

Científicos, expertos, investigadores, médicos y otras especies.

## Promesas tecnocientíficas desde América Latina

Pablo Kreimer

Investigador Superior CONICET

Director CENTRO CTS-Universidad Maimónides

# Antes de comenzar, hagamos un breve ejercicio de memoria:

¿Cuántas “promesas” leímos en los medios masivos de comunicación desde que estalló la epidemia de COVID a comienzos del año pasado?

Hago una muy rápida lista:

- Tratamientos eficaces: el uso de plasma (de pacientes recuperados, de caballos), de la hidrocloroquina, del ibuprofeno líquido, etc.
- Prácticas preventivas diversas (de la vitamina D a las “curas milagrosas”)
- Identificación de las cepas del virus y de sus mutaciones
- Y, por supuesto, la estrella de las promesas: LA VACUNA o, mejor, LAS VACUNAS

El COVID es muy reciente para hacer un análisis riguroso... es mejor que las cosas decanten

Pero:

¿ CUAL ES LA ESTRUCTURA DE LAS PROMESAS TECNOCIENTÍFICAS?

¿COMO PODEMOS ANALIZARLAS DESDE AMERICA LATINA?

Hay miles de casos, pero como punto de partida voy a tomar uno que conozco bien:

La enfermedad de Chagas, un verdadero “model organism” histórico-sociológico.

# Enfermedad de Chagas : problema temprano, promesa temprana

“Hay un designio nefasto en el estudio de la Tripanosomiasis. Cada trabajo, cada estudio, apunta un dedo hacia una población mal nutrida que vive en malas condiciones; apunta hacia un problema económico y social, que a los gobernantes les produce tremenda desazón pues es testimonio de incapacidad para resolver un problema tremendo.

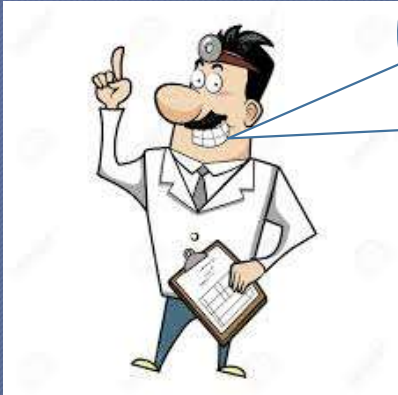
Es un problema de vinchucas, que invaden y viven en habitaciones de mala factura, sucias, con habitantes ignorados, mal nutridos, pobres y envilecidos, sin esperanza ni horizonte social y que se resisten a colaborar.

Hable de esta enfermedad y tendrá a los gobiernos en contra...”

Carta del Dr. Carlos Chagas (el ‘inventor’ de la enfermedad en Brasil) al Dr. Salvador Mazza (Argentina), 1928.

## Por lo tanto:

Una vez que el problema ya está construido como una cuestión social, la primera promesa dice:



“Si cambia las condiciones de vida, podrá resolver el problema”

Había, por supuesto, un cierto tipo de conocimiento que sostenía esta declaración:

Conocimiento práctico de médicos *trabajando en el terreno/campo*

# Hagamos un salto: 80 años más tarde: la promesa ‘moderna’

## The Genome Sequence of *Trypanosoma cruzi*, Etiologic Agent of Chagas Disease

Najib M. El-Sayed,<sup>1,2\*</sup>† Peter J. Myler,<sup>3,4,5\*</sup>† Daniella C. Bartholomeu,<sup>1</sup> Daniel Nilsson,<sup>6</sup> Gautam Aggarwal,<sup>3</sup> Anh-Nhi Tran,<sup>6</sup> Elodie Ghedin,<sup>1,2</sup> Elizabeth A. Worthey,<sup>3</sup> Arthur L. Delcher,<sup>1</sup> Gaëlle Blandin,<sup>1</sup> Scott J. Westenberger,<sup>1,7</sup> Elisabet Caler,<sup>1</sup> Gustavo C. Cerqueira,<sup>1,8</sup> Carole Branche,<sup>6</sup> Brian Haas,<sup>1</sup> Atashi Anupama,<sup>3</sup> Erik Arner,<sup>6</sup> Lena Åslund,<sup>9</sup> Philip Attipoe,<sup>3</sup> Esteban Bontempi,<sup>6,10</sup> Frédéric Bringaud,<sup>11</sup> Peter Burton,<sup>12</sup> Eithon Cadag,<sup>3</sup> David A. Campbell,<sup>7</sup> Mark Carrington,<sup>13</sup> Jonathan Crabtree,<sup>1</sup> Hamid Darban,<sup>6</sup> Jose Franco da Silveira,<sup>14</sup> Pieter de Jong,<sup>15</sup> Kimberly Edwards,<sup>6</sup> Paul T. Englund,<sup>16</sup> Gholam Fazelina,<sup>3</sup> Tamara Feldblyum,<sup>1</sup> Marcela Ferella,<sup>6</sup> Alberto Carlos Frasch,<sup>17</sup> Keith Gull,<sup>18</sup> David Horn,<sup>19</sup> Lihua Hou,<sup>1</sup> Yiting Huang,<sup>3</sup> Ellen Kindlund,<sup>6</sup> Michele Klingbeil,<sup>20</sup> Sindy Kluge,<sup>6</sup> Hean Koo,<sup>1</sup> Daniela Lacerda,<sup>1,21</sup> Mariano J. Levin,<sup>22</sup> Hernan Lorenzi,<sup>22</sup> Tin Louie,<sup>3</sup> Carlos Renato Machado,<sup>8</sup> Richard McCulloch,<sup>12</sup> Alan McKenna,<sup>6</sup> Yumi Mizuno,<sup>6</sup> Jeremy S. Mott,<sup>12</sup> Siri Nelson,<sup>3</sup> Stephen Ochaya,<sup>6</sup> Kazutoyo Osoegawa,<sup>15</sup> Grace Pai,<sup>1</sup> Marilyn R. Parise,<sup>1</sup> Ulf Pettersson,<sup>9</sup> Mihai Pop,<sup>1</sup> Jose Luis Ramirez,<sup>23</sup> Joel Rivera,<sup>3</sup> Daniel O. Sanchez,<sup>17</sup> Amber Seyler,<sup>3</sup> Reuben Sharma,<sup>15</sup> Jyoti Martti T. Tammi,<sup>6,24</sup> Rick Tarleton,<sup>25</sup> Santuza Teixeira,<sup>1</sup> Pauline N. Ward,<sup>12</sup> Bill Wickstead,<sup>18</sup> Jennifer Wortman,<sup>1</sup> Kenneth D. Stuart,<sup>3,4</sup> Björn

¡81 autores!  
Esto se llama  
“Big Science”

Whole-genome sequencing of the protozoan pathogen *Trypanosoma cruzi* revealed that the diploid genome contains a predicted 22,570 proteins encoded by genes, of which 12,570 represent allelic pairs. Over 50% of the genome consists of repeated sequences, such as retrotransposons and genes for large families of surface molecules, which include trans-sialidases, mucins, gp63s, and a large novel family (>1300 copies) of mucin-associated surface protein (MASP) genes. Analyses of the *T. cruzi*, *T. brucei*, and *Leishmania major* (Trityp) genomes imply differences from other eukaryotes in DNA repair and initiation of replication and reflect their unusual mitochondrial DNA. Although the Trityp lack several classes of signaling molecules, their kinomes contain a large and diverse set of protein kinases and phosphatases; their size and diversity imply previously unknown interactions and regulatory processes, which may be targets for intervention.

*Trypanosoma cruzi* causes Chagas disease in humans. Acute infection can be lethal, but the disease usually evolves into a chronic stage, accompanied in 25 to 30% of cases by severe debilitation and ultimately death. It is estimated that 16 to 18 million people are infected, pri-

with *T. cruzi* and bugs via a dog bite and also after a bug bite. Attempts to develop vaccines for parasitic diseases have been futile, and there is a critical lack of methods for diagnosis and treatment.

The taxon *T. cruzi* contains two defined groups, *T. cruzi* I and *T. cruzi* II, as well as additional groups yet to receive a designation (2). *T. cruzi* I is associated with the silvatic transmission cycle and infection of marsupials (3). *T. cruzi* II consists of five related subgroups, termed IIa, IIb, IIc, IId, and IIe (4), and is associated with the domestic transmission cycle and infection of placental mammals

# La promesa moderna: construcción del problema

## *Sequencing of T. cruzi Genome*

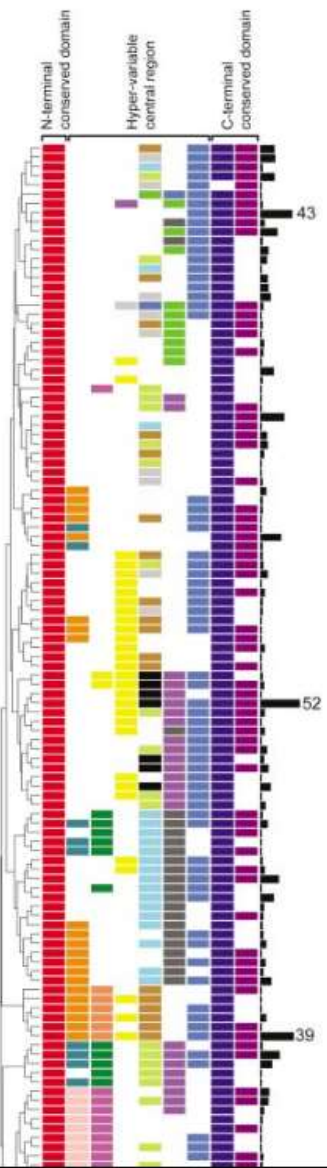
Trypanosoma cruzi causes Chagas disease in humans. Acute infection can be lethal, but the disease usually evolves into a chronic stage, accompanied in 25 to 30% of cases by severe debilitation and ultimately death. It is estimated that 16 to 18 million people are infected, primarily in Central and South America, with 21,000 deaths reported each year (1). T. cruzi is normally transmitted by reduviid bugs via the vector feces after a bug bite and also after blood transfusion. Attempts to develop vaccines for parasitic diseases have been futile, and there is a critical lack of methods for diagnosis and treatment.

El-Sayed et al (and other 81 authors), Science, Vol. 30,915 July 2005, p. 409



## La promesa moderna (traducida)

El Trypanosoma cruzi causa la enfermedad de Chagas en humanos. La infección aguda puede ser letal, pero la enfermedad generalmente evoluciona a una etapa crónica, acompañada en un 25 a 30% de los casos de un debilitamiento severo y finalmente la muerte. Se estima que entre 16 y 18 millones de personas están infectadas, principalmente en América Central y del Sur, con 21.000 muertes reportadas cada año (1). T. cruzi normalmente se transmite por insectos a través de las heces del vector después de una picadura de insecto y también después de una transfusión de sangre. Los intentos por desarrollar vacunas para enfermedades parasitarias han sido inútiles y existe una falta crítica de métodos de diagnóstico y tratamiento.



members of which are characterized by conserved N- and C-terminal domains that encode a signal peptide and a C<sup>PI</sup> addition site, respectively, which surface location in the parasite. This region of these proteins is highly variable (Fig. 2) and often contains repeated sequence. Because most members of this family are located downstream of TcMUC II mucins (which they resemble structurally, if not at the sequence level), we have named the family mucin-associated surface proteins (MASPs). Of the 1377 *masp* genes identified, 771 appear to be intact and encode both N- and C-terminal conserved regions; 433 are pseudogenes. An interesting observation is the existence of chimeras (26) that contain the N- or C-terminal conserved domain of MASP combined with the N- or C-terminal domain of mucin or the C-terminal domain from the TS superfamily. The mechanism for the generation of such chimeric *masp* genes is unknown although previous studies have described mosaic genes formed by group II and II members of the TS superfamily (65). Proteomic data from four different *T. cruzi* developmental stages revealed at least four distinct genes in trypomastigotes and another in mastigotes (66). The low number of MASPs detected by proteomic approaches suggests that MASPs may contain extensive posttranslational modifications. Alternatively, *masp* genes may be expressed in intermediate stages not represented in the proteome data or may be expressed in a mutually exclusive fashion, similar to the *T. brucei* variant surface glycoproteins (VSGs).

The gp63 family of surface metalloproteases is found in the three trypanosomatids

whereas *T. cruzi* simultaneously expresses numerous copies of the TSs, mucins, and probably MASPs and gp63.

### Implications for novel therapies.

repair, DNA replication, and meiosis and the identification of numerous protein kinases and phosphatases afforded by analysis of the Tritryp genomes promise to provide novel drug targets. Differences from the typical eukaryotic machinery for nucleotide excision/repair, initiation of DNA replication, and the presence of additional bacteria-like DNA polymerases used in replication of the mitochondrial genome all provide potential points of attack against the parasites. In addition, the presence of several PKs with little similarity to those in other eukaryotes present new possibilities for targeted drug development. The surface TS activity, which is, in *T. cruzi* at least

The elucidation of the complete repertoire of active *T. cruzi* TSs should crucially help in this task.

DNA replication ... (bla, bla), and analysis of the Tritryp genomes promise to provide novel drug targets.

La promesa 'moderna'

1. Anonymous, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **94**, 429 (1999).
2. Anonymous, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **94**, 429 (1999).
3. C. G. Clark, O. J. Pung, *Mol. Biochem. Parasitol.* **66**, 175 (1994).
4. S. Brisse, C. Barnabé, M. Tibayrenc, *Int. J. Parasitol.* **30**, 35 (2000).
5. M. R. Briones, R. P. Souto, B. S. Stolf, B. Zingales, *Mol. Biochem. Parasitol.* **104**, 219 (1999).
6. B. Zingales et al., *Acta Trop.* **68**, 159 (1997).
7. N. R. Sturm, N. S. Vargas, S. J. Westenberger, B. Zingales, D. A. Campbell, *Int. J. Parasitol.* **33**, 269

# La promesa 'moderna': la propuesta y el método

## *Implications for novel therapies*

The elucidation of critical pathways in DNA repair, DNA replication, and meiosis and the identification of numerous protein kinases and phosphatases afforded by analysis of the *Trypanosoma* genomes ***promise to provide novel drug targets***.

Differences from the typical eukaryotic machinery for nucleotide excision/repair, initiation of DNA replication, and the presence of additional bacteria-like DNA polymerases used in replication of the mitochondrial genome all provide potential points of attack against the parasites. In addition, the presence of several PKs with little similarity to those in other eukaryotes present new possibilities for targeted drug development. The surface TS activity, which is, in *T. cruzi* at least, essential for incorporation of host sialic acid into parasite glycol conjugates, is another target for chemotherapeutic intervention, and work is already well advanced in this area.

***The elucidation of the complete repertoire of active *T. cruzi* TSs should crucially help in this task.***

# La promesa 'moderna': la propuesta y el método (traducido)

## Implicaciones para terapias novedosas

La elucidación de las vías críticas en la reparación del ADN, la replicación del ADN y la meiosis y la identificación de numerosas proteína quinasas y fosfatasa obtenidas mediante el análisis de los genomas de *Trityp* **prometen proporcionar nuevos objetivos farmacológicos.**

Las diferencias con la maquinaria eucariota típica para la escisión / reparación de nucleótidos, el inicio de la replicación del ADN y la presencia de ADN polimerasas similares a bacterias adicionales utilizadas en la replicación del genoma mitocondrial proporcionan puntos potenciales de ataque contra los parásitos. Además, la presencia de varias PK con poca similitud con las de otros eucariotas presenta nuevas posibilidades para el desarrollo de fármacos dirigidos. La actividad de TS superficial, que es, al menos en *T. cruzi*, esencial para la incorporación de ácido siálico del huésped en conjugados de glicol del parásito, es otro objetivo para la intervención quimioterapéutica, y el trabajo ya está muy avanzado en esta área.

**La elucidación del repertorio completo de TS de *T. cruzi* activos debería ayudar de manera crucial en esta tarea.**

# ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?



No es un problema de  
pobreza  
(O tal vez sí lo es, pero  
nosotros no podemos  
resolverlo, o no vale la  
pena intentarlo)

## ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?

Hay un Nuevo abordaje para comprender la vida: *el genoma completo de un organismo*. Esto es superior a los abordajes previos, focalizados en genes o en proteínas específicos.



## ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?



Puesto que tenemos una comprensión completa sobre este organismo, somos capaces de proveer nuevas soluciones (sitios genéticos donde atacar al parásito y matarlo).

# ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?



Estamos en las **Fronteras Modernas de la Ciencia**. Por lo tanto, las soluciones científicas “tradicionales” o “sociales” deben ser excluidas.



# ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?

Tenemos una amplia red internacional financiada por prestigiosas agencias que confían en nuestras capacidades

\$\$\$\$

\$\$\$\$

\$\$\$\$

\$\$\$\$



# ¿Qué dice la ‘promesa moderna’?

¡Podemos producir  
medicamentos para  
salvar a la gente!



# Contexto de la promesa moderna I

- Secuenciamiento del Genoma Humano: entre 1990 y 2003, como búsqueda de la “esencia de lo humano”:

Walter Gilbert (premio Nobel y uno de los protagonistas) señaló que el PGH puede responder a las preguntas “¿qué es lo específico del organismo humano? ¿Qué nos hace humanos? ¿En qué nos diferenciamos de los animales? Es la búsqueda del ‘Santo Grial’”

Y esto no terminó allí. Hace 2 años, en la prestigiosa revista Cell, un autor señaló: “Es el plano que especifica literalmente cómo construir un humano, aunque todavía no entendamos del todo los medios con los que se hace.” (Shendure et al., 2019). (¿Frankenstein?)

## Contexto de la promesa moderna II

“Hay genes para todo, desde la criminalidad hasta los paseos de compras... Los genetistas del comportamiento han considerado que los genes son responsables desde la orientación sexual, la timidez femenina y la violencia masculina hasta la intención de voto, el respeto a la realeza y la inevitabilidad de una economía neoliberal”

Esto es lo que algunos autores (Rose y Rose, 2012) llamaron la “genetización de la sociedad”

## Contexto de la promesa moderna III

El genoma humano no fue el único que se secuenció. Todos estos se llaman “organismos modelos” y también se secuenciaron en esa época:

Escherichia coli (1997),  
Caenorhabditis elegans (gusano) (1998),  
Arabidopsis (2000),  
Drosophila o mosca de la fruta (2000),  
Ratón (2002)

Es muy interesante el papel de los “organismos modelo”

# La estructura de una promesa tecnocientífica

Una promesa tiene diversos ingredientes (Joly, 2010):

- 1) Está reaccionada con un problema determinado que debe resolverse. Cuanto más urgente y más ampliamente reconocido es el problema, más atractiva es la promesa, y más legítimas son las acciones que se toman.
- 2) El segundo ingrediente es la credibilidad de(l) los proponent(s) y la red social de quien quiera haya formulado la promesa (sea éste un individuo o un colectivo más amplio).
- 3) Los proponentes de una nueva promesa deben luchar contra (y excluir) a otras soluciones posibles (o plausibles) que pretenden resolver el problema. Las promesas aparecen como un element clave en la coordinación orientada hacia el futuro.
- 4) Los proponentes deben mostrar no solo el “punto de llegada”, sino también los medios creíbles para lograrlo.

Sin embargo, quisiera agregar 2 dimensiones adicionales (cruciales) para completar la propuesta de Joly:

1. La relación entre las disciplinas y la construcción de problemas sociales/cognitivos
2. La dinámica de esos procesos en contextos periféricos.

# La relación entre las disciplinas y la construcción de problemas sociales/cognitivos

- A pesar de que los desarrollos recientes en CTS han relativamente ignorado la dinámica de las disciplinas científicas, observamos cambios importantes en la estructura de los campos científicos durante los últimos 40 años.
- EL poder relativo de los campos científicos desempeña un papel importante en la construcción de problemas en la arena pública (p. ej. adicciones, cambio climático, epidemias, etc.)
- Por lo tanto, la tematización pública de diversos problemas puede vincularse con las bases epistémicas (disciplinarias) de cada una.
- Si uno observa la historia de la ciencia, a menudo la emergencia de un nuevo campo disciplinario está asociado a una nueva promesa, es decir, se "coproducen" (la física nuclear, las nanociencias, la genómica, etc.)



## En nuestro caso:

La biología molecular en los 70's tuvo éxito (tomando al *T. cruzi* como a su objeto clave en Brasil y Argentina) en excluir (al menos parcialmente) otros campos “tradicionales” en la construcción del Chagas como problema, como la cardiología, la epidemiología, entomología, bioquímica, y las Ciencias sociales.

Desde entonces, las políticas públicas cambiaron (en parte) su foco: en lugar de apoyar la fumigación permanente de las viviendas rurales, desarrollar métodos de diagnóstico o estimar las tasas de infección (percibidos como “viejos medios”), parte de los esfuerzos se dirigieron a “desarrollar nuevas drogas” vía la investigación molecular.

Luego, la emergencia de la genómica vino asociada a la “comprensión de la vida” como la búsqueda moderna del Santo Grial (Gilbert, 1992)

## La dinámica de esos procesos en contextos periféricos.

- Las agendas locales de investigación están usualmente construidas siguiendo las líneas *mainstream* internacionales.
- Los científicos de élite en los contextos periféricos están integrados en redes internacionales, donde tienen una posición relativamente marginal para orientar/imponer sus líneas de investigación.
- Las capacidades para industrializar el conocimiento científico son, en estos países, tradicionalmente débiles.
- Como consecuencia, cuando forman parte de redes de investigación internacional, a menudo contribuyen a industrializar el conocimiento en los contextos hegemónicos.

## En nuestro caso:

- El T. cruzi Genome Project (desarrollado en paralelo con el HGP) fue liderado por grupos localizados en Uppsala (Suecia) y en Seattle (USA).
- Los grupos Latinoamericanos (sobre todo de Argentina, Brasil, Colombia y Venezuela) participaron activamente en el trabajo colectivo.
- Sin embargo, su mayor contribución a ‘Chagas como un problema social’ fue la publicación de algunos papers con sus colegas de países hegemónicos.
- 20 años después de la ‘promesa moderna’ del TcGP, surgió una nueva controversia sobre el modo legítimo para abordar el problema (desafiando a la genómica como una “vieja promesa”): una nueva promesa “moderna” emergió, como la nano-investigación sobre nuevas drogas, el control de insectos gracias a los nuevos métodos satelitales y de GPS, etc.
- ¡Nuevos campos disciplinarios surgen una vez más! O “Todos seremos viejos algún día”

# Conclusión

Las promesas tecnocientíficas en contextos periféricos tienden a ocultar la condición 'periférica' de la investigación científica local, y el carácter parcial -y normalmente cargado de interés- incluyendo:

1. Las relaciones subordinadas con los centros hegemónicos y las agencias de financiamiento;
2. Las débiles capacidades para industrializar el conocimiento producido localmente;
3. Los medios materiales para vincular las promesas presentes con los logros del futuro (lo que implica cierta forma de “pensamiento mágico”);
4. La dinámica de los campos de investigación y la utilidad del conocimiento: cuanto más prestigioso sea el campo científico, más útil será considerado ese conocimiento.

¡Muchas gracias!