

CIENCIA Y TÉCNICA

“Asistimos a un momento histórico de la mujer en la ciencia”

Con esta definición Viviana Parreño reconoce el lugar de las científicas como parte de un cambio en la ciencia argentina. Repasa el presente del desarrollo de nanoanticuerpos VHH de llama para prevenir el rotavirus, un aporte innovador premiado por su contribución a paliar los efectos de la principal causa de diarreas en niños.

POR MARIO MIGLIORATI Y CECILIE ESPERBENT
FOTOGRAFÍA MERCEDES DO EYO

Como investigadora fue recientemente reconocida con el premio especial a la “Mujer Inventora” además de ganar junto al equipo que lidera el primer premio en el 1.º Concurso de Inventos Patentados 2018 – PROSUR, por el descubrimiento de un conjunto de nanoanticuerpos de llama capaces de neutralizar diferentes variantes del rotavirus. Se trata de un logro que le permitió a este equipo de científicos participar de la Exposición Internacional de Invenciones de Ginebra, Suiza, que anualmente reúne a innovadores de todo el mundo y que realiza la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Allí recibieron la medalla de plata en la “Categoría Medicina” en el Premio Internacional de Inventores.

Para Viviana Parreño, quien fuera desde 2004 al 2014 responsable del Laboratorio de Virus Diarreicos del Instituto de Virología del CICVyA - CNIA del INTA, y actualmente Gerenta de Producción e Investigación y Desarrollo de INCUINTA, la ciencia ocupa el 99 % de su vida y “está íntimamente integrada a la familia”.

Desde niña quería ser astronauta y entendió rápidamente que en el país no podría lograr ese objetivo. Entre sus horizontes aparecieron otras elecciones -frustradas- como astronomía y, especialmente, medicina, aunque no se ima-

ginaba lidiar con el sufrimiento de los pacientes. Decidida a estudiar bioquímica que le permitía “ver la evolución de las enfermedades”, en sus primeros años como estudiante universitaria se acercó al INTA (ver *Datos Académicos*).

Esta investigadora Independiente del CONICET piensa que “el mundo de los virus, de lo microscópico, es maravilloso” y que se encuentra “atrapada en la química de la vida”. De todos sus recuerdos grafica con palabras aún hoy, con el mismo asombro, aquella primera vez que pudo ver una imagen de partículas virales de 60 nanómetros en un microscopio electrónico de transmisión. “Fue ahí cuando el INTA se transformó en mi lugar en el mundo”, asegura.

En el marco de la plataforma INCUINTA trabaja, junto a un equipo integrado por 17 científicos, entre otras líneas de investigación, en el desarrollo de los nanoanticuerpos VHH en colaboración con otros grupos nacionales e internacionales. “Hoy contamos con VHH para varios agentes virales de impacto en salud humana, animal y vegetal, que incluye rotavirus A, norovirus, influenza A, virus de la diarrea viral bovina y virus del Mal de Río Cuarto del maíz”, explica y aclara: “Los dos primeros están protegidos bajo patentes, mientras que los otros aún se encuentran en proceso de protección”.

¿Cuándo arranca la historia de los nanoanticuerpos de llama?

Somos virólogos y comenzamos a estudiar los agentes virales que afectaban a los camélidos silvestres, vicuñas y guanacos. Investigando en este tema, un grupo de investigadores alemanes nos ofreció trabajar en el desarrollo de moléculas de aplicación biotecnológicas derivadas de estas especies. Nos encontramos que, al ingresar las llamas a la unidad experimental, inmunizarlas y comenzar a desarrollar el estudio en los VHH (fragmentos derivados de los anticuerpos de cadena pesada que poseen los camélidos en su suero, son las moléculas más pequeñas que existen en la naturaleza y tienen la capacidad de reconocer específicamente a otra molécula y enlazarse a ella), nos estábamos adentrando en el estudio en la inmunología de estos camélidos sudamericanos.

Es aquí donde entendemos que arranca la línea de investigación. Pero como era muy difícil y costoso hacer estos estudios en el país, empezamos a brindar servicios de inmunización de llamas para otros grupos de investigación argentinos como la Fundación Instituto Leloir, la *start up* INMUNOVA y la empresa española Algenex, que hacían bibliotecas de genes. Esos recursos ayudaban a solventar los costos de nuestras investigaciones.



¿Qué aportes tuvieron de las experiencias científicas realizadas en el exterior?

Cuando asumí la dirección de la tesis doctoral de CONICET de Lorena Garai-coechea, que realizó la tipificación de rotavirus en bovinos y equinos, comenzamos a buscar rotavirus en guanacos y vicuñas. Por el hecho de trabajar en camélidos nos contactó un investigador alemán del EMBL (Laboratorio Europeo de Biología Molecular, según siglas en inglés). Su propuesta era encontrar investigadores que le inmunizaran las llamas, encargándose él junto a su equipo de llevar adelante la construcción de la biblioteca de genes VHH. A cambio del trabajo con llamas, Lorena fue invitada a capacitarse en el EMBL en la tecnología VHH.

Los nanoanticuerpos VHH contra rotavirus desarrollados por Lorena Garai-coechea en su estadía en Alemania nos permitieron reproducir esa experiencia en INTA; y, en ese momento, lo que allá llevó tres meses, en nuestro laboratorio tardamos dos años en poder reproducirlo, pero logramos hacer 4 bibliotecas con éxito.

Avanzamos. Hicimos rotavirus y posteriormente las bibliotecas de norovirus y después las de influenza humana, justo en el momento de la pandemia. Mientras tanto, con la radicación de Ga-

raicoechea en los Estados Unidos, fue necesario repensar el trabajo de la plataforma. Y fue en ese momento en que nos contactamos en Bélgica con Serge Muyldermans, descubridor de los VHH, quien tenía conocimiento del trabajo de nuestro laboratorio y nos proponía investigar juntos. En ese laboratorio se capacitaron Matías Aduriz y Gabriela Llauger que, como becarios doctorales, lograron muy buenos resultados.

¿Es posible comparar el trabajo con el realizado en otros centros investigación?

Estamos bien posicionados si nos comparamos con otros equipos de investigación en el mundo. Pero si hablamos del trabajo de Muyldermans, está más allá. Fue el creador junto a otros científicos de la *start up* Ablynx que el año pasado fue adquirida por Sanofi. Además, lanzaron su primer producto al mercado en 2018. Ahora bien, nosotros contamos con los VHH, pero nos faltan los 10 años de fase clínica que ellos ya realizaron.

En lo personal, me gustaría que pudiéramos crear la “Ablynx” criolla, que sería una empresa de base tecnológica nacional productora de VHH para poder asociarnos con otras empresas farma-

céuticas para hacer los ensayos clínicos en humanos y registrar los productos.

Crear una empresa con estas características, ¿requiere necesariamente la vinculación público-privada? ¿Por qué es impensada solo con inversión estatal?

Desde el Estado fue posible trabajar esta línea porque el FONARSEC (Fondo Argentino Sectorial) contaba con subsidios para Proyectos de Investigación y Desarrollo Clínicos dirigidos a promover la articulación entre grupos de investigación y las empresas del sector. Pero, considero que la apuesta de inversión es grande y hoy queda más claro que nunca que para lograr lanzar un producto al mercado es necesario contar con el trabajo conjunto e inversión de los investigadores, el Estado y el sector privado.

“Para lograr lanzar un producto al mercado es necesario contar con el trabajo conjunto e inversión de los investigadores, el Estado y el sector privado”.

“Mi interés siempre se orientó en buscar cómo toda la tecnología que tenemos a disposición de la producción animal se puede poner al servicio de las personas”.

“Salvar vidas o disminuir riesgo de enfermedades en los niños es un objetivo que me impacta y me moviliza para investigar”.

¿Qué vienen a resolver los nanoanticuerpos VHH de llama?

Los nanoanticuerpos son moléculas muy específicas y poderosas que, como parte del sistema inmune de los camélidos, vienen a revolucionar el mercado de los anticuerpos monoclonales para dar origen a los nanoanticuerpos monoclonales recombinantes. En cuanto a éstos últimos, se cuenta con anticuerpos para tratar, por ejemplo: artritis reumatoidea y en tratamientos oncológicos como en diagnóstico por imágenes. Pero, a diferencia de éstos, los VHH son una tecnología muy sencilla, económica y versátil.

Los VHH son moléculas 10 veces más pequeñas que los anticuerpos monoclonales convencionales por lo que en un tumor tienen mayor poder de penetración. En el caso de enfermedades como el Alzheimer, se pueden administrar vía inyectable a través de la barrera hematoencefálica, algo que un anticuerpo común no lo hace, y así impedir la generación de la placa amiloide asociada a la enfermedad.

Hablamos de un amplio campo de posibilidades para los nanoanticuerpos VHH...

Cuenta con muchas más posibilidades que aún desconocemos. Por ejemplo, se pueden marcar con un fluorocromo, como componente de la molécula que hace que ésta sea fluorescente, y suministrarse a una persona para conocer a través de diagnóstico por imágenes si un tumor de mama es incipiente, o, en igual

medida, uno de colon. Brinda entonces un avance en cuanto a detectar estas enfermedades en estadios que la tecnología con la que contábamos no llegaba a detectar.

¿Cómo identifican este trabajo que llevan adelante? Ya que se piensa que el INTA genera conocimiento en agroproducción, aunque, visto desde esta perspectiva, es necesario hablar de avances orientados a la salud o la medicina traslacional, dado que lo que se investiga permite mejorar la salud de las personas...

Siempre lo he pensado. Más allá de trabajar como bioquímica en las enfermedades virales de vacas y caballos, mi interés siempre se orientó en buscar cómo toda la tecnología que tenemos a disposición de la producción animal se puede poner al servicio de las personas. El INTA puede hacer modelos animales para reproducir enfermedades humanas y probar la eficacia de productos, o, como en este caso, de un recurso animal como es el camélido sudamericano sacar una molécula de gran aplicación biotecnológica. Y este es el nuevo INTA. Tenemos que pensarnos en esta institución de manera mucho más multidisciplinaria entre salud animal y humana y usar todo lo que sabemos para ponerlo al servicio de la sociedad.

Su posición ratifica la perspectiva centrada en el concepto de “una sola salud”...



Sí, totalmente. En el caso de los nanoanticuerpos podemos desarrollar un producto para neutralizar una infección viral que genera enfermedades diarreicas en niños o en individuos jóvenes de numerosas especies animales como terneros, potrillos y lechones.

¿Qué quiere decir con la expresión “este es el nuevo INTA”?

Se trata de una transformación que coincide con los cambios mundiales y locales. Por ejemplo: lo que fue la creación del ex - Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva y de los subsidios FONARSEC a nivel nacional; y, en el marco del INTA, la comprensión desde la Coordinación de Vinculación Tecnológica de que los modelos que se utilizaban hasta este momento no eran los más adecuados para la generación de biológicos. Es importante hacer convenios con las empresas para transferir las tecnologías del INTA al sector, porque es crítico poder crear empresas que permitan elaborar productos basados en nuevas tecnologías como los anticuerpos de yema de huevo o los nanoanticuerpos de camélidos.

Los subsidios que nos otorgan para hacer investigación nos marcan para qué lado quiere el mundo que vaya la ciencia. Ya hace unos años que se dijo que era necesario aplicar la investigación básica en el desarrollo de tecnologías que resuelvan problemas. Con la aparición de los PICT *Start Up* (Proyectos de



Datos académicos

Desde el año 1992 atravesó varias etapas de la vida institucional del INTA. Inició sus primeras visitas a lo que hoy es el Centro Nacional de Investigaciones Agropecuarias (CNIA) en Castelar cuando era estudiante de bioquímica en la Universidad de Morón. Ya como becaria universitaria, decidió construir su camino como investigadora presentándose a las becas CONICET “bajo la dirección de Fernando Fernandez, cuando éste era Coordinador del Área de Vacunas experimentales del Instituto de Virología del INTA Castelar”, explica.

Como graduada (1995) fue invitada a los Estados Unidos como *Visiting Scholar* en 1997. “A mi regresó al país en 1999, me traje el tema de tesis y la convicción de ser científica”, afirma. Se doctoró en 2002 e ingresó a la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico (CIC) del CONICET en 2005. Actualmente es investigadora Independiente y dirige becarios e investigadores de la carrera. Especializada en inmunología y virología veterinaria, aborda temas referidos a virus entéricos, tecnología VHH e IgY y control de potencia de vacunas.

Investigación Científica y Tecnológica) y la posibilidad de formar las empresas de base tecnológica fue posible producir los productos y venderlos.

Con Andrés Wigdorovitz, a través de INCUINTA (plataforma técnico-organizativa para el desarrollo de proyectos tecnológicos del INTA), comprendimos la necesidad de trabajar en ese formato porque, más allá de la investigación y las publicaciones, lo que más vale en INTA es que el productor llame al investigador y le señale: “Probé tus productos en mis terneros y funcionan, se cortó la diarrea a los tres días”. Aquí es cuando uno piensa que el trabajo y el esfuerzo dieron sus frutos. Pensar en que esa ternera no se murió y que va a llegar a dar leche.

El nuevo INTA es también la institución donde se siguen generando nuevos conocimientos, donde la ciencia básica es fundamental; pero, además, donde se le presta especial atención a la materialización y transferencia de estos conocimientos en forma de soluciones, servicios y productos.

¿Cuánta carga genera trabajar en temas como rotavirus, la principal causa de diarrea aguda en niños?

A mí me pesa como investigadora, como mujer y madre. Casi todas las investigadoras que trabajamos en el laboratorio hemos tenido a nuestros hijos con diarrea por rotavirus. Y, aunque contamos con vacunas, que son atenuadas y muy eficaces, si el niño tiene proble-

mas de inmunosupresión o atraviesa un cuadro de desnutrición no va a responder a la vacuna de la misma manera que un niño sano. Hoy podemos decir: “Acá tenemos una alternativa”. Lo mismo cuando se detecta una diarrea por rotavirus. Hoy podemos decir: “Tenemos una terapia específica para rotavirus”, y así sacar al niño del peligro de un cuadro de deshidratación.

Salvar vidas o disminuir riesgo de enfermedades en los niños es un objetivo que me impacta y me moviliza para investigar.

¿Imagina a un INTA incrementado la investigación en estos temas en los próximos años?

Lo veo posible haciendo alimentos funcionales. La institución puede definir expresarlo en arroz porque es viable interactuar con quienes hacen genética en plantas de arroz y expresar el anticuerpo en harina. Y con los investigadores en tecnologías en alimentos, para agregar el anticuerpo y hacer doblemente funcional a un queso ya enriquecido con fitoesteroles. El INTA cuenta con especialistas pensando en tecnologías que en otros centros de investigación no se encuentran. Es un lugar donde se pueden pensar estas soluciones integrales de la mejor manera posible.

¿Qué posibilidades reales presenta ser del INTA para asociarse con instituciones nacionales y del exterior?

“El INTA cuenta con especialistas pensando en tecnologías que en otros centros de investigación no se encuentran”.

No resulta lo mismo decir que trabajás en cualquier instituto de investigación o universidad que en el INTA. En este último caso, se reconoce la historia de la institución. Esto lo pudimos observar cuando hicimos los VHH de norovirus y publicamos el *paper*. Desde el MIT (Instituto Tecnológico de Massachusetts -Estados Unidos-, por sus siglas en inglés), vieron esta publicación y se comunicaron con nosotros porque querían expresar las moléculas desarrolladas. Cuando los investigadores visitaron el INTA se sorprendieron de los laboratorios en Castelar y nos propusieron avanzar en un convenio para hacer la expresión en las instalaciones de INCUINTA, pero con el sistema con que ellos cuentan.

¿En qué proyecto piensan avanzar con el MIT?

El MIT cuenta con un equipamiento que expresa los VHH o cualquier molécula en levaduras. En este sentido, pueden expresarlos, purificarlos y envasarlos como uno desea. El objetivo que persiguen es contar



¿Qué lugar ocupa la mujer en la ciencia argentina?

El lugar de las mujeres en la ciencia argentina es muy importante, ya que la mayoría de quienes integran el sistema científico son mujeres. Pero podemos preguntarnos: “Por qué son mujeres”; en primera instancia esto responde más a un tema de salarios. Al ser más bajos, las mujeres ocupan estos lugares y los hombres, al contar con más opciones, pueden optar por el sector privado. No es lo único que influye. También está la vocación, la capacidad de estudio y la perseverancia.

En un principio los equipos que me tocó dirigir lo integraban mujeres de disciplinas como veterinaria, biología y bioquímica, ya que eran quienes se presentaban a las postulaciones para becarios en los Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (PICT) de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

“Se trata de una posibilidad real de conformar una empresa que en un futuro cercano suministre al país y al mundo los nanoanticuerpos VHH”.

con una máquina en cada continente para trabajar en red y lograr, frente al brote de una enfermedad, con el virus secuenciado, expresar la proteína. Los países que forman la red tendrán la posibilidad con el anticuerpo monoclonal y la vacuna de hacer frente a una epidemia. Se trata de aportar una solución global para frenar los focos de contagio que puedan generarse.

¿Cuánto falta para que los VHH sean incorporados en alimentos y medicamentos?

El proceso en medicamentos ya se inició al lanzarse este año el primer producto desde Ablynx, para la enfermedad púrpura trombocitopénica inmunitaria. Vamos a ver a los VHH generando grandes cambios, ya sea en enfermedades de los bebés ocasionada por el virus sincicial respiratorio, en enfermedades tumorales, autoinmunes y degenerativas. También esta tecnología se puede aplicar al desarrollo de reactivos de laboratorio. Nosotros también estamos explorando esas aplicaciones biotecnológicas.

¿Qué regulaciones son necesarias generar en alimentos?

Ha pasado mucho tiempo desde el 2011 cuando iniciamos las conversaciones con la ANMAT respecto a las regulaciones. Esta institución cuenta hoy con un programa de apoyo a la innovación en medicamentos y productos para la salud donde se asiste a un investigador y se lo acompaña hasta el proceso de registro del producto.

Nos eligieron y ahora contamos con este asesoramiento en cuanto a requisitos que debe contemplar el nuevo edificio que tendrá INCUINTA, respecto de la normativa para trabajar en GMP (Buenas Prácticas de Fabricación, según sus siglas en inglés), para el registro del kit diagnóstico, de un alimento funcional en el Instituto Nacional de Alimentos (INAL, que depende de la ANMAT), y, también, en el asesoramiento para el registro de un biofármaco.

¿Puede el INTA ser líder mundial en este tema?

Sí, es posible que el INTA y la Argentina se posicionen como líderes en esta tecnología porque contamos con el recurso: el guanaco, la vicuña y la llama. No podemos dejar pasar esta oportunidad, la tenemos que aprovechar. Se trata de una posibilidad real de conformar una empresa que en un futuro cercano suministre al país y al mundo los nanoanticuerpos VHH. El INTA lo puede hacer a partir de crear una empresa público-privada.

¿Cómo califica el trabajo de los investigadores argentinos?

Lo primero que quiero señalar es que los científicos argentinos son “maravillosos”. Siempre digo que es lindo ver cómo, con la formación que reciben y los inconvenientes que tienen que superar en el país, pueden desempeñarse en cualquier lugar del mundo y resolver problemas. Hablamos de investigadores muy calificados que tienen una forma de pensar que otros carecen.

¿Qué espera de la ciencia argentina?

A la Argentina, para quien trabajo, ¡la quiero ver de pie! Con todo su potencial y la capacidad a pleno para alimentar realmente a 400 millones de personas. Sueño con que se creen nuevas empresas y que haya salud, educación y trabajo para todos. Deseo una Argentina próspera.

Por último, ¿qué representa ser la primera mujer reconocida como inventora por el INPI?

Como inventora quiero compartir este logro con Lorena Garaicoechea, Gisela Marcoppido, Celina Vega, Marina Bok y agradecer a todas las investigadoras que forman parte del equipo, que apostaron por hacer ciencia en el país. Y, además, decir que somos parte de un cambio y asistimos a un momento histórico de la mujer en la ciencia.

Más información: [Viviana Parreño parreno.viviana@inta.gov.ar](mailto:Viviana.Parreño@inta.gov.ar)