

Construyendo una realidad socialmente responsable con una investigación científica sobre el dengue

*Juan Carlos Gallego-Gómez¹
Grupo de Medicina Molecular y de Translación²
Viral Vector Core and Gene Therapy del Grupo de Neurociencias de Antioquia
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia*

Resumen

Se muestra un panorama histórico sobre la investigación científica que he diseñado, implementado y liderado con mi grupo de jóvenes investigadores sobre el virus dengue (DENV), que produce la enfermedad viral más frecuente en Colombia.³ Se pretende en esencia mostrar que el trabajo científico hecho ha rendido frutos y suscitado reflexiones más allá de los muros del laboratorio y nos ha aportado evidencias que nos vuelven algo optimistas. Hemos aprendido en nuestro grupo de trabajo, de manera localizada y situada, que el conocimiento se construye socialmente y que nuestro laboratorio está haciendo parte de lo que se conoce como una cultura epistémica. En el poco tiempo de existencia hemos percibido las tensiones, ilusiones y expectativas que se viven en el grupo, así como la necesidad de crear el propio nicho de investigación. En resumidas cuentas, las herramientas esenciales para el abordaje de problemas sociales como el dengue solo podrían realizarse desde una perspectiva multidisciplinar. Para su desarrollo, la contribución de los humanistas

1 Doctor en Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid. Profesor del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Correo electrónico: juanc.gallegomez@gmail.com

2 En proceso de creación.

3 Agradecimientos a Colciencias por su financiación a los proyectos: 1) «RNA no-codificantes, posibles biomarcadores de la progresión del dengue: nueva estrategia en medicina molecular y de translación en la lucha contra el dengue» (111554531621); 2) «Evaluación del efecto antiviral de miRNAs artificiales dirigidos contra genes celulares en infecciones por Virus Dengue (DENV): blancos celulares y moleculares potencialmente útiles en terapia» (111554531592); 3) «Rastreo de virus emergentes y re-emergentes en mosquitos silvestres en zonas de la costa atlántica colombiana» (111549326198); 4) «Implementación de un vector basado en Virus Dengue para la liberación de RNAi terapéuticos en enfermedades neurodegenerativas» (111545921525).

es decisiva, pero en verdad en nuestro contexto actual ha sido muy difícil de conseguir. Por lo cual esta presentación es una invitación a los colegas de las ciencias sociales, para que incluyan en sus agendas problemas pertinentes, además de los teóricos o metafísicos, que han sido muy importantes en los pilares de nuestra cultura intelectual occidental.

Palabras clave: Medicina, translación, molecular, CTS, dengue.

Building a socially responsible reality by means of a scientific research project on dengue

Abstract

This article shows a historical overview of a scientific research project that I have designed, implemented and led with my group of young researchers on the dengue virus (DENV), which produces the most common viral disease in Colombia. Basically, it intends to show that the scientific activity has paid off and has raised reflections that go beyond the walls of laboratories providing evidence that make us somewhat optimistic. In a localized and situated manner, in our group we have learned that knowledge is socially constructed and that our laboratory is part of what is known as an epistemic culture. In the short time of its existence, the group has experienced tensions, hopes and expectations as well as the need to create its own research niche. In short, the essential tools for addressing a social problem such as dengue can only be obtained from a multidisciplinary perspective. In this endeavor, the contribution of humanists is critical, but this has been really difficult to achieve in our current context. Therefore, this text is an invitation to our colleagues in the social sciences to include relevant issues in their agendas, in addition to the theoretical or metaphysical topics, that have been critical for our Western intellectual culture.

Keywords: Medicine, translation, molecular, CTS, dengue.

Grupo de Medicina Molecular y de Translación

La necesidad de crear nuestro Grupo de Medicina Molecular y de Translación nació dentro del Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), que por su amplia trayectoria nacional e internacional ha generado diversas líneas de investigación, entre ellas el Viral Vector Core and Gene Therapy (Unidad de Vectores Virales y Terapia Génica, VVC/GT), bajo la dirección del autor de este trabajo. En la Medicina de Translación se busca realizar una investigación que sea casi directamente pensada en su utilidad, para mejorar procesos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Por tal razón se conoce con la frase “del mesón del laboratorio a la cabecera de la cama del paciente”.

El VVC/GT es tanto una infraestructura de laboratorio como un colectivo de investigadores, con quienes se implementaron las prácticas científicas

necesarias para hacer la terapia génica basada en el ácido ribonucleico (RNA) interferente. Se trata de un método novedoso de ingeniería genética, mediante el cual hemos logrado insertar secuencias de ácido desoxirribonucleico (DNA), capaces de silenciar genes en las células que, podríamos decir, están “enfermas”.

Estudios evolutivos y epidemiológicos del DENV

En cooperación con el Instituto Nacional de Salud (INS), de Bogotá, y el Instituto de Salud Carlos III, de España (Dr. Antonio Tenorio), se han hecho trabajos en Colombia sobre Epidemiología Molecular e Historia Filogenética del *dengue virus* (en inglés, DENV), que han estado apareciendo en revistas internacionales de la comunidad científica de virólogos. Se ha mostrado a la comunidad internacional que el DENV en distintos serotipos ha aumentado en la diversidad

de variantes genéticas y además en la circulación de genotipos diferentes (asiático y americano), lo cual podría estar relacionado con la mayor severidad y mortalidad, reportada en los últimos años (Usme Ciro *et ál.*, 2008; Méndez *et ál.*, 2012).

A raíz de los estudios con el DENV a nivel evolutivo, observamos una alta variabilidad genética acumulada en los últimos treinta años. De igual forma, fuimos testigos de la gran cantidad de cepas, que escapan a la detección molecular de uso rutinario. Por esta razón hicimos un análisis evolutivo, basado en bases de datos de secuencias para diseñar un método de diagnóstico, que pudiera incluir las variantes genéticas que han estado apareciendo (Usme Ciro, Gómez Castañeda y Gallego Gómez, 2011).

Biología celular de la infección viral

Investigaciones sobre la biología celular de la infección viral, dirigidas desde nuestro naciente grupo, han permitido demostrar que el DENV usa el esqueleto de la célula (Trujillo Correa y Gallego Gómez, 2010) para completar su ciclo de vida. Curiosamente, se demostró que usando la droga para el tratamiento del colesterol (lovastatina) era posible retrasar el DENV en su proceso de maduración (Martínez Gutiérrez, Castellanos y Gallego Gómez, 2011); tal efecto resultó porque una enzima celular fue bloqueada por la droga.

Posiblemente sea la primera publicación hecha desde nuestro país a nivel internacional sobre este tema: se usaron métodos tradicionales de la virología, con la novedosa aproximación de la biología celular de la infección viral, donde se pueden estudiar dentro de las células lo que podría estar sucediendo con la proteína viral, lo cual ha resultado decisivo para postular el posible mecanismo antiviral.

Simultáneamente con esta investigación en biología celular de la infección viral se hizo la implementación de la Unidad de Microscopía Confocal y Análisis de Imágenes, donde podremos hacer un registro de células vivas (Live Cell Imaging). En la actualidad estamos generando cultivos celulares, que tienen sus compartimentos celulares fluorescentes (mitocondria, retículo endoplásmico, núcleo y otros).

Vectores virales, terapia génica y patogénesis viral

Una de las prioridades en terapia génica es tener nuevos vectores virales distintos a los convencionales (algunos son derivados del virus Sida) para la liberación de genes terapéuticos. Por tal razón, desde nuestro naciente grupo se propuso construir un novedoso vector viral bioseguro, basado en el virus dengue (DENV). Para ello se clonó todo el genoma del DENV, fusionándolo al gen de la proteína verde fluorescente de medusa de mar (GFP, Green Fluorescent Protein).⁴ Ahora tenemos varios constructos moleculares del virus dengue, parte de lo cual está en unos videos.⁵ El proceso ha sido ya trabajado en numerosos experimentos, con la evidencia de Imagenología de Células Vivas, donde efectivamente se detectan células con el color verde fluorescente. Aunque todavía no tenemos certeza, sobre el correcto ensamblaje del “virus sintético” reconstituido, este hecho es un logro de la biología molecular con alto nivel de dificultad, que esperamos tenga un impacto internacional adecuado.

Se sabe que el DENV es capaz de escapar al control del organismo infectado mediante una proteína viral llamada NS4B, la principal responsable del bloqueo de la respuesta antiviral dada por interferón. Para estudiar con más detalle este fenómeno importante en el entendimiento de la enfermedad, para averiguar lo que está haciendo esta proteína en la célula, se está trabajando con el gen clonado de esta misma proteína.

El perdido lenguaje ancestral entre los virus y sus células hospederas

Los virus, cuando infectan células, envían unos “emisarios o espías genéticos”, que confunden con información falsa el control de las funciones vitales, razón por la cual podrían explicarse en parte algunos eventos de la enfermedad a nivel celular. Nos propusimos con unos colegas de Japón, dirigidos por el Dr. Akio Kanai, del Institute for Advanced Biociences de la Universidad de Keio, buscar los rastros de esos emisarios dentro del genoma del DENV. Inicialmente, ellos predijeron mediante computación científica cuál sería el aspecto de los espías genéticos. Sabiendo

4 Cf. http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/E/en_la_siu_clonaron_virus_del_dengue/en_la_siu_clonaron_virus_del_dengue.asp.

5 Cf. <http://www.youtube.com/watch?v=98GoTRpDkPQ>. Cf. también <http://www.youtube.com/watch?v=46xyppniLK4>.

nosotros su aspecto (conociendo “sus señas, forma de vestir y comportamiento”), podríamos ir a buscarlos dentro de las células infectadas con el DENV. Efectivamente, los experimentos nos han mostrado resultados esperanzadores, que están en proceso de culminarse.

Resulta paradójico que los espías virales, al parecer, puedan dejar rastros o huellas de sus mensajes, quedando circulantes en la sangre de las personas enfermas de dengue. Por tal motivo nos hemos propuesto en una investigación recientemente financiada por COLCIENCIAS buscar, caracterizar y validar esas huellas de la infección (que dejan de manera temprana los virus) en las células en cultivo y en los pacientes que padecen la enfermedad.

Ecología Evolutiva de Virus

Aunque se hayan hecho todas estas aproximaciones reduccionistas, con metodologías celulares y moleculares para el problema del DENV, se reconoce que la cuestión de la enfermedad causada por el DENV es algo mucho más compleja. Al igual que otras enfermedades virales emergentes, se requiere una aproximación acorde con su estructura. Por ello, en el VVC/GT empezamos un proyecto sobre Ecología Evolutiva de Virus (Usme Ciro, Hoyos López y Gallego Gómez, 2012), en cooperación con varios colegas nacionales e internacionales: la Dra. Sandra Uribe, del grupo de Sistemática Molecular (Universidad Nacional de Colombia); el Dr. Sergio Solari, del grupo de Mastozoología (Universidad de Antioquia); el Dr. Guillermo Rúa, del grupo de Entomología Médica (Universidad de Antioquia); el Dr. Antonio Tenorio, del grupo de Virus Importados (Instituto de Salud Carlos III, España); el Dr. Luis Adrián Díaz (Instituto de Virología Mastegui, Argentina) y el Dr. Jordi Figuerola (Estación Biológica Doñana, España).

Estudios sociales de la ciencia

Durante este trayecto investigativo y docente, percibimos que formar científicos es una labor apasionante y esencial, aunque difícil, puesto que se requiere una serie de herramientas de diferentes áreas, las cuales no son ofrecidas en las carreras científicas. Por eso se ha incursionado en epistemología, historia, filosofía y sociología de la ciencia biológica. Todo ello enfocado

a entender cómo se construyen los hechos científicos en el laboratorio, cómo se resuelven los problemas de investigación, el papel de las representaciones científicas (que son los bloques de construcción social de la red del conocimiento científico). Una parte decisiva de todo este proceso, compete al aspecto evaluativo de las prácticas científicas, así como también a la epistemología del testimonio. Por ejemplo, específicamente “los datos brutos en biología celular” no existen, y una suerte de “ver es creer” nos invade a los experimentalistas en los aspectos reduccionistas de la biología. Se ha hecho énfasis en la Filosofía de los Sistemas Experimentales, aquellos alineamientos de recursos materiales, técnicos, cognitivos, culturales, históricos y sociales, donde los objetos (microscopía fundamentalmente) y la retórica científica (o prácticas discursivas alrededor del experimento), conjuntamente con la red de actores en una interacción negociante, generan y contribuyen a la construcción o manufactura de los hechos científicos.

Este trabajo ha podido desarrollarse con la asesoría internacional del Dr. Sergio Martínez y la Dra. Edna Suárez, del Instituto de Investigaciones Filosóficas (Universidad Nacional Autónoma de México), así como de la Dra. Sarah de Rijcke, del Centre for Science and Technology Studies (Leiden University). Igualmente, asesores nacionales han estado contribuyendo en este trabajo, como el Dr. Jorge Antonio Mejía, del Instituto de Filosofía (Universidad de Antioquia), y del Dr. Germán Guerrero Pino, de la Escuela de Filosofía (Universidad del Valle). Parte de este trabajo fue presentado en el III Congreso Iberoamericano de Filosofía de la Ciencia y la Técnica (Gallego Gómez, 2010), igualmente existe un capítulo de un libro en preparación.

Divulgación científica

En la esfera más divulgativa de la ciencia, el autor participó en el origen y fue asesor científico-académico, durante dos años de las «Tardes de ingenio».⁶ Ciclos de conferencias mensuales se hicieron para mostrar a la comunidad en general temas de ciencia, tecnología y otros en una apuesta divulgativa y entretenida. Las «Tardes de ingenio» completaron dos ciclos, uno en 2009, sobre Darwin, y otro en 2010, sobre biodiversidad, en el cual tuvo el apoyo financiero de la Biblioteca EPM.

6 Cf. <http://www.youtube.com/watch?v=vajuPO9TAZo>.

Tensiones, ilusiones y algunas reflexiones finales

Es importante el nivel de resolución logrado en nuestra investigación, al desenmarañar el proceso de la infección viral usando las nuevas herramientas de la biología celular molecular y de la virología, lo cual puede objetivarse en una rápida búsqueda en el PubMed⁷, introduciendo las palabras claves: «dengue, virus, Colombia».

En el momento presente, parece que estamos en un momento privilegiado, en que logramos el alineamiento de recursos técnicos, infraestructura, capital humano y existencia institucional, para empezar a producir conocimientos básicos y aplicados de categoría internacional. Sin embargo, aunque podría hacerse un balance superlativo de nuestra investigación, tal vez sea más bien el momento de hacer un alto en el camino, para situarnos en un contexto menos reduccionista que nuestro cotidiano trabajo del laboratorio.

Tiene que seguirse invirtiendo en estas investigaciones, eso está claro por diversas evidencias de otros virus y enfermedades; en éstas se ha logrado descubrir principios activos, que resultan ser las terapias de elección para estos flagelos. Pero no debemos engañarnos del ámbito más generalista, de un problema social (dengue) y no un reducido compartimento, donde muchos científicos ilusionamos con descubrir “el oro del moro”, de igual forma como lo ha mostrado Kreimer para la enfermedad de Chagas (Kreimer y Zabala, 2007). No obstante nuestras esperanzas de lograr tener más capital simbólico (Kreimer, 2011; Kreimer y Ugartemendía, 2007), en la comunidad internacional de virus y biología celular molecular, seguimos estando conscientes de que el real impacto de nuestra investigación tiene que ser insertado en la compleja red Ciencia-Tecnología-Sociedad, usando para ello en un futuro los actores híbridos, quienes son los que realmente articulan las acciones y pueden hacer los cambios o impactos (Albornoz, Estébanez y Alfaraz, 2005).

Una investigación básico-aplicada articulable, en la compleja red de actores de la sociedad, tiene necesidad de un trabajo multidisciplinario y con participación de dinero del Estado, la empresa pri-

vada y las instituciones académicas. Tal aproximación, como se plantea en el modelo multimodular de la Medicina de Translación (Skarke y FitzGerald, 2010), debería estar siguiendo los lineamientos de responsabilidad social del científico, por comprender problemas reales en su contexto complejo, evitando seguir armando ficciones como lo hemos hecho durante varias décadas en Latinoamérica (Kreimer, 2011).

El impacto de nuestros problemas, como el dengue, que son más sociales que de tipo biomédico, debería empezar: más académicos de las ciencias sociales se preocuparán en sus investigaciones por este tipo de “pertinencias” autóctonas. Claramente existe un olvido de la investigación social hacia las enfermedades “olvidadas” o “negadas”, entre ellas el dengue (Allotey, Reidpath y Pokhrel, 2010). Pero nuestra realidad de investigar en la universidad de un país con Ciencia Periférica, que suele estar subordinado a los lineamientos de la Ciencia Central de los países desarrollados, atenta contra nuestro autóctono desarrollo y generación de conocimiento pertinente. Requerimos impulsar estas investigaciones al marco internacional, mostrar nuestra “Ciencia Tropical” construida con fondos nacionales, liderada por investigadores tropicales, evitando dejarnos deslumbrar por problemas foráneos de enfermedades extrañas o no pertinentes. Investigaciones de este tipo (exóticas o extrañas) no se articulan luego con la red Ciencia-Tecnología-Sociedad, siendo más bien como unos “tumores epistémicos”, porque se originaron de conocimientos del primer mundo que son insertados en el tercer mundo nuestro.

Los años venideros de nuestra investigación requieren una carta de navegación compleja para un problema de tal magnitud. En el momento actual, la consecución de alianzas estratégicas con humanistas va en camino, pero ha sido un proceso lento y dificultoso, porque curiosamente es más complicado cooperar con investigadores de las ciencias sociales que con los experimentalistas reducidos en su mundillo de ensayos de laboratorio. No obstante, al parecer no es un hecho tan paradójico; Luk van Langenhove arguye, en un reciente número de *Nature*, que necesitamos hacer girar los esfuerzos de los científicos sociales hacia desafíos más globales (Langenhove, 2012).

7 Cf. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Referencias bibliográficas

ALBORNOZ, Mario, ESTÉBANEZ, María Elina y ALFARAZ, Claudio (2005). «Alcances y limitaciones de la noción de impacto social de la ciencia y la tecnología». En: *Revista iberoamericana de ciencia tecnología y sociedad*, Vol. 2, N° 4, pp. 73-95. Buenos Aires: Centro de Estudios sobre Ciencia, Desarrollo y Educación Superior.

ALLOTEY, Pascale, REIDPATH, Daniel y POKHREL, Subhash (2010). «Social Sciences Research in Neglected Tropical Diseases 1: the Ongoing Neglect in the Neglected Tropical Diseases». En: *Health Research Policy and Systems*, Vol. 8, N° 32.

GALLEGO GÓMEZ, Juan Carlos (2010). «Sistemas experimentales y prácticas científicas. Filosofía del experimento en Biología Celular». En: *Libro de Memorias*, pp. 336-338. Buenos Aires: Editorial de la Universidad Nacional de Tres de Febrero.

GALLEGO GÓMEZ, Juan Carlos (2011). «Ciencia central vs. Periférica. ¿Un dilema ético u operativo?». Conferencia. Disponible en: http://www.youtube.com/watch?v=aTuo_8bT7wI&feature=relmfu.

KREIMER, Pablo (2011). «Desarmando ficciones. Problemas sociales-problemas de conocimiento en América Latina». En: ARELLANO HERNÁNDEZ, Antonio y KREIMER, Pablo (Dir.). *Estudio social de la ciencia y la tecnología desde América Latina*, pp. 127-166. Bogotá: Siglo del Hombre Editores.

KREIMER, Pablo y UGARTEMENDÍA, Victoria (2007). «Ciencia en la universidad: dimensiones locales e internacionales». En: *Atos de Pesquisa em Educação*, Vol. 2, N° 3, pp. 461-485. Blumenau: Universidade de Blumenau.

KREIMER, Pablo y ZABALA, Juan Pablo (2007). «Chagas Disease in Argentina: Reciprocal Construction of Social and Scientific Problems». En: *Science, Technology and Society*, Vol. 12, N° 1, pp. 49-72.

MARTÍNEZ GUTIÉRREZ, Marlén, CASTELLANOS, Jaime E. y GALLEGÓ GÓMEZ Juan Carlos (2011). «Statins Reduce Dengue Virus Production via Decreased Virion Assembly». En: *Intervirology*, Vol. 54, N° 4, pp. 202-216.

MÉNDEZ, Jairo A. *et ál.* (2010). «Phylogenetic History Demonstrates Two Different Lineages of Dengue Type 1 Virus in Colombia». En: *Virology Journal*, Vol. 7, N° 1, p. 226.

SKARKE, Carsten y FITZGERALD, Garret A. (2010). «Training Translators for Smart Drug Discovery». En: *Science Translational Medicine*, Vol. 2, N° 26, pp. 1-4.

TRUJILLO CORREA, Andrea y GALLEGÓ GÓMEZ, Juan Carlos (2010). «Estrategias virales para el transporte intracelular del virus dengue». En: *Hechos Microbiológicos*, Vol. 1, N° 1, pp. 103-104. Medellín: Universidad de Antioquia, Escuela de Microbiología.

USME CIRO, José Ademar *et ál.* (2008). «Simultaneous Circulation of Genotypes I and III of Dengue Virus 3 in Colombia». En: *Virology Journal*, Vol. 5, N° 1, p. 101.

USME CIRO, José Ademar, GÓMEZ CASTAÑEDA, Alba Mery y GALLEGÓ GÓMEZ, Juan Carlos (2011). «Detección molecular y tipificación del virus dengue por RT-PCR y PCR semi-anidada usando oligonucleótidos mejorados». En: *Salud Uninorte*, Vol. 28, N° 1, pp. 16-30. Barranquilla: Uninorte.

USME CIRO, José Ademar, HOYOS LÓPEZ, Richard y GALLEGÓ GÓMEZ, Juan Carlos. (2012). «Viral Evolutionary Ecology: Conceptual Basis of a New Scientific Approach for Understanding Viral Emergence». En: *Epidemiology. Current Perspectives on Research and Practice*, cap. 7. Intech.

VAN LANGENHOVE, Luk (2012). «Make Social Sciences Relevant». En: *Nature*, Vol. 484, N° 442.



FACULTAD DE EDUCACIÓN

Artículo recibido 15-10-2012 Aprobado 21-11-2012