

CÉSAR MILSTEIN

**LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES
LA CURIOSIDAD COMO FUENTE DE RIQUEZA**

CON TEXTOS DE GABRIEL RABINOVICH Y NORBERTO ZWIRNER,
DIANA MILSTEIN, ROSANNA RAMHORST Y CLAUDIA PÉREZ LEIRÓS

Milstein, César

Los anticuerpos monoclonales : la curiosidad como fuente de riqueza / César Milstein ; ilustrado por Ana Laura Schafir. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ediciones Exactas, 2025.

Libro digital, PDF - (En primera persona)

Archivo Digital: descarga

ISBN 978-631-91161-3-7

1. Biotecnología. 2. Premio Nobel. 3. Medicina. I. Schafir, Ana Laura, illus. II. Título.

CDD 573.44

Colección En primera persona

Dirección editorial: Armando Doria

Edición: Juan Pablo Vittori

Corrección de estilo: Ana Ussher y Claudia Arce

Diagramación: Pablo G. González

Gráficos y figuras: Ana Laura Schafir

Foto de solapa: The César and Celia Milstein Foundation.

Primera edición: noviembre de 2025

© 1999, César Milstein

© 2025, Ediciones Exactas

© 2025, los autores de sus textos

ISBN edición impresa: 978-631-91161-2-0

ISBN edición digital: 978-631-91161-3-7

Esta edición cuenta con aportes de la Pasantía de Práctica Profesional en Instituciones Públicas u ONG, Carrera de Edición (FILO-UBA).



Esta obra, en su versión PDF, está bajo licencia internacional Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 4.0.

Las autoras y los autores conservan sus derechos autorales y les permiten a otras personas copiar y distribuir su obra siempre y cuando reconozcan la correspondiente autoría y no se utilice la obra con fines comerciales.

Los anticuerpos monoclonales. La curiosidad como fuente de riqueza © 2025 por César Milstein está licenciado bajo CC BY-NC-ND 4.0

ediciones
EXACTAS

.UBAEXACTAS
Facultad de Ciencias
Exactas y Naturales

Ediciones Exactas

Editorial de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Universidad de Buenos Aires

Subsecretaría de Comunicación

editorial@exactas.uba.ar

www.editorial.exactas.uba.ar

CÉSAR MILSTEIN

Los anticuerpos monoclonales

La curiosidad como fuente
de riqueza

ediciones 
EXACTAS

Índice

Los cuarenta años del Premio Nobel a César Milstein	7
Gabriel Rabinovich y Norberto Zwirner	
Veinticinco años después El impacto del descubrimiento	13
Claudia Pérez Leirós y Rosanna Ramhorst	
Los anticuerpos monoclonales	23
La curiosidad como fuente de riqueza	
César Milstein	
César, mi tío	55
Diana Milstein	
Agradecimientos	61

Gabriel Rabinovich es licenciado en Bioquímica y doctor en Ciencias Químicas con orientación en Inmunología por la Universidad Nacional de Córdoba. Es miembro de la Academia Nacional de Ciencias y de la Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, ambas de Argentina, y de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos. También es miembro de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) y de la Academia de Ciencias del Mundo en Desarrollo (TWAS).

Es investigador superior del CONICET, profesor titular plenario de Inmunología de Exactas UBA y profesor visitante en prestigiosas universidades extranjeras. Es director del laboratorio de Glicomedicina (IBYME-CONICET).

En 2023 cofundó Galtec, una empresa argentina de base tecnológica que desarrolla estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes

Norberto Zwirner es doctor en Ciencias Bioquímicas por la Universidad Nacional de La Plata. Es investigador superior del CONICET, profesor titular en el Departamento de Química Biológica (Exactas UBA) es director del Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET) y director del Laboratorio de Fisiopatología de la Inmunidad Innata en el mismo instituto.

Investiga el papel de las células citotóxicas naturales (NK) en la inmunidad contra tumores, la identificación y validación de nuevos blancos moleculares en inmunooncología y cómo capitalizar el conocimiento adquirido para exportar, a través del empleo de anticuerpos monoclonales, el potencial terapéutico de las células NK para el tratamiento de personas con cáncer.

Los cuarenta años del Premio Nobel a César Milstein

Gabriel Rabinovich y Norberto Zwirner

En 1975, César Milstein y Georges Köhler, mientras trabajaban en el Medical Research Council (MRC) de Cambridge, interesados en comprender los mecanismos de generación de diversidad en los anticuerpos desarrollaron la tecnología de los hibridomas, con la cual pudieron, por primera vez, producir anticuerpos homogéneos, a los que denominaron *anticuerpos monoclonales*. Semejante descubrimiento, paradójicamente, no fue patentado porque el MRC no creyó en su potencial. Sin embargo, el desarrollo de la tecnología de los hibridomas y de la producción de anticuerpos monoclonales constituye, sin lugar a dudas, un punto de inflexión y uno de los descubrimientos más revolucionarios en las ciencias biomédicas, clave para el nacimiento de la biotecnología. Hoy en día, empresas farmacéuticas y biotecnológicas utilizan esta tecnología para desarrollar métodos diagnósticos y tratamientos novedosos contra distintas enfermedades.

César Milstein fue un auténtico visionario, ya que anticipó muchas de estas aplicaciones y predijo, además, el desafío de la humanización de los anticuerpos monoclonales para desarrollar

anticuerpos terapéuticos. En la actualidad, estos se aplican para tratar el cáncer, enfermedades autoinmunes, fenómenos alérgicos e, inclusive, procesos neurodegenerativos. Modificados para llevar drogas a microambientes tumorales, los anticuerpos monoclonales representan, en medicina, la concreción exitosa del concepto de *bala mágica* para el tratamiento del cáncer, idea postulada a principios del siglo XX por Paul Ehrlich. Más recientemente, la producción de anticuerpos monoclonales que actúan como “bloqueantes de puntos de control inmunológico” dio origen al nacimiento de la inmunooncología moderna, otra revolución en el tratamiento del cáncer, que les valió a James P. Allison y Tasuku Honjo el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2018.

Más allá del impacto del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales, vale la pena recordar la esencia del pensamiento de César Milstein, sobre todo en estos momentos de desolación, desprestigio y desfinanciamiento de la ciencia argentina. En 1962, cuando se produce el golpe de Estado que derrocó al presidente Arturo Frondizi, Milstein realizó reiterados pedidos (infructuosos) en defensa de sus colegas cesanteados de los grupos de investigación del Instituto Malbrán. Ese desmantelamiento motivó a César Milstein a emigrar definitivamente al Reino Unido, donde desarrolló plenamente su creatividad. No obstante, mantuvo su preocupación por el país y brindó asistencia a familiares de perseguidos por la Triple A (Alianza Anticomunista Argentina). Por ello, César Milstein no solo fue un científico pionero a nivel global, sino que también marcó un camino y dejó un legado profundo y un significativo aporte a la ciencia argentina.

A pesar de haber vivido gran parte de su vida en el Reino Unido, Milstein siempre se mostró comprometido con

el desarrollo de la ciencia y la tecnología en la Argentina, y defendió su importancia como herramientas fundamentales para el desarrollo social y económico del país. Tuvo, también, un papel clave en la formación de un gran número de jóvenes científicos argentinos, a los que les brindó oportunidades para formarse en el Laboratorio de Biología Molecular, en Cambridge. Apoyó proyectos conjuntos y promovió el intercambio de ideas entre la ciencia argentina y la comunidad científica global.

El trabajo de Milstein y su compromiso social ayudaron a visibilizar el valor de la ciencia en un momento en el que muchos investigadores e investigadoras eran desplazados, perseguidos o ignorados por la dictadura militar. Sus propias palabras lo definen:

La ciencia y la investigación básica son como una pieza de cristal: hermosa, hecha por un gran artista, pero de cristal. En cualquier momento, por un mal movimiento, a veces queriendo hacerlo y a veces sin darse cuenta, esa pieza se rompe y se pierden años y años de trabajo y de preparación. Hago votos para que, en el futuro en la Argentina, esa pieza se conserve y no se produzca la ruptura trágica que se ha producido en el pasado más de una vez.

También ha dicho que:

... los países que desarrollan los conocimientos básicos son los que más posibilidades tienen de seguir adelante, de estar a la vanguardia y de descubrir las posibles aplicaciones. Las aplicaciones de la ciencia no llueven del cielo, concentradas en un país y cayendo en el otro. Se dan en lugares donde se desarrolló la ciencia básica.

Siendo ya premio nobel, y a pesar de sus múltiples ocupaciones, contribuyó a la reestructuración del sistema científico

argentino. Estaba convencido de que “sin ciencia básica no hay futuro sostenible” ya que “si en la Argentina no se le da apoyo sostenido a la ciencia, el país no tiene absolutamente ninguna posibilidad de entrar ni en el primer mundo ni en el segundo”.

Milstein fue un impulsor de los ambientes de trabajo de absoluta libertad y librepensamiento. También se interesó por la divulgación de la ciencia, participando de conferencias y de eventos que promovían la difusión pública de la ciencia, aspecto clave para inspirar y movilizar a la sociedad en torno a los hallazgos científicos. Vale la pena también recordar el párrafo final de un artículo suyo publicado en *Scientific American* en 1980:

Si bien la técnica de obtención de hibridomas surgió de nuestra pretensión de develar la organización y expresión genética de las inmunoglobulinas, asistimos hoy a una impresionante dispersión hacia otros campos. Siempre resulta difícil definir la frontera entre investigación pura y aplicada. Experimentar personalmente la transición de una a otra me ha causado una profunda impresión. No puedo menos que pensar que, si el objeto de mi investigación cinco o seis años atrás hubiese sido la producción de anticuerpos monoclonales, no se me hubiera ocurrido intentar simultáneamente la obtención de mutantes de células secretoras de anticuerpos en un rincón del laboratorio y la fusión de dos células mielómicas en el otro; mas esa habría de ser la combinación que condujo a la producción inicial de anticuerpos monoclonales contra eritrocitos de oveja.

A través del ejemplo del desarrollo de la tecnología de los hibridomas y los anticuerpos monoclonales, Milstein nos demuestra (nuevamente) que no existe esa vieja y falsa dicotomía entre ciencia básica y ciencia aplicada. Su legado y

sus enseñanzas deberían constituir una hoja de ruta para los gobernantes de turno y para los funcionarios que tienen la responsabilidad de desarrollar políticas científicas en la Argentina.

César Milstein (quien falleció un 24 de marzo de 2002) fue y sigue siendo un modelo para muchos científicos jóvenes y no tan jóvenes. Su éxito internacional y su capacidad de mantener una profunda conexión con su país natal hicieron de él una figura de referencia y un estímulo para muchos de nosotros. Fue, sin duda, un verdadero embajador de la ciencia argentina.

Claudia Pérez Leirós es doctora en Ciencias Químicas por la Universidad de Buenos Aires. Es investigadora principal del CONICET y directora del Laboratorio de Inmunofarmacología del IQUIBICEN (UBA-CONICET). Fue profesora de Farmacología (Odontología UBA) y de Química Farmacológica (Exactas UBA) hasta 2024. Fue Secretaria de Extensión, Graduados y Bienestar de Exactas UBA, entre 2005 y 2007. Fue presidenta de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica en 2018. Dirige proyectos de investigación clínica interdisciplinarios en áreas de alto impacto para la salud como Infecciones periodontales y gestación y, más recientemente, Inmunometabolismo y gestación. En 2024 fue distinguida por su trayectoria con el premio "Women in Science" de la Sociedad Latinoamericana de Inmunología.

Rosanna Ramhorst es doctora en Ciencias Biológicas por la Universidad de Buenos Aires. Es investigadora principal del CONICET y profesora adjunta en el Departamento de Química Biológica (Exactas UBA). Actualmente es vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Inmunología y será presidenta en el 2026. Lidera un grupo de trabajo en el Laboratorio de Inmunofarmacología del IQUIBICEN (UBA-CONICET), referente en el área de la inmunología de la reproducción, con gran producción científica y con potencial traslacional. Dirige cursos de posgrado en universidades nacionales y extranjeras, así como en centros especializados y clínicas de fertilidad.

Veinticinco años después El impacto del descubrimiento

Claudia Pérez Leirós y Rosanna Ramhorst

Es un miércoles de diciembre de 1999, hace calor y el aula magna de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales se va llenando de personas, y siguen llegando. En su mayoría, son estudiantes, vienen de alguna clase, de tomar mate en el parque o en el bar, y hay quienes vinieron especialmente desde sus casas a escucharlo. Gente que trabaja en la facultad, gente que no es de la facultad: hay muchas más personas que butacas disponibles.

El escenario donde César Milstein prepara sus papeles para comenzar la conferencia es el mismo escenario al que cada año suben madres, padres, parejas, hijos o hijas a entregarle el diploma a su familiar recientemente graduado. En esta aula, el abrazo en público y las sonrisas para la foto de las ceremonias de graduación sellan un compromiso con la ciencia y con la sociedad, además de con los seres queridos.

La conferencia es un testimonio en primera persona desde la más exquisita austeridad de palabras y de gestos. Milstein se presenta como químico y algo del orden de lo identitario

con la Facultad se traduce en su forma de explicar. Esa identidad resuena en la audiencia, que escucha sin hacer ni un movimiento, ni siquiera para sacar un caramelo de su envoltorio. Nada que pueda alterar el silencio que rodea la voz del premio nobel. Por más de una hora, su conferencia nos lleva a preguntarnos por la vida, la naturaleza, el azar; por las destrezas en el trabajo experimental o las que ayudan a sortear la adversidad, y por los contextos políticos.

Y todas esas reflexiones de Milstein durante esa hora dieron cuenta del inicio de una aventura cuyas impresionantes derivaciones eran difíciles de predecir en ese momento, pero que hoy, veinticinco años después, podemos ver con mucha más claridad.

La gallina de los huevos de oro

Como reseñaron con detalle los profesores Gabriel Rabinovich y Norberto Zwirner, la introducción de la técnica de hibridomas publicada por Köhler y Milstein en 1975¹ dio lugar al desarrollo de anticuerpos monoclonales para su uso en innumerables aplicaciones, desde la ciencia experimental al diagnóstico y tratamiento de enfermedades humanas, de los animales y de las plantas. Para tomar dimensión de su impacto en términos de mejores tratamientos para enfermedades humanas y de beneficios económicos a escala global, vale la pena recorrer los hitos en el uso de anticuerpos monoclonales en la clínica humana.

En 1986 (trece años antes de la conferencia de Milstein en Exactas) se aprueba el primer monoclonal para uso en

1. Köhler, G., & Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 256 (5517), 495-497.

personas. Es un anticuerpo dirigido contra la molécula CD3 que expresan los linfocitos T (anti-CD3, OKT3) y se aplica como terapia para evitar el rechazo de trasplantes. Con su uso se comprobó que se generaban respuestas inmunitarias contra los componentes de origen murino² presentes en su estructura. Esto reducía su vida media en el organismo y, en consecuencia, su utilidad terapéutica.

Sobre la base de esta experiencia, mediante técnicas de ingeniería genética, los laboratorios farmacéuticos comenzaron a producir mejores moléculas. Por un lado, se desarrollaron los monoclonales quiméricos³ (ratón/humano), que son anticuerpos anti-CD20, dirigidos contra una molécula característica de los linfocitos B, y que se aprobaron en 1997 para tratar un tipo específico de linfoma. Por el otro, se desarrolló el monoclonal dirigido contra la proteína TNF (*tumor necrosis factor* o factor de necrosis tumoral), el infliximab, que se aprobó en 1998 para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Unos y otros se usan actualmente en el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias y del cáncer.

Además, para mejorar el perfil farmacológico en humanos, se desarrollaron monoclonales *humanizados* mediante el clonado de la región variable V e hipervariable CDR (*complementarity-determining region*), por ejemplo, el tocilizumab⁴. Este medicamento fue aprobado originalmente en 2010 para tratar la artritis reumatoidea y, entre otros usos, se incluyó en combinaciones de fármacos para el tratamiento del COVID-19.

2. Provenientes de ratas y ratones.

3. Para nombrarlos se suele usar el sufijo *-ximab*, por ejemplo, en *rituximab*.

4. En este caso, el sufijo es *-zumab*.

Con el propósito de aumentar la eficacia y la seguridad de los anticuerpos monoclonales, se avanzó, en paralelo, en otras dos estrategias que permitieron seleccionar anticuerpos totalmente humanos con aceptable afinidad. Por un lado, la inmunización de modelos transgénicos en roedores que expresan isotipos de inmunoglobulina G (IgG) humana, y, por el otro, como alternativa al uso de los animales transgénicos, la presentación de bibliotecas en fagos (*phage display*)⁵. Con esta última técnica se desarrolló el adalimumab⁶, un anticuerpo anti-TNF lanzado al mercado en 2002 para tratar la artritis reumatoidea que logra la remisión parcial o completa de la enfermedad.

Un último ejemplo de moléculas desarrolladas con esta estrategia que generó gran novedad en terapéutica de cáncer es el ipilimumab, un anticuerpo monoclonal anti-CTLA4 dirigido a un punto de control de la respuesta inmune. Fue aprobado en 2014 para tratar el melanoma. El ipilimumab, usado en tratamientos combinados con otras drogas, aumentó en más del cincuenta por ciento la sobrevida de las personas con cáncer.

Cada año se lanzan al mercado alrededor de cuarenta nuevos medicamentos, incluyendo moléculas pequeñas o de diseño químico y compuestos biotecnológicos como los monoclonales⁷. En 2021 se alcanzó el hito de los primeros cien

5. La tecnología de visualización en fagos es una técnica de cribado *in vitro* para identificar ligandos de proteínas y otras macromoléculas. Fue descrita por primera vez en 1985 por Frances Arnold, George Smith y Gregory Winter, quienes, por este descubrimiento, obtuvieron el Premio Nobel de Química en 2018.

6. Sufijo: *-mumab*.

7. Según los medicamentos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA), en los últimos diez años, uno de cada seis fueron anticuerpos monoclonales. La FDA es la agencia responsable de la regulación de alimentos, medicamentos, cosméti-

monoclonales aprobados por la FDA, y este número sigue creciendo a un ritmo de no menos de cinco nuevos por año. Sus usos terapéuticos son diversos: desde las enfermedades crónicas antes mencionadas hasta la miopía degenerativa, la migraña, diferentes enfermedades infecciosas, la retinopatía diabética y la enfermedad de Alzheimer, entre otras.

Si esta información de por sí es notable como salto tecnológico aplicado a la salud humana, más notables son los números que representa en términos de ganancias para las compañías biofarmacéuticas. Las proyecciones indican que para 2029 alrededor de cuarenta monoclonales aprobados alcanzarán el estatus de *blockbuster drugs*, es decir, de medicamentos que dan ganancias anuales de mil millones de dólares. En esa condición ya se encuentra el adalimumab, que lidera las ventas de anticuerpos monoclonales a escala global (genera aproximadamente veinte mil millones de dólares anuales). Más aún, dado que su patente expiró en 2016, ya hay disponibles en el mercado más de diez medicamentos biosimilares.

Estos datos tomados en conjunto y en el contexto de los actuales recortes a las universidades y la ciencia nos remiten a la fábula de la gallina de los huevos de oro –atribuida a Esopo– y que escuchábamos atentamente en nuestra infancia. En ese momento, no podíamos entender la falta de sentido común de ese par de granjeros que mataba a la gallina para sacar el oro. La codicia y la ignorancia son males de nuestro tiempo, tanto como la incapacidad de los gobernantes para comprender que “la curiosidad es una fuente de riqueza”, este concepto que Milstein desgranó hace veinticinco años en la

cos, aparatos médicos, productos biológicos y derivados sanguíneos de los Estados Unidos.

conferencia con convicción y cierto pesar por lo vivido en su etapa como investigador en Argentina.

Sin lugar a dudas, la historia sobre el descubrimiento que llevó a Milstein y Köhler a ganar el Premio Nobel y su impacto científico, económico y social tiene tanta o más vigencia en la actualidad que en 1984 cuando les fue otorgado el galardón, o que en 1999 cuando dio la conferencia que se reproduce en este libro. A más de cuarenta años del Premio Nobel, en tiempos en que la inteligencia artificial parece desafiar la singularidad del pensamiento humano, esta historia se relee con un optimismo impenitente. La de Milstein fue una mente despierta, atenta, que unió saberes que nadie había unido hasta ese momento y cambió el rumbo no de una, sino de muchas disciplinas. Una mente dotada de una certidumbre sobria acerca de la ciencia y sus métodos; los mismos con los que desde hace miles de años vamos descifrando los códigos de la naturaleza.



Sobre la conferencia

Esta conferencia tuvo lugar el 15 de diciembre de 1999 en el Aula Magna de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. El evento se realizó durante la gestión de Pablo Jacovkis como decano y con el impulso de Ernesto Calvo, el entonces Secretario de Investigación.

La conferencia continuó luego con un panel formado por el propio Milstein, Gregorio Klimovsky, Víctor Penchaszadeh, Mariano Sigman y Pablo Jacovkis, coordinado por el periodista Jorge Halperín.

Foto: Archivo Exactas UBA

Conferencia

César Milstein

César Milstein nació en Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires, el 8 de octubre de 1927.

En 1952 se graduó en Ciencias Químicas en la Universidad de Buenos Aires. En 1957 obtuvo el doctorado en Química, con un trabajo por el cual también recibió el premio especial de la Sociedad Bioquímica Argentina, mientras alternaba la docencia en la facultad con su trabajo en bioquímica clínica.

Ese mismo año, fue seleccionado como investigador en el Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán y obtuvo una beca del British Council para desempeñarse en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Cambridge. Allí comenzó a colaborar con Frederick Sanger, premio nobel de química.

Regresó a la Argentina en 1961, luego de haber obtenido su posdoctorado en Gran Bretaña, y fue nombrado jefe del Departamento de Biología Molecular del Instituto Malbrán.

Tras la caída del gobierno de Arturo Frondizi, decidió dejar el país en 1963 para volver a Cambridge y reiniciar su trabajo junto a Sanger en el Laboratorio de Biología Molecular, interesándose especialmente por la inmunología. Al poco tiempo de investigación, obtuvo los primeros resultados significativos, que le permitieron convertirse en miembro de la Royal Society y que más tarde lo harían merecedor del Premio Nobel.

Junto con Georges Köhler, en 1975, desarrolló un método para producir anticuerpos monoclonales de máxima pureza.

En 1983 se convirtió en jefe y director de la División de Química de Proteínas y Ácidos Nucleicos de la Universidad de Cambridge y obtuvo la nacionalidad británica.

Por sus investigaciones, en 1984 recibió el Premio Nobel de Medicina compartido con Köhler. Falleció el 24 de marzo de 2002 en Cambridge, a los 74 años.

Los anticuerpos monoclonales

La curiosidad como fuente de riqueza

César Milstein

La aventura es una de las grandes fascinaciones del género humano. La mejor manera de entusiasmar a un niño para que emprenda una nueva tarea es convencerlo de que es una aventura. Más tarde, el entusiasmo por las aventuras será el centro de la vida de muchos hombres y mujeres.

De entre todas las aventuras, las más fascinantes son las exploraciones a lo desconocido, desde la exploración polar hasta la búsqueda del doctor Livingstone¹, desaparecido en medio del África. Esa fascinación reside en que la curiosidad es uno de los motores de la evolución. Incluso los animales inferiores son curiosos, y buscar comida o albergue en terreno desconocido es una aventura también para ellos. La ciencia tiene la fascinación de la aventura porque, por encima de todo, es una exploración de lo desconocido.

1. David Livingstone (1813-1873) fue un médico, explorador y misionero británico que hizo grandes aportes sobre la cartografía, la botánica, la geología y la zoología de África. También se distinguió por su lucha contra la esclavitud. Por todo ello, en la Gran Bretaña victoriana fue considerado un héroe nacional. Falleció en 1873 en África debido a la malaria y consecuencias de la disentería.

Permítanme ustedes que les lea dos pasajes de dos grandes aventureros. El primero nos dice:

El poder que ejerce lo desconocido sobre el espíritu humano nos empuja hacia los poderes escondidos y secretos de la naturaleza, desde el ínfimo mundo del microscopio hasta la inmensidad desconocida del universo. (...) A pesar de todas las declaraciones de uno u otro tipo de interés económico, fue eso lo que, en nuestros corazones, nos empujó, una y otra vez, pese a todos los contratiempos y los sufrimientos.

Esto lo escribió el más grande de los exploradores polares, Roald Amundsen².

El segundo pasaje corresponde a las palabras de clausura de una conferencia del padre de la inmunoquímica, Paul Ehrlich³:

Espero que, de todo lo que les he dicho, hayan recibido la impresión de que ya no nos encontramos perdidos en un mar sin límites, sino que hemos vislumbrado la tierra que, tenemos la ilusión –y, más que ilusión, la convicción–, nos ofrecerá ricos tesoros para la biología y la terapia.⁴

2. Roald Engelbregt Gravning Amundsen (1872-1928) fue un explorador noruego que participó de expediciones a las regiones polares. Una de sus principales hazañas fue liderar la expedición a la Antártida que alcanzó el Polo Sur por primera vez (1911). Además, en 1926, fue parte de la primera tripulación que sobrevoló el Polo Norte en un avión, junto a Riiser-Larsen, Lincoln Ellsworth y Umberto Nobile.

3. Paul Ehrlich (1854-1915) fue un médico y científico alemán que en 1908 recibió el Premio Nobel de Medicina en el campo de la inmunología. Es considerado el fundador de la quimioterapia.

4. N. del E: El texto original cita: “I trust, my lords and gentlemen, that from what I have said you may have obtained the impression, to allude again to my quotation from Bacon, that we no longer find ourselves lost on a boundless sea, but that we have already caught a distinct glimpse of the land which we hope, nay, which we expect, will yield rich treasures for biology and therapeutics”. Conferencia Crooniana del año 1900: “On Immunity with Special Reference to Cell Life”. En ese momento Paul Ehrlich era el director del Instituto Real Prusiano para Terapia Experimental.

Noten ustedes que la pasión de Amundsen por lo desconocido y el entusiasmo por la nueva tierra vislumbrada por Ehrlich están unidos a promesas de potencial económico o de ricos tesoros para la biología y la terapia. Exploradores y científicos especulan con esas riquezas para poder solventar su sed de aventuras. Ciertamente, en muchos casos, esas promesas no llevan muy lejos. Ni los viajes de Amundsen ni los de otros exploradores que buscaron en el hemisferio norte un pasaje navegable que uniera el Pacífico con el Atlántico tuvieron impacto económico. Sin embargo, ellos fueron la excepción más que la regla, empezando por Colón, quien cambió la historia a ambos lados del Atlántico, y terminando en la gran aventura de la biología molecular y de la física moderna, que están cambiando en forma no menos radical el mundo en el que vivimos.

El motor de la ciencia

Todos ustedes son o fueron estudiantes y, como yo, en más de una oportunidad les habrá parecido aburrido y tedioso tener que aprender un tema u otro. Esto es así porque nuestro aprendizaje, si bien, en cierta forma, es un descubrimiento, no involucra ninguna aventura. Sin embargo, sí fue una aventura la que vivieron quienes contribuyeron a llenar los libros que hay que estudiar para aprobar los exámenes.

El motor de la ciencia es la curiosidad, con las constantes preguntas: *¿Y eso cómo es?*, *¿en qué consiste?*, *¿cómo funciona?*. Lo más fascinante es que cada respuesta trae consigo nuevas preguntas. En eso los científicos les llevamos ventaja a los exploradores, porque cuando creemos haber llegado a la meta anhelada, nos damos cuenta de que lo más interesante es que hemos planteado nuevos problemas para explorar.

Ahora bien, pongamos las cosas en perspectiva tomando como ejemplo la inmunología. El primer y más espectacular éxito de la inmunología es un gran ejemplo del triunfo de la práctica médica y no de las ciencias básicas. Hace ya más de dos siglos que un médico inglés, Edward Jenner⁵, descubrió que las personas inoculadas con material tomado de lesiones de viruela de las vacas quedaban protegidas contra esta enfermedad para el resto de sus vidas.

Como resultado de ese descubrimiento, la vacunación contra la viruela se extendió en poco tiempo al resto del mundo. En el año 1967, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició un programa de erradicación de esta enfermedad. La viruela, que junto con la sífilis diezmó a las poblaciones indígenas de nuestro continente, registró su último caso en las Américas en 1971, mientras que el último caso mundial de esta enfermedad (que afectó a un joven cocinero de un hospital del puerto de Merca, en Somalia) es de octubre de 1977. La erradicación de la viruela fue un gran triunfo de la medicina, pero también un desastre económico para las industrias farmacéuticas que fabrican drogas para mejorar –o incluso curar– a los enfermos. Erradicar una enfermedad no tiene futuro económico.

El descubrimiento de los microbios, que culmina con la microbiología como nueva disciplina científica, fue una gran aventura con muchos participantes magníficamente relatada por Paul de Kruif en un libro titulado *Los cazadores de microbios*⁶. Este libro ha sido una fuente de inspiración para mí y para muchos otros biólogos. Si hablamos de vacunación y de microbios,

5. Edward Jenner (1749-1823) fue un médico y científico inglés que en 1796 creó la vacuna contra la viruela, la primera vacuna de la historia.

6. De Kruif, P. (1926). *Microbe Hunters*. Harcourt, Brace and Company.

podemos preguntarnos *por qué razón la vacunación previene infecciones*. Esa es la pregunta que da origen a uno de los grandes capítulos de la biología básica, y también de la biotecnología moderna, que tiene inmensas repercusiones económicas.

A fines del siglo pasado, von Behring⁷ y Kitasato⁸, mientras trabajaban en el laboratorio de Koch⁹, el padre de la microbiología, descubrieron que el suero de un animal infectado con tétanos contenía una sustancia que era capaz de interferir con la infección. La transferencia de un suero inmune para prevenir o curar infecciones se llama *inmunización pasiva* y, por lo tanto, a la sustancia desconocida que era capaz de transmitir esa propiedad se la llamó *anticuerpo*.

Este fue un descubrimiento fundamental que tuvo también un gran éxito comercial. Dos años después del descubrimiento, von Behring desarrolló una toxina antidiftérica con la que inició una industria farmacéutica floreciente (al mismo tiempo que le valió en 1901 el primer Premio Nobel de Medicina). El otro héroe de esta historia, Kitasato, volvió a Japón y fundó un laboratorio que fue incorporado al Instituto Imperial Japonés para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas.

7. Emil Adolf von Behring (1854-1917) fue un bacteriólogo alemán que en 1901 recibió el primer Premio Nobel de Medicina por descubrir un suero contra la difteria.

8. Shibasaburo Kitasato (1853-1931) fue un médico y bacteriólogo japonés. Se le atribuyen dos importantes avances: el cultivo puro del bacilo del tétanos y el descubrimiento de su antitoxina. También descubrió el agente infeccioso responsable de la peste bubónica, junto al biólogo suizo Alexandre Yersin.

9. Robert Koch (1843-1910) fue un bacteriólogo alemán que descubrió el ciclo patológico del ántrax y logró identificar las bacterias causantes de la tuberculosis y el cólera. En reconocimiento a sus investigaciones sobre la tuberculosis recibió el Premio Nobel de Medicina en 1905.

La curiosidad por los anticuerpos

El descubrimiento de los anticuerpos tuvo muchas más repercusiones que las que sus descubridores pudieron imaginar. Estas surgieron cuando se planteó la pregunta de *por qué un anticuerpo reconoce y neutraliza al microbio invasor pero no afecta al paciente*, en otras palabras: el origen de la especificidad de los anticuerpos.

Para Ehrlich este tema fue una preocupación por mucho tiempo, incluso le dedicó la conferencia citada en el apartado anterior. Sin embargo, este investigador llegó a una conclusión errónea, porque no podía aceptar la idea de que esos anticuerpos fueran inventados por el organismo específicamente para neutralizar la infección. El hecho de que los animales fueran capaces de aprender a reconocer nuevas moléculas era difícil de reconciliar con su convicción visionaria de que la química era el trasfondo de todos los procesos biológicos.

Quien se preguntó si existía un límite en el número de anticuerpos específicos que un animal podría producir fue Landsteiner¹⁰. Su conclusión fue que no había tal límite. La inyección en animales de una variedad interminable de productos químicos, naturales o artificiales siempre daba lugar a anticuerpos que reconocían específicamente la sustancia inyectada o *antígeno*, como lo llamamos en esa jerga que tanto dificulta nuestra comunicación con el público general.

Esa respuesta abrió la caja de Pandora que despertó la curiosidad de muchos científicos durante muchos años. A mí, personalmente, me ha mantenido en ascuas por casi cuarenta años. Es más,

10. Karl Landsteiner (1868-1943) fue un patólogo y biólogo austríaco conocido por haber descubierto y tipificado los grupos sanguíneos.

un animal inmunizado no solo es capaz de producir anticuerpos específicos, sino que estos anticuerpos mejoran a medida que el proceso de inmunización progresa porque su afinidad y especificidad va aumentando mientras subsiste el antígeno circulante. A eso lo llamamos *maduración de la respuesta inmune*. El primero que se dio cuenta de que durante la inmunización no solamente aumentaba la cantidad sino que también mejoraba la calidad de los anticuerpos fue un científico alemán llamado Kraus¹¹. El mismo Kraus que años más tarde vendría a la Argentina a fundar el Instituto Malbrán¹² y que terminó siendo un símbolo de las peripecias de la ciencia en la Argentina. El uso de anticuerpos en terapia fue una consecuencia implícita de su descubrimiento. En este caso, descubrimiento y utilidad iban de la mano.

Por el contrario, la explotación del principio del reconocimiento molecular fue un proceso largo y elaborado. Tomen en cuenta que el que inventó el concepto de *bala mágica*¹³ fue Ehrlich y que, pese a sus enormes contribuciones en inmunoquímica, la bala mágica de Ehrlich no consistía en anticuerpos. La aplicación de este concepto a los anticuerpos ocurrió recién

11. Rudolf Kraus (1868-1932) fue un patólogo, bacteriólogo e inmunólogo austríaco conocido por su trabajo con precipitinas bacterianas. En 1921 fue nombrado director del Instituto Bacteriológico de Buenos Aires (actualmente, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos Malbrán” –ANLIS Malbrán–).

12. El Instituto Nacional de Microbiología “Dr. Carlos G. Malbrán” se fundó en 1893 con la creación de la Oficina Sanitaria Argentina, que dependía del Departamento Nacional de Higiene. A lo largo de su historia tuvo diferentes nombres hasta que en 1996 adquirió su denominación actual. Desde su origen participó en la creación, organización y ejecución de los programas sanitarios nacionales; en la producción y el control de fármacos biológicos; en estudios epidemiológicos; y en el análisis de las especies argentinas (insectos, arácnidos y ofidios) causantes de endemias o consideradas posibles vectores de enfermedades transmisibles de índole bacteriano, parasitario o viral.

13. Ehrlich desarrolló este concepto en 1907 cuando concibió la idea de que era posible actuar de forma específica contra algún patógeno en particular (causante de enfermedades) sin dañar el organismo.

después de la invención del primer método para producir anticuerpos monoclonales a voluntad, y eso fue setenta y cinco años más tarde.

El primer ejemplo del uso de los anticuerpos con una función utilitaria, totalmente despojada de su función biológica, la proporcionó el mismo Landsteiner a principios del siglo XX cuando observó que el suero de algunos individuos era capaz de aglutinar, en un tubo de ensayo, los glóbulos rojos de otros individuos. Esa simple observación dio lugar a dos descubrimientos trascendentales. El primero fue el de los grupos sanguíneos, que fue el motivo del Premio Nobel en 1930. El otro fue el uso de anticuerpos como herramienta de diagnóstico. Este principio fue rápidamente modificado y explotado en otras áreas de la medicina, por ejemplo, en el diagnóstico de la sífilis en la clásica *reacción de Wassermann*¹⁴.

Pero volvamos a la importancia de la observación de que es posible preparar anticuerpos específicos contra cualquier antígeno. Piensen ustedes en la potencialidad de esa observación. Imaginemos una gran mezcla de millones de sustancias químicas de entre las cuales nos interesa solo una: es como una aguja en un pajar. Sin embargo, si tenemos un anticuerpo específico contra esa sustancia, este puede funcionar como un imán, capaz de ignorar la existencia del pajar y de reconocer exclusivamente la aguja. A los ojos de un anticuerpo, el pajar no existe.

Ese simple concepto dio lugar a lo que se llamó *inmunoensayos*, que permitieron la medición precisa de hormonas y de muchas otras sustancias no solo en medicina sino también en química analítica en general. Los inmunoensayos introdujeron

14. Prueba de sangre que detecta los anticuerpos de la sífilis desarrollada por el bacteriólogo alemán August Paul von Wassermann en 1906.

los anticuerpos para su uso como herramienta analítica de importancia fundamental en áreas que nada tenían que ver con la inmunología. El problema era que para preparar un anticuerpo específico era necesario utilizar agujas puras.

Las células como fábricas

Paralelamente a estos progresos, algo mucho más importante estaba pasando y, otra vez, la motivación era la curiosidad por saber qué son los anticuerpos y en qué consisten. Las primeras respuestas surgieron gracias al desarrollo de las técnicas de química de proteínas. Llegar a reconocer que los anticuerpos son una familia de proteínas fue un camino largo y lleno de dificultades porque se trata de una familia de proteínas extremadamente similares. Por mucho tiempo, y hasta la década de 1970, el gran problema de la inmunología fue saber si los anticuerpos eran derivados de una sola proteína con una secuencia única de aminoácidos o de una mezcla de proteínas muy similares. A principios de 1970 los inmunólogos estábamos convencidos de que se trataba de una mezcla de gran complejidad y muy pocos estaban dispuestos a aceptar que no se trataba de centenares de miles, sino de un número mucho mayor de moléculas muy parecidas pero distintas.

Las técnicas más sofisticadas de purificación de proteínas no eran suficientes para preparar anticuerpos químicamente puros que nos permitieran analizar su estructura. Incluso fracciones purificadas por cromatografía de afinidad que usaban el antígeno específico daban lugar a mezclas complejas. Recién en 1975 fue posible preparar anticuerpos químicamente puros y capaces de ser cristalizados. Sin embargo, eso no fue el resultado de progresos en la purificación de proteínas, sino el producto de un simple truco experimental.

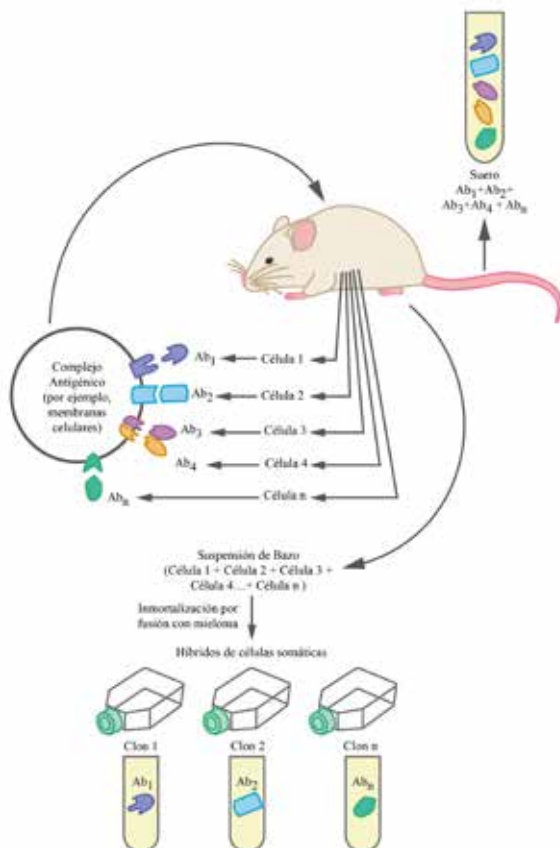


Figura 1. Procedimiento clásico para la producción de anticuerpos monoclonales. Un anticuerpo monoclonal que se deriva de una célula plasmática única es específico para un antígeno.

Para esa época ya estaba generalmente aceptado, aunque no demostrado formalmente, que cada célula producía una molécula de anticuerpo, y solo una. Esta teoría del origen clonal

de los anticuerpos fue propuesta por Burnet¹⁵, lo que le valió el Premio Nobel en 1960. Como hay miles y miles de clones de células, cada una produciendo un anticuerpo diferente, los anticuerpos secretados se mezclan en el suero y, a partir de ese momento, es imposible purificarlo. La simple observación de la figura 1 sugiere algo que hoy en día es obvio, pero que no lo era en su momento: lo importante es purificar las células productoras del anticuerpo.

Cada célula produce un anticuerpo puro. Sin embargo, una célula no produce una alta cantidad de anticuerpos y, por lo tanto, se necesita cultivar esas células para tener poblaciones de células idénticas que produzcan cantidades ilimitadas de anticuerpos. Lamentablemente, esto no es posible porque las células productoras de anticuerpos —o, en nuestra jerga, los *linfocitos B*— se mueren muy rápidamente fuera del organismo.

El truco, pues, fue inmortalizar las células. Esto se logró fusionando la célula productora de anticuerpos con células de origen tumoral (un mieloma), que sí tiene la capacidad de crecer en un tubo de ensayo. Los híbridos heredan las propiedades de las dos células madre: la capacidad de producir y secretar anticuerpos específicos y la capacidad de crecer indefinidamente en tubos de ensayo o, más precisamente, en botellas de cultivo celular (ver figura 2).

15. Frank Macfarlane Burnet (1899-1985) fue un biólogo australiano que formuló la teoría de que el rechazo a los trasplantes no es hereditario, es decir, que el cuerpo humano recuerda las características extrañas introducidas antes de la natalidad y, en adelante, las puede aceptar o tolerar. Este descubrimiento permitió el trasplante de órganos en humanos.

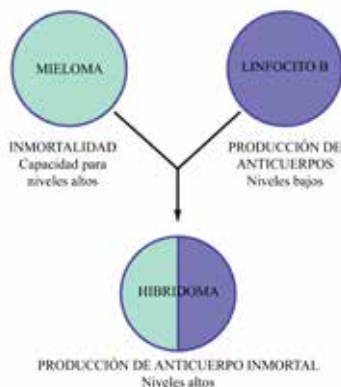


Figura 2. Composición del hibridoma. Un hibridoma es un clon de células híbridas formado por la fusión de linfocitos normales con células de mieloma; retiene las propiedades de la célula normal para producir, pero muestra el crecimiento inmortal característico de las células de mieloma. Los hibridomas se usan para producir anticuerpos monoclonales.

Por supuesto, los híbridos son una gran mezcla que representa la mezcla inicial de células del organismo, pero como son inmortales y crecen en tubos de ensayo se pueden separar individualmente (ver figura 1).

Aportes de la investigación

Una sola célula que crece y se multiplica en una botella de cultivo da lugar a un gran cultivo monoclonal que se puede mantener congelado por tiempo indefinido y que produce siempre el mismo anticuerpo. El cultivo del primer híbrido clonado –en nuestra jerga, *hibridoma*– está todavía en mi congeladora y en estos días cumple veinticinco años.¹⁶

16. N. del E.: en ese momento, 1999.

Las consecuencias de este truco fueron mucho más que un instrumento para satisfacer nuestra curiosidad. La capacidad de producir cantidades indefinidas de un anticuerpo específico tuvo un efecto inmediato en la industria farmacéutica, en particular, en el área de los análisis clínicos. El ejemplo más interesante fue el desarrollo del diagnóstico precoz y casero de embarazo que –me imagino– ustedes conocen y que muchas de las damas presentes, en algún momento u otro, habrán usado en la intimidad de sus casas.

Ustedes recordarán que, para preparar anticuerpos por métodos tradicionales –que han sido, por muchos años, usados en radioinmunoensayos– se necesitaban sustancias (antígenos) puras. La figura 1 indica que es posible preparar anticuerpos puros partiendo de sustancias impuras. Más importante aún es el hecho de que, preparando anticuerpos, se puede resolver una mezcla de sustancias muy complejas. Cada anticuerpo monoclonal reacciona con una de las sustancias de una mezcla compleja pese a que, posiblemente, esa sustancia sea desconocida. Esta propiedad fue inmediatamente explotada para identificar componentes desconocidos de las paredes celulares. Por ejemplo, cuando uno observa en el microscopio la mezcla de células blancas de la sangre, puede diferenciar unos pocos tipos celulares, como linfocitos y monocitos. Sin embargo, el número de tipos de células es mucho mayor que lo que muestran las diferencias morfológicas. Los linfocitos mirados en el microscopio son grandes, medianos o pequeños, pero hay muchos tipos, y estos no pueden diferenciarse morfológicamente.

Por otro lado, las proteínas presentes en la pared celular son de gran complejidad y, además, no son compartidas por todos los linfocitos (ver figura 3). Esas diferencias pueden ser fácilmente reconocidas por anticuerpos monoclonales y en nuestra jerga los

llamamos *antígenos de diferenciación*: sustancias que distinguen distintas poblaciones de células. Por ejemplo, se pueden preparar anticuerpos monoclonales inyectando linfocitos humanos. Algunos anticuerpos reaccionan solamente con algunos linfocitos (pero no con otros) porque reconocen distintos componentes de la pared celular, o sea, distintos antígenos de diferenciación.

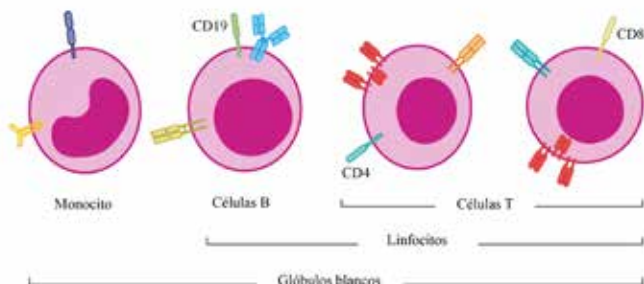


Figura 3. Los diferentes glóbulos blancos presentan diferentes proteínas de membrana.

Esto es fácil de visualizar si se marcan las células con un anticuerpo monoclonal que lleva consigo fijada una sustancia coloreada o –más comúnmente– fluorescente. Entonces, las células aparecerán en el microscopio como células coloreadas o fluorescentes, dependiendo de sus antígenos de diferenciación. Lo importante de este procedimiento es que se preparan así anticuerpos monoclonales que distinguen, en las paredes celulares, moléculas previamente desconocidas. Esta fue probablemente la contribución más importante de los anticuerpos monoclonales.

Antes del primer estudio de este tipo, solamente se conocían unos pocos constituyentes de la pared celular. Hasta ahora, y

a través de talleres colaborativos internacionales en los cuales han participado científicos argentinos, se han caracterizado, solamente entre las células blancas de la sangre, cerca de doscientas moléculas de diferenciación. Cada una de ellas reconocida por múltiples anticuerpos monoclonales generados independientemente en centenares de laboratorios del mundo.

Además de satisfacer nuestra incesante curiosidad, esos nuevos conocimientos son una fuente enorme de aplicaciones médicas. Por ejemplo, el anticuerpo CD4 reconoce alrededor de un veinte por ciento de linfocitos de un animal y sirvió para aislar y purificar por cromatografía de afinidad uno de esos antígenos de diferenciación que resultó ser una proteína desconocida hasta entonces. Una vez caracterizada la proteína, fue posible definir el gen que la codifica.

El mismo anticuerpo nos permitió aislar el veinte por ciento de los linfocitos de ratas inmunizadas que contienen ese antígeno de diferenciación. Las células fueron inyectadas en otras ratas y eso permitió descubrir que esas células, en conjunción con el antígeno específico, son responsables de dar las señales que activan las células productoras de anticuerpos. A esas células las llamamos *helpers* y en el microscopio son iguales a muchos otros linfocitos que cumplen diversas funciones y que solo pueden distinguirse por los antígenos de superficie, es decir, los antígenos de diferenciación.

El mismo anticuerpo que reconoce las células permitió establecer que esas son las células destruidas por el virus del sida. Más aún, que esa molécula de la superficie celular es una vía de entrada del virus. Hoy en día, es una práctica médica corriente medir el progreso de la enfermedad por la disminución de linfocitos CD4 en la sangre de los enfermos. Además, se puede

medir la efectividad de un tratamiento por el aumento de la población de células reconocidas por CD4.

Por otro lado, los anticuerpos monoclonales le dieron posibilidades insospechadas al viejo sueño de la *bala mágica*. ¿Por qué no usarlos, por ejemplo, para combatir infecciones o tumores? La idea era muy simple: tomar un anticuerpo monoclonal y, en lugar de ponerle una sustancia fluorescente, ponemos una sustancia radioactiva unida a los anticuerpos específicos de tumores, y matamos el tumor. En la práctica esa simple idea tardó mucho en dar frutos porque, entre otras cosas, no hay tales componentes específicos de tumores. Ese era uno de los problemas que había que resolver, y una de las vías para intentar resolverlo era usar los antígenos de diferenciación a los que me acabo de referir. Estos están presentes en algunos tumores, pero también en algunas células normales, por lo que implicaba aceptar el daño de matar alguna de esas células también. No es tan grave si las células se pueden recuperar después del tratamiento.

Otro de los problemas fue que los anticuerpos eran de ratón o de rata y que, si se inyectan esos anticuerpos monoclonales en personas, eso da lugar a un rechazo inmunológico. Para los humanos, el anticuerpo de ratón es una sustancia extraña que da origen a una respuesta inmune que la eliminará del organismo. Por varios motivos técnicos es muy difícil producir anticuerpos de origen humano usando la técnica de fusión descrita anteriormente. La primera solución a ese problema sucedió de forma insospechada y fue, de nuevo, el resultado de la curiosidad. ¿Qué quiere decir *especificidad*? Más concretamente: ¿por qué un anticuerpo es específico y cómo adquiere esa propiedad?

Los anticuerpos humanizados

La técnica de los hibridomas permitió preparar cantidades ilimitadas de anticuerpos puros, con lo cual se pudieron hacer estudios químicos e, incluso, resolver su estructura tridimensional usando técnicas cristalográficas convencionales.

Fueron largos años de trabajo y me alegra poder decir que, de entre los científicos que sobresalieron en estos esfuerzos, hay un argentino: Roberto Poljak¹⁷. A través de esos estudios hemos aprendido que todos los anticuerpos tienen una estructura básica común formada por un par idéntico de dos cadenas polipeptídicas (*cadena pesada* y *cadena liviana*), que están unidas por puentes disulfuro.

Vista en tres dimensiones, la molécula es una “Y” con un andamiaje rígido formado por placas de plegamientos beta en el cual están injertados seis segmentos de formas y longitudes variables (ver anexo Figura 4). Esos injertos están distribuidos estratégicamente a lo largo de la cadena polipeptídica de tal manera que, en la estructura espacial, se acercan y forman una región definida en la parte superior de la “Y”. A la parte rígida de la estructura la reconocemos como el marco (*framework*) y a los injertos variables se los conoce como CDR (*complementarity-determining region*). Estos últimos son los que definen estructuras infinitamente variables. Cada una de ellas reconoce a una y solo una sustancia extraña diferente, así como una llave reconoce una sola cerradura.

17. Roberto Juan Poljak (1932-2019) fue un biofísico e inmunólogo argentino. Junto con su equipo de trabajo, determinó, a principios de la década de 1970, la primera estructura tridimensional de un anticuerpo. Diez años después, en el Instituto Pasteur, formó parte del grupo que determinó la estructura tridimensional de un complejo antígeno-anticuerpo.

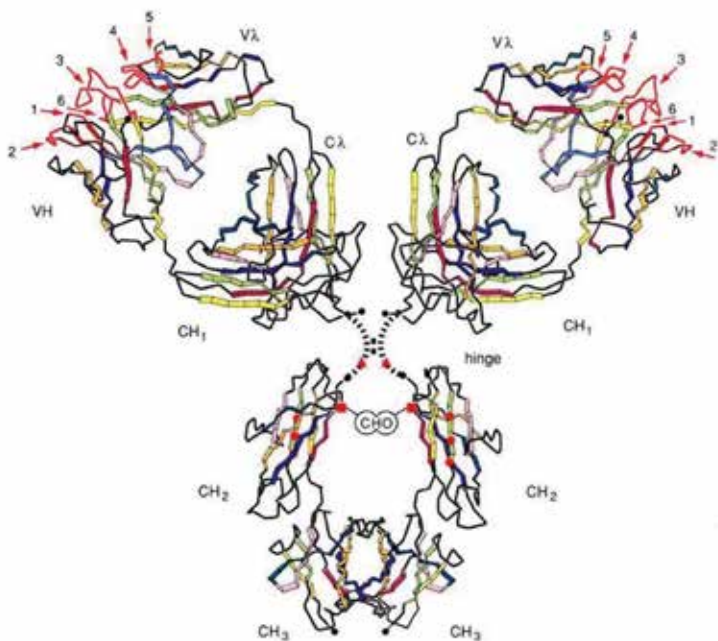


Figura 4. Estructura de un anticuerpo. Tomado de “Man-made antibodies”. Artículo de Greg Winter y César Milstein. © 1991 Nature Publishing Group.

Esa estructura lleva consigo la clave de la solución de cómo preparar anticuerpos casi humanos. Es, simplemente, cuestión de tomar esos pequeños fragmentos obtenidos de los anticuerpos monoclonales específicos del ratón y, usando métodos de ingeniería genética, sustituir con ellos los segmentos equivalentes de cualquier anticuerpo humano. En la práctica, el procedimiento es más simple: se injertan los fragmentos genéticos del anticuerpo de ratón en los

trozos de ADN que codifican el andamiaje rígido de genes humanos. A los productos de este proceso se los llama *anticuerpos humanizados*. Dado que los pequeños injertos tienen una estructura complementaria con la estructura del antígeno –independientemente del animal de origen–, el producto final no es, básicamente, distinto de un anticuerpo humano y, por lo tanto, no es reconocido por el sistema inmune como sustancia extraña. Este experimento, repetido y mejorado, tuvo una enorme repercusión en el uso terapéutico de los anticuerpos monoclonales. A él se agregaron los avances en los estudios de los antígenos de diferenciación y otros avances de ciencia básica que, traducidos a usos prácticos, han significado nuevos tratamientos para varias enfermedades.

Para dar un dato numérico, les diré que en este año [1999] las ventas de anticuerpos monoclonales usados en terapia se elevan a mil millones de dólares y que para el 2000 se estima que crecerán a tres mil millones, lo que representa el veinte por ciento de las ventas de todos los productos biotecnológicos destinados a terapia. ¡Y todo eso porque queríamos saber qué son los anticuerpos y por qué son específicos!

Es hora de que vuelva a la pregunta más candente de toda esta historia, aquella a la que Ehrlich le dio una respuesta falsa. Hemos visto que los anticuerpos son como llaves que reconocen cerraduras específicas. El animal es como un cerrajero capaz de fabricar una llave mirando una cerradura que no vio nunca y sin tener una llave para poder copiar. La instrucción para hacer una proteína está inscripta en el ADN celular que se hereda de nuestros padres y madres, pero la instrucción para hacer un anticuerpo es más compleja.

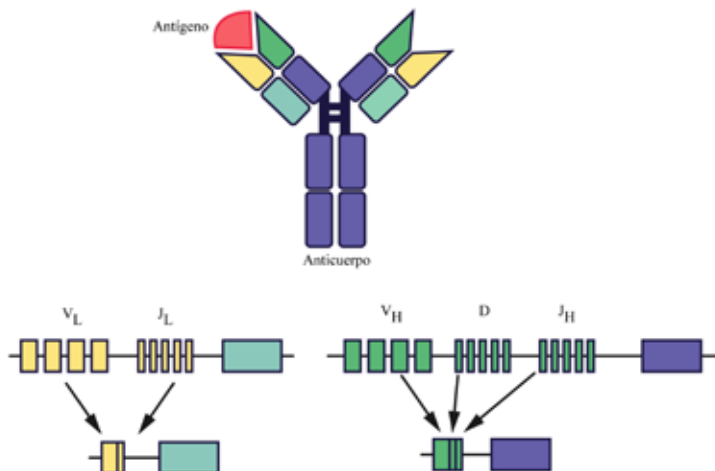


Figura 5. Cada porción de la región variable de un anticuerpo se corresponde con un fragmento de la región VDJ en el genoma. Cuando los linfocitos B maduran, generan un anticuerpo completo mediante la selección al azar de una de todas las opciones para cada fragmento y su unión por secuencias nuevas generadas de forma aleatoria.

Todos los anticuerpos están formados por la unión de dos tipos de cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro, y cada una de ellas presenta dos grandes regiones: la región *constante* y la región *variable*. Dentro de esta última región están los segmentos responsables de la especificidad del anticuerpo. Al nivel del ADN, la región variable está codificada por fragmentos separados llamados “V”, “J” y “D” (ver anexo Figura 5). Estos fragmentos se unen en forma combinatoria, por ejemplo, uno de los llamados “V” con un “J” y, luego, el conjunto al que llamamos “VJ” con otro llamado “CL”. Eso forma la subunidad “L”. La otra subunidad, o cadena pesada

“H”, es similar excepto porque incluye otro fragmento, que llamamos “D”. Dado que estos elementos se unen combinatoriamente, el número total de moléculas formadas es mucho mayor que el número de fragmentos individuales. Los humanos, por ejemplo, tienen menos de un centenar de fragmentos “V” para cada cadena, cinco o seis “J” y unos veinticinco “D”. Esos doscientos fragmentos unidos combinatoriamente forman alrededor cuatro millones de estructuras distintas.

Además, hay otro factor de diversificación. El mecanismo molecular que une a los fragmentos lleva involucradas variaciones al azar, de tal manera que la unión de dos fragmentos definidos da lugar a la formación no de una, sino de hasta cinco, diez o incluso más estructuras que difieren una de la otra —muy ligeramente— por los residuos que aparecen en el límite que une los dos fragmentos. Es decir que los doscientos fragmentos heredados por un recién nacido, en teoría, dan lugar a un número absurdamente grande, superior a mil millones de estructuras.

En el ratón los números son similares. Recordando que cada célula solo expresa una estructura, nos damos cuenta de una paradoja, porque el número de linfocitos B de un ratón no llega a diez millones, es decir que un animal solo puede expresar una fracción del total de lo que, teóricamente, puede producir, y, por lo tanto, desde un punto de vista inmunológico, el repertorio de un animal es distinto al de su hermano gemelo.

Por razones que no voy a explicar en esta conferencia, hay ciertas estructuras que son mucho más probables que otras, y, por lo tanto, esta individualidad está sobrepuesta a estructuras comunes a todos los animales de una especie. Cuando una sustancia extraña (bacteria, virus o toxina) entra en el

organismo, se encuentra enfrentada con millones de linfocitos B que llevan esas moléculas en su superficie. Cada célula con una molécula diferente.

Aquellas células que –por casualidad– contienen en su superficie moléculas complementarias al antígeno reconocen la interacción y se multiplican. Además de multiplicarse, ponen en funcionamiento un nuevo mecanismo molecular que les permite alterar ligeramente su ADN para producir nuevas versiones del anticuerpo que difieren ligeramente del original. Es decir que, inducido por el antígeno, aparece un nuevo proceso de diversificación estructural.

Este proceso se basa en *hipermutaciones*, es decir, mutaciones somáticas restringidas a un segmento de un millonésimo del ADN, que codifica la región variable. La velocidad de mutación (10^{-3} /base/división celular) es diez mil veces más alta que la observada en otros genes. La gran mayoría son sustituciones puntuales.

Como los cambios son imprevisibles dado que las mutaciones no son dirigidas, la mayor parte de ellas son malas y las células que las expresan mueren. Literalmente, se suicidan por un mecanismo que se llama *apoptosis*.

Sin embargo, a lo mejor, una de cada diez o veinte de esas variantes produce un anticuerpo mejor y entonces el antígeno no permite que entre en apoptosis y que muera. Por el contrario, la interacción entre el antígeno y el anticuerpo de la superficie celular manda señales al núcleo de la célula para que se divida más rápidamente. Entramos, entonces, en un proceso de selección darwiniana que tiene lugar en nuestro sistema inmunitario.

El Everest de la inmunología

Como vimos antes, el conjunto de los anticuerpos es una gran familia de proteínas muy parecidas unas a las otras, de una complejidad tal que los métodos químicos no podían resolver. Ahora sabemos que la diferencia entre un anticuerpo monoclonal y otro puede ser tan pequeña como un solo aminoácido. Además, entendemos el origen genético de esa familia compleja y podemos deducir las consecuencias estructurales.

Si superponemos centenares de estructuras que representan anticuerpos formados por esas dos etapas de diversificación, vemos cómo los dos procesos se complementan. Las zonas donde los anticuerpos difieren más unos de otros son mucho más restringidas en la primera etapa. La distribución de la variabilidad se hace más amplia (es decir, abarca una zona más grande de la superficie de la molécula, incluyendo un mayor número de aminoácidos) cuando empieza a funcionar el proceso de hipermutación y selección darwiniana.

Cuando comenzamos a comprender esta estrategia usada por los animales para inventar anticuerpos complementarios de estructuras extrañas al organismo, se nos ocurrió que quizá fuera posible imitar la misma estrategia *in vitro* mediante el uso de técnicas de ingeniería genética. Cuando en una conferencia propuse la idea, una colega me preguntó para qué quería hacerlo, dado que los animales eran tan eficientes en ese proceso. Le contesté que esa pregunta tenía muchas respuestas dependiendo de nuestro interés personal. Desde el punto de vista de un amante de los animales la respuesta es obvia: preparar anticuerpos sin usar animales. Para un empresario, la respuesta es que esa podría ser una ruta para preparar anticuerpos humanos. Para mí,

en cambio, la respuesta es la misma que dio Mallory¹⁸, el legendario montañista y escalador inglés, cuando le preguntaron por qué estaba tan desesperado por escalar el Everest. Mallory –que poco tiempo después murió, probablemente, a doscientos metros de la cima– contestó: “Porque está allí”.

Esos tres motivos fueron los que motivaron a mis colegas de laboratorio, quienes encontraron la forma de comenzar a subir ese Everest. La clave principal la dio, otra vez, un truco experimental. Gregory Winter¹⁹ y sus colaboradores pudieron fusionar los genes de la parte activa de los anticuerpos en la superficie de un bacteriófago, que es un virus que ataca a las bacterias. El virus, así modificado, tiene dos elementos fundamentales de los linfocitos B. Por un lado, contiene el anticuerpo en su superficie, pero al mismo tiempo tiene los genes que codifican a ese anticuerpo. Así, se puede preparar una mezcla similar a la mezcla de miles y miles de linfocitos B que, en el ratón, expresan la enorme variedad de anticuerpos a la que ya me he referido.

Cada virus –al igual que las células B– expresa un anticuerpo y, a su vez, contiene el ADN que lo codifica. Entre los millones de estructuras, algunas interaccionan con cualquier sustancia que se les presente. Si bien el reconocimiento es al azar, las probabilidades son altas porque las posibilidades son enormes –no olviden que es muy fácil ganar una rifa si se compran todos los números–. Solo es necesario purificar y luego clonar ese virus

18. George Leigh Mallory (1886-1924) participó de las tres primeras expediciones que se proponían escalar el Monte Everest, donde desapareció en 1924. El Everest (considerado la montaña más alta del mundo) se encuentra en la cordillera del Himalaya (Asia) y tiene una altitud de 8.848,86 metros sobre el nivel del mar.

19. Se refiere al biólogo británico (1951) galardonado en 2018 con el Premio Nobel de Química.

—así como clonábamos los híbridos—; ese único virus entre los millones que constituyen la mezcla original.

Este proceso da buenos anticuerpos, pero que generalmente no son de afinidad suficientemente alta para usos terapéuticos. Es posible, sin embargo, introducir mutaciones y mejorarlos. El proceso requiere manipulaciones por ingeniería genética que son largas y tediosas. Todavía no sabemos cómo superar o, por lo menos, cómo igualar la eficiencia de un animal en esa segunda etapa de maduración de la afinidad del anticuerpo. Eso es porque los linfocitos B tienen una maquinaria especial que dirige ese proceso de hipermutación de una manera muchísimo más simple y eficiente que lo que nosotros podemos hacer por bioingeniería. Si queremos mejorar el proceso en tubos de ensayos, tenemos que recurrir nuevamente a la curiosidad y preguntarnos cómo hace el ratón para ser tan eficiente. La velocidad de hipermutación somática es enorme y, por lo tanto, solo es posible porque se aplica exclusivamente a una zona muy pequeña del genoma (ver Figura 6). Esa es la zona que contiene el fragmento variable de los anticuerpos.

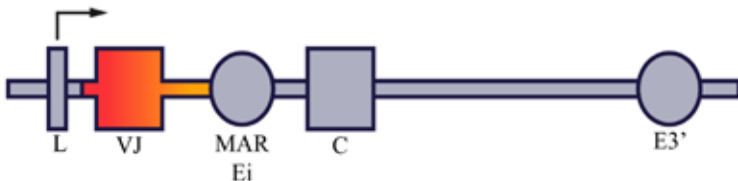


Figura 6. Porción del genoma donde ocurre la hipermutación somática. V y J son las regiones variables del genoma. L y C son regiones del genoma que codifican para partes constantes que no varían. MAR Ei, y E3 indican regiones específicas del genoma que son necesarias para regular el proceso.

Todo el resto del genoma que es un millón de veces más grande—incluida la región constante de los anticuerpos mismos—no está expuesto a este proceso. Si no fuera así, los errores destruirían todos los anticuerpos y todas las células en un par de divisiones. En realidad, el proceso es más selectivo todavía. Como ya se explicó, la zona variable consiste en un andamiaje rígido en el cual se colocan segmentos que dan especificidad a los anticuerpos; pues bien, la frecuencia de mutación a lo largo del fragmento variable es mayor en las regiones que determinan la especificidad del anticuerpo.

¿Cómo funciona esto? Desgraciadamente aún no lo sabemos con precisión. Muchos equipos en el mundo—incluido el mío—han hecho de este problema su mayor preocupación. Sabemos algunas cosas como, por ejemplo, que el proceso está controlado por factores, muchos de ellos compartidos con factores de transcripción y factores envueltos en la reparación de fallas del ADN o corrección de errores de replicación. Sin embargo, esta es una montaña que todavía no sabemos por dónde la vamos a escalar. Ideas no faltan, pero los avances muestran un panorama mucho más complejo de lo que creíamos. Por ejemplo, recientemente, basados en estudios realizados en una variedad de ratones deficientes en uno de los factores que controlan la corrección de bases no apareadas (*mismatch repair* o MMR), hemos propuesto que la hipermutación ocurre en dos etapas que utilizan factores diferentes. Como siempre, los problemas no resueltos son los más interesantes para los involucrados, pero también los más difíciles de explicar a los no especialistas, así que, en esta ocasión, interrumpiré acá nuestro viaje para hacer algunos comentarios más generales.

Sorpresas de las ciencias básicas

Nosotros no fuimos los primeros en tratar de preparar anticuerpos monoclonales. El motivo por el cual tuvimos éxito se debió a circunstancias favorables e imprevisibles. El factor más importante fue que nuestros trabajos previos nos habían puesto en una situación ideal para hacer el experimento clave que, en nuestra mente, surgió en forma impredecible. Sin saberlo, y a lo largo de muchos años de investigaciones orientadas a satisfacer nuestra curiosidad por solucionar el misterio del origen de la especificidad inmunológica, habíamos adquirido un conocimiento íntimo de todas las técnicas y de todos los materiales que necesitábamos para realizar un experimento que no habíamos previsto. Tanto es así que desde el momento en que iniciamos el experimento que nos llevó al primer anticuerpo monoclonal hasta que terminamos de escribir los resultados pasaron solo seis meses. No menos interesante es que al principio nadie –nosotros tampoco– se dio cuenta de la verdadera trascendencia que tenía. Pero por lo menos nosotros nos dimos cuenta, al escribir el primer artículo, de que el procedimiento podía ser valioso tanto en medicina como en la industria.

En contraste, el organismo que en Inglaterra tenía exclusividad para patentar las invenciones de los institutos de investigación dependientes del gobierno concluyó que la invención de la técnica para producir anticuerpos monoclonales no era de aplicación inmediata y que no veían posible explotarla comercialmente. La técnica, por lo tanto, no fue patentada. Sin embargo, el hecho de que la tecnología haya sido desarrollada en Inglaterra dejó una marca indeleble en el desarrollo de la biotecnología en ese país. No es una casualidad que la primera empresa de biotecnología inglesa haya tenido como punto de

partida dos productos salidos de nuestros laboratorios y que una buena parte de los progresos posteriores –y que dieron lugar a patentes importantes– tuvieran su origen en mis colaboradores o excolaboradores. Con patente o sin patente, el país era el primer depositario del *know-how*.

Sí, las inversiones en la ciencia básica no son solamente inversiones por la cultura. A la larga, son la base de la riqueza. Landsteiner jamás sospechó que haber despertado la curiosidad por el misterio de la biología del reconocimiento molecular iba a culminar con una revolución en la industria farmacéutica. ¿A qué multinacional se le hubiera ocurrido que el punto de partida de la próxima revolución industrial era un oscuro –pero también misterioso– fenómeno de genética bacteriana que llevó al descubrimiento de las enzimas de restricción²⁰? Ciertamente, es una lección que los países más industrializados están comenzando a entender. Los estadounidenses han calculado que las inversiones a nivel nacional en ciencia básica son las que en el pasado han dado los mayores rendimientos en términos de ganancias, independientemente de su valor cultural.

Es cierto que las secciones de investigación y desarrollo de las grandes y no tan grandes multinacionales e, incluso, de muchas compañías menores van ampliando sus intereses a áreas menos constreñidas por aplicaciones inmediatas. Más que nada, la biotecnología moderna está erosionando en forma muy notable los límites entre la ciencia aplicada y la ciencia básica. Sin embargo, el interés de los industriales y de los

20. El microbiólogo suizo y premio nobel de medicina Werner Arber (1929) inició este campo de investigación durante la década de 1960. Las enzimas de restricción son aquellas que cortan el ADN en posiciones concretas determinadas por la secuencia de los nucleótidos que reconocen.

inversores seguirá siendo restringido y restrictivo porque está dominado por el dinero a corto o, a lo sumo, mediano plazo. Y esto, que se aplica fundamentalmente a los países más industrializados, es mucho más serio en los países en desarrollo. No solamente es la falta de capitales lo que hace que la investigación y el desarrollo de las industrias en países en desarrollo sea primitiva o inexistente. Los inversores más inteligentes quizá lleguen a comprender el argumento, pero, en el fondo, no están totalmente convencidos o –lo que es peor– no tienen esperanzas de que los desarrollos importantes puedan originarse localmente.

Primer círculo vicioso: los inversores no valoran a los científicos locales y, por lo tanto, no los consultan, entonces no aprenden a valorarlos ni a utilizar sus conocimientos. Y ese desinterés por la ciencia local no es propiedad exclusiva de nuestros industriales o inversores. Los fondos estatales destinados a la ciencia son vistos por los gobernantes como un inevitable desperdicio de dinero o, peor aún, como no se la considera importante, a menudo, lo poco que se gasta en ella se malgasta. Los pocos que mantienen el nivel son los grandes curiosos que, por suerte para este país, todavía abundan.

Segundo círculo vicioso: como la ciencia nacional no hace grandes aportes a la riqueza del país, no vale la pena apoyarla; y como no se la apoya en forma sostenida, no tiene posibilidades de levantar cabeza y abrir oportunidades de crear riqueza. ¿Qué pasa con los potenciales talentos que no tienen apoyo? Pues, simplemente, se van. Así es como la Argentina, junto con su trigo y con su carne, exporta otro producto también abundante pero potencialmente más valioso: exporta talento.

El papel de los investigadores

Pero no se trata solamente de dinero. La atmósfera y la calidad científica también tienen un papel fundamental. Los futuros científicos necesitan buenas escuelas y buenos lugares de trabajo para su formación, pero eso requiere un apoyo sostenido a la excelencia. Un apoyo que no puede depender solamente de un gobierno u otro, un apoyo que debe trascender la lucha política. Para iniciar una cadena no son necesarios ni muchos individuos ni muchos equipos, lo importante es la calidad. Los grandes talentos son, por definición, pocos, y deben ser protegidos y alentados. La lección de Houssay²¹, Leloir²² y otros es una muestra de lo posible.

Lo trágico es cuando la cadena se rompe y los eslabones se dispersan. Y la calidad, ¿cómo y quién define la calidad científica?, ¿y cómo se hace para promoverla? La evaluación de la calidad en ciencia no es una tarea para burócratas ni mucho menos para políticos. Son los investigadores quienes tienen la idoneidad para evaluarla. Pero no solamente deben ser objetivos y honestos –y no siempre lo son–, sino que también deben ser percibidos como tales. Es nuestra obligación hacia nuestros colegas y también hacia la sociedad en general. ¿Con qué derecho podemos reclamar fondos sin someternos a una evaluación objetiva? El sistema de evaluación por pares no es perfecto ni mucho menos, pero nadie ha propuesto uno mejor,

21. Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) fue un médico argentino y el primer presidente del CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas). En 1947 recibió el Premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos sobre el papel de la hipófisis en la regulación de la cantidad de azúcar en sangre.

22. Luis Federico Leloir (1906-1987) fue un médico argentino que recibió el Premio Nobel de Química en 1970 por sus investigaciones sobre los nucleótidos de azúcar y el rol que cumplen en la fabricación de los hidratos de carbono. Leloir formó parte del equipo de investigación de Houssay.

y sigue siendo –con todas sus imperfecciones– el preferido en los países donde la ciencia y la tecnología son más florecientes. Lo malo de este sistema estriba en los abusos y las envidias de los participantes y réferis. Por ello, y por la enorme especialización de la ciencia moderna, el sistema no puede restringirse a investigadores nacionales, sino que debe extenderse al ámbito internacional.

Los países de mayor desarrollo científico recurren a investigadores de otros países (además de a los locales) para sus revisiones de programas y para la evaluación de proyectos. Los países con menor desarrollo científico son los que menos utilizan su apoyo, pese a que son los que más lo necesitan. El argumento de que los científicos internacionales no entienden los problemas y dificultades de los países menos desarrollados es, hoy en día, más hueco que nunca. Y el argumento de que es costoso también es falso, ya que la parte más importante de la participación internacional puede hacerse simplemente por correo²³.

A lo largo de esta conferencia he tratado de mostrar la importancia que ha tenido la curiosidad en la creación de nuevas fuentes de riqueza. Es cierto que esos frutos de la curiosidad no se transforman automáticamente en avances prácticos, sino que requieren desarrollos e investigaciones dirigidas a esos fines. Lo que es difícil de inculcar entre administradores y gobernantes es que sin una base sólida capaz de producir avances fundamentales a nivel básico, las posibilidades de avances prácticos son remotas.

Incluso Japón ha comprendido ese axioma. Y eso es cierto hoy más que nunca, porque la base de la potencia económica

23. Un argumento válido en 1999 que se mantiene vigente en la actualidad, con el uso del correo electrónico y las videollamadas, de menor costo aún.

de los países en el nuevo siglo está cada vez más enraizada en la propiedad intelectual –patentes y *know-how*– y no en su capacidad manufacturera. Hace centenares de años, el filósofo inglés Francis Bacon²⁴ pronosticó que los avances en las ciencias básicas abrirían inevitablemente oportunidades de aplicación práctica; sin embargo, y esto es lo más importante, esas oportunidades no pueden predecirse.

24. Francis Bacon (1561-1626) es considerado uno de los fundadores de la investigación científica moderna y del método científico.

César, mi tío

Diana Milstein

La invitación para participar en esta publicación me trajo recuerdos intensos de César, un tío muy próximo y querido. A lo largo de los años de vida compartidos, creo haber entendido en profundidad cómo vinculaba de manera estrecha y necesaria la curiosidad, la aventura y el placer con el desarrollo del conocimiento en general y del científico en particular. Estos recuerdos están unidos en una trama de relatos y descripciones contadas por él, un hombre a quien le encantaba conversar. Releer el texto de esta conferencia sumó a mis recuerdos sus habilidades como narrador. Sentí cómo su oratoria transcrita logra producir que lectores y lectoras vivan una experiencia científica de manera muy similar a cómo fue experimentada por el propio investigador.

Esta habilidad no es un detalle de menor importancia para un químico dedicado a la investigación. Los modos en que comunica sus proyectos, las actividades que desarrolla en laboratorios y otros ámbitos pertinentes y los resultados conciernen y atañen no solo al público que mira, escucha y lee, sino a las maneras de llevar adelante el propio proceso de investiga-

ción. En otras palabras, cómo cuenta la historia importa porque constituye, configura y completa los significados de esa historia, en este caso la del descubrimiento de monoclonales, sus alcances, derivaciones, corolarios, efectos.

Esta narración nos permite captar en toda su dimensión la relevancia que César otorga a la curiosidad como una capacidad humana, individual y social generadora del conocimiento científico y productora de riqueza. Con la palabra *riqueza* hilvana de manera ingeniosa y rigurosa toda la exposición y pone de manifiesto el lugar insustituible de las personas – quienes gozan de la gran posibilidad de disponer de su curiosidad para desarrollar y transformar la ciencia– y de las instituciones. En su descripción minuciosa, enhebrada por historias breves con datos imprescindibles para comprender la complejidad del tópico de la conferencia, evita la enunciación organizada por definiciones, explicaciones e interpretaciones herméticas, eruditas y acartonadas que tienden a alejar el proceso de descubrimiento de la experiencia intensa de animarse a desafiar y arriesgar.

El texto abunda en ejemplos que muestran que lo que aviva el fuego de la curiosidad de un científico siempre son preguntas que nunca cesan de abrirse. El faro que guía no está en la búsqueda de respuestas, sino en la capacidad de formular preguntas, de no aferrarse a respuestas, de vislumbrar caminos de exploración ignotos, de sostener la perplejidad de lo incierto. Esto está excelentemente ilustrado cuando César narra cómo la pregunta por el origen de la especificidad de los anticuerpos y la hipótesis sobre la producción ilimitada de anticuerpos específicos que podía producir un animal “abrió la caja de Pandora”. Es decir, una fuente inagotable de problemas de investigación que, además de producir resultados

inesperados, encierra esperanzas que siempre impulsan a seguir interrogando.

Esta suerte de interrogación concatenada en este relato exhibe el carácter comunitario de la producción científica que conduce al descubrimiento. Milstein muestra el descubrimiento científico como resultado de un proceso creativo y colectivo atravesado por un entorno teórico compartido y problematizado por comunidades científicas, e inserto en contextos sociales, económicos y políticos. Los protagonistas en ese relato son muchos. No hay un “yo” vanidoso con la arrogancia de quien se ha destacado. Hay, en cambio, una sucesión de gente donde quienes emergieron como protagonistas (entre los que está el autor) abren puentes que conectan sus aportes con aquello que venía y con lo que continúa.

El punto de partida del proceso científico queda planteado como un enigma —*el misterio del origen de la especificidad inmunológica*— y el descubrimiento como una sorpresa —*un experimento no previsto*—. Existen diversas maneras de lidiar con este enigma. César decide contar algunos hitos que sobresalen porque marcan avances destacados y plantean preguntas curiosas y osadas.

El primer mojón lo identifica con buscar *una aguja en un pajar, una sustancia entre millones y millones*. Inmediatamente, nos ubica desde la perspectiva de la capacidad de un anticuerpo y comenta que “a los ojos del anticuerpo el pajar no existe”. Según Milstein, este cambio de punto de vista llevó a recurrir a la técnica del *inmunoensayo* y adaptarla utilizando *agujas puras*. El segundo mojón también lo vincula a una curiosidad que podría enunciar como: ¿en qué consiste la complejidad de la mezcla que da por resultado anticuerpos? Para

encontrar la solución, César decidió cambiar el rumbo de la práctica. En lugar de continuar afinando y sofisticando las técnicas de purificación de proteínas, puso en juego un descubrimiento relativamente reciente para la época: la *teoría del origen clonal de los anticuerpos*. Con detalle descriptivo y gráficos nos muestra que las células son como fábricas y que cada célula puede producir un anticuerpo puro. Llega entonces a preguntarse cómo cultivar esas células para que fabriquen cantidades ilimitadas de anticuerpos, y con osadía prueba hacer un truco experimental: *inmortalizar las células*. Entonces el hallazgo se produce: logran que una célula fabrique siempre el mismo anticuerpo y lo llaman *hibridoma*. Así, los lectores, *de la mano* del descubridor, vamos comprendiendo de qué se trata, en qué consiste, qué y cómo es.

Para continuar, cuenta cómo ese hallazgo se volvió tan relevante; lo que en investigación se denomina: aportes del descubrimiento. Estos aportes los desprende de la curiosidad que, como un manantial, produce satisfacción inagotable. Esa satisfacción por dar continuidad al desarrollo del conocimiento, en sí misma implica siempre una contribución al desenvolvimiento de la humanidad. Y, muchas veces –como en el caso de los anticuerpos monoclonales–, también un aporte a la medicina y a la biología en términos de resolución de problemas concretos, y de otros múltiples desarrollos tecnológicos y de conocimientos aplicados. En este aspecto, Milstein aprovecha la ocasión para enfatizar la relevancia de la ciencia básica para el desarrollo de la ciencia aplicada (cuestión que hoy tiene aún más actualidad que hace veintiséis años, particularmente en nuestro país) utilizando ejemplos muy bien descriptos y narrados. Esto nos lleva a entender que lo que en un momento dado parece que no se puede hacer, se vuelve posible cuando

nos animamos a desafiar criterios utilitarios, cortoplacistas y economicistas. Esos ejemplos también nos alientan a ampliar nuestros horizontes desautorizando con criterio (y sobre todo con mucho conocimiento) mandatos originados en el poder político-económico y la ignorancia.

Hace ya treinta años Gregorio Klimovsky comentaba:

Es curioso que la ciencia, pese a sus manifestos éxitos cognoscitivos y prácticos, haya despertado una actitud de repudio en muchos ideólogos actuales quienes la consideran fuente de amenazas para el bienestar material y espiritual de la sociedad o niegan que su prestigio tenga fundamento alguno.¹

Hoy podemos reafirmar –en nuestro contexto y como denuncia– lo que César Milstein observó y señaló respecto del desinterés de los gobernantes por el desarrollo de la ciencia: consideran que los fondos estatales destinados a la investigación son un desperdicio de dinero y que lo que usan lo malgastan. Al mismo tiempo, estamos en condiciones de decir junto con él que a lo largo y ancho de nuestro país abundan investigadores en ciencias que exploran de maneras inéditas caminos que se nutren de la curiosidad y que producen –o pueden producir– riquezas. Riquezas que abarcan el *know-how* y productos concretos que siempre se pueden medir en términos de ganancias y de valor cultural. Y en este punto podemos comenzar a debatir, como le hubiera gustado a César, pero no lo haremos en este texto. Gracias por todo César y hasta siempre.

1. Klimovsky, G. (1994). *Las desventuras del conocimiento científico*. AZ Editora.

Diana Milstein es doctora en Antropología Social, fue profesora e investigadora de la Universidad Nacional del Comahue. Actualmente, es investigadora del Programa de Antropología Social del Centro de Investigaciones Sociales del IDES/CONICET y profesora en cursos y seminarios de posgrado. Dirige e integra equipos de investigación etnográfica desde 1988 en temáticas que abarcan la construcción social de los cuerpos, la infancia, la política y la vida cotidiana en las escuelas, la educación artística y la estética escolar, la salud y la educación médica y el enfoque etnográfico en colaboración con niños y niñas.

Agradecimientos

Queremos agradecer, ante todo, a la familia de César Milstein, por intermedio de Diana Milstein y Ana Fraile, quienes acompañaron este proyecto desde el inicio.

A Gabriel Rabinovich y Norberto Zwirner, por sus aportes y claridad en momentos tan desafiantes para la ciencia y la educación en Argentina

A Rosanna Ramhorst y Claudia Pérez Leirós, por su sensibilidad para retratar un momento histórico para nuestra comunidad y su capacidad de ilustración de las increíbles consecuencias científicas y sociales de los avances que sucedieron al trabajo de Milstein. Y a Ana Schafir, por su talento y su paciencia.

Los aportes de la Pasantía de Práctica Profesional en Instituciones Públicas u ONG de la Carrera de Edición (FILO UBA). En especial de Rocío Giraldez, Valentina Eiras y Ana Ussher.

A las autoridades de Exactas UBA, que en sus distintos niveles acompañan este proyecto editorial.

ediciones
EXACTAS



**Editorial de la Facultad de Ciencias Exactas
y Naturales de la Universidad de Buenos Aires**

Secretaría de Comunicación

Exactas UBA tiene una extensa tradición en comunicación pública de la ciencia expresada a través de proyectos como el sitio de información científica NEXciencia, las Semanas de las Ciencias, la revista EXACTAMENTE, los contenidos de sus canales de difusión en redes sociales y la creación de la Carrera de Comunicación Pública de la Ciencia y la Tecnología, entre otros.

El objetivo de Ediciones Exactas es difundir la producción científica, académica y cultural generada en la Facultad, a través de autores y autoras de su comunidad educativa, mediante la producción de publicaciones en diversos formatos.

Director: Armando Doria

Editor: Juan Pablo Vittori

Autoridades

Decano: Guillermo Durán

Vicedecana: Valeria Levi

Secretario de Comunicación: Armando Doria

Consejo Editorial

Ana Pilosof

Diego Kietzmann

Diego Moreira

Guadalupe García Liñares

Guillermo Durán

Guillermo Mattei

Guillermo Henry

Graciela Boccaccio

Juan Carlos Reboreda

Leonardo González Galli

Verónica Becher

Martín Williman



Una colección que compila charlas, conferencias y clases magistrales que tuvieron lugar en el ámbito de Exactas UBA. Textos curados, comentados y complementados con la palabra de especialistas de la casa y personalidades del mundo de la cultura, la ciencia y la educación.

CÉSAR MILSTEIN

LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

LA CURIOSIDAD COMO FUENTE DE RIQUEZA

CON TEXTOS DE GABRIEL RABINOVICH Y NORBERTO
ZWIRNER, DIANA MILSTEIN, ROSANNA RAMHORST Y
CLAUDIA PÉREZ LEIRÓS

Lo que aviva el fuego de la curiosidad de un científico siempre son preguntas que nunca cesan de abrirse. El faro que guía no está en la búsqueda de respuestas, sino en la capacidad de formular preguntas, de no aferrarse a respuestas, de vislumbrar caminos de exploración ignotos, de sostener la perplejidad de lo incierto.

DIANA MILSTEIN

“ Los anticuerpos monoclonales le dieron posibilidades insospechadas al viejo sueño de la *bala mágica*. ¿Por qué no usarlos, por ejemplo, para combatir infecciones o tumores? La idea era muy simple: tomamos un anticuerpo monoclonal y, en lugar de ponerle una sustancia fluorescente, ponemos una sustancia radioactiva unida a los anticuerpos específicos de tumores, y matamos el tumor.

CÉSAR MILSTEIN