo enferma a los miembros del grupo lingüístico Fore en Nueva Guinea. Era una enfermedad desconocida antes del canibalismo ritual. Los niños y las mujeres de ambos sexos eran muy afectados. La preparación del cadáver para el ritual y la ingestión de trozos de cerebro para conservar el espíritu del fallecido debían facilitar la incorporación de priones que, luego con los meses o años darían lugar a la enfermedad. Curiosamente, las embarazadas no producían transmisión transplacentaria.

## Sistema inmune y priones

La acumulación del agente “infeccioso” en los tejidos linfoides es un requisito fundamental para el desarrollo de la enfermedad, como fue demostrado por diversos hechos: 1) La ausencia de placas de Peyer en ratones inoculados oralmente con scrapie impide la neuroinvasión (Prinz et al., 2003b); 2) El desafío intra-peritoneal con scrapie en ratones esplenectomizados tampoco produce neuroinvasión (Fraser and Dickinson, 1970); 3) Bloquear la acumulación del agente “infeccioso” en los nódulos linfáticos impide la invasión del sistema nervioso (Mohan et al., 2005a). El tiempo de permanencia del prion en los tejidos linfoides y la magnitud de la implicancia de cada uno de ellos puede variar en función del hospedador y de la cepa de prion (Foster et al., 2001; Glatzel et al., 2003; Jeffrey et al., 2002; Terry et al., 2003; Wadsworth et al., 2001). Como se comentó antes, para que la PrPsc se acumule en los tejidos linfoides se hace necesario que interacte con la proteína celular en las células del sistema inmunitario. Así, la PrPn se expresa en: 1) los linfocitos, viéndose implicada en las rutas de señalización (Bainbridge and Walker, 2005; Cashman et al., 1990; Li et al., 2001; Mattel et al., 2004); 2) en macrófagos, donde la PrPn sería un marcador de activación (directo o indirecto) que sufre el macrófago tras una infección (Brown and Besinger, 1998; Hutter et al., 2003); 3) en células dendríticas donde la PrPn es capaz de inducir la maduración de las mismas (McBride, 2005).

Todas las EETs poseen un período de incubación muy largo que en los humanos varía entre los 1,5 y 40 años (Hilton, 2006). Este período de incubación tan largo se debe a la ineficiente replicación del agente infeccioso, que a su vez retarda su acumulación a la concentración necesaria para que ocurra la neuroinvasión. Existen una serie de pasos críticos en la patogénesis de las EETs: la entrada del agente “infeccioso” (en el caso de que este sea su origen), su acumulación en ciertos tejidos, su replicación intracelular y su transporte final al sistema nervioso central donde causa las lesiones. Las células del sistema inmunológico han demostrado jugar un papel importante durante este proceso (Aucouturier and Camaud, 2002), por un lado amplificando la señal (permitiendo la replicación de PrPsc), y, por otro actuando como “caballo de Troya” transportando el material infeccioso al SNC, evitando su reconocimiento por parte de las defensas inmunológicas del organismo. Tras la ingesta de alimentos contaminados por priones (la ruta natural de infección), estos deben, atravesar el epitelio intestinal para acceder a los tejidos linfoides, que resultan esenciales para que la infección por priones progrese. Mediante sistemas *in vitro*, se ha comprobado que el agente causal del *scrapie* es capaz de penetrar a través de las células M del epitelio intestinal (Heppner et al., 2001a), vía de entrada de numerosos microorganismos (Neutra et al., 1996). A pesar de que son necesarios estudios *in vivo* que lo confirmen, la resistencia de ratones con un número bajo de placas de Peyer, (y por tanto de células M), al desafío oral con priones, parece ratificar esta teoría (Prinz et al., 2003b).

El hecho de que las células M estén especializadas en internalizar antígenos para su rápida diseminación hacia otras células, tales como macrófagos, linfocitos y células dendríticas (CDs), (Neutra, 1996), facilitaría su distribución por el sistema inmunológico. También se postula que para atravesar la barrera intestinal, el prion pudiera utilizar una vía alternativa de entrada con endocitosis dependiente de la ferritina. (Mishra et al., 2004). El núcleo resistente a proteasas de PrPsc es capaz de formar complejos proteicos asociados a ferritina, junto con la abundancia de ésta en los alimentos cárnicos, apoyan esta teoría. Mientras que la ruta oral de infección es lenta y poco eficaz, la infección de priones a través de escarificaciones en la piel es una ruta de infección altamente efectiva (Carp, 1982; Taylor et al., 1996). Mientras que unos autores defienden el papel de las CDs de la piel en esta infección, otros apuestan por la entrada del agente infeccioso desde la piel a los nervios periféricos. Esta última hipótesis avalaría la velocidad con que se disemina la PrPsc hasta el sistema nervioso central. Cuando la proteína de prion atravesó el epitelio intestinal, llegó a una invaginación intraepitelial de las células M o bolsillo intraepitelial. Desde allí, el agente “infeccioso” sería transportado por los LB, LT, macrófagos o células dendríticas de la lámina propia epitelial, hacia los tejidos linfoides donde se hallan las células dendríticas foliculares (CDFs), que juegan un papel fundamental durante las fases de replicación y acumulación del prion infeccioso. Dado que los linfocitos se localizan en el “bolsillo” intraepitelial de las células M, no estarían implicados en el transporte del agente infeccioso tras la exposición intra-intestinal, ya que no presentan altos niveles de PrPsc en ningún momento durante el transcurso de la enfermedad (Huang et al., 2002). El papel de los macrófagos resulta controvertido, pues *in vitro* se ha demostrado que juegan un papel protector, limitando la infectividad de los priones (Carp & Callahan, 1981; Carp & Callahan, 1982). Esta teoría está avalada por el hecho de que tratamientos *in vivo* con diclorometileno-bisfosfanato (DP), que depleciona temporalmente a los macrófagos, provoca la rápida acumulación del prion en los tejidos linfoides tras el desafío oral (Maignien et al., 2005) o intraperitoneal (Beringue et al., 2000) con el agente infeccioso. No obstante, este dato no excluye la posibilidad de que el macrófago pudiera ser el transporte o propagación en fases más avanzadas de la enfermedad. Estudios *in vitro* han demostrado que la célula dendrítica es capaz de degradar el prion mediante cistein proteasas (Luhr et al., 2004; Luhr et al., 2002; Mohan et al., 2005c), indicando que, a priori, la CD no sería un buen candidato del transporte del agente “infeccioso” a los órganos linfoides. Sin embargo, otros autores demuestran que un subtipo de CD es capaz de captar y retener en su forma nativa la proteína infecciosa PrPsc (Huang et al., 2002; Mohan et al., 2005c). Este subtipo celular es único de entre las CDs, por su capacidad para migrar dentro de los folículos de LB (Wykes et al., 1998), área de los órganos linfoides donde se localizan las CDFs (Bemey et al., 1999; Yu et al., 2002). La capacidad de ciertos péptidos específicos del prion de actuar como sustancias quimio-atractivas para las CDs, avalan aún más el papel de este subtipo celular, como transportadores del PrPsc (Kaneider et al., 2005; Kaneider et al., 2003), incluso porqué no de manera independiente a las células M insertando sus prolongaciones citoplasmáticas entre las células epiteliales del intestino (Rescigno

et al., 2001). Se ha defendido incluso el papel de las CD como transportadores directos de PrPsc desde el intestino a las fibras nerviosas que inervan las placas de Peyer. (Defaweux et al., 2005; Hosoi et al., 1993). Así, la transferencia de priones a las terminaciones nerviosas del nervio esplénico y del nervio vago ocurriría fácilmente en la región suprafolicular, sin que las CDFs intervinieran en el proceso (Aucouturier, 2001).

Aunque las células dendríticas jugarían un papel en la propagación de los priones hacia el sistema nervioso central, no olvidemos su papel fagocítico, por lo que serían protectoras frente a la infección degradando PrPsc, (Luhr et al., 2002), de una manera similar a los macrófagos. Tras la exposición inicial al agente “infeccioso” y antes de que tenga lugar la neuro-invasión, el prión se acumula en tejidos linfoides: bazo, nódulos linfáticos, tonsilas, apéndice y placas de Peyer (Eklund, 1967; Hadlow, 1987; Hilton, 1998; Kimberlin and Walker, 1979; Sigurdson, 1999). Notables experimentos permitieron definir el tipo celular implicado en la propagación de los priones de baja densidad (Clarke and Kimberlin, 1984), de extensa vida media y mitóticamente quiescentes (Fraser and Farquhar, 1987). Las células de los folículos linfoides o células dendríticas foliculares (CDF), poseen altos niveles de expresión de PrPn. También es el caso de los macrófagos y los linfocitos, que han sido descritos como candidatos responsables de la acumulación y propagación del agente infeccioso (Beekes and McBride, 2000; Jeffrey et al., 2000; van Keulen et al., 1996). Mediante técnicas de inmuno-histoquímica y microscopía electrónica sobre secciones de tejido cerebral de varias especies afectadas por EETs, se ha observado que el agente “infeccioso” se localiza en las CDF, y en los lisosomas de los macrófagos de cuerpo tingible dentro de los centros germinales (Brown et al., 1999; McBride et al., 1992; van Keulen et al., 1996). Una de las funciones de los macrófagos dentro de los centros germinales es endocitar los inmuno-complejos atrapados en la superficie de las CDFs. Al igual que las CDFs, los macrófagos son células radioresistentes (con bajo índice mitótico), por lo que, en principio, podrían estar involucradas en la acumulación de infectividad tras una infección periférica.

Se pudo comprobar experimentalmente que la disminución de la población de macrófagos incrementaba la acumulación de PrPsc, y que se reducían significativamente los tiempos de incubación en bioensayos de ratón (Beringue et al., 2000). Este hecho sugiere, por un lado, que el papel de los macrófagos consistiría en la eliminación de los agregados de PrPsc y, por otro, que la degradación lisosómica de la PrPsc en los macrófagos debe ser un fenómeno menos eficiente que la transformación de PrPn a PrPsc (Brun, 2003). Por tanto, mientras que las CDF parecen jugar un papel fundamental en la acumulación temprana y replicación del prión, el papel principal de los macrófagos sería impedir la acumulación del agente infeccioso eliminando los agregados de PrPsc. Las CDFs están en los folículos primarios de LB y en los centros germinales de los tejidos linfoides. A diferencia de las células dendríticas, las CDF son un linaje derivado de precursores no hematopoyéticos (Kapasi, 1993; Shortman and Liu, 2002), y no tienen funciones fagocíticas ni migratorias (Imazeki, 1992). Las CDF son capaces de atrapar y retener antígenos en su estado nativo y, debido a que son células de extensa vida

media, pueden retener estos antígenos durante meses e incluso años (Mandel, 1980). Dada la asociación de las CDF y los LB se ha sugerido que las CDF jugarían un papel relevante durante la generación de respuestas de anticuerpos, y mantienen la memoria inmunológica, aunque también se han asociado a muchas otras funciones (Haberman and Shlomchik, 2003; Kosco-Vilbois, 2003). En la infección con priones, se demostró la importancia de este tipo celular en los momentos tempranos de la infección; es decir, en las fases de acumulación y replicación del agente “infeccioso”. En ausencia de CDFs, la neuroinvasión se ve retrasada y la susceptibilidad a la enfermedad reducida (Mabbott, 2000a; Mabbott, 2003; Mohan, 2005b; Montrasio, 2000). Mediante estudios *in vitro* se ha podido confirmar que las CDFs expresan altos niveles de PrPn (requisito necesario para la replicación del agente “infeccioso”) (Brown, 1999), y que la PrPsc se acumula en el citoplasma y en los espacios extracelulares de las dendritas (Jeffrey, 2000). Para mantener a las CDFs en sus diferentes estados de maduración, son imprescindibles los estímulos de las citoquinas procedentes de los LB (Mackay and Browning, 1998), entre los que la linfotóxina de membrana y el factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ), juegan un papel fundamental. El bloqueo de ambos receptores provoca la depleción temporal de las CDFs (Mackay and Browning, 1998) y reducen la susceptibilidad a la enfermedad (Mabbott et al., 2000a; Mabbott, 2002; Mabbott, 2003; Mohan, 2005a; Montrasio, 2000), de un modo parecido a lo que ocurre en ratones carentes de LB (Klein, 1997; Mabbott, 2000b; Prinz, 2002). Demostrada la importancia de las CDFs en la patogénesis de las EETs, la siguiente cuestión es el modo en que el prión es captado por este tipo celular. Normalmente, los antígenos captados por la CDFs se encuentran en forma de inmuno-complejos antígeno-anticuerpo y/o componentes del complemento. Las CDFs reconocen los inmuno-complejos a través del receptor Fc del anticuerpo y/o a través de los receptores CRI y CR2 del complemento (Yoshida, 1993). Mientras que deficiencias en los receptores Fc no afectan a la acumulación de priones, la ausencia de componentes del complemento (Clq, C2, C3 y factor B) o la ausencia de receptores de los mismos si afectan su acumulación en el bazo (Klein, 2001; Mabbott, 2001). Además, estudios preliminares han demostrado que el Clq es capaz de unirse a una proteína prión (Prn). Existen evidencias que la proteína infecciosa por sí misma en un sistema *in vivo* no resulta directamente neurotóxica, necesitando de la presencia de la PrPn (los ratones PrPKO no se infectan), y además, no siempre existe una estrecha correlación entre los depósitos de PrPsc y la severidad de la enfermedad (Bueler et al., 1994; Collinge et al., 1995; Hill et al., 2000; Hsiao et al., 1990; Lasmezas et al., 1997; Mallucci et al., 2003; Medori et al., 1992). Estos datos sugieren que más que la acumulación del PrPsc, la clave de la patogénesis de las EETs reside en el proceso de conversión de PrPn a PrPsc. Así pues, cualquier estrategia terapéutica eficaz frente a las EETs debería ir dirigida a frenarlo. Finalmente, para validar una buena terapia o profilaxis resulta fundamental tener en cuenta la cepa de prión de que se trata, la especie afectada y la ruta de inoculación del agente “infeccioso”, dado que la eficacia de ésta dependerá de estas variables. Existen líneas de investigación dirigidas a generar una terapia efectiva frente al prión. Entre las más prometedoras, nos encontramos con la utilización de: heptámeros de ARN que bloquean la PrPn y consecuente producción de PrPsc de



novo (Proske et al., 2002; Rhie et al., 2003); sustancias que inhiben las cascadas de señalización intracelular en que la PrPn se ve implicada (Bate et al., 2004; Ertmer et al., 2004; Nordstrom et al., 2005; Shaked et al., 2003) y sustancias químicas que interfieren directa o indirectamente en el proceso de conversión de PrPn a PrPsc. Entre estas sustancias encontramos el rojo congo (Caughey and Race, 1992), la anfotericina B (Pocchiari et al., 1987), las antraciclinas (Tagliavini et al., 1997), los polianiones sulfatados (Caughey and Raymond, 1993), las porfirinas (Priola et al., 2000), las poliaminas (Supattapone et al., 2001), los péptidos “rompedores” de hojas P (Soto et al., 2000) y la curcumina (Caughey et al., 2003). Ninguna de estas estrategias ha resultado efectiva para ser empleada como una terapia anti-prión (Aguzzi and Sigurdson, 2004), muchas resultan prometedoras como para seguir investigando sobre ellas. Al igual que los ratones “artificialmente” privados del gen del prión (PrPKO), son resistentes a la enfermedad, existen “variantes naturales” del prión resistentes a la transformación infecciosa. Así, en ovejas y en humanos han sido descritas 2 mutaciones naturales en el gen que codifica para la proteína PrP, Q167R y Q218K, respectivamente, que confieren resistencia frente al scrapie y CJD (Goldmann et al., 1994; Shibuya et al., 1998). La expresión transgénica de estas mutaciones en ratones los hace resistentes al desafío con priones (Perrier et al., 2002).

Se está estudiando la posibilidad de seleccionar animales (ovejas y vacas) genéticamente resistentes a la enfermedad para evitar futuras epidemias. La aplicabilidad de estas mutaciones en protocolos de terapia génica se ha barajado como posible herramienta para luchar contra las enfermedades causadas por priones. Uno de los resultados más esperanzadores en este aspecto procede de experimentos de bloqueo de la PrPn y la consecuente imposibilidad de ser transformada. En 1973, Porter describió las enfermedades producidas por priones como enfermedades que cursaban sin una respuesta inmunológica humoral detectable en el huésped afectado (Porter et al., 1973), no obstante existir una reacción inflamatoria (Baker et al., 2004). Al día de hoy, se investiga si estimular el sistema inmunológico del huésped contra el prión podría ser una terapéutica o profilaxis eficaz contra estas enfermedades. De ellas, cabe destacar: la depleción de las CDFs, la estimulación del sistema inmunológico innato y la utilización de anticuerpos específicos para inhibir la progresión de la enfermedad. La linfotóxina del LT y el factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ) generados por los LB son necesarios en la diferenciación y maduración de las CDFs (Brown et al., 1999; Mabbott et al., 2000b), y el bloqueo en cualquiera de estas citoquinas da lugar a un incremento en el tiempo de incubación de la enfermedad. Este hecho hizo pensar en la posibilidad de deplecionar temporalmente las CDFs como posible terapia en fases tempranas de una infección por priones. Con este objetivo, se administró una inmunoglobulina fusionada al receptor de la linfotóxina  $\beta$  (LT p-R-Ig), tratamiento capaz de bloquear la maduración de las CDFs inhibiendo la cascada de señalización que conduce a la expresión de estas linfotoxinas. Curiosamente, el efecto del tratamiento de ambos dependía del momento y la ruta de administración. Así, por ejemplo, si la proteína de fusión se administraba tras el desafío intra-peritoneal del scrapie (en una fase temprana), los animales quedaban protegidos (Mabbott et al., 2000a; Mabbott et al.,

2003; Montrasio et al., 2000), mientras que si el tratamiento se aplicaba antes del desafío intra-peritoneal, la protección era total para algunos animales mientras que en otros únicamente retrasaba la aparición de la enfermedad (Mabbott et al., 2003). Por otro lado, el tratamiento con LT p-R-Ig inmediato tras el desafío oral con scrapie evitaba la aparición de la enfermedad, no observándose depósitos de PrPsc en el cerebro de los animales (Mabbott et al., 2003). Sin embargo, el tratamiento administrado 14 días post desafío oral no tuvo ningún efecto en el desarrollo de la enfermedad (Mabbott et al., 2003), lo cual indicaría que la entrada del prión en el sistema neuronal ocurre rápidamente tras el desafío oral. Finalmente, el desafío a través de escarificaciones de la piel dio como resultado una mejora del tratamiento cuando éste era administrado previo al desafío (similar a la ruta intra-peritoneal) (Mohan et al., 2005a). En los humanos, las enfermedades causadas por priones tienen tiempos de incubación muy largos (desde años a décadas), una fase clínica muy breve (meses), no existe un diagnóstico preclínico y la enfermedad es de desenlace fatal. Un gran problema de las EETs, junto a todas las enfermedades neurodegenerativas, es que la posible terapia debe dirigirse necesariamente al sistema nervioso central, lo cual supone que debe ser capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. En las situaciones en que la infección por priones se produce periféricamente (infección oral o intra-peritoneal), la utilización de terapias y/o profilaxis podrían tener más probabilidades de éxito si se aplican en etapas tempranas de la infección, antes de que el agente “infeccioso” llegue al SNC.

Así, pues, resulta necesario desarrollar herramientas profilácticas contra estas enfermedades, a pesar de que el número de afectados sea relativamente bajo (aproximadamente 160 personas han sido diagnosticadas con la nvCJD en el mundo hasta el momento), sobre todo pensando en el número de personas asintomáticas potencialmente infectadas (la infección puede durar décadas) (Trevitt and Collinge, 2006). En lo que se refiere a las otras etiologías de la enfermedad (iatrogénica, familiar y esporádica), no se justifica el desarrollo de vacunas o medidas profilácticas capaces de proteger o paliar la enfermedad a grupos de riesgo. Es muy prometedora la modulación del sistema inmunológico con el fin de conseguir estrategias terapéuticas y/o profilácticas frente a estas enfermedades. Este tipo de terapias podrían resultar de utilidad en el futuro para el tratamiento de individuos conscientes de haber sido infectados o como método preventivo para el personal con alto riesgo de ser infectados (médicos, enfermeros, etc.). Del mismo modo, sería interesante explorar las posibilidades de esta metodología para prevenir el desarrollo de encefalopatías hereditarias. La respuesta inmunológica innata actúa como una primera barrera de agresiones del exterior, bien consecuencia de un patógeno (virus, bacterias, parásitos y hongos) o bien de cualquier otra naturaleza como sería la exposición a un adyuvante o a otras sustancias inmuno-estimuladoras. Varios son los actores que intervienen en la respuesta innata, jugando un papel predominante las células dendríticas, los macrófagos y las células NK (células asesinas naturales), así como las quimiocinas y chemocinas como moduladores químicos responsables finales de la defensa (Byrne and Halliday, 2002; Foti et al., 2006; Young and Ortáldo, 2006), Rodríguez y Alonso, 2015)

. De entre las quimiocinas más relevantes para el sistema inmunológico innato, nos encontramos con los interferones, citoquinas que son capaces de inhibir, por ejemplo, evoluciones virales eficientemente. Sin embargo, el tratamiento con interferón o con estimuladores de interferón en ratones infectados con scrapie no parece tener un efecto en la progresión de la enfermedad (Allen and Cochran, 1977; Field et al., 1969; Gresser et al., 1983; Gresser and Pattison, 1968; Worthington, 1972). Estos mismos resultados se reprodujeron en monos infectados con CJD, scrapie y kuru (Amyx et al., 1984). La administración de citidil-guanil oligodeoxi-nucleótidos (CpGs), concretamente de CpG 1826 es conocida por su estimulación de la respuesta innata en mamíferos (Lipford et al., 1998). En ratones infectados con *scrapie* se ha observado un leve incremento en los tiempos de incubación cuando CpG 1826 fue administrado inmediatamente tras la infección y diariamente durante 4 días. Cuando este tratamiento fue prolongado durante 3 semanas, la aparición de la sintomatología se retrasó aproximadamente 149 días (Sethi et al., 2002). Podrían generarse anticuerpos frente al prión responsables de este retraso (Sethi et al., 2002), pero, la administración repetida de CpGs da lugar a la destrucción de los folículos linfoides (lugares de amplificación del prión), y una inmunosupresión, hechos que pueden explicar el efecto protector del tratamiento. Así, hoy en día, no se utiliza CpGs por sus efectos tóxicos. Uno de los efectos del tratamiento con CpGs es la expansión masiva de macrófagos y células dendríticas. Ambos tipos celulares juegan un importante papel en la degradación o secuestro de la proteína infecciosa (Seringue et al., 2000) y, por ende, dando lugar al retraso de la enfermedad. También el adyuvante de Freund completo, magnífico estimulador del sistema inmunológico innato, es capaz de retrasar ligeramente los tiempos de incubación de la enfermedad en ratones tras el desafío intraperitoneal o intracraneal. (Tal et al., 2003). Otros, generaron anticuerpos frente a la proteína del prión utilizando distintas estrategias. Se han hecho en ratones normales y en PrPKO inmunizando con priones purificados (Bendheim et al., 1984) y con fibras asociadas a scrapie (SAFs) (Kascsak et al., 1987). También, se ha descrito la utilización de proteína recombinante del prión como una estrategia para generar anticuerpos, tanto en ratones PrPKO (Seringue et al., 2003; Khalili-Shirazi et al., 2005; Korth et al., 1997; Krasemann et al., 1996; White et al., 2003; Williamson et al., 1996) como en ratones normales (Gilch et al., 2003; Schwarz et al., 2003; Sigurdsson et al., 2002; Souan et al., 2001). El potencial terapéutico de estos anticuerpos in vitro mostró una reducción de 2 logaritmos de un inóculo infeccioso de scrapie tras la incubación con un anticuerpo policlonal anti prión (Gabizon et al., 1988). Varios autores utilizaron anticuerpos para ver su efecto en diferentes líneas celulares in vitro. Por ejemplo, el anticuerpo 6H4, que reconoce tanto la PrP bovina (residuos 144-152) como de otras especies (Korth et al., 1997), es capaz de inhibir la acumulación de PrPsc en células infectadas con scrapie (Enari et al., 2001). Otros autores describen los efectos beneficiosos de la utilización de anticuerpos frente al prión en estudios in vitro utilizando distintas cepas de prión y distintas líneas celulares, mostrando el gran potencial de esta estrategia. A pesar de lograr efectos beneficiosos in vitro, algunos modelos no han resultado ser efectivos in vivo (Trevitt and Collinge, 2006); (Aguzzi and Sigurdson, 2004).

La administración del anticuerpo ICSM 18 (que reconoce el epitopo 144-152 de la PrPn humana) o del anticuerpo ICSM 35 (que reconoce el epitopo 94-105 de la PrPn humana) a elevadas dosis durante 7 días tras el desafío intra-peritoneal con scrapie, previene la aparición de la enfermedad. Sin embargo, el tratamiento no es efectivo si se inicia con la aparición de la sintomatología clínica, o bien si el desafío se realiza mediante la ruta intracraneal (White et al., 2003).

Por otro lado, la administración de los anticuerpos capaces de reconocer los epitopos 34-52 (8B4) y 175-185 (8H4) de la PrP murina tras la infección intra-peritoneal con scrapie, fueron capaces únicamente de retrasar un poco la aparición de la infección (Sigurdsson et al., 2003).

A pesar de los aparentes efectos beneficiosos de la administración pasiva de anticuerpos, se ha visto que si éstos se administran directamente a nivel del hipocampo y a una concentración elevada (1 mg/ml), provocan la apoptosis de neuronas en cerebelo e hipocampo, en 24 horas.

Este efecto se pudo conseguir únicamente tras la administración de anticuerpos monoclonales que reconocen el epitopo comprendido entre los aminoácidos 95 y 105 de la secuencia de la PrP humana, y no con otros monoclonales que reconocen otras partes de la proteína (Solfrosi et al., 2004). Este resultado indica que como consecuencia de la unión del anticuerpo a este dominio de la PrPn, se bloquea alguna vía de señalización esencial para la supervivencia neuronal.

La transferencia pasiva de anticuerpos puede ser una buena herramienta para luchar contra las enfermedades priónicas. Sin embargo, para su futura aplicabilidad en humanos será necesario realizar estudios muy exhaustivos que descarten posibles efectos deletéreos.

A pesar de que a lo largo de una infección con priones no se generan anticuerpos detectables frente al prión, acabamos de comprobar que se pueden generar anticuerpos específicos de muy diversas maneras, pudiendo en algún caso ser eficientes contra la enfermedad (Aguzzi and Sigurdson, 2004). Existen una serie de puntos críticos en la generación de anticuerpos frente a la PrPn, entre ellos la tolerancia que presentan los animales frente a la PrP como inmunógeno al tratarse de un antígeno propio (Aucouturier and Camaud, 2002; Aucouturier et al., 2000; Berg, 1994; Heppner and Aguzzi, 2004; Porter et al., 1973; Williamson et al., 1996). Por otro lado, dado que la PrPn se expresa en muchos tipos celulares (Cashman et al., 1990; Manson et al., 1992) podría ser que la generación de anticuerpos frente a la PrPn desencadenara una enfermedad autoinmune. Finalmente, parece complicado que los anticuerpos específicos frente a PrPn sean capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones terapéuticas de manera que pueda hacer su efecto terapéutico en el sistema nervioso central. A pesar de ello, en los últimos años, diversos autores han descrito los efectos beneficiosos de la inmunización activa en ratones con proteína de prión. Sigurdsson y colab. han descrito un incremento de un 10% en el tiempo de incubación de la enfermedad en ratones inmunizados con proteína recombinante murina (residuos 23-230). Este incremento se observa únicamente cuando la inmunización se realiza dentro de las 14 semanas anteriores al desafío con scrapie

adaptado al ratón. Ha sido descrita también una correlación paralela entre el título de anticuerpos y el incremento en el tiempo de incubación, mientras que no se observaron diferencias en la histopatología y en los niveles de PrPsc entre los animales tratados y los controles en las fases terminales de la enfermedad (Sigurdsson et al., 2002).

La inmunización activa con el péptido de príon comprendiendo los residuos 105-125 de la PrP murina incrementa el tiempo de incubación en ratones PrP infectados oralmente con scrapie, mientras que esta misma inmunización con el polipéptido que comprende los residuos 90-230 no tiene ningún efecto de retraso en la enfermedad. Los anticuerpos generados tras la inmunización con el fragmento 90-230 reconocen un epitopo de la región 159-188 de la proteína priónica. Los autores proponen que mientras que éstos anticuerpos resultan ineficaces frente a la enfermedad, los anticuerpos que reconocen las regiones 105-125 y/o 144-152 de la proteína priónica son capaces de retrasarla eficazmente (Schwarz et al., 2003).

Rosset y colab. describieron en el año 2004 la inducción no únicamente de una respuesta humoral, sino también de una respuesta celular en ratones C57BL/6J mediante la utilización de péptidos de príon junto al inmunoestimulador CpG. En este estudio fueron utilizados 3 péptidos diferentes (P98-127; P143-172 y P158-187) mezclados con CpG-1826.

Así, demostraron la inducción de LT secretoras de IFN- $\gamma$  e IL-4 y la producción de anticuerpos en función del péptido utilizado. De este modo quedó patente la capacidad de inducir una respuesta inmunológica tanto humoral como celular con la proteína del príon utilizando un protocolo de vacunación que rompió la tolerancia frente al príon (Rosset et al., 2004).

## Profilaxis y tratamiento

Los Prsc se propagan transmitiendo proteínas mal plegadas. Cuando un príon se introduce en el cuerpo, induce a los Prn a cambiar a la conformación anómala. El Prsc actúa como una plantilla para dirigir el mal plegado. Los Prsc nuevos anómalos formados pueden entonces convertir otros Prn a conformaciones anómalas. Se genera una reacción en cadena que produce grandes cantidades de Prsc. La propagación de Prsc requiere la presencia de Prn. Los animales que no expresan priones normales no contraen la enfermedad ni la transmiten. Todos los priones anómalos conocidos inducen un pliegue amiloide, que causa que la proteína normal polimerice en un agregado de láminas  $\beta$  muy apretadas. Estos agregados amiloides son fibrillas que tienen la capacidad de crecer por sus extremos y replicarse cuando la rotura hace que 2 extremos se conviertan en cuatro. El período de incubación está determinado por la tasa de crecimiento exponencial de la replicación del príon. Una infección por príon permanece latente durante años. Sin embargo, cuando aparece un síntoma, la muerte tiene lugar en pocos meses. Esta nueva estructura alterada del príon normal es estable y comienza a acumularse, provocando un daño en gran escala al tejido y la muerte celular. El príon plegado anómalamente es resistente a la desnaturalización por

agentes físicos y químicos haciendo enormemente difícil su destrucción. Hay un gran número de priones diferentes, que tienen estructuras ligeramente distintas. Durante el proceso de réplica, los priones están sujetos a mutaciones seguidas por selección natural de otras formas de replicación. La tembladera de las ovejas es un problema en gran parte del mundo y es la forma más extendida de encefalitis espongiforme transmisible (EETs) en Europa. Por ello, el control y la erradicación de la EETs en pequeños rumiantes es una de las mayores prioridades de la Unión Europea. Aunque las proteínas priónicas plegadas de modo anómalo son características de la EETs, es posible que no sean el agente infeccioso inicial. La idea se basa en cómo los priones son absorbidos por el intestino ovino. Hay investigadores que inocularon intestinos de oveja con extractos de cerebro que contenían Prsc, que se creía que eran la causa de la EETs. Informaron que los priones anómalos inoculados fueron detectados en poco tiempo (3,5 horas) en la pared intestinal, y no en lugares donde las proteínas priónicas generadas por la enfermedad se agregaban. Las proteínas priónicas normales que se convierten en anómalas se acumulan tras un mes desde la inoculación y aparecen en diferentes lugares donde los priones anómalos inoculados fueron absorbidos. Es más, los experimentos sugieren que en los animales normales todos los priones ingeridos se digirieron antes de que pudieran ser absorbidos en el intestino. Ello sugiere que los priones no causan la enfermedad pasando por la pared intestinal. Este descubrimiento no excluye la posibilidad de que los priones pudieran causar aún la enfermedad si se absorbe una cantidad suficiente, pero es posible que los priones sean capaces de infectar directamente las terminaciones nerviosas por algún mecanismo desconocido.

## Esterilización de priones

Los priones son obviamente diferentes de otros agentes infecciosos que lo son por su capacidad de provocar cambios conformacionales a los priones normales. Por tanto, la esterilización de priones requiere la desnaturalización de las proteínas a un estado en el que los priones no puedan inducir conformaciones anómalas de priones normales. Los priones son resistentes a las proteasas, al calor, a la radiación y a la formalina. Su destrucción requiere la hidrólisis o la reducción o la destrucción de la estructura terciaria. Tenga en cuenta que los priones parcialmente desnaturalizados pueden ser renaturalizados a partículas infecciosas bajo determinadas condiciones. Los priones pueden ser desactivados en un autoclave a presión a temperatura de 132° C a 21 psi durante 90 minutos. Si el material infectado de príon se encuentra en una solución de hidróxido de sodio, se puede tratar en autoclave a 121° C a 21 psi durante una hora. También puede usar un desinfectante común en una solución al 1% y dejar en remojo durante 10 horas o usar una solución al 10% durante una hora. Sin embargo, las carnes de diverso origen, la leche, los embutidos de dudosa preparación, en fin, todos aquellos alimentos que no cumplen con las normativas de los entes de regulación y control, así como, las transfusiones de sangre y todo el instrumental quirúrgico, así como todo tejido humano o animal, no debe ser suministrado sin haber sido previamente esterilizado



según normas establecidas. La vacunación con ADN ha sido ensayada como estrategia contra las enfermedades causadas por priones. Así, el caso más espectacular se refiere a la protección total conseguida en ratones transgénicos bovinos tras la inmunización con una vacuna de ADN expresando la proteína bovina y una posterior infección oral con proteína infecciosa. A pesar de lo prometedor de los resultados, se desconocen absolutamente los mecanismos de protección desencadenados por la vacuna, ya que no se pudo detectar ni respuesta humoral ni celular consecuencia de la vacunación (Muller et al., 2005; Calabrese A, Alonso A.,1975).

## Bibliografía

- Abbott, A. (2004): Doctors seek lost data on Alzheimer's vaccine. *Nature*, 430, 715.
- Adorini, L., Moreno, J., Fuchs, S. (1991): Exogenous peptides compete for the presentation of endogenous antigens to major histocompatibility complex class II-restricted T cells. *J Exp Med*, 174, 945-948.
- Aguzzi, A., Sigurdson, C.J.: (2004) Antiprion immunotherapy; to suppress or to stimulate? *Nat Rev Immunol*, 4, 725-736.
- Alper, T., Cramp, W.A., Haig, D.A.: (1967): Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid?, *Nature*, 214, 764-766.
- Alper, T., Haig, D.A., Clarke, M.C.: (1966): The exceptionally small size of the scrapie agent. *Biochem Biophys Res Commun*, 22, 278-284.
- Allen, L.B., Cochran, K.W.: (1977): Acceleration of scrapie in mice by target-organ treatment with interferon inducers. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 284, 676-680.
- Amyx, H., Salazar, A.M., Gajdusek, C D.: (1984): Chemotherapeutic trials in experimental slow virus diseases. *Neurology*, 34.
- An, L.L., Rodriguez, F., Harkins, S.: (2000): Quantitative and qualitative analyses of the immune responses induced by a multivalent minigene DNA vaccine. *Vaccine*, 18, 2132-2141.
- An, L.L., Sette, A.: (1999): The multivalent minigene approach to vaccine development. *Expert Opin Investig Drugs*, 8, 1351-1357.
- Anderson, R.M., Donnelly, C.A.: (1996): Transmission dynamics and epidemiology of BSE in British cattle. *Nature*, 382, 779-788.
- Anton, L.C., Schubert, U., Yewdell, J.W.: (1999): Intracellular localization of proteasomal degradation of a viral antigen.: *J Cell Biol*, 146, 113-124.
- Anton, L.C., Yewdell, J.W., Bennink, J.R.: (1997): MHC class I-associated peptides produced from endogenous gene products with vastly different efficiencies.: *J Immunol*, 158, 2535-2542.
- Antony, P.A., Piccirillo, C.A.: (2005): CD8+ T cell immunity against a tumor/selfantigen is augmented by CD4+ T helper cells and hindered by naturally occurring

- T regulatory cells. *J Immunol*, 174, 2591-2601.
- Aucouturier, P. and Camaud, C.: (2002): The immune system and prion diseases: a relationship of complicity and blindness. *J Leukoc Biol*, 72, 1075-1083.
- Aucouturier, P., Carp, R.I., Wisniewski, T.: (2000): Prion diseases and the immune system. *Clin Immunol*, 96, 79-85.
- Aucouturier, P., Geissmann, P., Damotte, D.: (2001): Infected splenic dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie. *J Clin Invest*, 108, 703-708.
- Badovinac, V.P., Harty, J.T.: (2002): CD8(+) T-cell homeostasis after infection: setting the 'curve'. *Microbes Infect*, 4, 441-447.
- Bainbridge, J., Walker, K.B.: (2005): The normal cellular form of prion protein modulates T cell responses. *Immunol Lett*, 96, 147-150.
- Baker, C.A., Lu, Z.Y., Manuelidis, L.: (2004): Early induction of interferon responsive mRNAs in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurovirol*, 10, 29-40.
- Baldauf, E., Beekes, M., Diringer, H.: (1997): Evidence for an alternative direct route of access for the scrapie agent to the brain bypassing the spinal cord.: *J Gen Virol*, 78 (F t 5), 1187-1197.
- Barry, M., Bleackley, R.C.: (2002): Cytotoxic T lymphocytes: all roads lead to death. *Nat Rev Immunol*, 2, 401-409.
- Barry, M.A., Howell, D.P., Singh, R.A.: (2004): Expression library immunization to discover and improve vaccine antigens. *Immunol Rev*, 199, 68-83.
- Bate, C., Reid, S., Williams, A.: (2004): Phospholipase A2 inhibitors or platelet activating factor antagonists prevent prion replication. *J Biol Chem*, 279, 36405-36411.
- Beekes, M., Baldauf, E.: (1996): Sequential appearance and accumulation of pathognomonic markers in the central nervous system of hamsters orally infected with scrapie. *Virol*, 77 ( Ft 8), 1925-1934.
- Beekes, M., McBride, P.A.: (2000): Early accumulation of pathological PrP in the enteric nervous system and gut-associated lymphoid tissue of hamsters orally infected with scrapie. *Neurosci Lett*, 278, 181-184.
- Beekes, M., McBride, P.A., Baldauf, E.: (1998): Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie. *J Gen Virol*, 79 ( Ft 3), 601-607.
- Bendheim, P.E., Barry, R.A., Prusiner, S.B.: (1984): Antibodies to a scrapie prion protein. *Nature*, 310, 418-421.
- Berg, L J.: (1994): Insights into the role of the immune system in prion diseases. *Proc Natl Acad Sci, U S A*, 91, 429-432.
- Beringue, V., Demoy, M.: (2000): Role of spleen macrophages in the clearance of scrapie agent early in pathogenesis. *J Pathol*, 190, 495-502.
- Beringue, V., Mallinson, G.: (2003): Regional heterogeneity of cellular prion protein isoforms in the mouse brain. *Brain*, 126, 2065-2073.
- Beringue, V., Vilette, D.: (2004): PrPSc binding antibodies are potent inhibitors of prion replication in cell lines. *J Biol Chem*, 279, 39671-39676.

Bemey, C., Herren, S.:(1999): A member of the dendritic cell family that enters B cell follicles and stimulates primary antibody responses identified by a mannose receptor fusion protein.

*J Exp Med*, 190, 851-860.

Blanco, E., Garcia-Briones, M., Sanz-Parra, A.:(2001): Identification of T-cell epitopes in nonstructural proteins of foot-and-mouth disease virus.

*J Virol*, 75, 3164-3174.

Blanquet-Grossard, F.:(2005): Complement protein C1q recognizes a conformationally modified form of the prion protein. *Biochemistry*, 44, 4349-4356.

Bolton, D.C., McKinley, M.P., Prusiner, S.B.:(1982): Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science*, 218, 1309-1311.

Bonifacio, J.S., Weissman, A.M.:(1998): Ubiquitin and the control of protein fate in the secretory and endocytic pathways. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 14, 19-57.

Bonifaz, L.C., Arzate, S.:(1999): Endogenous and exogenous forms of the same antigen are processed from different pools to bind MHC class II molecules in endocytic compartments.

*Eur J Immunol*, 29, 119-131.

Bonini, C., Lee, S.P.:(2001): Targeting antigen in mature dendritic cells for simultaneous stimulation of CD4+ and CD8+ T cells.

*J Immunol*, 166, 5250-5257.

Borchelt, D R., Prusiner, S.B.:(1990): Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells. *J Cell Biol* 110, 743-752.

Borrego, B., Fernandez-Pacheco, P.:(2006): DNA vaccines expressing B and T cell epitopes can protect mice from FMDV infection in the absence of specific humoral responses. *Vaccine*, 24, 3889-3899.

Botija, C.:(1970): Diagnosis of African swine fever by immunofluorescence. *Bull Of Int Epizoot*, 73,1025-1044.

Boyle, J.S., Brady, J.L., Lew, A.M.:(1998):Enhanced responses to a DNA vaccine encoding a fusion antigen that is directed to sites of immune induction. *Nature*, 392, 408-411.

Brown, D.R., Besinger, A.:(1998): Prion protein expression and superoxide dismutase activity.

*Biochem J*, 334 ( Ft 2), 423-429.

Brown, D.R., Herms, J.W.:(1997): The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature*,390, 684-687.

Brown, K.L., Bruce, M.E.:(1999): Scrapie replication in lymphoid tissues depends on prion protein-expressing follicular dendritic cells. *Nat Med*, 5, 1308-1312.

Bruce, M.E., Will, R.G.:(1997): Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature*, 389, 498-501.

Brun, A., Castilla, J., Torres, J.M.:(2003): Involvement of the immunological system in the pathogenesis of transmissible spongiform encephalopathies. *Rev Neurol*, 37, 648-653.

Brun, A., Castilla, J., Torres, J.M.:(2004): Proteinase K enhanced immunoreactivity of the prion protein-specific monoclonal antibody 2A11. *Neurosci Res*, 48, 75-83.

Buch, T.,Waisman, A.:(2006): Protection from autoimmunity by DNA vaccination against T-cell receptor. *Methods Mol Med*, 127, 269-280.

Bueler, H., Aguzzi, A.:(1993): Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*, 73,1339-1347.

Bueler, H., Raeber, A.:(1994): High prion and PrPSc levels but delayed onset of disease in scrapie-inoculated mice heterozygous for a disrupted PrP gene. *Mol Med*, 1, 19-30.

Prusiner, S.B., Millhauser, G.L.:(2003): Copper coordination in the full-length, recombinant prion protein. *Biochemistry*, 42, 6794-6803.

Byrne, S.N., Halliday, G.M.:(2002): Dendritic cells: making progress with tumour regression?

*Immunol Cell Biol*, 80, 520-530.

Calin-Laurens, V., Forquet, F.:(1992): High efficiency of endogenous antigen presentation by MHC class II molecules. *Int Immunol*, 4,1113-1121.

Capellari, S., Cardone, F.:(2005): Creutzfeldt-Jakob disease associated with the R208H mutation in the prion protein gene. *Neurology*, 64, 905-907.

Capellari, S., Parchi, P.:(2000): Effect of the E200K mutation on prion protein metabolism. Comparative study of a cell model and human brain. *Am J Pathol*, 157, 613-622.

Carp, R.I.:(1982): Transmission of scrapie by oral route: effect of gingival scarification. *Lancet*, 1, 170-171.

Carp, R.I., Callahan, S.M.:(1981): In vitro interaction of scrapie agent and mouse peritoneal macrophages. *Intervirology*, 16, 8-13.

Carp, R.I., Callahan, S.M.:(1982):Effect of mouse peritoneal macrophages on scrapie infectivity during extended in vitro incubation. *Intervirology*, 17, 201-207.

Cashman, N.R., Loertscher, R.:(1990) Cellular isoform of the scrapie agent protein participates in lymphocyte activation. *Cell*, 61, 185-192.

Castilla, J., Diaz-San Segundo, F.:(2005): Vertical transmission of bovine spongiform encephalopathy prions evaluated in a transgenic mouse model. *J Virol*, 79, 8665-8668.

Caughey, B.:(1995): Aggregates of scrapie-associated prion protein induce the cell-free conversion of protease sensitive prion protein to the protease-resistant state. *Chem Biol*, 2, 807-817.

Caughey, B., Race, R.E.:(1992):Potent inhibition of scrapie-associated PrP accumulation by congo red.

*J Neurochem*, 59, 768-771.

Caughey, B., Raymond, G.J.:(1991): The scrapie-associated form of PrP is made from a cell surface precursor that is both protease- and phospholipase-sensitive. *J Biol Chem*, 266, 18217-18223.

Caughey, B., Raymond, G.J.:(1993): Sulfated polyanion inhibition of scrapie associated PrP accumulation in cultured cells. *J Virol*, 67, 643-650.

Caughey, B., Raymond, L.D.:(2003): Inhibition of protease-resistant prion protein accumulation in vitro by curcumin. *J Virol*, 77, 5499-5502.

- Ciemik, I.F., Berzofsky, J.A., Carbone, D.P.: (1996): Induction of cytotoxic T lymphocytes and antitumor immunity with DNA vaccines expressing single T cell epitopes. *J Immunol*, 156, 2369-2375.
- Clarke, M.C., Kimberlin, R.H.: (1984): Pathogenesis of mouse scrapie: distribution of agent in the pulp and stroma of infected spleens. *Vet Microbiol*, 9, 215-225.
- Cohen, F.E., Pan, K.M., Prusiner, S.B.: (1994): Structural clues to prion replication. *Science*, 264, 530-531.
- Cohen, F., Prusiner, S.B.: (1998): Pathologic conformations of prion proteins. *Annu Rev Biochem*, 67, 793-819.
- Cohen, J.: (2005): Can we selectively shut off immune responses? *Science*, 309, 97.
- Collen, T., Pullen, L.: (1989): T cell-dependent induction of antibody against foot-and-mouth disease virus in a mouse model. *J Gen Virol*, 70 ( Ft 2), 395-403.
- Collinge, J.: (2001): Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*, 24, 519-550.
- Collinge, J.: (1991): Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 337, 1441-1442.
- Collinge, J.: (1995): Transmission of fatal familial insomnia to laboratory animals. *Lancet*, 346, 569-570.
- Collinge, J.: (1994): Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature*, 370, 295-297.
- Creutzfeldt, H.G.: (1920): Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. Vorläufige Mitteilung. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 57, 1-18.
- Cuille, J., Chelle, P.L.: (1936): La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *C R Acad Sci*, 203, 1552-1554.
- Check, E.: (2002): Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature*, 415, 462.
- Chen, S.G., Gambetti, P.: (2002): A journey through the species barrier. *Neuron*, 34, 854-856.
- Chesebro, B.: (2002): Grand ideas floating freely. Conference on the new prion biology: basic science, diagnosis and therapy. *EMBO Rep*, 3, 1123-1126.
- Chesebro, B., Keith, J.M.: (1985): Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. *Nature*, 315, 331-333.
- Davis, B.S., Chang, G.J., Bunning, M.L.: (2001): West Nile virus recombinant DNA vaccine protects mouse and horse from virus challenge and expresses in vitro a noninfectious recombinant antigen that can be used in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Virol*, 75, 4040-4047.
- Davis, H.L., Whalen, R.G.: (1995): DNA-based immunization. *Mol Cell Biol Hum Dis Ser*, 5, 368-387.
- De Marco, P.: (2003): DNA vaccines against HPV-16 E7-expressing tumour cells. *Anticancer Res*, 23, 1449-1454.

- Dealler, S.: (1997): The key must fit: macrophages transport prion infection to the central nervous system and may determine the sites of infection within it. *Med Hypotheses*, 49, 213-220.
- Defaweux, V.: (2005): Interfaces between dendritic cells, other immune cells, and nerve fibres in mouse Peyer's patches: potential sites for neuroinvasion in prion diseases. *Microsc Res Tech*, 66, 1-9.
- Del Val, M.: (1991): Protection against lethal cytomegalovirus infection by a recombinant vaccine containing a single nonameric T-cell epitope. *J Virol*, 65, 3641-3646.
- Deliyannis, G.: (2000): A fusion DNA vaccine that targets antigen-presenting cells increases protection from viral challenge. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 6676-6680.
- Deng, X., Cai, M.: (2003): Mechanism of priming cytotoxic T cell response and strategy for enhancing DNA vaccine potency in DNA immunization. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*, 20, 175-179.
- Denzer, K.: (2000): Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J Cell Sci*, 113 Pt 19, 3365-3374.
- Dickinson, A.G.: (1976): Scrapie in sheep and goats. *Front Biol*, 44, 209-241.
- Djilali-Saiah, I.: (2002): DNA vaccination breaks tolerance for a neo-self antigen in liver: a transgenic murine model of autoimmune hepatitis. *J Immunol*, 169, 4889-4896.
- Doh-ura, K., Sakaki, Y.: (1989): Pro-leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*, 163, 974-979.
- Donnelly, J.J., Liu, M.A., Ulmer, J.B.: (2000): Antigen presentation and DNA vaccines. *Am J Respir Crit Care Med*, 162, S190-193.
- Donofrio, G.: (2005): Paracrine inhibition of prion propagation by anti-PrP single-chain Fv miniantibodies. *J Virol*, 79, 8330-8338.
- Eklund, C., Hadlow, W.: (1967): Pathogenesis of scrapie virus infection in the mouse. *J Infect Dis*, 117, 15-22.
- Ellgaard, L.: (1999): Setting the standards: quality control in the secretory pathway. *Science*, 286, 1882-1888.
- Enari, M.: (2001): Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 9295-9299.
- Endo, T., Prusiner, S.B.: (1989): Diversity of oligosaccharide structures linked to asparagines of the scrapie prion protein. *Biochemistry*, 28, 8380-8388.
- Ertmer, A., Gilch, S.: (2004): The tyrosine kinase inhibitor STI571 induces cellular clearance of PrP<sup>Sc</sup> in prion-infected cells. *J Biol Chem*, 279, 41918-41927.
- Février, B.: (2004) Cells release prions in association with exosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101, 9683-9688.
- Field, E.J., Joyce, G.: (1969): Failure of interferon to modify scrapie in the mouse. *J Gen Virol*, 5, 149-150.



- Fischer, M.: (1996) Prion protein (PrP) with amino-proximal deletions restoring susceptibility of PrP knockout mice to scrapie. *Embo J*, 15, 1255-1264.
- Foster, J.D.: (2001) Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *J Gen Virol*, 82, 2319-2326.
- Foti, M.: (2006): Dendritic cells in pathogen recognition and induction of immune responses: a functional genomics approach. *J Leukoc Biol*, 79, 913-916.
- Fraser, H.: (1970): Pathogenesis of scrapie in the mouse: the role of the spleen. *Nature*, 226, 462-463.
- Fraser, H.: (1987) Ionising radiation has no influence on scrapie incubation period in mice. *Vet Microbiol*, 13, 211-223.
- Frauenfelder, H.: (1991) The energy landscapes and motions of proteins. *Science*, 254, 1598-1603.
- Fujii, S., Senju, S.: (1998) The CLIP-substituted invariant chain efficiently targets an antigenic peptide to HLA class II pathway in L cells. *Hum Immunol*, 59, 607-614.
- Fuller, D.H.: (2006): Preclinical and clinical progress of particle-mediated DNA vaccines for infectious diseases. *Methods*, 40, 86-97.
- Gabizon, R., Prusiner, S.B.: (1988): Immunoaffinity purification and neutralization of scrapie prion infectivity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85, 6617-6621.
- Gabizon, R., Prusiner, S.B.: (1990): Prion liposomes. *Biochem J*, 266, 1-14.
- Gajdusek, D.C.: (1957): Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med*, 257, 974-978.
- Galloway, D.R., Baillie, L.: (2004): DNA vaccines against anthrax. *Expert Opin Biol Ther*, 4, 1661-1667.
- Ganges, L.: (2005): A DNA vaccine expressing the E2 protein of classical swine fever virus elicits T cell responses that can prime for rapid antibody production and confer total protection upon viral challenge. *Vaccine*, 23, 3741-3752.
- Gerstmann, J.: (1928): Über ein noch nicht beschriebenes Reflex phänomen bei einer Erkrankung des Zerebellaren Systems. *Wien Medizin Wochenschr*, 78, 906-908.
- Gerstmann, J., Strausler, E.: (1936): Über eine eigenartige hereditär familiäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alters. *Z Neurol*, 154, 736-762.
- Gilch, S.: (2003): Polyclonal anti-PrP auto-antibodies induced with dimeric PrP interfere efficiently with PrP<sup>Sc</sup> propagation in prion infected cells. *J Biol Chem*, 278, 18524-18531.
- Glatzel, M., Aguzzi, A.: (2003): Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*, 349, 1812-1820.
- Goldfarb, E.G., Rubenstein, R.: (1991a): Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol*, 7, 477-486.
- Goldfarb, L.G., Gajdusek, D.C.: (1991b): New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred. *Lancet*, 337, 425.

- Goldfarb, L.G., Pendelbury, W.W.: (1992): Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science*, 258, 806-808.
- Goldgab, E.G., Feinstone, S.M.: (1989): Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol*, 106, 204-206.
- Goldmarm, W.: (1994): PrP genotype and agent effects in scrapie: change in allelic interaction with different isolates of agent in sheep, a natural host of scrapie. *J Gen Virol*, 75 ( Pt 5), 989-995.
- Goni, F., Rubenstein, R., Wisniewski, T.: (2005): Mucosal vaccination delays or prevents prion infection via an oral route. *Neuroscience*, 133, 413-421.
- Gould, S.J., Booth, A.M.: (2003): The Trojan exosome hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100, 10592-10597.
- Grégoire, S., Aucouturier, P.: (2004): Identification of two immunogenic domains of the prion protein-PrP<sup>n</sup> which activate class II-restricted T cells and elicit antibody responses against the native molecule. *J Leukoc Biol*, 76, 125-134.
- Gresser, L., Maury, C.: (1983): Failure to modify scrapie in mice by administration of interferon or anti-interferon globulin. *J Gen Virol*, 64 (Pt 6), 1387-1389.
- Gresser, I.: (1968): An attempt to modify scrapie in mice by the administration of interferon. *J Gen Virol*, 3, 295-297.
- Griffith, J.S.: (1967): Self-replication and scrapie. *Nature*, 215, 1043-1044.
- Haberman, A.M.: (2003): Reassessing the function of immunocomplex retention by follicular dendritic cells. *Nat Rev Immunol*, 3, 757-764.
- Hadlow, W.J.: (1987): Temporal distribution of transmissible mink encephalopathy virus in mink inoculated subcutaneously. *J Virol*, 61, 3235-3240.
- Haik, S., Hauw, J.J.: (2003): The sympathetic nervous system is involved in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Med*, 9, 1121-1123.
- Hammerberg, C.: (1986): Characterization of monoclonal antibodies directed against swine leukocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 11, 107-121.
- Haraguchi, T.: (1989): Asparagine-linked glycosylation of the scrapie and cellular prion proteins. *Arch Biochem Biophys*, 274, 1-13.
- Harris, D.A.: (1999a): Cell biological studies of the prion protein. *Curr Issues Mol Biol*, 1, 65-75.
- Harris, D.A.: (1999b): Cellular biology of prion diseases. *Clin Microbiol Rev*, 12, 429-444.

- Hartl, A., Thalhamer, J.: (2003): Strategies for the development of safe and effective DNA vaccines for allergy treatment. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 279-298; discussion 299.
- Heggebo, R.: (2003): Disease-associated PrP in the enteric nervous system of scrapie-affected Suffolk sheep. *J Gen Virol*, 84, 1327-1338.
- Heikenwalder, M., Aguzzi, A.: (2004): Lymphoid follicle destruction and immunosuppression after repeated CpG oligodeoxynucleotide administration. *Nat Med*, 10, 187-192.
- Heppner, F., Aguzzi, A.: (2004): Recent developments in prion immunotherapy. *Curr Opin Immunol*, 16, 594-598.
- Heppner, F.L., Aguzzi, A.: (2001a): Transepithelial prion transport by M cells. *Nat Med*, 7, 976-977.
- Heppner, F.L., Aguzzi, A.: (2001b): Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. *Science*, 294, 178-182.
- Hermes, J.: (1999): Evidence of presynaptic location and function of the prion protein *J Neurosci*, 19, 8866-75.
- Hilton, D.A.: (2006): Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol*, 208, 134-141.
- Hilton, D.A.: (1998): Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 352, 703-704.
- Hill, A.F.: (2000): Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 91, 10248-10253.
- Hosoi, J.: (1993): Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*, 363, 159-163.
- Hsiao, K., Prusiner, S.B.: (1989): Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature*, 338, 342-345.
- Hsiao, K.K., Prusiner, S.B.: (1990): Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein. *Science*, 250, 1587-1590.
- Huang, F.P.: (2002): Migrating intestinal dendritic cells transport PrP(Sc) from the gut. *J Gen Virol*, 83, 267-271.
- Huang, Z., Prusiner, S.B.: (1996): Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment. *Fold Des*, 1, 13-19.
- Hung, C.F.: (2003): Improving DNA vaccine potency via modification of professional antigen presenting cells. *Curr Opin Mol Ther*, 5, 20-24.
- Hurtley, S.M.: (1989): Protein oligomerization in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Cell Biol*, 5, 277-307.
- Hutter, G.: (2003): No superoxide dismutase activity of cellular prion protein in vivo. *Biol Chem*, 384, 1279-85.
- Khalili-Shirazi, A.: (2005): Protein conformantly influences immune responses to prion protein. *J Immunol*, 174, 3256-3263.

- Imazeki, N.: (1992): Is the follicular dendritic cell a primarily stationary cell? *Immunology*, 76, 508-510.
- Ingram, D.K.: (2001): Vaccine development for Alzheimer's disease: a shot of good news. *Trends Neurosci*, 24, 305-307.
- Inoue, H.: (1990): High efficiency transformation of *Escherichia coli* with plasmids. *Gene*, 96, 23-28.
- Ivanova, L.: (2001): Mutant prion proteins are partially retained in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 276, 42409-42421.
- Jakob, A.: (1921a): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Vorläufige Mitteilung. *Deut Z Nervenheilk*, 70, 132-146.
- Jakob, A.: (1921b): Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 64, 147-228.
- Jakob, A.: (1921c): Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswerten anatomischen Befunden. Mitteilung eines vierten Falles. *Med Klin*, 13, 372-376.
- Janus, C.: (2000): Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 1502, 63-75.
- Jeffrey, M.: (2002): Occurrence and distribution of infection-specific PrP in tissues of clinical scrapie cases and cull sheep from scrapie-affected farms in Shetland. *J Comp Pathol*, 127, 264-273.
- Jeffrey, M.: (1995): Pathology of the transmissible spongiform encephalopathies with special emphasis on ultrastructure. *Micron*, 26, 277-298.
- Jeffrey, M.: (1998): Determination of the frequency and distribution of vascular and parenchymal amyloid with polyclonal and N-terminal-specific PrP antibodies in scrapie-affected sheep and mice. *Vet Rec*, 142, 534-537.
- Jeffrey, M.: (2000): Sites of prion protein accumulation in scrapie-infected mouse spleen revealed by immuno-electron microscopy. *J Pathol*, 191, 323-332.
- Ji, H., Wang, T.L.: (1999): Targeting human papillomavirus type 16 E7 to the endosomal/lysosomal compartment enhances the antitumor immunity of DNA vaccines against murine human papillomavirus type 16 E7-expressing tumors. *Hum Gene Ther*, 10, 2727-2740.
- Jiao, J.G.: (2006): A plasmid DNA vaccine encoding the extracellular domain of porcine endoglin induces anti-tumour immune response against self-endoglin-related angiogenesis in two liver cancer models. *Dig Liver Dis*, 38, 578-587.

Jin, T., Gu, Y.: (2000): The chaperone protein BiP binds to a mutant prion protein and mediates its degradation by the proteasome.

*J Biol Chem*, 275, 38699-38704.

Jobling, M.F.: (2001): Copper and zinc binding modulates the aggregation and neurotoxic properties of the prion peptide PrP 106-126.

*Biochemistry*, 40, 8073-8084.

Kaneider, N.C.: (2005): Neurokinin-1 receptor interacts with PrP (106-126)-induced dendritic cell migration and maturation. *J Neuroimmunol*, 158, 153-158.

Kaneider, N.C.: (2003): Sphingosine kinase-dependent migration of immature dendritic cells in response to neurotoxic prion protein fragment.

*J Virol*, 11, 5535-5539.

Kapasi, Z.F.: (1993): Induction of functional follicular dendritic cell development in severe combined immunodeficiency mice. Influence of B and T cells.

*J Immunol*, 150, 2648-2658.

Kascsak, R.J.: (1987): Mouse polyclonal and monoclonal antibody to scrapie-associated fibril proteins.

*J Virol*, 61, 3688-3693.

Kimberlin, R.H.: (1987): Temporary and permanent modifications to a single strain of mouse scrapie on transmission to rats and hamsters.

*J Virol*, 68 ( Pt 7), 1875-1881.

Kimberlin, R.H.: (1979): Pathogenesis of mouse scrapie: dynamics of agent replication in spleen, spinal cord and brain.

*J Comp Pathol*, 89, 551-562.

Kimberlin, R.H.: (1989): The genomic identity of different strains of mouse scrapie is expressed in hamsters and preserved on reisolation in mice.

*J Gen Virol*, 70 ( Pt 8), 2017-2025.

Kitamoto, T.: (1991): Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease.

*J Virol*, 65, 6292-6295.

Klavinskis, L.S.: (1990): Vaccination and protection from a lethal viral infection: identification, incorporation, and use of a cytotoxic T lymphocyte glycoprotein epitope.

*Virology*, 178, 393-400.

Klein, M.A., Aguzzi, A.: (1997): A crucial role for B cells in neuroinvasive scrapie. *Nature*, 390, 687-690.

Klein, M.A., Aguzzi, A.: (2001): Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nat Med*, 1, 488-492.

Kooyman, D.L.: (1998): Glycosyl phosphatidylinositol anchor. *Exp Nephrol*, 6, 148-151.

Korth, C.: (1997): Prion (PrP<sup>Sc</sup>)-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature*, 390, 74-77.

Kosco-Vilbois, M.: (2003): Are follicular dendritic cells really good for nothing? *Nat Rev Immunol*, 3, 764-769.

Krasemann, S.: (1996): Generation of monoclonal antibodies against human prion proteins in PrPO/0mice. *Mol Med*, 2, 725-734.

Lasmezas, C.I.: (2003): Putative functions of PrP(C). *Br Med Bull*, 66, 61-70.

Lasmezas, C.I.: (1997): Transmission of the BSE agent to mice in the absence of detectable abnormal prion protein. *Science*, 275, 402-405.

Leachman, S.A.: (2002): Ubiquitin-fused and/or multiple early genes from cotton tail rabbit papillomavirus as DNA vaccines. *J Virol*, 76, 7616-7624.

Lee, H.S., Gajdusek, D.C.: (2001): Increased susceptibility to Kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis*, 183, 192-196.

Legname, G., Prusiner, S.B.: (2004): Synthetic mammalian prions. *Science*, 305, 673-676.

Lehmann, S.: (2002): Metal ions and prion diseases. *Curr Opin Chem Biol*, 6, 187-192.

Leifert, J.A.: (2004): Targeting plasmid-encoded proteins to the antigen presentation pathways.

*Immunol Rev*, 199, 40-53.

Leitner, W.W.: (2003): Alphavirus-based DNA vaccine breaks immunological tolerance by activating innate antiviral pathways. *Nat Med*, 9, 33-39.

Lemaire-Vieille, C.: (2000): Epithelial and endothelial expression of the green fluorescent protein reporter gene under the control of bovine prion protein (PrP) gene regulatory sequences in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci US A*, 97, 5422-5427.

Li, R., Liu, D.: (2001): The expression and potential function of cellular prion protein in human lymphocytes. *Cell Immunol*, 207, 49-58.

Liberski, P.P., Gajdusek, D.C.: (1998): A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with a Gerstmann-Straussler-Scheinker phenotype but no alterations in the PRNP gene. *Acta Neuropathol (Berl)*, 96, 425-430.

Lin, K.Y.: (1996): Treatment of established tumors with a novel vaccine that enhances major histocompatibility class II presentation of tumor antigen. *Cancer Res*, 56, 21-26.

Lipford, G.B.: (1998): Bacterial DNA as immune cell activator. *Trends Microbiol*, 6, 496-500.

Lode, H.N.: (2004): DNA minigene vaccination for adjuvant neuroblastoma therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 1028, 113-121.

Lugaresi, E.: (1986): Familial insomnia with a malignant course: a new thalamic disease. *Rev Neurol (Paris)*, 142, 791-792.

Luhr, K.M.: (2004): Scrapie protein degradation by cysteine proteases in CD 11c+ dendritic cells and GT1-1 neuronal cells. *J Virol*, 78, 4776-4782.

Luhr, K.M.: (2002): Processing and degradation of exogenous prion protein by CD 11c(+) myeloid dendritic cells in vitro. *J Virol*, 76, 12259-12264.

Mabbott, N.A.: (2001): Temporary depletion of complement component C3 or genetic deficiency of C1q significantly delays onset of scrapie.

*Nat Med*, 1, 485-487.

Mabbott, N.A.: (2000a): Temporary inactivation of follicular dendritic cells delays neuroinvasion of scrapie. *Nat Med*, 6, 719-720.



Mabbott, N.A.: (2006): Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol*, 4, 201-211.

Mabbott, N.A.: (2002): Temporary blockade of the tumor necrosis factor receptor signaling pathway impedes the spread of scrapie to the brain. *J Virol*, 76, 5131-5139.

Mabbott, N.A.: (2000b): Tumor necrosis factor alpha-deficient, but not interleukin-6-deficient, mice resist peripheral infection with scrapie. *J Virol*, 74, 3338-3344.

Mabbott, N.A.: (2003): Follicular dendritic cell dedifferentiation by treatment with an inhibitor of the lymphotoxin pathway dramatically reduces scrapie susceptibility. *J Virol*, 11, 6845-6854.

Ponti, W., Poli, G.: (2005): Decrease in pathology and progression of scrapie after immunisation with synthetic prion protein peptides in hamsters. *Vaccine*, 23, 2862-2868.

Maignien, T.: (1999): Pathogenesis of the oral route of infection of mice with scrapie and bovine spongiform encephalopathy agents. *Virol*, 80 ( Pt 11), 3035-3042.

Maignien, T.: (2005): Role of gut macrophages in mice orally contaminated with scrapie or BSE. *Int J Pharm*, 298, 293-304.

Malcherek, G.: (1998): MHC class II-associated invariant chain peptide replacement by T cell epitopes: engineered invariant chain as a vehicle for directed and enhanced MHC class II antigen processing and presentation. *Eur J Immunol*, 28, 1524-1533.

Mallucci, G.: (2003): Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science*, 302, 871-874.

Mandel, T.E.: (1980): The follicular dendritic cell: long term antigen retention during immunity. *Immunol Rev*, 53, 29-59.

Manson, J.: (1992): The prion protein gene: a role in mouse embryogenesis? *Development*, 115, 117-122.

Manson, J.C.: (1994): Mice carrying a null mutation in PrP that abolishes mRNA production are developmentally normal. *Mol Neurobiol*, 8, 121-127.

Masel, J.: (2001): The measured level of prion infectivity varies in a predictable way according to the aggregation state of the infectious agent. *Biochim Biophys Acta*, 1535, 164-173.

Masel, J.: (1999): Quantifying the kinetic parameters of prion replication. *Biophys Chem*, 11, 139-152.

Mastrianni, J.A., Prusiner, S.B.: (1995): Prion disease (PrP-A117V) presenting with ataxia instead of dementia. *Neurology*, 45, 2042-2050.

Mattei, V.: (2004): Prion protein is a component of the multimolecular signaling complex involved in T cell activation. *FEBS Lett*, 560, 14-18.

Maxam, A.M.: (1977): A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74, 560-564.

McBride, P.A.: (1999): Pathological PrP is abundant in sympathetic and sensory ganglia of hamsters fed with scrapie. *Neurosci Lett*, 265, 135-138.

McBride, P.A.: (1992): PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleens and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. *J Pathol*, 168, 413-418.

McBride, P.A.: (2001): Early spread of scrapie from the gastrointestinal tract to the central nervous system involves autonomic fibers of the splanchnic and vagus nerves. *J Virol*, 75, 9320-9327.

McBride, S.M.: (2005): Prion protein: a pattern recognition receptor for viral components and uric acid responsible for the induction of innate and adaptive immunity. *Med Hypotheses*, 65, 570-577.

Mead, S.: (2003): Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kurulike epidemics. *Science*, 300, 640-643.

Medawar, P.B.: (1953): Biological problems of skin surgery. *J Int Chir*, 13, 385-391;

Medori, R.: (1992): Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med*, 326, 444-449.

Meier, P., Aguzzi, A.: (2003): Soluble dimeric prion protein binds PrP(Sc) in vivo and antagonizes prion disease. *Cell*, 113, 49-60.

Meyer-Luehmann, M.: (2006): Exogenous induction of cerebral beta-amyloidogenesis is governed by agent and host. *Science*, 313, 1781-1784.

Meyer, R.K., Prusiner, S.B.: (1986): Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83, 2310-2314.

Mishra, R.S., Singh, N.: (2004): Protease-resistant human prion protein and ferritin are cotransported across Caco-2 epithelial cells: implications for species barrier in prion uptake from the intestine. *J Neurosci*, 24, 11280-11290.

Mohan, J.: (2005a): Follicular dendritic cell dedifferentiation reduces scrapie susceptibility following inoculation via the skin. *Immunology*, 114, 225-234.

Mohan, J.: (2005b): Neuroinvasion by scrapie following inoculation via the skin is independent of migratory Langerhans cells. *J Virol*, 79, 1888-1897.

Mohan, J.: (2005c): Skin-derived dendritic cells acquire and degrade the scrapie agent following in vitro exposure. *Immunology*, 116, 122-133.

Montrasio, F., Aguzzi, A.: (2000): Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional follicular dendritic cells. *Science*, 288, 1257-1259.

Moore, M.W.: (1988): Introduction of soluble protein into the class I pathway of antigen processing and presentation. *Cell*, 54, 777-785.

Moreno, J.: (1991): Processing of an endogenous protein can generate MHC class II-restricted T cell determinants distinct from those derived from exogenous antigen. *J Immunol*, 147, 3306-3313.

Morgan, D., Arendash, G.W.: (2000): A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 408, 982-985.

Muller, S.:(2005): Testing the possibility to protect bovine PrPC transgenic Swiss mice against bovine PrPSc infection by DNA vaccination using recombinant plasmid vectors harboring and expressing the complete or partial cDNA sequences of bovine PrPC. *Virus Genes*, 30, 279-296.

Nagata, T.:(2002): Induction of protective immunity to *Listeria monocytogenes* by immunization with plasmid DNA expressing a helper T-cell epitope that replaces the class II-associated invariant chain peptide of the invariant chain. *Infect Immun*, 70, 2676-2680.

Nagata, T.: (2004): Cytotoxic T lymphocyte and helper T-lymphocyte oriented DNA vaccination. *DNA Cell Biol*, 23, 93-106.

Nagata, T.: (2001): Immunization with plasmid DNA encoding MHC class II binding peptide/CLIPreplaced invariant chain induces specific helper T cells in vivo: the assessment of Ii p31 and p41 isoforms as vehicles for immunization. *Vaccine*, 20, 105-114.

Negro, A.: (2001): The metabolism and imaging in live cells of the bovine prion protein in its native form or carrying single amino acid substitutions. *Mol Cell Neurosci*, 17, 521-538.

Neutra, M R.:(1996): Epithelial M cells: gateways for mucosal infection and immunization. *Cell*, 86, 345-348.

Nguyen, D.G.:(2003): Evidence that HIV budding in primary macrophages occurs through the exosome release pathway. *J Biol Chem*, 278, 52347-52354.

Nicoll, J.A.:(2003): Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med*, 9, 448-452.

Nikles, D., Aguzzi, A.: (2005): Circumventing tolerance to the prion protein (PrP): vaccination with PrP-displaying retrovirus particles induces humoral immune responses against the native form of cellular PrP. *J Virol*, 79, 4033-4042.

Nordstrom, E.K.: (2005): Inhibitors of the mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 signaling pathway clear prioninfected cells from PrPSc. *J Neurosci*, 25, 8451-8456.

Orme, I.M.:(2006): Preclinical testing of new vaccines for tuberculosis: a comprehensive review. *Vaccine*, 24, 2-19.

Oxenius, A.:(2007): Functional in vivo MHC class II loading by endogenously synthesized glycoprotein during viral infection. *J Immunol*, 158, 5717-5726.

Paillot, R.: (2006): Vaccination against equine influenza: quid novi? *Vaccine*, 24, 4047-4061.

Palmer, M.S.: (1991): Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*, 352,340-342.

Pan, K.M.: (1993): Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 10962-10966.

Pardoll, D.:(2003): Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol*, 21, 807-839.

Parra-Lopez, C.A.: (1997): Presentation on class II MHC molecules of endogenous lysozyme targeted to the endocytic pathway. *J Immunol*, 158, 2670-2679.

Peretz, D., Prusiner, S.B.: (2001): Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature*, 412, 739-743.

Perrier, V., Prusiner, S.B.: (2002): Dominant-negative inhibition of prion replication in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13079-13084.

Perrier, V.: (2004): Anti-PrP antibodies block PrPSc replication in prion infected cell cultures by accelerating PrPC degradation. *J Neurochem*, 89, 454-463.

Pescovitz, M.: (1985): Murine anti-swine T4 and T8 monoclonal antibodies: distribution and effects on proliferative and cytotoxic T cells. *J Immunol*, 134, 37-44.

Petersen, R.B.: (1996): Effect of the D178N mutation and the codon 129 polymorphism on the metabolism of the prion protein. *J Biol Chem*, 271, 12661-12668.

Pisetsky, D.S.:(1996): Immune activation by bacterial DNA: a new genetic code. *Immunity*, 5, 303-310.

Pocchiari, M.: (1987): Amphotericin B delays the incubation period of scrapie in intracerebrally inoculated hamsters. *J Gen Virol*, 68 ( F t 1), 219-223.

Polymenidou, M., Aguzzi, A.: (2004): Humoral immune response to native eukaryotic prion protein correlates with anti-prion protection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 Suppl 2, 14670-14676.

Porter, D.D.: (1973): Failure to demonstrate a humoral immune response to scrapie infection in mice. *J Immunol*, 111, 1407-1410.

Prinz, M.: (2003a): Positioning of follicular dendritic cells within the spleen controls prion neuroinvasion. *Nature*, 425, 957-962.

Prinz, M., Aguzzi, A.: (2003b): Oral prion infection requires normal numbers of Peyer's patches but not of enteric lymphocytes. *Am J Pathol*, 162,1103-1111.

Prinz, M., Aguzzi, A.: (2002): Lymph nodal prion replication and neuroinvasion in mice devoid of follicular dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 919-924.

Priola, S.A.: (2000): Porphyrin and phthalocyanine antiscrapie compounds. *Science*, 287, 1503-1506.

Proske, D.:(2002): Prion-protein-specific aptamer reduces PrPSc formation. *Chembiochem*,3,717-725.

Prud'homme, G.J.:(2005): DNA vaccination against tumors. *J Gene Med*, 7, 3-17.

Prusiner, S.B.:(1982): Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*,216, 136-144.

Prusiner, S.B.: (1991): Molecular biology of prion diseases. *Science*, 252, 1515-1522.

Prusiner, S.B.:(1993): Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol*, 50, 1129-1153.

Prusiner, S.B.:(1997): Prion diseases and the BSE crisis. *Science*, 278, 245-251.

- Prusiner, S.B.: (2001): Shattuck lecture-neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med*, 44, 1516-1526.
- Prusiner, S.B.: (1983): Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell*, 35, 349-358.
- Prusiner, S.B.: (1990): Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. *Cell*, 63, 673-686.
- Prusiner, S.B.: (1998): Prion protein biology. *Cell*, 93, 337-348.
- Rapoport, T.A.: (1992): Transport of proteins across the endoplasmic reticulum membrane. *Science*, 258, 931-936.
- Rescigno, M.: (2001): Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nat Immunol*, 2, 361-367.
- Rhie, A.: (2003): Characterization of 2'-fluoro-RNA aptamers that bind preferentially to disease-associated conformations of prion protein and inhibit conversion. *J Biol Chem*, 278, 39697-39705.
- Riek, R.: (1998): Prion protein NMR structure and familial human spongiform encephalopathies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 11667-11672.
- Rock, K.L.: (1996): Analysis of the role of MHC class II presentation in the stimulation of cytotoxic T lymphocytes by antigens targeted into the exogenous antigen-MHC class I presentation pathway. *J Immunol*, 156, 3721-3726.
- Rodriguez, F.: (1998): DNA immunization with minigenes: low frequency of memory cytotoxic T lymphocytes and inefficient antiviral protection are rectified by ubiquitination. *J Virol*, 72, 5174-5181.
- Rodriguez, F.: (2001): CD4(+) T cells induced by a DNA vaccine: immunological consequences of epitope-specific lysosomal targeting. *J Virol*, 75, 10421-10430.
- Rodriguez, F.: (2002): Immunodominance in virus-induced CD8(+) T-cell responses is dramatically modified by DNA immunization and is regulated by gamma interferon. *J Virol*, 76, 4251-4259.
- Rodriguez, F.: (2000): Enhancing DNA immunization. *Virology*, 268, 233-238.
- Rodriguez, F.: (1997): DNA immunization: ubiquitination of a viral protein enhances cytotoxic T-lymphocyte induction and antiviral protection but abrogates antibody induction. *J Virol*, 71, 8497-8503.
- Rosset, M.B., Aucouturier, P.: (2004): Breaking immune tolerance to the prion protein using prion protein peptides plus oligodeoxynucleotide-CpG in mice. *J Immunol*, 172, 5168-5174.
- Rowell, J.F.: (1995): Lysosome-associated membrane protein-1-mediated targeting of the HIV-1 envelope protein to an endosomal/lysosomal compartment enhances its presentation to MHC class II-restricted T cells. *J Immunol*, 155, 1818-1828.
- Sambrook, J.: (1989): *Molecular cloning - A Laboratory Manual, 2nd Edition*. Cold Spring Harbour Laboratory Press, New York.
- Sanderson, S.: (1995): Expression of endogenous peptide major histocompatibility complex class II complexes derived from invariant chain-antigen fusion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 7217-7221.
- Sato, Y.: (1996): Immunostimulatory DNA sequences necessary for effective intradermal gene immunization. *Science*, 273, 352-354.
- Schwarz, A.: (2003): Immunisation with a synthetic prion protein-derived peptide prolongs survival times of mice orally exposed to the scrapie agent. *Neurosci Lett*, 350, 187-189.
- Sethi, S.: (2002): Postexposure prophylaxis against prion disease with a stimulator of innate immunity. *Lancet*, 360, 229-230.
- Shaked, G.M.: (2003): Dimethyl sulfoxide delays PrPsc accumulation and disease symptoms in prion infected hamsters. *Brain Res*, 983, 137-143.
- Shedlock, D.J.: (2000): DNA vaccination: antigen presentation and the induction of immunity. *J Leukoc Biol*, 68, 793-806.
- Shi, X.J.: (2007): Immune enhancing effects of recombinant bovine IE-18 on foot-and-mouth disease vaccination in mice model. *Vaccine*, 25, 1257-1264.
- Shibuya, S.: (1998): Protective prion protein polymorphisms against sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 351, 419.
- Shortman, K.: (2002): Mouse and human dendritic cell subtypes. *Nat Rev Immunol*, 2, 151-161.
- Sigurdson, C.J.: (2001): PrP (CWD) in the myenteric plexus, vago sympathetic trunk and endocrine glands of deer with chronic wasting disease. *Viol*, 82, 2327-2334.
- Sigurdson, C.J.: (1999): Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PrPres in mule deer fawns (*Odocoileus hemionus*). *J Gen Virol*, 80 ( Ft 10), 2757-2764.
- Sigurdsson, B.: (1953): Transmission experiments with maedi. *J Infect Dis*, 93, 166-175.
- Sigurdsson, E.M.: (2002): Immunization delays the onset of prion disease in mice. *Am J Pathol*, 161, 13-17.
- Sigurdsson, E.M.: (2003): Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice. *Neurosci Lett*, 336, 185-187.
- Singh, N.: (1997): Prion protein aggregation reverted by low temperature in transfected cells carrying a prion protein gene mutation. *J Biol Chem*, 272, 28461-28470.
- Sotlforosi, L.: (2004): Cross-linking cellular prion protein triggers neuronal apoptosis in vivo. *Science*, 303, 1514-1516.
- Soto, C.: (2005): Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. *FEBS Lett*, 579, 638-642.
- Soto, C.: (2000): Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides.



*Lancet*, 355, 192-197.

Souan, L.: (2001): Modulation of proteinase-K resistant prion protein by prion peptide immunization. *Eur J Immunol*, 31, 2338-2346.

Sparrer, H.E.: (2000): Evidence for the prion hypothesis; induction of the yeast [PSI<sup>+</sup>] factor by in vitro- converted Sup35 protein. *Science*, 289, 595-599.

Stahl, N., Prusiner, S.B.: (1987): Scrapie prion protein contains a phosphatidyl inositol glycolipid.

*Cell*, 51, 229-240.

**Fe de erratas:** en la tapa, contratapa y página 3 del volumen 269 n° 3 de la Revista Anales 3/2020, se escribieron mal los apellidos de las autoras Dras. María Laura Garay y Claudia Vucotich, que deberán ser leídos: **María Laura GARAU y Claudia VUKOTICH**. La Revista expresa sus sinceras disculpas.

**EXDIRECTORES DE LOS ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA (\*)**

Ing Pedro Pico	Dr Valentín Balbín
Ing Luis A Huergo	Ing Luis A Viglione
Dr Carlos Berg	Dr Carlos María Morales
Dr Estanislao Zeballos	Ing Jorge Declout
Ing Eduardo Aguirre	Ing Miguel Iturbe
Ing Carlos Bunge	Ing Domingo Nocett
Dr Angel Gallardo	Ing Santiago Barabino
Dr Félix F Outes	Dr Eduardo Carette
Dr Horacio Damianovich	Dr Claro D Dassen
Ing Julio R Castiñeiras	Ing Alberto Urcelay
Ing Emilio Rebuelto	Dr Reinaldo Vanossi
Ing José S Gandolfo	Dr Andrés O M Stoppani
Cap de Navío Emilio L Díaz	Dr Eduardo A Castro
Dr Pedro Cattáneo	Dr Alfredo G Kohn Loncarica
Ing Guillermo White	

(\*) Desde 1876 a 1902: Presidente de la Comisión Redactora

**PRESIDENTES HONORARIOS DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA**

- 1.- Prof Dr Andrés O M Stoppani (1915-2003)
- 2.- Dr Carlos Pedro Blaquier (1927)

Secretarios Administrativos: Natalia Lentino y Pablo A Riquelme

**INSTITUTOS DE LA SCA**

Coordinador: Dr Norberto Sarubinsky Grafín

Directores

Instituto de Historia de la Ciencia: Prof Norma Isabel Sánchez  
 de Energías Renovables: Dr Raúl Vaccaro  
 de Investigaciones Jungianas: Dr Antonio Las Heras  
 de Tecnología de los Alimentos: Lic Adriana Bosch  
 de Investigación e Innovación Productiva: Ing Juan José Sallaber Sánchez Labrador: Dr José Sellés Martínez  
 de Comunicaciones Digitales: Ing Enrique Draier  
 de Investigación del HACRE: Dr Rodolfo Pedro Rothlin  
 del Boletín Electrónico: Lic Eduardo M Lapagne  
 de Ciencia para la Innovación: Dr. Ricardo López

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES**

Las siguientes *Instrucciones para los autores* constituyen el reglamento de publicaciones de los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA.

**1) Generales**

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA constituyen una revista multidisciplinaria, fundada en 1876, que considera para su publicación trabajos de cualquier área de la ciencia.

Los originales deben ser enviados al director, a Av. Santa Fe 1145, Buenos Aires, CP.:1059, República Argentina, en tres copias en papel, a dos espacios, tamaño carta, acompañados de su correspondiente CD. Los CD deberán estar rotulados con el nombre del autor o del primer autor si son varios haciendo constar el sistema computacional usado para grabar el mismo, el tipo y versión del procesador utilizado y nombres de los archivos.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus originales. Dicha notificación no implica la aceptación del trabajo. Los originales son enviados a uno o más arbitros, quienes asesoran al director y a la comisión de redacción acerca de la aceptación, rechazo o sugerencia de modificaciones. La decisión final respecto a la publicación o no del trabajo es solamente responsabilidad del director.

Los originales remitidos para su publicación en los ANALES deben ser inéditos y no hallarse en análisis para su publicación en otra revista o cualquier otro medio editorial.

Todo trabajo aceptado en los ANALES no podrá ser publicado en otro medio gráfico sin previo consentimiento de la dirección.

Los ANALES se reservan el dercho de rechazar sin más trámite a aquellos originales que no se ajusten a las normas expuestas en la presente guía de *Instrucciones para los autores*.

Los ANALES constan de las siguientes secciones:

- artículos de investigación
- notas breves de investigación
- artículos de revisión y/o actualización
- editoriales
- recensiones
- cartas a la dirección
- informaciones del quehacer de la SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA
- informaciones científicas y académicas de interés general

Los autores, al remitir sus trabajos, deberán hacer constar la sección, a la que según su juicio, corresponden sus aportes y consignar claramente la dirección postal, teléfono, fax y dirección electrónica (si la tuviere) a la cual se remitirá toda información corcerniente al original.

**2) Originales**

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA publicarán trabajos escritos en los idiomas: español, francés, inglés y portugués.

Los originales deberán respetar la siguiente estructura:

1ª página:

- Título del trabajo: no mayor de veinticinco (25) palabras
- Nómina de los autores, institución o instituciones a la que pertenecen cada uno de ellos.
- Institución en la que se llevó a cabo el trabajo en el caso que difiera de la institución de pertenencia.
- Domicilio postal y electrónico (si lo tuviere)

2ª página:

- Resumen en idioma español de no más de 400 palabras, con su correspondiente traducción al inglés. La traducción al inglés deberá incluir el título del trabajo cuando éste haya sido escrito en español y viceversa, si el trabajo se halla escrito en inglés el resumen en español deberá incluir la traducción del título.
- La inclusión de resúmenes en francés y portugués es facultativa de los autores.
- Palabras claves para el registro bibliográfico e inserción en bases de datos, en español e inglés.

En las páginas siguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aprox. 21 cm x 29cm), dejando 3 cm de márgenes izquierdo, superior e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico Decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar.

Solo se permitirá el empleo del Sistema Internacional de Unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma la información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

### 3) Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicarán en el texto su ubicación, señalándolo con un lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Solo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y las columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

### 4) Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponda la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografías solo se podrán enviar en blanco y negro, ya que no es posible imprimir fotografías en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

### 5) Referencias

Los ANALES adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente. Los libros se indicarán en la lista de referencias citando el/los autor/es, título, edición, editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Solo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabajos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de citas bibliográficas en la lista de referencia:

*Publicación periódica:* A. M. Sierra y F. S. Gonzalez, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

*Libro:* R. A. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p 35.

*Capítulo del libro:* Z. Kaszab, Family Tenebrionidae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Saudi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p3-15.

*Conferencia o Simposio:* A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwait buildings. Proceedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

*Pruebas:* todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la redacción de los ANALES. No se admitirá en forma alguna alteración sustancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de " Nota agregada en la prueba".