Editorial

Avatares de la publicación científica

La complejidad de la publicación científica en la actualidad es realmente preocupante. No pretendo representar la opinión de todos los sectores del mundo científico ya que cada especialidad tiene su modo de encarar el tema. Nos referiremos a las áreas que abarca QuímicaViva.

Resulta evidente que el número de investigadores e investigaciones se ha acrecentado durante los últimos años. Frente a esta realidad y al postulado conocido: "publicar o morir" y, si es posible, en revistas con un buen factor de impacto, el panorama de ver plasmados los resultados de investigación en el papel es verdaderamente complicado.

La política de las grandes editoriales es llamativa pero debe seguir un designio que a mi personalmente se me escapa, que sin dudas, debe estar relacionado con las ganancias. Mientras subsisten las revistas tradicionales impresas, esas mismas revistas se publican on-line. Sin embargo, aún cuando los resúmenes son de libre acceso, obtener la versión completa del artículo cuesta mucho dinero aún cuando se trate de publicaciones que han superado ya los diez años de aparición.

La aceptación de trabajos es, por otra parte, muy rigurosa. Con la excusa de que no se ajusta estrictamente a los alcances de la revista o que el trabajo es correcto pero hay muchos en lista de espera, se dificulta su aceptación, regla de oro que se aplica a los extranjeros. Especialmente por parte de los americanos, siendo los europeos algo más permisivos. A veces, el chauvinismo es tan evidente que uno se pregunta ¿cómo publicaron un trabajo tan pobre? La explicación pasa, sin lugar a dudas, por el lugar geográfico donde trabajan los autores y otros factores más sutiles. No quiero discutir aquí aspectos éticos comprobados por muchos investigadores conocidos por mí. Retención infinita del trabajo hasta que aparezca el de algún juez que estaba en el mismo camino y así ganar la ley de prioridad, sin mencionar falsedades y otras prácticas comunes no universales pero existentes.

Hace un tiempo que las editoriales han comenzado a publicar nuevas revistas on line, por el momento de acceso libre, y para ello se nutren de trabajos que obtienen por invitación. La mayoría de las veces solicitan revisiones pero también trabajos de investigación y llegan al colmo de solicitar un trabajo y ofrecerse para ubicarlo dentro del dominio (scope) de alguna de sus publicaciones. En estos casos ya no son tan rigurosos en su selección puesto que al mismo grupo que le rechazaron un trabajo con excusas poco creíbles para publicarlo en una revista establecida, le piden que contribuya a la nueva que necesita ponerse en marcha. Más

aún, a veces solicitan el referato de trabajos que reciben lo que evidencia que la opinión original sobre el investigador era buena pero no lo suficiente para cederle un espacio.
¿Hacia dónde vamos? De acuerdo con lo expuesto la sobreabundancia de información no parece ser entonces de predominio único de las noticias generales, sino también de los hallazgos científicos.

El rigor de la revisión por pares aplicado a las publicaciones constituye una costumbre saludable y beneficiosa si se realiza con seriedad y reglas éticas. Cómo se asegurará la calidad de la información si sólo se quieren alcanzar números crecientes de trabajos. Con el tiempo la lógica de Internet va a hacer cambiar la concepción del factor impacto. Ahora es más fácil citar, ahora es más fácil acceder a la información, ahora es más fácil confundirse dentro de la miríada de publicaciones existentes. La revisión estricta por pares asegura la lectura de datos confiables y de interés que impulsan el conocimiento científico, el relajamiento de esa actividad seguramente traerá un retroceso en la comunicación científica y su valor intrínseco.

Dra Celia E. Coto.
Directora de QuímicaViva.

QuímicaViva
ISSN 1666-7948
www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

*Revista **QuímicaViva***
Número 1, año 8, abril 2009
quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Sida Hoy en el mundo

Le enviamos a la Dra Marta León-Monzón* el siguiente cuestionario, elaborado por la Dra.Celia E.Coto, sobre la situación del SIDA en el mundo. Éstas fueron sus respuestas:

1. ¿Qué estimación existe del número de infectados en el mundo?

La epidemia parece que se está estabilizando, sin embargo, el número de nuevas infecciones y muertes sigue siendo muy elevado. En el año 2007 hubo aproximadamente 33 millones [rango 30,3–36,1] de personas infectadas con el virus HIV o VIH (en español) causante del SIDA. El número de nuevas infecciones en el 2007 fue de 2,7 millones [2,2 –3,2] mientras que en el mismo lapso murieron 2,0 millones [rango 1.8 – 2.3 m] de individuos.

2. Respecto de los últimos cinco años:¿el número de casos va en aumento o se estabilizó?

Al analizar las estadísticas observamos que el número de personas viviendo con la infección aumenta un poco cada año debido a que el número de los nuevos infectados es mayor que el número de las personas fallecidas. Al considerar el número de personas fallecidas en el 2007 también se observa que es mayor al número de los años anteriores.

3. ¿Cómo es la progresión por género (hombres-mujeres)?

Si bien la enfermedad se detectó en hombres y durante años se ignoró la posibilidad del contagio de la mujer, es cierto que hoy en día, las mujeres son la población más afectada. Desde 1998 las mujeres constituyen el 50 por ciento de la epidemia llegando a un 60% en los países del África subsahariana (países ubicados al sur del desierto del Sahara) . En América Latina el porcentaje se ha mantenido casi constante desde 1998 en alrededor de un 32%. La infección en la mujer también ocurre a más temprana edad cuando se la compara con los hombres, especialmente en Sur África.

4. ¿Cuál es la expectativa de vida de un enfermo tratado con medicamentos?

Los avances en los tratamientos han mejorado la calidad de vida de las personas infectadas, sin embargo, aún no se sabe cuánto tiempo de sobrevida tienen, si a fines de los ochenta era de 7 a 10 años ahora sabemos que son más de 20. Hace un par de años se pensó que con HAART (combinación de tres medicamentos antirretrovirales para suprimir la replicación del virus y recuperar las células CD4) se había logrado cambiar la enfermedad terminal en una enfermedad crónica en la que se mantendría el virus controlado con los medicamentos como sucede con otras enfermedades crónicas como es la diabetes o la presión arterial elevada. Si bien los tratamientos controlan la replicación viral en los pacientes con muy buena adherencia al tratamiento también causan efectos secundarios como complicaciones cardíacas, hepáticas, alteración en el metabolismo de los lípidos, entre otras, que requiere el cambio de los tratamientos.

5. ¿Qué medicamentos se usan con más frecuencia y cuántos?

Desde 1995 se usa una combinación de antivirales para asegurar una mayor reducción de la carga viral. Actualmente hay 32 drogas aprobadas para el tratamiento del HIV: trece de ellas son del grupo de inhibidores nucleotídicos de la transcriptasa reversa (NRTI), siete como mono terapia y seis en combinación. Cuatro pertenecen al grupo de los inhibidores no nucleotídicos de la transcriptasa reversa (NNRTI); once son inhibidores de proteasas (PI); un inhibidor de la fusión; un inhibidor del co-receptor CCR5; y un inhibidor de la integrasa.

El avance más significativo en todos los nuevos medicamentos son nuevas fórmulas que permiten obtener los mismos resultados con un menor número de dosis, existen también en una misma pastilla combinación de dos o tres antirretrovirales.

6. ¿Se pueden evitar las mutaciones?

Las mutaciones se originan por dos mecanismos, el primero se debe a los errores en la incorporación de nucleótidos por la transcriptasa reversa que copia el DNA viral del RNA viral. Muchas de estas mutaciones son silenciosas o sea que no se convierten en otros aminoácidos al ser transcriptos los RNA mensajeros, sin embargo, al acumularse todos estas mutaciones, sí producen cambios importantes en los viriones. Algunos de estos cambios son letales para el virus y esos virus desaparecen, sólo replican los virus que al mutar evaden al sistema inmunológico. El sistema inmunológico produce células CD8 que reconocen una secuencia específica de virus en las células infectadas para eliminarlo, los epitopes. Pero cuando esa secuencia ha cambiado significativamente los CD8 no los reconocen y no lo pueden eliminar.

Los pacientes que no toman sus medicamentos como les es indicado (una adherencia pobre al tratamiento) desarrollan mutaciones debido a la concentración sub-óptima de la droga en la sangre. De esta manera aparecen viriones resistentes a la droga y los pacientes tienen que cambiar de antiviral.

7. ¿Hay una vacuna en perspectiva?

Si, hay muy buenas perspectivas de obtener una vacuna preventiva aunque hasta el momento no haya una que pudiera usarse para prevenir la infección de las personas en riesgo, sin embargo, muchos son los avances que se han logrado. Para poder entender estos progresos hay que darse cuenta de que este virus posee características únicas que hay que superar. A diferencia de otras enfermedades para las cuales tenemos vacunas preventivas como la poliomielitis, la varicela, hepatitis A, hepatitis B, influenza, rabia, papilomavirus, rotavirus, fiebre amarilla, encefalitis Japonesa o el sarampión, el virus de la inmunodeficiencia humana tiene muchas propiedades a su favor. Se integra en las células que expresan el receptor CD4 y el quimiorreceptor CCR5 estableciendo una infección latente y destruyendo a las células del sistema inmunológico. Capacidad para ocultar los sitios inmunológicos de su

envoltura; su constante variabilidad debido a los errores de la transcriptasa reversa y de la presión inmunológica que ejercen las células citotóxicas (mutaciones y escape viral) y la falta de un modelo animal. Finalmente ninguna persona infectada con HIV (bien documentada) ha eliminado por sí misma la infección aunque sí hay personas que controlan la infección reduciendo la replicación viral sin necesidad de medicamentos. Estos individuos se los conoce como "elite controllers" si se los detecta al comienzo de la infección o LTNP (Long Term non Progressors) cuando el control de la infección es de 20 o más años

8. ¿Han fracasado los intentos de obtener una vacuna?

No se puede hablar de fracasos porque aún en las pruebas clínicas donde no se han obtenido los resultados esperados se han aprendido lecciones que se aplicarán a las siguientes vacunas. Por ejemplo, en la prueba clínica HVTN 502 que consistió en administrar un adenovirus vector tipo 5 conteniendo tres genes del HIV (gag, pol, y nef) a 3.000 personas con alto riesgo (MSM), con 3 años de seguimiento, en los Estados Unidos, Canadá, Perú, Haití, Jamaica, República Dominicana, Brasil y Australia determinó como factor de riesgo alto a las personas que tenían elevados niveles de anticuerpos al vector (Ad 5) antes de la vacunación y que no estaban circuncidados de modo que en el próximo ensayo clínico con adenovirus los participantes hombres deberán estar circuncidados y no tener inmunidad previa al adenovirus. Esta es la población que participará en la prueba HVTN 505 a comenzar a fines de verano si es que el FDA (Food and Drug Administration) aprueba el protocolo.

Estudios adicionales realizados con las muestras de los participantes del HVTN 502 determinó que lo que falló en este ensayo de vacuna fue la inmunogenicidad del producto inyectado, los vacunados generaron las respuestas citotóxicas esperadas pero no lo suficiente elevadas como para controlar la replicación del virus. Ahora se sabe que la próxima vacuna tiene que generar respuestas citotóxicas más amplias, dirigidas a los epitopes que se han encontrado en los "elite controllers" y en los LTNP.

9. ¿A quiénes se le administraría? ¿Cuántas veces? ¿Sería gratuita?

La vacuna será aplicada primeramente a las poblaciones de riesgo en los países de mayor incidencia. El número de dosis y la edad más apropiada para la vacunación no se han establecido porque dependerá del tipo de antígeno que se use y de las respuestas inmunológicas que produzca. Sin duda habrá que comenzar la vacunación en los jóvenes antes de su debut sexual. La vacuna tiene que ser accesible y casi sin costo, su precio dependerá de la capacidad de adquisición de los Gobiernos. Ya hay organizaciones internacionales como IAVI (International AIDS Vaccine Initiative) que están trabajando con los gobiernos para asegurar que la vacuna estará disponible para los más necesitados.

10. ¿Hay alguna otra virosis por ejemplo Dengue relacionada a las áreas de HIV?

No estoy informada de tal asociación. Sí, hay un aumento de la infecciosidad en las personas co-infectadas con el virus de la hepatitis o herpes tipo-2, y entre las infecciones con micobacterias, la de la tuberculosis.

11. ¿Podría recordarnos los factores de riesgo para el HIV?

El virus se transmite sexualmente y por vía parenteral entre una persona infectada y otra no infectada. También las mujeres infectadas pueden transmitir el virus a su bebé durante el embarazo, durante el parto o aún en la lactancia. Los tratamientos de las embarazadas con antivirales ha reducido significativamente el número de bebés que nacen infectados, aún, en los países en desarrollo con alta incidencia..

12. ¿Cómo ve de aquí a 10 años la incidencia de la enfermedad en el mundo?

La única esperanza para eliminar la epidemia es una vacuna preventiva que elimine la infección, como aún no se la ha obtenido, los esfuerzos para controlar y quizás para llegar a su eliminación es aplicar métodos preventivos que se saben previenen la infección. Ellos son: una mayor educación acerca de la enfermedad y sus riesgos a todas las personas; lograr que las personas adopten comportamientos que no los pongan en riesgo de infección (monogamia, conocer el estado serológico de la pareja); realizar las pruebas del HIV universalmente, comenzando desde temprana edad y asegurar el "Counseling"**. Sería obtener el consejo médico adecuado dicho de otro modo: aconsejar a todas las personas que tengan un resultado positivo; implementar tratamiento y prevención del uso de drogas ilegales y del alcoholismo. Facilitar el acceso a jeringuillas limpias; proveer tratamientos con antivirales a todas las personas infectadas; prevenir la infección de madre a hijo; implementar la circuncisión; control y tratamiento de enfermedades de transmisión sexual. Otros métodos de prevención que aún se están ensayando son el uso de microbicidas que prevendrian la transmisión sexual; los tratamientos preventivos con antivirales (ART, tenofovir) para personas negativas de alto riesgo. La profilaxis con antivirales parecería muy ventajosa, sin embargo, los estudios, aún en marcha, deberán determinar la toxicidad de los antirretrovirales en personas negativas y la efectividad de los tratamientos.

** se refiere al momento en que una persona recibe el resultado positivo de su análisis, un Consejero le indica que consulte con un infectólogo especialista en SIDA para ver si necesita o no tratamiento.

13. ¿Ante la crisis económica mundial piensa que los fondos para combatir el HIV se ven o se verán afectados para realizar nuevas investigaciones?

Es un poco incierto el futuro de la situación económica del mundo pero me atrevo a decir que el presupuesto de los países desarrollados no disminuirá y que aumentará de acuerdo a las posibilidades de cada gobierno. La lucha no ha terminado y mientras haya voces

clamando por una cura o por la erradicación de la enfermedad las investigaciones científicas continuarán.

14. ¿Cuál es a su criterio el hallazgo más significativo con respecto al HIV o a la enfermedad SIDA durante los últimos cinco años?

El hallazgo más importante, aunque no es el que nos gustaría saber, es el referente a los reservorios que el virus establece en las personas infectadas. A comienzos de los 90 los tratamientos con antivirales disminuían muy poco (0,5 a 1,0 log) la carga viral; con los inhibidores de proteasas y la combinación de antivirales (HAART) esta disminución alcanzó a 2 o más logarítmos con lo que se estimó que una persona infectada y tratada necesitaría unos 70 años en eliminar el virus de su cuerpo (este sería el tiempo de renovar todas las células CD4 de memoria, que se pensó era el "pool" de células en las que el virus se ocultaba en forma latente). Ahora se ha encontrado un nuevo reservorio macrófago/dendrítico que prolonga la existencia latente del HIV. El hallazgo nos lleva a enfatizar los métodos preventivos para evitar la infección.

*__Dra Marta León- Monzón__

Egresada de la FCEN UBA realizó su doctorado en el laboratorio de Virología del Departamento de Química Biológica.

Actualmente se desempeña como: Coordinadora de: HIV/AIDS Training, Infrastructure & Capacity Building Office of AIDS Research

Office of the Director

National Institutes of Health, DHHS

5635 Fisher Lane, Suite 4000

Bethesda MD, 20892

301-496-4564

301-402-7769 (FAX)

ML7W@nih.gov

Prospectiva del uso de esteroides de plantas como antivirales

Viviana. Castilla[a*], Javier Ramírez[b] y Celia E. Coto[a]

[a] Laboratorio de Virología, Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

[b] Departamento de Química Orgánica y UMYMFOR, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

E mail: viviana@qb.fcen.uba.ar

Recibido el 30/03/09. Aceptado el 10/04/09.

Resumen

Las plantas sintetizan una gran variedad de esteroides, algunos de ellos poseen función hormonal y otros participan en los mecanismos de defensa frente a la infección con microorganismos patógenos. En la presente actualización se analiza el potencial de este grupo de compuestos como agentes antivirales frente a virus que infectan al hombre o a los animales. En particular se comenta el espectro de acción de diversos esteroides naturales y sus derivados sintéticos, la influencia de cambios estructurales en la actividad antiviral y los mecanismos de acción propuestos hasta el momento.

Palabras clave: esteroide, antiviral, virus, brassinoesteroide, seco-pregnano, ácido ursólico

Prospective use of plant steroids as antiviral compounds

Abstract

Plants possess tha ability of synthesize a large variety of steroids, some with hormonal functions and others involved in defense mechanisms against microbial pathogens. In the present review we discuss the potential of plant steroids as a promissory group of compounds with antiviral properties against human and animal viruses. The analysis will fucus on the antiviral spectrum of natural and synthetic steroids, the influence of structural changes on antiviral activity and the mechanisms of action that have been proposed up-to-date.

Key words: steroid, antiviral compound, virus, brassinosteroid, seco-pregnane, ursolic acid

Introducción.

Desde los tiempos primigenios, en los que su naturaleza se desconocía, hasta su aislamiento e identificación a principios del siglo XX, los virus constituyen un flagelo para el hombre, animales y vegetales; incluidos mamíferos, insectos, peces, reptiles, plantas y organismos unicelulares como bacterias, parásitos y hongos. Son parásitos obligados pero también tienen una etapa extracelular que les permite saltar de huésped en huésped, por ello, son capaces de producir enfermedades agudas, no siempre mortales, pero insidiosas. Generalmente perviven en forma de infecciones persistentes cohabitando con el huésped que parasitan en forma silenciosa o con períodos de recurrencia activa.

El diseño y aplicación masiva de algunas vacunas ha permitido poner un freno a algunos virus causales de epidemias como el virus polio o el de la viruela. Pero los virus, omnipresentes en todos los seres que habitan la tierra, de pronto se manifiestan como si fueran nuevas entidades originando graves problemas sanitarios como ocurrió con la aparición del virus HIV y con un ejemplo actual en la Argentina: la epidemia de Denhue. La emergencia y la reemergencia de las enfermedades infecciosas es un mal de este siglo que hizo su eclosión a fines del siglo pasado.

Resulta fácil inferir que no es fácil combatirlos. No sólo por su gran abundancia y diversidad sino también porque existen numerosos serotipos de la misma especie y porque mutan constantemente. Los virus además de producir infecciones agudas pueden también ser causa de tumores y muchos de ellos forman parte de nuestro patrimonio genético como los retrovirus y otros segmentos genéticos derivados.

¿Cómo luchar contra los virus? Mencionamos antes la existencia de vacunas pero no hay vacunas para todos los virus y entre las que existen no todas son verdaderamente eficaces. Otra forma de lucha es desarrollar drogas capaces de inhibir la replicación viral conocidas como antivirales. Lamentablemente, a diferencia con las bacterias es difícil obtener un antiviral de amplio espectro ya que hay muchos grupos de virus (dependiendo del tipo de genoma que poseen) cuyo ciclo de replicación es diferente. Esta situación es muy limitante a lo que debemos agregar que es vital que la droga que se obtenga no debe afectar la bioquímica celular, en otras palabras; debe carecer de citotoxicidad para el huésped.

De los miles de compuestos ensayados tanto naturales como sintéticos sólo menos de una docena se encuentran en uso clínico por eso la búsqueda de nuevas estructuras químicas con potencial antiviral no cesa. Uno de los caminos a investigar son las plantas. En un trabajo reciente aparecido en QuímicaViva *Número 2, año 6, agosto 2007* sobre "**Plantas sanadoras: Pasado, presente y futuro",** su autora Andrea A. Barquero describe en detalle la historia de los productos sanadores obtenidos de las plantas y presenta un cuadro detallado de todos los medicamentos en uso derivados de ellas.

A finales de la última década del siglo XX se comenzó a investigar una nueva familia de compuestos de estructura química diferente a los antivirales conocidos: los esteroides. Estos compuestos poseen un esqueleto de ciclopentano [*a*]fenantreno o un esqueleto derivado a partir del mismo tanto como por contracción o expansión de los anillos o por ruptura de algún

enlace. Normalmente están presentes también grupos metilo en los carbonos 10 y 13, y una cadena alquílica en el carbono 17.

Los esteroles son esteroides que poseen un grupo hidroxilo en el carbono 3. Cientos de esteroides distintos se encuentran en plantas, animales y hongos. Asimismo, numerosos derivados de esteroles fueron obtenidos por síntesis química y ensayados *in vivo* e *in vitro* frente a diversos virus patógenos para el hombre.

Algunos esteroides de origen animal se aplican en la clínica de las enfermedades virales con éxito dispar. En la actualización presente también nos referimos al potencial de esta familia de moléculas pero nos ocuparemos sólo de los compuestos naturales derivados de plantas y de los obtenidos por síntesis, y cuya estructura química se puede considerar de naturaleza esteroidal.

Esta actualización consta de dos partes: a) estudios realizados en nuestro laboratorio con brasinoesteroides naturales y sintéticos y b) la acción de compuestos de estructura relacionada estudiados en otros laboratorios de investigación

Esteroides derivados de las plantas

Las plantas pueden sintetizar una gran variedad de esteroides, a este tipo de moléculas al igual que para los esteroides de origen animal, se les ha asignado una función hormonal. El primer esteroide con actividad hormonal aislado de una fuente natural fue el brassinólido (1) (Fig. 1), en 1979 a partir del nabo silvestre *Brassica napus*.

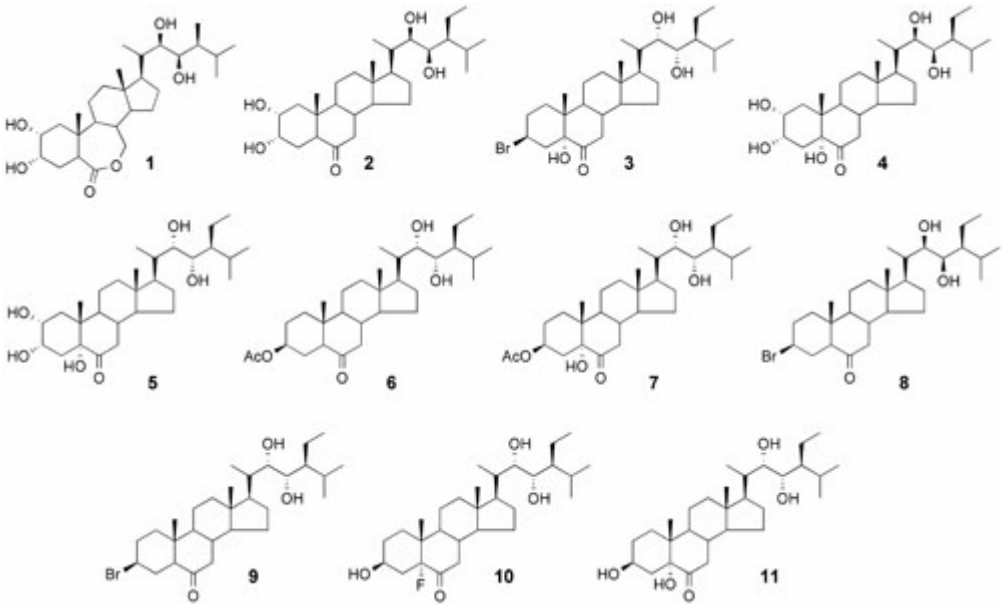


Fig. (1): Brassinoesteroides naturales y sintéticos

Posteriormente se aislaron numerosos compuestos esteroidales de plantas, estructuralmente relacionados, que promueven el crecimiento vegetal. Se conocen alrededor de 60 compuestos (Bajguz, A., 2003) que colectivamente se denominan brasinoesteroides (BRs). Estas moléculas contienen el esqueleto esteroidal típico de 5a-colestano con anillos

fusionados A, B, C y D y una cadena lateral alquílica que nace en el C-17 que no se encuentra en las hormonas esteroidales de mamíferos.

Los BRs son esteroides ampliamente distribuidos en las plantas y funcionan como moléculas señal involucradas en procesos como la elongación del tallo, la diferenciación vascular, fertilidad masculina, tiempo de senescencia y florecimiento, desarrollo de las hojas y resistencia al estrés biótico y abiótico. De forma similar a los esteroides animales con función hormonal, los BRs regulan la expresión de numerosos genes, impactan en la actividad de vías metabólicas complejas y ayudan al control del desarrollo y la morfogénesis (Ryu et al., 2007).

La presencia de los BRs es percibida por la membrana plasmática por unión directa con los dominios extracelulares de la proteína transmembrana BRII, que tiene actividad de serina-treonina proteína-quinasa. La unión del BR inicia una cascada de señales de modo que otras quinasas y fosfatasas determinan la fosforilación y estabilidad de los factores de transcripción nucleares. Esos factores son los que median los efectos mayores de los BRs en los varios procesos fisiológicos de las plantas (Karlova y de Vries, 2006).

Las plantas también han desarrollado mecanismos de defensa constitutivos e inducidos sintetizando un gran conjunto de metabolitos secundarios contra patógenos microbianos (Dixon, 2001).

En consecuencia, es probable que los compuestos antivirales de las plantas sean parte de su defensa innata y por lo tanto constituyan un grupo promisorio de compuestos para la búsqueda de nuevos agentes antivirales.

Hormonas: brassinoesteroides

A fines de la década del 90 nuestro laboratorio de Virología comenzó el estudio de BRs sintéticos y naturales provistos por el grupo de Química Orgánica dirigido por la Dra. Lydia Galagovsky, con la participación del Dr. Javier Ramírez, con el propósito de investigar si estas moléculas poseían actividad antiviral frente a virus animales cultivados *in-vitro*. Así es como se encontró que varios BRs sintéticos y naturales poseían una acción inhibitoria sobre la replicación de diferentes virus (Wachsman et al., 2000; Wachsman et al., 2002; Talarico et al., 2002; Wachsman et al., 2004a; Wachsman et al., 2004b). Primero se demostró que dos BRs naturales (**1**) y la 28-homocastasterona (**2**) (Fig. 1) mostraban actividad antiviral contra poliovirus, herpes simplex virus (HSV-1), virus de la estomatitis vesicular (VSV) y los arenavirus Junín (JUNV) y Tacaribe (TCRV) (Wachsman et al., 2004b). Los valores de inhibición reportados fueron superiores a los publicados para otros esteroides ensayados previamente (Koehn et al., 1991; Comin et al., 1999; Arthan et al., 2002). Después de esos estudios preliminares se evaluó la actividad citotóxica y antiviral de una serie de derivados sintéticos de BRs (**3**-**11**) (Fig. 1) obtenidos mediante síntesis química a partir del estigmasterol un esterol natural de plantas. La mayoría de los compuestos ensayados mostraron una mejor actividad que la 28- homocastasterona (**2**) que posee el esqueleto esteroidal básico de todos los compuestos sintéticos. En el cuadro 1 se muestra la actividad antiviral de algunos derivados expresada en términos de índice de selectividad (IS), que resulta del cociente entre el valor

CC_{50} (concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% la viabilidad celular) y el valor CE_{50} (concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% la replicación viral). Los compuestos **3**, **10** y **11** resultaron activos contra la mayoría de los virus ensayados: HSV-1, HSV-2, virus del sarampión (MV) y JUNV. El compuesto más activo fue el **3,** sin embargo este compuesto resultó menos activo que el antiviral aciclovir (ACV) contra HSV-1 y HSV-2 (Talarico et al., 2002; Wachsman et al., 2004b). Por el contrario, este compuesto mostró una actividad de 3,5 a 18 veces mayor que la ribavirina contra los virus MV y JUNV respectivamente (Wachsman et al., 2002; Wachsman et al., 2004b). Los derivados de los BRs fueron muy efectivos para inhibir la infección in vitro con JUNV con valores de IS mayores de 100 para los compuestos **3** al **8**. Resultados similares se obtuvieron con otros arenavirus como TCRV y el virus Pichinde lo que indica que los miembros de esta familia de virus son muy sensibles a este tipo de compuestos (Wachsman et al., 2000).

Con la idea de encontrar una relación estructura química-actividad antiviral se probaron más 30 compuestos análogos. Los BRs naturales, por ejemplo, la 28-homocastasterona (**2**) es una fitohormona muy activa que posee un diol con una configuración *22R, 23R* en la cadena lateral.

Cuadro 1: Actividad antiviral de brasinoesteroides (BRs)

Compuesto	CC50 (µM)	IS			
		HSV-1	HSV-2	MV	JUNV
2	63	2	ND	2	18
3	277	100	71	44	693
4	263	1	ND	2	200
5	502	16	ND	6	228
6	226	10	ND	8	232
7	462	17	ND	20	231
8	114	4	ND	2	310
9	152	6	ND	4	72
10	160	109	27	54	27
11	1044	80	40	40	40

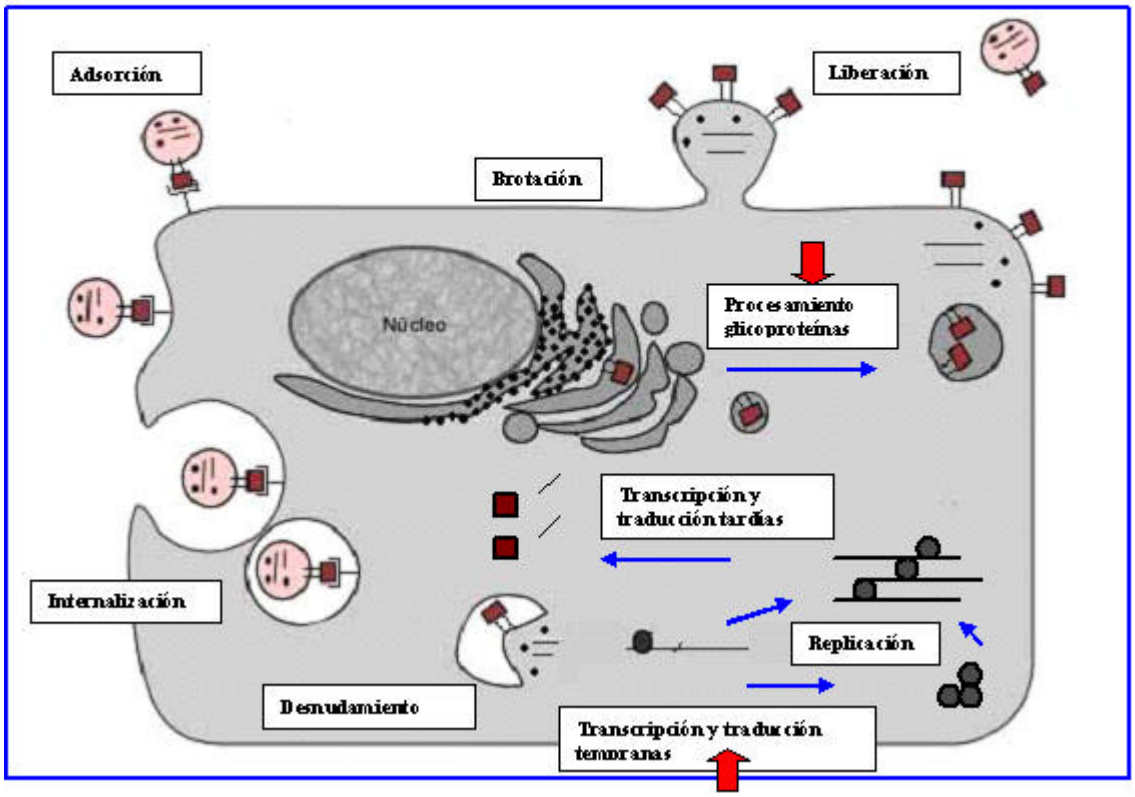
CC_{50}: concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% la viabilidad de las células Vero respecto al control sin tratar con compuesto. IS: índice de selectividad o cociente entre los valores de CC_{50} y de CE_{50}. CE_{50}: concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% el rendimiento viral respecto a un cultivo celular infectado no tratado con el compuesto (Wachsman et al., 2004b).

Según los estudios realizados encontramos que los análogos que tienen la configuración opuesta, no natural, en esa posición muestran generalmente una actividad antiviral exacerbada, comparar **4** con **5** o **9** con **8.** Por otra parte, la introducción de un grupo electronegativo en C5 (flúor en **10** e hidroxilo en 1**1)** origina compuestos más activos contra el HSV-1 (Cuadro 1).

Como ninguno de los compuestos ensayados mostró un efecto de inactivación directa sobre las partículas virales se presupone que su acción se ejerce en un paso del ciclo de replicación viral. Con el objetivo de determinar el paso de replicación afectado se trabajó con el compuesto **3** y el virus HSV-1, encontrándose que en presencia del BR la síntesis tardía de las proteínas virales estaba afectada severamente (Wachsman et al. 2004a.). Dado que la síntesis de proteínas tardías depende de que haya ocurrido la síntesis de ADN viral, se realizaron estudios usando el BR **3** en combinación con ACV o foscarnet (FOS), éstos últimos antivirales conocidos por su efecto inhibitorio de la síntesis de ADN viral. Se encontró que el BR **3** actúa en forma sinérgica con concentraciones bajas de ACV y moderadas de FOS (Talarico et al., 2006). Estos resultados sugieren que el mecanismo de acción antiviral del compuesto **3** difiere de los antivirales dirigidos a impedir la síntesis del ADN viral.

El modo de acción del compuesto **3** contra la replicación de JUNV en células Vero se investigó con el objeto de determinar el paso afectado (Castilla et al., 2005). para lograr una mayor comprensión del proceso de replicación se muestra aquí un diagrama esquematizado de la replicación del virus Junín y los posible blancos de ataque de un antiviral.

BLANCOS DE ACCIÓN DEL BR 3 EN EL CICLO DE MULTIPLICACIÓN DE JUNV



Las flechas rojas indican los posibles blancos de acción del BR 3 en el ciclo de multiplicación de JUNV

La realización de experimentos de agregado del compuesto **3** a distintos tiempos del ciclo de replicación viral reveló que este compuesto fue más efectivo si se agregaba durante el período temprano de la infección. Además el BR **3** previno la formación de partículas virales maduras. En concordancia con los resultados obtenidos previamente con HSV-1 no estaba afectada ni la adsorción ni la penetración del virus a las células. En el caso de JUNV, el paso subsiguiente a la entrada del virus a la célula es la síntesis del ARN viral, por esa razón se realizaron experimentos encaminados a esclarecer el efecto del compuesto en la síntesis de ARN viral. El genoma del virus Junín está compuesto de dos fragmentos denominados S y L cuya estrategia de replicación ocurre en ambos sentidos. Esto quiere decir que parte del genoma se expresa como si fuera un ARN positivo y la otra parte como un ARN negativo. El fragmento S, que codifica por la proteína de la nucleocápside (N) y el precursor de las glicoproteínas virales, es transcripto a dos formas antigenómicas: un ARN mensajero de la proteína N de 1.8 kb (transcripción primaria) y un ARN de longitud completa antigenómico de S de 3,4 kb (replicación del genoma); una estrategia similar se ha descripto para el fragmento L. El análisis mediante la técnica RT-PCR (reacción de la polimerasa por retrotranscripción) mostró que en los cultivos infectados y tratados con el compuesto **3** sólo se encontraba el ARN

mensajero de N indicando que la presencia del BR prevenía la síntesis del ARN viral antigenómico.

Se ha propuesto que el paso de la transcripción a la replicación en el proceso de infección de los arenavirus depende del nivel de acumulación intracelular de la proteína N ya que se ha demostrado que en condiciones de niveles bajos de N sólo se producen transcriptos de ARN mensajero de N. La idea es que al traducirse el ARN mensajero la acumulación de proteína N actuaría como un factor antiterminador transcripcional, de esta manera tiene lugar la síntesis completa del ARN S antigenómico (Meyer, 2002).

En consecuencia, se puede postular que el compuesto **3** estaría bloqueando ya sea la síntesis de proteína N o su función. Sin embargo, lo que ocurre verdaderamente es difícil de saber ya que el cambio de la transcripción a la replicación en los arenavirus puede resultar más complejo e involucrar a otros factores celulares y virales. Además del efecto sobre la síntesis del ARN se pudo observar que el BR **3** produce una inhibición importante de los rendimientos de virus y de su poder de fusión de las células cuando se lo agregó al final del ciclo de replicación. Dados estos resultados no se puede evitar pensar que el compuesto **3** tenga un efecto adverso en el procesamiento pos-traducción de las glicoproteínas virales o alternativamente que afecte la inserción correcta de las glicoproteínas virales en la membrana celular.

Se investigó también el efecto del BR **3** en los diferentes pasos del ciclo replicativo del virus VSV (Romanutti et al., 2007). En este modelo de replicación de un virus ARN negativo de genoma de una sola hebra, la transcripción primaria no se inhibió pero, por el contrario, se encontró una alta inhibición de la síntesis de proteínas virales y de la formación de las partículas maduras. A pesar de que el efecto de **3** no se estudió todavía sobre la síntesis del ARN completo, los resultados obtenidos están en concordancia con los relatados en relación a JUNV.

Si consideramos que el compuesto **3** afecta a virus de naturaleza tan dispar como los herpes (ADN de cadena doble), sarampión y VSV (ARN cadena negativa de una hebra) y arenavirus (ARN positivo-negativo de una hebra, segmentado) podemos concluir que estamos frente a un antiviral de amplio espectro. El hecho de que algunos virus sean más susceptibles que otros podría estar indicando que el compuesto afecta algún paso específico viral y en menor grado a una función celular requerida para la replicación viral.

Existen evidencias de que los BRs naturales tienen muy bajo nivel de citotoxicidad, son constituyentes de la mayoría de las plantas y usualmente son consumidos por los mamíferos. La falta de toxicidad de los BRs naturales se ha confirmado en estudios en ratones y ratas tratadas en forma oral o en forma dérmica (Khripach et al., 2000).

Datos provenientes de nuestro laboratorio indican que en estudios realizados *in-vivo* en un modelo experimental murino no se encontró efecto tóxico administrando el BR **3** (40µM) tres veces por día durante tres días consecutivos en forma tópica en los ojos de ratones adultos (Michelini et al., 2004).

Una de las pruebas obligadas de los antivirales es demostrar su efectividad en animales antes de realizar ensayos en humanos. Para el caso de los BRs se realizó una evaluación de su capacidad anti-herpética in vivo contra la queratitis estromal herpética (HSK) utilizando los compuestos **3**, **10** y **11** suministrando éstos en los ojos de los animales durante los tres primeros días después de la infección. Se observó que la infección se retrasó y redujo su incidencia a pesar que los títulos de virus en los lavados oculares no disminuyeron en los animales tratados respecto de los no tratados. Lo que sugirió que los compuestos no funcionaban como verdaderos antivirales sino que disminuían la inflamación estromal de naturaleza inmune causada por la infección (Michelini et al., 2004). Esta hipótesis de trabajo fue reforzada posteriormente por estudios in-vitro en los que se demostró que el BR **3** modulaba la respuesta de las células epiteliales e inmunes a la infección con HSV-1 ya sea actuando como inductor o inhibidor de la producción de citoquinas dependiendo del tipo celular involucrado (Michelini et al., 2008a). En consecuencia, el efecto protector observado en los ratones puede interpretarse como un balance entre los efectos inmunoestimulantes e inmunosupresores de los compuestos. Resultados similares se obtuvieron con otros estigmastanos sintéticos. (Michelini et al., 2008b). Además, varios compuestos sintéticos derivados del estigmastano inhibieron la producción del factor de necrosis tumoral TNF-a en células L929. Según análisis preliminares de relación estructura-actividad, el efecto modulador sobre la producción de TNF-a de estos compuestos sintéticos puede estar relacionado con la presencia de la cadena lateral de estigmastano dihidroxilada con configuración *22S*, *23S* y con un sistema 3ß,5a-dihidroxy-6-ceto en los anillos A y B del esteroide. (Ramírez et al., 2007).

Es interesante recalcar que tanto la actividad antiviral como las propiedades inmunomoduladoras de los compuestos estudiados parecen requerir la presencia de la cadena lateral alquílica (que no se encuentra en los esteroides de mamíferos) y que además esta cadena esté dihidroxilada en los carbonos 22 y 23, con una estereoquímica opuesta a la que se encuentra en los brassinosteroides naturales. Notablemente, los compuestos que resultaron más activos como antivirales tienen una muy baja actividad hormonal en plantas.

Metabolitos secundarios: secopregnanos y otros esteroides

Esteroides seco-pregnanos

Estudios recientes aportaron evidencias que los esteroides seco-pregnanos y sus glicósidos, aislados de plantas herbáceas como *Strobilanthes cusia* and *Cynanchum paniculatum*, son efectivos e inhibidores selectivos de la replicación de varios miembros de la familia de los alfavirus. Estos son virus de ARN de sentido positivo e incluyen virus que infectan plantas y animales (Li et al., 2007). Con el objetivo de rastrear la presencia de compuestos antivirales en plantas se usó como virus modelo o blanco el virus del mosaico del tabaco (TMV). Mediante esta estrategia se logró el aislamiento de cinco esteroides seco-pregnanos con actividad anti-TMV a saber: la glaucogenina C (12) y el cynatrósido A (**13**)(aislados de *S. cusia*) y los paniculatumósidos C (**14**), D (**15**) y E (**16**) aislados de *C. paniculatum* (Fig. 2). Posteriormente se evaluó su acción sobre la replicación del togavirus Sindbis cuya

organización genómica y estrategia de replicación es semejante a la del TMV. Los cinco compuestos inhibieron la cipatogenicidad inducida por el virus Sindbis en células BHK21 sin efectos tóxicos sobre la célula ni sobre su proliferación. El compuesto **14** resultó ser también un efectivo inhibidor de otros alfavirus. Por el contrario, este compuesto no afectó la multiplicación de otros virus ARN o ADN (Cuadro 2) señalando que su acción es muy específica.

La actividad antiviral de los cinco compuestos (**12** al **16**) (Fig. 2) fue similar indicando que la aglicona *per se* es responsable del efecto inibitorio y que el las cadenas de oligosacáridos contribuyen poco a la acción antiviral.

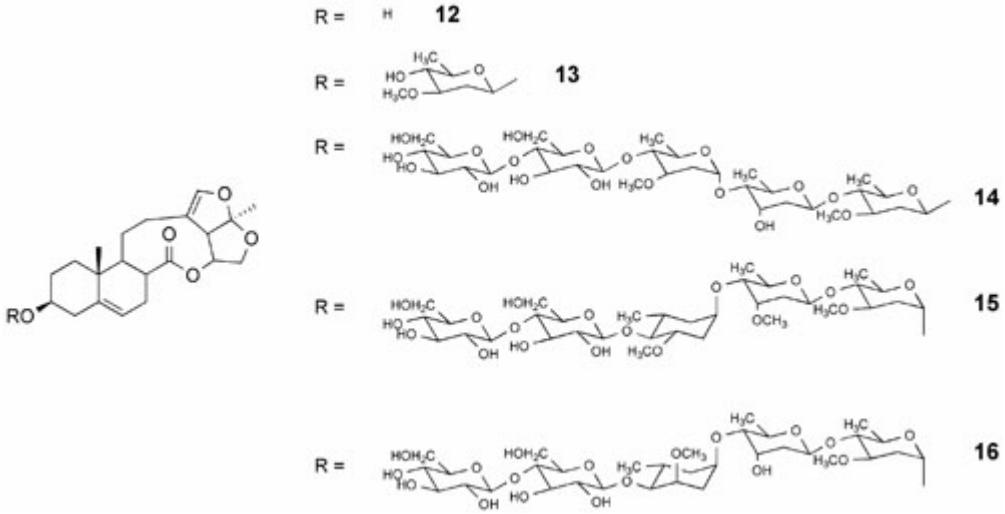


Fig. (2): Seco-pregnanos naturales aislados a partir de *S. cusia* (12 and 13) y *C. paniculatum* (14, 15 and 16)

Cuadro 2: Espectro antiviral del esteroide seco-pregnano paniculatumósido C (14)

Virus	**Familia**	**Células**	**CE_{50} (nM)**	**IS**
SINV	*Togaviridae*	BHK-21	1,5	11.000
GETV	*Togaviridae*	BHK-21	1	16.500
EEV	*Togaviidae*	BHK-21	2	8.250
JEV	*Flaviviridae*	C6/36	>24.000	I
HCV	*Flaviviridae*	B	>24.000	I
HIV	*Retroviridae*	H9	>24.000	I
MV	*Paramyxoviridae*	Vero	>24.000	I
virus influenza A	*Orthomyxoviridae*	MDCK	>24.000	I
reovirus	*Reoviridae*	CIK	>24.000	I
adenovirus humano 4	*Adenoviridae*	983A	>24.000	I

CC_{50}: concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% la viabilidad celular respecto al control sin tratar con compuesto. CE_{50}: concentración de compuesto requerida para producir un 50% de inhibición del efecto citopático inducido por el virus. IS: razón CC_{50}/CE_{50}. I: inactivo (Li et al., 2007).

El estudio del modo de acción de estos compuestos frente a SINV permitió establecer que los mismos afectan la síntesis de ARN viral (Li et al., 2007). Al comienzo de la infección con SINV se sintetizan dos ARN mensajeros, el ARN genómico (49S) a partir del cual se traducen las proteínas virales no estructurales y el ARN subgenómico (26S) que codifica para las proteínas estructurales del virus (la proteína de cápside y dos glicoproteínas de envoltura). La síntesis de ARN subgenómico se encuentra fuertemente inhibida en presencia de esta clase de esteroides mientras que la síntesis de ARN genómico no parece estar afectada (Li et al., 2007). Se ha propuesto que estos compuestos impiden la unión del complejo de transcripción a la cadena de ARN antigenómico utilizada como molde aunque no puede descartarse un posible efecto de los esteroides sobre factores celulares asociados a la maquinaria de transcripción.

La administración *in-vivo* del esteroide seco-pregnano **14** a ratones BALB/c recién nacidos los protege contra la infección letal con SINV (Li et al., 2007). Si los animales que sobrevivieron a la infección se vuelven a desafiar con una dosis letal de virus, no sobrevive ningún animal por lo cual se interpreta que el compuesto protege a los ratones por una inhibición directa de la replicación viral y no porque contribuye a montar una respuesta inmune protectora.

Ácido ursólico y compuestos estructuralmente relacionados

El ácido ursólico (ácido 3b-hidroxiurs-12-en-28-oico, **17**), es un triterpenoide (Fig. 3) derivado de hojas de bayas, flores y frutas de varias plantas medicinales que despliega actividades biológicas varias: actividad antibacteriana, hepatoprotectora, inmunomoduladora, antiproliferativa y antiviral de amplio espectro.

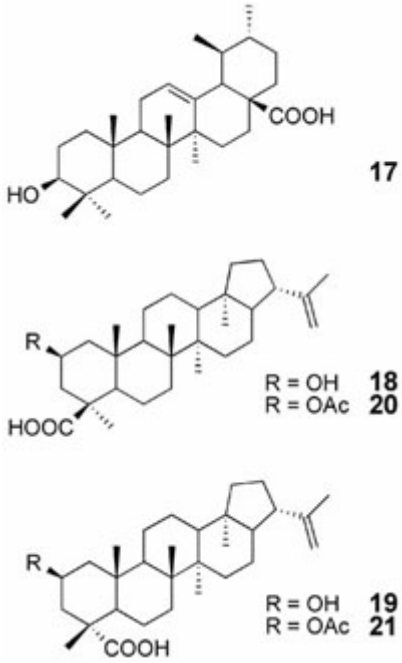


Fig. (3): Ácido ursólico (17) y compuestos relacionados

Extractos y componentes purificados de *Ocimum basilicu,* una hierba medicinal utilizada en la medicina China, se utilizaron para detectar probables componentes antivirales contra virus ADN y ARN. Entre los virus ADN se probaron: HSV-1, adenovirus (ADV) y el virus de la hepatitis B y entre los virus ARN: coxsachievirus B1 (CV-B1) y enterovirus 71 (EV 71) (Chiang et al., 2005). Entre los compuestos activos, el ácido ursólico (**17**) mostró actividad antiviral contra HSV-1, ADV-8 y EV71 (Cuadro 3).

Cuadro 3: Actividad antiviral in vitro del ácido ursólico (17)

Virus	CE_{50} (µM)	IS
HSV-1	14,5	15,2
ADV-8	9,2	23,8
CVB1	0,9	251,3
EV71	1,1	201,0
HIV-1	4,4	3,3

CC_{50}: concentración de compuesto que reduce en un 50% el crecimiento celular (células BCC-1/KMC como sustrato para la multiplicación de los virus HSV-1, ADV-8, CVB1 y EV71 o células H9 para la infección con HIV-1). CE_{50}: concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% el efecto citopático inducido por el virus en el caso de las infecciones con los virus HSV-1, ADV-8, CVB1 y EV71. En el caso de la infección con HIV la CE_{50} corresponde a la concentración de compuesto requerida para reducir en un 50% la cantidad de antígeno viral p24 presente en el sobrenadante de los cultivos en comparación con los cultivos control no tratados con el compuesto (Kashiwada et al., 2000; Chiang et al., 2005).

También se evidenció una ligera actividad del ácido ursólico contra HIV (Kashiwada et al., 2000). Investigaciones muy recientes demostraron que dos compuestos nuevos triterpenos del tipo hopano, conocidos como ácidos dioptérico A (**18**) y B (**19)** (Cuadro 4, Fig. 3) aislados del rizoma de *Dryopteris crassirhizoma* (*Aspiadaceae*) junto con el ácido ursólico muestran una actividad inhibitoria importante contra la proteasa del virus HIV. Además, la acetilación de los compuestos que da origen a los compuestos **20** y **21** incrementa en forma apreciable la actividad inhibitoria (Lee et al., 2008).

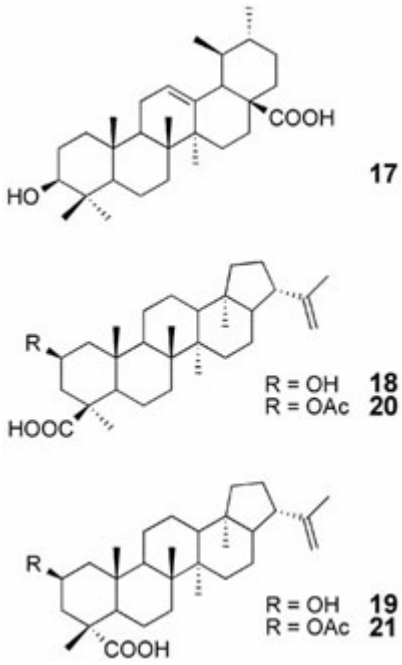


Fig. (3): Ácido ursólico (17) y compuestos relacionados

El ácido ursólico parece tener muy buenas perspectivas como antiviral de amplio espectro ya que también se ha reportado que su presencia suprime el crecimiento de células provenientes de un carcinoma cervical positivo para el virus del papiloma humano (HPV). La infección por HPV es la enfermedad de trasnsmisión sexual de mayor prevalencia en el mundo. Tiene lugar hasta en el 75% de las mujeres sexualmente activas, mientras que el 99,7% de los cánceres cervicales están asociados a infecciones previas con uno o más tipos oncogénicos del HPV. Este virus contiene como genoma un ADN doble circular que codifica por ocho genes de los cuales los denominados E6 y E7 son necesarios para la conversión maligna. La asociación de las proteínas de dichos genes con las proteínas supresoras de tumores p53 y pRB se ha propuesto como mecanismo por el cual dichos genes virales inducen tumores. Células HeLa portadoras de HPV-18 tratadas con ácido ursólico (**17**) desarrollan características típicas de apoptosis y presentan niveles menores de expresión génica de E6 y E7 determinado por la reacción de PCR reversa (Lee et al., 2008). Estos estudios sugieren que el ácido ursólico puede ser útil en el tratamiento de neoplasias cervicales asociadas al HPV.

Cuadro 4: Capacidad de compuestos aislados a partir de rizoma de Dryopteris crassirhizoma de inhibir la actividad de la proteasa de HIV-1

Compuesto	Nombre	CE_{50} (μM)
17	Ácido ursólico	8,9
18	Ácido dryoptérico A	26,5
19	Ácido dryoptérico B	44,5
20	Ácido 2-*O*-Acetildryoptérico A	1,7
21	Ácido 2-*O*-Acetildryoptérico B	10,8

CE_{50}: concentración de compuesto que reduce en un 50% la actividad de la proteasa (PR) de HIV-1 respecto al control no tratado con el compuesto. La actividad inhibitoria se determinó usando el péptido sintético [His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-(pNO2-Phe)-Glu-Ala-Nle-Ser-NH2] como sustrato de una PR viral recombinante. El hidrolizado y el sustrato remanente se analizaron cuantitativamente por el método de HPLC (Lee et al., 2008).

La transcripción de los genes E6 y E7 del HPV está controlada por una región regulatoria río arriba denominada (URR). Factores transcripcionales participan en la regulación positiva o negativa de los mismos, además se ha encontrado que la región URR contiene elementos de respuesta a esteroides como la progesterona y los glucocorticoides en base a lo cual se especula que en esa región existen elementos de respuesta al ácido ursólico que explicarían la regulación negativa de los genes de E6 y E7.

Nos encontramos así frente a propiedades más que interesantes de las moléculas con estructuras químicas de naturaleza esteroidal de origen vegetal.

Conclusiones

Los virus responden al tratamiento con antivirales con una selección rápida de partículas mutantes resistentes a la droga utilizada lo que obliga a los virólogos a la búsqueda de nuevos compuestos activos. Los esteroides obtenidos de fuentes naturales consisten en una gran variedad de compuestos que despliegan numerosas funciones, entre ellas, la modulación de la replicación viral. Los estudios centralizados en el uso de esteroides provenientes de mamíferos muestran un panorama complejo ya que si bien son activos *in vitro*, al aplicarlos a los pacientes no dejan de cumplir sus funciones hormonales lo que resulta perjudicial. (No se discutió en este trabajo pero existe abundante bibliografía).

Los esteroides de plantas no han sido estudiados en ensayos clínicos en humanos aunque hemos descripto su acción favorable en infecciones en modelos animales. Los ensayos *in-vitro* indican que a pesar de sus diferentes estructuras todos ellos ejercen una acción inhibitoria alterando esencialmente los procesos de transcripción/replicación viral.

En la figura 4 se han resumido las formas de acción que poseen los tres grupos de esteroides de origen vegetal discutidos en esta actualización. Sus acciones son específicas para diferentes grupos de virus y constituyen una reserva de compuestos que deberían ser ensayados en los casos en que fallan otros compuestos. Existe la esperanza de que, a

diferencia con los esteroides animales, los esteroides de plantas no funcionen como hormonas y sí como antivirales. La carencia de efectos colaterales no deseados constituiría un requerimiento óptimo para utilizar en la clínica. Falta que algún laboratorio farmacéeutico se interese en esta clase de compuestos para realizar los ensayos correspondientes. Este tipo de compuestos ofrece además la posibibilidad de modificar por síntesis parte de la molécula en cuestión que posee efectos no deseados sobre las células del huésped.

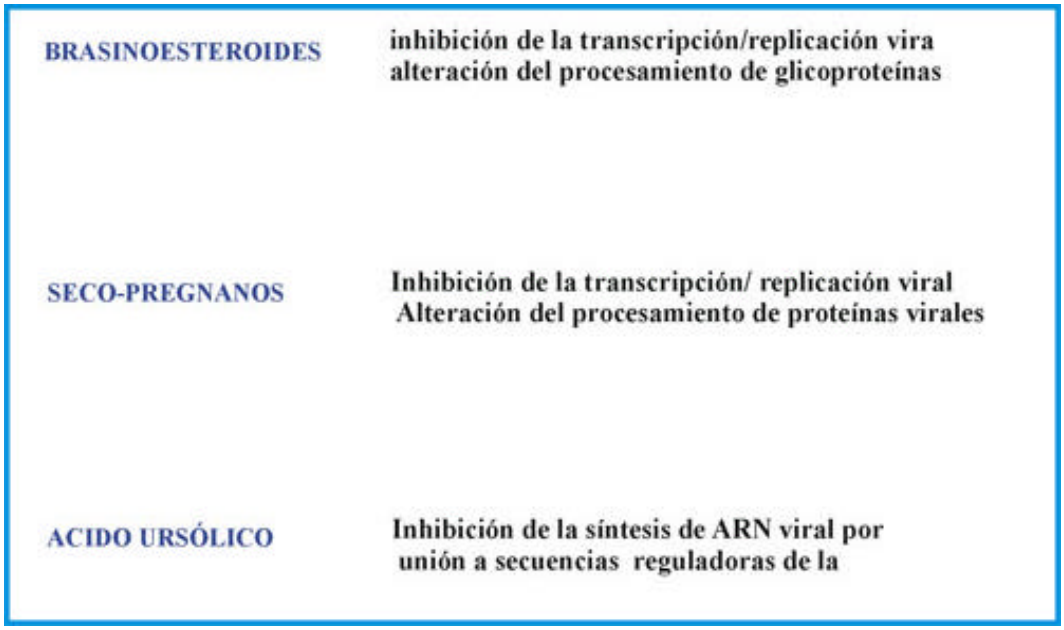


Fig. (4): Mecanismos propuestos para la actividad antiviral de los esteroides de plantas.

Referencias

[1] Bajguz, A.; Tretyn, A. The chemical characteristic and distribution of brassinosteroids in plants. *Phytochemistry*, **2003**, 62, 1027-46.

[2] Ryu, H.; Kim, K.; Cho, H.; Park, J.; Choe, S.; Hwang, I. Nucleocytoplasmic shuttling of BZR1 mediated by phosphorylation is essential in Arabidopsis brassinosteroid signaling. *Plant Cell*, **2007**, 19, 2749-62.

[3] Karlova, R.; de Vries, S. C. Advances in understanding brassinosteroid signaling.
Sci. STKE, **2006**, 354: pe36

[4] Dixon, R. A. Natural products and plant disease resistance. *Nature*, **2001**, 411, 843-7.

[5] Wachsman, M. B.; López, E. M.; Ramírez, J. A.; Galagovsky, L. R.; Coto, C. E. Antiviral effect of brassinosteroids against herpes virus and arenaviruses. *Antivir. Chem. Chemother.*, **2000**, 11, 71-7.

[6] Wachsman, M. B.; Ramirez, J. A.; Galagovsky, L. R.; Coto, C. E. Antiviral activity of brassinosteroids derivatives against measles virus in cell cultures. *Antivir. Chem. Chemother.*, **2002**, 13, 61–6.

[7] Talarico, L. B.; Ramirez, J. A.; Galagovsky, L. R.; Wachsman, M. B.

Structure–activity relationship studies in a set of new brassinosteroid derivatives assayed against herpes simplex virus type 1 and 2 in cell cultures. *Med. Chem. Res*., **2002**, 11, 434–44.

[8] Wachsman, M. B.; Castilla, V.; Talarico, L. B.; Ramirez, J. A.; Galagovsky, L. R.; Coto, C. E. Antiherpetic mode of action of (22S,23S)-3beta-bromo-5alpha,22,23-trihydroxystigmastan-6-one in vitro. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2004a**, 23, 524-6.

[9] Wachsman, M. B.; Ramírez, J. A.; Talarico, L. B.; Galagovsky, L. R.; Coto, C. E. Antiviral activity of natural and synthetic brassinosteroids. *Curr. Med. Chem.- Anti-Infective Agents*, **2004b**, 3, 163-79.

[10] Kohen, F. F.; Gunasekera, M.; Cross, S. S. New antiviral sterol disulfate ortho esters from the marine sponge Petrosia weinbergi. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1322–5.

[11] Comin, M. J.; Maier, M. S.; Roccatagliata, A. J.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B. Evaluation of the antiviral activity of natural sulfated polyhydroxysteroids and their synthetic derivatives and analogs. *Steroids*, **1999**, 64, 335-40.

[12] Arthan, D.; Svasti, J.; Kittakoop, P.; Pittayakhachonwut, D.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y. Antiviral isoflavonoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of Solanum torvum. *Phytochemistry*, **2002**, 59; 459-63.

[13] Talarico, L. B.; Castilla, V.; Ramirez, J. A.; Galagovsky, L. R.; Wachsman M. B. Synergistic in vitro interactions between (22S,23S)-3beta-bromo-5alpha,22,23-trihydroxystigmastan-6-one and acyclovir or foscarnet against herpes simplex virus type 1. *Chemotherapy*, **2006**, 52, 38-42.

[14] Castilla, V.; Larzábal, M.; Sgalippa, N. A.; Wachsman, M. B.; Coto, C. E. Antiviral mode of action of a synthetic brassinosteroid against Junin virus replication. *Antiviral Res*., **2005**, 68: 88-95.

[15] Meyer, B. J.; de la Torre, J. C.; Southern, P. J. In *Arenaviruses: genomic RNAs transcription and replication*; Oldstone, M. B. A., Ed.; Springer-Verlag: New York, **2002**; Vol. *1*, pp. 139–58.

[16] Romanutti, C.; Castilla, V.; Coto, C. E.; Wachsman, M. B. Antiviral effect of a synthetic brassinosteroid on the replication of vesicular stomatitis virus in Vero cells *Int. J. Antimicrob. Agents*, **2007**, 29, 311–6.

[17] Khripach, V.; Zhabinskii, V.; De Groot, A.Twenty years of brassinosteroids: steroidal plant hormones warrant better crops for the XXI century. *Ann. Bot.*, **2000**, 86, 441–7.

[18] Michelini, F. M.; Ramírez, J. A.; Berra, A.; Galagovsky, L. R.; Alché, L. E. In vitro and in vivo antiherpetic activity of three new synthetic brassinosteroid analogues. *Steroids*, **2004**, 69, 713-20.

[19] Michelini, F. M.; Berra, A.; Alché, L. E. The in vitro immunomodulatory activity of a synthetic brassinosteroid analogue would account for the improvement of herpetic stromal keratitis in mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*., **2008**, 108, 164-70.

[20] Michelini, F. M.; Ramírez, J. A.; Berra, A.; Galagovsky, L. R.; Alché L. E. Anti-herpetic and anti-inflammatory activities of two new synthetic 22,23-dihydroxylated stigmastane derivatives. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*., **2008**, 111, 111-6.

[21] Ramírez, J. A.; Bruttomesso, A. C.; Michelini, F. M.; Acebedo, S. L.; Alché, L.E.; Galagovsky, L. R. Syntheses of immunomodulating androstanes and stigmastanes: comparison of their TNF-alpha inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 7538-44.

[22] Li, Y.; Wang, L.; Li, S.; Chen, X.; Shen, Y.; Zhang, Z.; He, H.; Xu, W.; Shu, Y.; Liang, G.; Fang, R.; Hao, X. Seco-pregnane steroids target the subgenomic RNA of alphavirus-like RNA viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2007**, 104, 8083-8.

[23] Chiang, L.C.; Ng, L. T.; Cheng, P. W.; Chiang, W.; Lin, C. C. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **2005**, 32, 811-6.

[24] Kashiwada, Y.; Nagao, T.; Hashimoto, A.; Ikeshiro, Y.; Okabe, H.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. Anti-AIDS agents 38. Anti-HIV activity of 3-O-acyl ursolic acid derivatives. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 1619-22.

[25] Lee, J. S.; Miyashiro, H.; Nakamura, N.; Hattori, M. Two new triterpenes from the Rhizome of Dryopteris crassirhizoma, and inhibitory activities of its constituents on human immunodeficiency virus-1 protease. *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, 56, 711-4.

[26] Yim, E. K.; Lee, M. J.; Lee, K. H.; Um, S. J.; Park, J. S. Antiproliferative and antiviral mechanisms of ursolic acid and dexamethasone in cervical carcinoma cell lines. *Int. J. Gynecol. Cancer*, **2006**, 16, 2023-31.

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

*Revista **QuímicaViva***

Número 1, año 8, Abril 2009

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

La bioinformática estructural o la realidad virtual de los medicamentos.

Marcelo A. Martí y Adrian A. Turjanski

Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física e INQUIMAE, y Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Universidad de Buenos Aires.
Ciudad Universitaria, Pab. II, 4^{o} piso, 1428 Buenos Aires. Argentina. Tel/fax: 5411-4576-3342

Resumen

La bioinformática estructural consiste, entre otras cosas, en realizar una simulación de del comportamiento de biomoléculas, principalmente proteínas y sus entornos, en diferentes situaciones. Al igual que un simulador de vuelo nos puede decir si un piloto se encuentra en condiciones de conducir con éxito un avión a su destino, la simulación con las biomoléculas puede establecer la capacidad de una droga para inhibir algunas enzimas o la posibilidad que dos proteínas puedan interactuar entre ellas. De este modo la bio informática contribuirá a un cambio en el paradigma del diseño de drogas permitiendo una mayor rapidez en su descubrimiento y en el proceso de optimización. Hay ejemplos exitosos de este nuevo paradigma como el caso de los inhibidores selectivos COX-2 como el Celecoxib usados en enfermedades inflamatorias crónicas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como el Captopril, empleados en el tratamiento de la hipertensión y diversos compuestos para el tratamiento del HIV.

Palabras claves: bioinformática estructural – nuevo paradigma de desarrollo de medicamentos – diseño racional de fármacos – desarrollo de fármacos *in silico*

Structural bioinformatics: the drugs virtual reality game

Abstract

Structural Bioinformatics consist in simulating biomolecules, mainly proteins and their environment in different situations. And just like a flight simulator can tell us, if a pilot is able to bring the plane safely to destiny, biomolecular simulations can determine the ability of a drug to inhibit certain enzyme, or the possibility of two proteins to interact with each other. In this way structural bioinformatics contributed to a change in the drug development paradigm allowing a faster drug discovery and optimization process. Successful examples of the new paradigm are COX-2 selective inhibitors used in chronic inflammations, ACE inhibitor captopril and several compounds to treat HIV among others.

Key words: structural bioinformatics - new paradigm in drug development – rational drug design – *in silico* drug development

Introducción

En la transición entre el siglo XX y XXI comenzaron a aparecer en los salones comerciales de videojuegos, un nuevo tipo de juegos que permiten al usuario sentirse manejando un auto a alta velocidad o participando de una batalla épica entre otras cosas. Estos juegos que se denominan de realidad virtual, "simulan" entornos sintéticos que el sujeto percibe como reales, pero que solo existen dentro del ordenador. De manera análoga, la bioinformática estructural consiste, entre otras cosas, en realizar una simulación de biomoléculas, principalmente proteínas y sus entornos, en diferentes situaciones. Y así como un simulador de vuelo es capaz de determinar si un piloto es capaz de llevar el avión a destino, la bioinformática estructural puede determinar si cierta droga es capaz de inhibir una enzima o si un par de proteínas pueden interactuar entre sí. De esta manera la bioinformática estructural ha contribuido a un cambio de paradigma en el desarrollo de medicamentos contribuyendo al diseño racional y acelerando los procesos de identificación y mejoramiento de nuevas drogas. Ejemplos exitosos de este nuevo paradigma son: los inhibidores COX-2 selectivos como el Celecoxib usados en enfermedades inflamatorias crónicas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) como el Captopril, empleados en el tratamiento de la hipertensión y diversos compuestos para el tratamiento del HIV.

¿Que es la bioinformática estructural?

Definir la bioinformática, al igual que otras jóvenes ramas de la ciencia de carácter interdisciplinario, no es tarea fácil, ya que los límites son difusos. Algunos la definen únicamente como el desarrollo de bases de datos para la manipulación de la información genómica y estructural. Otros en cambio, consideran que abarca toda la biología computacional. El dogma central de la biología molecular establece que el ADN es transcripto a ARN mensajero y que éste es traducido luego en una proteína, que al adquirir su estructura tridimensional, cumple su rol en el funcionamiento del organismo. La bioinformática estudia el flujo de información en todos los estados del dogma central, como la organización y la regulación de los genes en la secuencia del ADN, la identificación de las zonas de transcripción del ADN, la predicción de la estructura de las proteínas a partir de su secuencia y el análisis de la función molecular de las biomacromoléculas.

El gran número de estructuras 3D de biomacromoléculas que se han resuelto en las últimas décadas y su deposición en bases de datos como el *"Protein Data Bank"* (www.pdb.org) han generado el desarrollo de una subdisciplina dentro de la bioinformática: La *bioinformática estructural*. La bioinformática estructural es entonces la disciplina de la ciencia que se dedica al análisis, caracterización y visualización de estructuras biomacromoleculares, principalmente proteínas, ADN y ARN, y sus interacciones mediante técnicas computacionales. Al igual que otras disciplinas la bioinformática estructural tiene dos objetivos generales: La creación de métodos computacionales para manipular, ordenar y analizar la información generada mediante experimentos "húmedos" y la aplicación de estos métodos para resolver problemas de índole biológico y así generar nuevo conocimiento. Claramente estos objetivos están interrelacionados,

dado que la validación de las metodologías involucra su uso exitoso en la resolución de problemas específicos.

La bioinformática ha contribuido enormemente al *boom* de la biología molecular mediante el desarrollo de algoritmos para el análisis, clasificación y determinación de secuencias de ADN y proteínas, como los algoritmos de alineamiento de secuencias de a pares. La bioinformática estructural no se ha quedado atrás y ha tenido un aporte significativo en el desarrollo de la biología estructural. Por ejemplo, mediante el conocimiento de las características fisicoquímicas de los componentes de las biomacromoléculas, (aminoácidos y ácidos nucleicos) se han desarrollado algoritmos que permiten generar modelos estructurales a partir de información obtenida por técnicas de Rayos X y RMN (Resonancia Magnética Nuclear). En el comienzo del siglo XXI, el extraordinario avance en la secuenciación de genomas, expresión de proteínas y la cristalografía a gran escala cambia radicalmente el panorama de la biología, y abre una plétora de nuevas oportunidades para el uso de las estructuras tridimensionales de proteínas en la búsqueda de fármacos. La bioinformática estructural tiene entonces un rol primordial; usar la abundante información estructural para identificar, diseñar y optimizar nuevas drogas, que sean específicas y potentes.

Bases de la Bioinformática Estructural

Para comprender las estructuras de las biomacromoléculas y sus posibles interacciones se deben conocer las bases fisicoquímicas que determinan las interacciones moleculares de manera tal de generar modelos que permitan simular *in-silico (hecho por computadora o simulación por computadora)* lo que ocurre *in-vivo*. La mecánica cuántica, que surgió a principios del siglo XX, permite explicar el comportamiento de la materia en general, pero es en el nanomundo de las moléculas donde sus resultados divergen sustancialmente de los obtenidos con la mecánica clásica. El desarrollo de computadoras cada vez más eficientes durante las últimas décadas llevó al desarrollo de algoritmos computacionales basados en la mecánica cuántica que permiten el estudio detallado de las propiedades de pequeñas moléculas. Sin embargo, dado el alto costo computacional de estos algoritmos su aplicación se limita a moléculas formadas por no más de 100 átomos y a unas pocas conformaciones. A medida que el tamaño de la molécula crece, como en el caso de las proteínas que van desde unos pocos miles a cientos de miles de átomos, crece vertiginosamente el número de conformaciones que estas pueden adoptar. En este sentido, al estudiar la interacción de una droga con una proteína se deben evaluar la ubicación y orientación de la droga a lo largo de la superficie de la proteína teniendo en cuenta los posibles cambios conformacionales de la droga y de la proteína.

Para poder trabajar con las biomacromoléculas de manera eficiente se fueron desarrollando diferentes potenciales, denominados clásicos, que modelan las interacciones de manera simplificada pero que se ajustan bien a los resultados experimentales y a lo esperado por la mecánica cuántica. La idea general es usar un algoritmo que permita el muestreo de diferentes

conformaciones del sistema en estudio y calcular la "energía" de las conformaciones sometidas al muestreo mediante los potenciales simplificados. Estos potenciales se pueden dividir en dos tipos:

1) Los llamados de primeros principios, refiriéndose a que son potenciales transferibles basados en las características fisicoquímicas de los componentes y que no usan información biológica del caso particular en estudio. Un ejemplo de potencial de primeros principios ampliamente utilizado es el del programa AMBER. El mismo, simula las interacciones entre las densidades electrónicas de átomos que no están unidos covalentemente, mediante un potencial *coulombico* que describe la interacción electrostática y un potencial del tipo Lennard-Jones para describir las fuerzas denominadas de Van der Waals. En la bibliografía se han generado cientos de estos potenciales que varían en el detalle con el que describen las interacciones, pudiendo tener desde decenas de parámetros para cada átomo de la proteína o potenciales que reducen el problema sólo con unos pocos parámetros por proteína. Los potenciales más detallados, llamados de *all-atom* (todos los átomos), tienen una gran aplicabilidad para predecir cambios conformacionales pequeños en la estructura de proteínas, evaluar efectos de mutaciones y predecir la interacción droga-proteína o proteína-proteína. Los potenciales menos detallados, reciben el nombre de *coarse-grain* (grano grueso) y se usan en general cuando los cambios conformacionales son más pronunciados, como al estudiar el mecanismo de plegamiento de una proteína, o cuando se trabaja con proteínas de alto peso molecular. El costo computacional de un potencial *all-atom* es muy elevado.

2) En el otro tipo de potenciales, que se pueden denominar estadísticos, los parámetros usados para calcular la energía son generados a partir de la vasta información estructural sobre las proteínas depositada en las bases de datos y que se encuentra disponible. Por ejemplo, al estudiar la conformación de una proteína que tiene un acido glutámico formando una alfa hélice, su energía dependerá en parte de cuan probable es esa conformación para el glutámico. La probabilidad de la conformación alfa hélice para el glutámico se calcula evaluando cuántas veces este aminoácido se encuentra en esa conformación sobre el total de conformaciones observadas en todas las estructuras de proteínas resueltas experimentalmente. En este caso, la bioinformática estructural se dedica a la generación y análisis de bases de datos y a la posterior construcción de los potenciales estadísticos. Estos potenciales tuvieron su auge en los últimos años con las competencias llamadas CASP (*Critical Assessment of Structure Prediction*), donde los participantes deben predecir la estructura de una proteína partiendo únicamente de su secuencia. La estructura "real" de dicha proteína ha sido determinada previamente por técnicas experimentales y al final de la competencia, se califica las predicciones realizadas de acuerdo a su similitud con la estructura "real".

Los potenciales estadísticos han tenido gran uso para el estudio de la interacción droga-proteína dado que no siempre se cuenta con la estructura de la proteína blanco. Al evaluar la factibilidad de una droga se genera inicialmente un modelo de la proteína utilizando, de ser posible

como punto de partida, la estructura conocida de una proteína homóloga. Los programas más conocidos, que realizan estos "modelos por homología" son el *Modeller* desarrollado en el laboratorio de Andreas Sali en la universidad de California en San Diego y el *Swiss-Model* actualmente desarrollado por el grupo de bioinformática estructural dirigido por *Torsten Schwede* en la universidad de Basilea.

La bioinformática estructural como eje del desarrollo de nuevos fármacos

El paradigma del descubrimiento de nuevas drogas o fármacos consiste en encontrar una molécula pequeña capaz de unirse e inhibir/activar eficientemente un blanco macromolecular específico, generalmente una proteína. La característica principal que debe poseer una droga es la de unirse fuertemente a la proteína blanco. La unión droga/inhibidor-proteína es caracterizada químicamente mediante la constante de inhibición (Ki):

$$K_i = \frac{[P][I]}{[PI]}$$

Donde [*P*], [*I*] y [*PI*] son las concentraciones de proteína, inhibidor y el complejo proteína-inhibidor, respectivamente. La *Ki* está directamente relacionada con la energía de unión entre la proteína y la droga (?*G*) de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\Delta G = -RT \ln(K_i)$$

Las drogas que llegan a hacerse comerciales y poseen valor terapéutico, tienen por lo general valores de *Ki* < 1nM (nanoMolar). Otra manera de caracterizar la potencia de una droga es la medición del IC50, que es la concentración de un inhibidor requerida para reducir a la mitad la actividad de la proteína en estudio. Por lo general $IC_{50} \sim Ki$.

Identificación del Blanco Molecular

Actualmente, la mayoría de los programas de descubrimiento de drogas comienzan con la identificación de un blanco molecular con potencial terapéutico. Uno de los problemas es identificar posibles zonas de unión de una droga en la molécula blanco (*druggability*). Mediante el análisis de la estructura proteica diversos algoritmos permiten determinar la existencia de bolsillos hidrofóbicos capaces de unir compuestos tipo-droga (*drug-like)*. En los casos en que la estructura de la proteína blanco es desconocida, como se mencionó anteriormente, se puede generar un modelo de la misma. Muchas proteínas contienen sitios de unión por necesidad, como los sitios activos en las enzimas, pero otras veces es posible bloquear la actividad proteica mediante la interacción con sitios alostéricos. Drogas exitosas del tipo alostérico son por ejemplo los inhibidores de proteasas no-nucleosídicos para el tratamiento del HIV, como Efavirenz, Evirapine y Delavirdine.

Identificación de compuestos líderes (lead compounds)

Un compuesto líder es aquella molécula con un IC_{50} de aproximadamente 10µM contra la proteína blanco. En la actualidad, en la búsqueda de compuestos líderes, se utilizan robots que prueban el efecto de miles de drogas en un ensayo previamente estandarizado para determinar su eficacia. Este tipo de ensayos, denominados *high-throughput screening assays* (HTP), son extremadamente costosos y requieren poseer una biblioteca de posibles fármacos, y desarrollar además un ensayo eficiente para determinar su actividad. Aquí la utilización de técnicas *in-silico* permite reducir los costos y acelerar el proceso de búsqueda de manera significativa. Las técnicas *in-silico* para detectar compuestos líderes responde a tres tipos de estrategias. La primera, denominada búsqueda de similitud (*"similarity search"*), se basa en la idea de que proteínas con estructura similar suelen unir compuestos parecidos. Utilizando técnicas de alineamiento estructural se buscan proteínas con poca identidad de secuencia (menor al 30%) pero estructuralmente similares a la proteína blanco, y para las cuales se conozcan inhibidores efectivos. Comparando ambas estructuras y sus inhibidores, es posible seleccionar compuestos líderes a partir de estos candidatos.

La segunda estrategia para la identificación de compuestos líderes se basa en la realización de una búsqueda virtual de moléculas capaces de unirse a la proteína blanco, a partir de una *biblioteca* de compuestos *drug-like* (una suerte de biblioteca o enorme archivo de compuestos químicos), en lo que se conoce como *Virtual Screening*. Las bibliotecas de compuestos farmacológicos pueden ser reales, es decir representar una colección de compuestos provistos por una compañía farmacéutica o química, o virtuales, generados a partir de fragmentos moleculares. La biblioteca ZINC, que es gratuita y de libre acceso, tiene más de 8 millones de compuestos y se pueden obtener las estructuras 3D para realizar experimentos *virtuales*.

El método más utilizado para el *virtual screening* es el denominado "*Docking*". El mismo consiste en encontrar la "mejor" manera de acomodar la droga en estudio dentro de la estructura de la proteína blanco. Para ello se utilizan algoritmos que realizan una rápida búsqueda de conformaciones las cuales son evaluadas mediante una función que les asigna un puntaje (*Scoring function*) relacionado directamente con su afinidad (Figura 1). Los métodos para calcular la afinidad en un programa de *docking* se basan en alguna estimación de la energía libre de unión mediante la realización de un cálculo aproximado para las distintas contribuciones, que comprenden: la energía de interacción electrostática, la energía de Van der Waals (dada por la complementariedad de forma y superficie) y el cambio en la energía libre de solvatación asociado principalmente con la solubilidad del fármaco. Aquellas drogas para las cuales se predice una alta afinidad son seleccionadas para estudios experimentales con la esperanza de que se conviertan en compuestos líderes. Los programas más conocidos utilizados para realizar este tipo de estudios son el Auto Dock, el Dock y el FlexX, entre otros.

Finalmente la tercera estrategia, denominada *Diseño De-novo*, consiste en armar el fármaco combinando fragmentos moleculares seleccionados para interactuar con las diferentes zonas del sitio de unión. De más esta decir que es posible combinar las tres estrategias, por

ejemplo realizando un *screening virtual* sobre un conjunto de compuestos seleccionados por su capacidad de unirse a una proteína relacionada con el blanco.

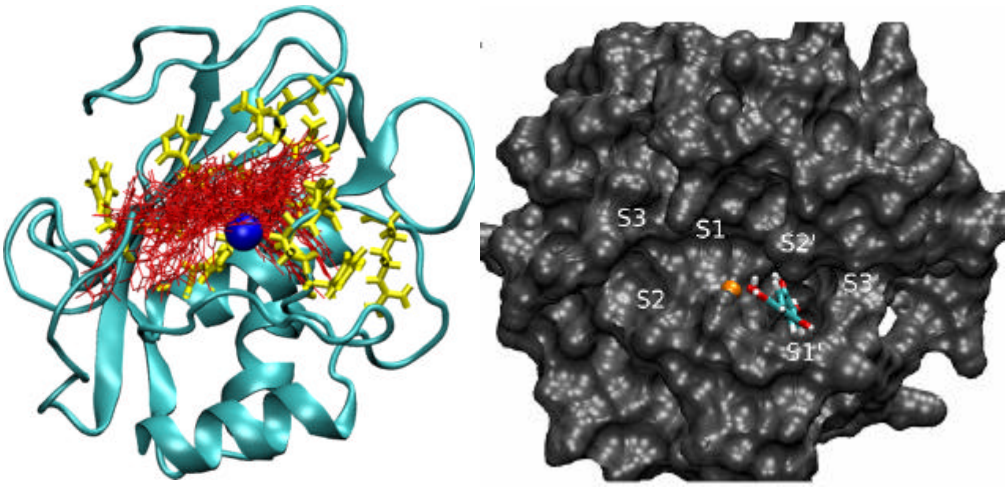


Figura 1. (A) Búsqueda conformacional la posible interacción entre una droga (Rojo) y la proteína blanco. En este caso la proteína blanco es una metalo enzima que contiene Zn (Azul). Los residuos del sitio activo de la proteína se muestran en amarillo. (B) Estructura del complejo droga-enzima con mayor puntaje. Nótese la inclusión del fármaco en un bolsillo y su interacción con el Zn (naranja).

Optimización de compuestos líder

Una vez identificado un compuesto líder, se procede a la fase de optimización que consiste en aumentar su afinidad por la proteína blanco hasta valores de *Ki* o IC50 <nM (subnanomolar). Este proceso, conocido como *Structure-Based Drug Design* (SBDD), ha sido exitoso en numerosos casos y ha contribuido con la introducción de más de 50 drogas a ensayos clínicos. Las etapas de análisis y propuestas de modificaciones a realizar sobre el compuesto inicial se llevan a cabo *in-silico* utilizando las diversas técnicas de la bioinformática estructural descriptas previamente.

Un ejemplo significativo de SBDD, es el desarrollo del antiviral Relenza comercializado por Glaxo para combatir la gripe estacional. El blanco molecular de Relenza, también conocido como Zanamivir, es la neuraminidasa viral, de los virus influenza tipo A y B. El producto fue aprobado por la FDA en 1999 y se encuentra registrado en 70 países. Recientemente en el 2006 Alemania anunció la compra de 1.7 millones de dosis de Relenza como posible estrategia para combatir la gripe aviar. El desarrollo de Zanamivir fue llevado a cabo por el grupo liderado por el Dr Mark von Itzstein del Victorian College of Pharmacy, Monash University. A partir de la estructura proteica de la neuraminidasa viral, determinada por cristalografia de rayos-X, y el conocimiento de un inhibidor moderado, el 2-deoxy-2,3-didehydro-*N*-acetylneuraminic acid (DANA) se realizó una búsqueda *in-*

silico de modificaciones que aumentaran su potencia. El análisis del potencial electrostático del sitio activo de la neuraminidasa mostró una zona negativa cercana al grupo oxidrilo-C4 del DANA. En base a este resultado se decidió modificar el sustituyente en esta posición con un grupo positivo. La propuesta resultante fue la incorporación de un grupo tipo guanidinio con carga positiva capaz además de formar un puente salino con el Glutámico 119, uno de los aminoácidos más conservados del sitio activo. El resultante Zamanivir resultó más de 100 veces más potente que el precursor.

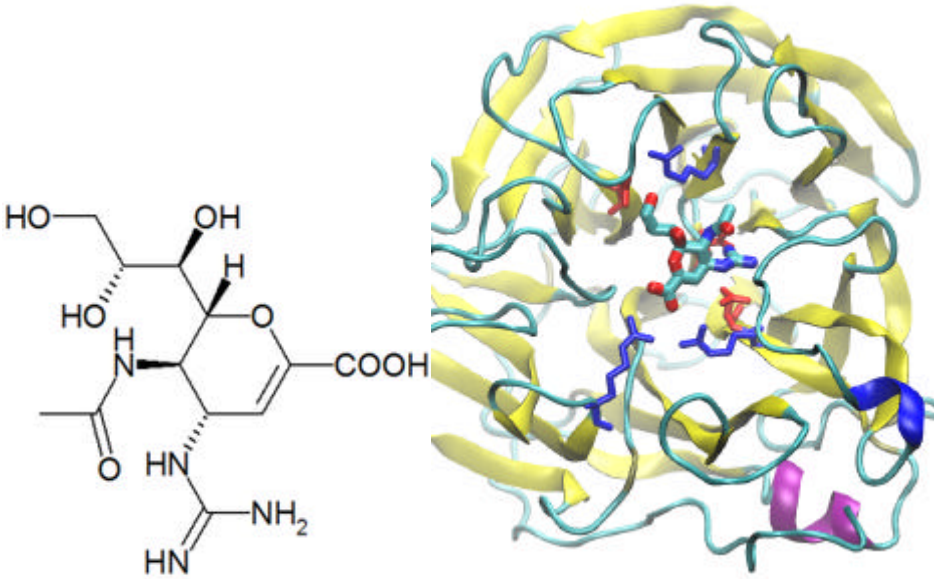


Figura 2: (A) Zanamivir (B) Estructura del complejo Neuraminidasa-Zanamivir. En azul se resaltan dos argininas que interactúan con el grupo carboxilato y en rojo se resalta el Glutámico 119 que interactúa con el grupo guanidinio del Zanamivir.

Conclusión

En resumen, la bioinformática estructural participa actualmente de manera significativa en las diversas etapas del desarrollo de nuevos fármacos. Dado que cada una de estas etapas requiere de la realización de costosos experimentos, aquellos grupos o compañías que han incorporado herramientas informáticas a sus programas de desarrollo, adquieren la ventaja de llegar al objetivo más rápido y a un menor costo que sus competidores.

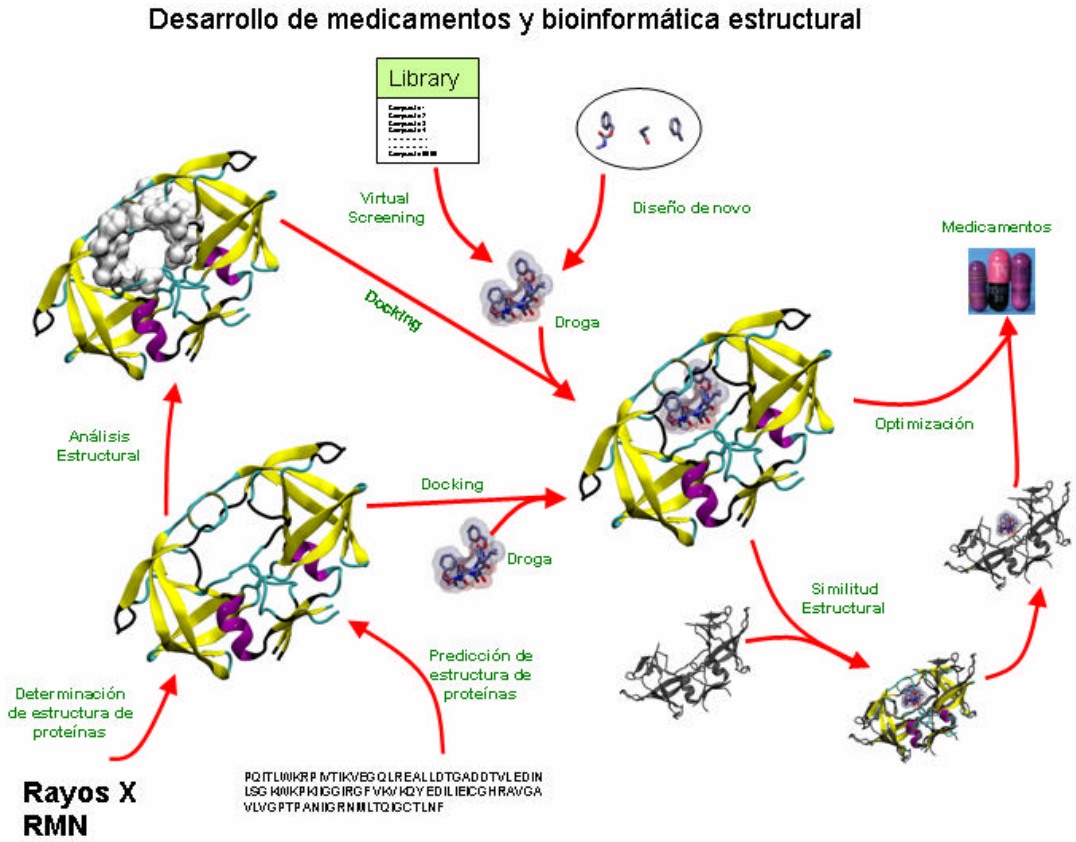


Figura 3: Etapas del desarrollo de un medicamento y la contribución de la bioinformática estructural en cada paso.

¿Por qué enseñar y aprender bioinformática estructural?

Hoy en día la mayoría de la comunidad de biólogos moleculares y bioquímicos considera que la bioinformática consiste sólo o principalmente en el estudio y análisis de bases de datos de secuencias genómicas y de proteínas. Esta visión se transmite a los alumnos que se acercan a tomar cursos de bioinformática buscando aprender solamente algoritmos de comparación de secuencias (BLAST), o a realizar búsquedas en bases de datos (Usar el *Entrez* del sitio de NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Database/index.html). Sin embargo estas herramientas son sólo la punta del iceberg de la bioinformática, que cuando se combina con la creciente información estructural y el conocimiento de las bases físico-químicas que gobiernan el comportamiento de los sistemas biológicos a nivel atómico y molecular, se convierte en una herramienta de proyecciones inimaginables. En este contexto, es indispensable formar a los biólogos o bioquímicos o químicos del futuro con interés en la biología molecular o estructural, con una sólida base en ciencias (Física, Química, Matemática y Computación) y un conocimiento general de las herramientas y fundamentos de la bionformática estructural.

Por otro lado desde el punto de vista del alumno, es importante notar que la adquisición de los conceptos y habilidades de bioinformática estructural le permitirán, no sólo ampliar sus horizontes de investigación, sino convertirse en una posible salida laboral en el ámbito profesional, como lo demuestra la existencia de numerosas compañías abocadas al desarrollo de fármacos *in-silico.*

Referencias

Philip E. Bourne and Helge Wissig, Structural Bioinformatics. 2003, Wiley-Liss de. New Jersey.

W. L. Jorgensen, The Many Roles of Computation in Drug Discovery. *Science*, 2004; (303) 1813-1818.

D.B Kitchen et. al., Docking and Scoring in Virtual Screening for Drg Discovery: Methods and Applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004; (3) 935-949.

M, von Itzstein et. al. , Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993; (363) 418-423.

H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 2000. (28). 235-242.

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista ***QuímicaViva***

Número 1, año 8, Abril 2009

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Monitoreo de la calidad microbiológica del agua en la cuenca hidrológica del Río Nazas, México

Martínez Romero A (1), Fonseca Gómez K (1), Ortega Sánchez JL (2); García-Luján, C (1).

1- Departamento de Postgrado e Investigación. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Artículo 123 s/n Colonia Filadelfia CP 35010; AP No. 51Gómez Palacio, Durango. México.

E-mail: quimicaaurora@hotmail.com

2- Departamento de Zonas Áridas. Unidad Regional Universitaria de Zonas Áridas, Universidad Autónoma Chapingo. AP No. 8 Bermejillo, Durango. México

E-mail: joeortega11@hotmail.com

Resumen

El agua dio origen a la vida y la mantiene, regula el clima del planeta, esculpe y permite la existencia de los ecosistemas y de la humanidad. Evaluar la contaminación de los suministros de agua constituye una de las principales obligaciones de los profesionales de la salud pública. Durante más de medio siglo se ha empleado el grupo de las bacterias coliformes como un indicador del grado de contaminación y por lo tanto de la calidad sanitaria del agua. Para determinar la calidad del agua de la cuenca del río Nazas se seleccionaron siete sitios de muestreo donde se realizaron recuentos de coliformes totales (CT) y coliformes fecales (CF). Para este trabajo se utilizó el método de sustrato cromogénico para identificar al grupo coliforme y así conocer la influencia de la actividad agrícola o de la afectación de los suelos a través del impacto de los nutrientes y la afectación ambiental. Los resultados de los análisis se incorporaron a una base de datos y se graficaron para observar el comportamiento de las bacterias coliformes durante todo el año. Se detectó la presencia de bacterias coliformes fecales, pero en una concentración por debajo de la que exige la NOM-ECOL-001-1996. Palabras clave: Agua, contaminación, grupo coliforme, indicador.

Monitoring of the microbiological quality of the water in the hydrological basin of the River Nazas, Mexico

Abstract

The water gave rise to life, maintains and regulates the planet's climate, sculpts and allows the existence of ecosystems and humankind. To assess the contamination of water supplies is one of the main duties of public health professionals. For more than half a century the coliform bacterial group has been used as an indicator of the degree of contamination, and thus of the sanitary quality of water. To determine the water quality in Nazas river basin seven sampling sites were selected where total coliform (TC) and fecal coliform (FC) counts were performed. For this study, the method of chromogenic substrate was used to identify the coliform group and the influence of agricultural activity or the involvement of the soil through the impact of nutrients and environmental damage. The analysis results were incorporated into a database and plotted to observe the behavior of coliform bacteria throughout the year. We found fecal coliform bacteria present, but in a concentration below the one stated in NOM-ECOL-001-1996. Keywords: Water, contamination, coliform group, indicator.

Introducción

El agua es indispensable. No tiene sustituto y no se conoce forma de vida que prescinda de ella: bosques, ciudades, polos, zonas industriales, pastizales, plantíos, bebés, bacterias, ballenas, aviones y cohetes, todos, de una manera u otra, necesitan el agua. El cuerpo de un bebé tiene 83% de agua; un hombre adulto, 60%; una mujer, 45%, y una medusa, 95%. El agua dio origen a la vida y la mantiene, es un factor que regula el clima del planeta, esculpe y permite la existencia de los ecosistemas y de la humanidad (4).

La contaminación del agua es el grado de impurificación, que puede originar efectos adversos a la salud de un número representativo de personas durante periodos previsibles de tiempo y se debe al crecimiento demográfico, desarrollo industrial y urbanización. Estos tres factores evolucionan rápidamente y se dan uno en función del otro. En décadas recientes miles de lagos, ríos y mares se han contaminado alarmantemente debido a las actividades humanas. Las fuentes de contaminación del agua pueden ser naturales o artificiales, la contaminación natural es generada por el ambiente, y la artificial por las actividades humanas. La importancia que ha cobrado la calidad del agua ha permitido evidenciar que entre los factores o agentes que causan su contaminación están: agentes patógenos, desechos que requieren oxígeno, sustancias químicas orgánicas e inorgánicas, nutrientes vegetales que ocasionan crecimiento excesivo de plantas acuáticas, sedimentos o material suspendido, sustancias radioactivas y el calor. “Calidad del agua” es un término usado para expresar apropiadamente el sustento del uso del agua para varios procesos (1).

A pesar del control y prevención que se persigue, en muchos países se reportan aguas contaminadas con coliformes, lo que hace que la calidad del agua no sea la deseada. Si bien

muchos países tienen agua en grandes cantidades, el aumento poblacional, la contaminación de las industrias, el uso excesivo de agroquímicos, la falta de tratamiento de aguas negras y la erosión de suelos por la deforestación hacen que ese recurso sea escaso. El agua pura es un recurso renovable. Sin embargo, puede llegar a estar tan contaminada por las actividades humanas, que ya no sea útil, sino nociva, de calidad deficiente. La evaluación de la calidad del agua ha tenido un lento desarrollo. Hasta finales del siglo XIX no se reconoció el agua como origen de numerosas enfermedades infecciosas; sin embargo hoy en día, la importancia tanto de la cantidad como de la calidad del agua está fuera de toda duda (6).

Para conocer el comportamiento de la calidad del agua en los cuerpos de agua superficial, en zonas costeras y en acuíferos, la Comisión Nacional del Agua (CNA) lleva a cabo mediciones periódicas a través de la Red Nacional de Monitoreo de Calidad del Agua. La red primaria contó con 362 estaciones permanentes, de las cuales 205 se ubican en cuerpos de agua superficial, 44 en zonas costeras y 113 en acuíferos. Asimismo, la red secundaria contó con 276 estaciones semifijas o móviles, de las cuales 231 se ubican en aguas superficiales, 17 en zonas costeras y 28 en aguas subterráneas. Además, se tiene una red de referencia (estaciones “testigo” a partir de las cuales se da seguimiento a la evolución de la calidad del agua en los acuíferos) que opera con 104 estaciones únicamente para aguas subterráneas. Con el objeto de mejorar el criterio de evaluación de la calidad del agua, se ha considerado desarrollar durante el año 2004, un nuevo índice [En sustitución del Índice de Calidad del Agua (ICA)] o índices que en el futuro permitan considerar la mayoría de las condiciones de las estaciones de medición de la Red Nacional de Monitoreo. Mientras tanto, para evaluar la calidad del agua se ha decidido utilizar dos parámetros indicadores de la misma, que muestran la influencia antropogénica desde el punto de vista de la afectación por la presencia de centros urbanos e industriales que por sus características producen desechos líquidos de calidad diferenciable. Para ello, se consideró utilizar en principio a la Demanda Bioquímica de Oxígeno y a la Demanda Química de Oxígeno (DBO5 y DQO respectivamente), parámetros que permiten reconocer gradientes de agua que van desde una condición relativamente natural o sin influencia de la actividad humana hasta agua que muestra indicios o aportaciones importantes de aguas residuales domésticas, industriales o de ambos tipos (5).

La provisión de agua dulce está disminuyendo a nivel mundial, 1200 millones de habitantes no tienen acceso a una fuente de agua potable segura. Las enfermedades por aguas contaminadas matan más de 4 millones de niños al año y 20% de todas las especies acuáticas de agua dulce están extintas o en peligro de desaparecer. El agua químicamente pura es un líquido inodoro e insípido; incoloro y transparente en capas de poco espesor, toma color azul cuando se mira a través de espesores de 6 a 8 m, porque absorbe las radiaciones rojas (4, 11). A la presión atmosférica normal (760 mm Hg), el punto de congelación del agua es a los 0°C y su punto de ebullición, a los 100°C. El agua alcanza su densidad máxima a una temperatura de 4°C y se expande al congelarse (6).

El agua dulce que se utiliza proviene de dos fuentes: agua superficial y agua subterránea (mantos freáticos), se encuentra en ríos, lagos, pantanos y rebalses o depósitos

artificiales. Las cuencas hidrológicas o colectoras, también llamadas cuencas de captación, son aquellas áreas de tierra que captan y llevan el agua de escurrimiento hasta las denominadas masas de agua superficial. Al agua que fluye por la superficie de la tierra hasta los cuerpos o masas de agua en la superficie se le conoce como escurrimiento superficial y al agua que fluye por los ríos hasta los océanos se le denomina escurrimiento fluvial. Se considera que el 69 % del agua que llega a los ríos en toda la Tierra proviene de la lluvia y de la nieve derretida en sus cuencas, y el agua restante proviene de descargas de agua subterránea. Las cuencas fluviales, alimentadas en gran parte por la lluvia, ocupan el 60 % del área de tierra firme y sustentan al 90 % de la población mundial (16).

En los ríos del país (Figura 1), escurren aproximadamente 399 km3 de agua anualmente, incluyendo las importaciones de otros países y excluyendo las exportaciones. Aproximadamente, el 87% de este escurrimiento se presenta en los 39 ríos principales que se indican a continuación, cuyas cuencas ocupan el 58% de la extensión territorial continental del país. El 65% del escurrimiento superficial pertenece a siete ríos: Grijalva-Usumacinta, Papaloapan, Coatzacoalcos, Balsas, Pánuco, Santiago y Tonalá, cuya superficie representa el 22% de la del país. Los Ríos Balsas y Santiago pertenecen a la vertiente del Pacífico y los otros cinco a la vertiente del Golfo de México. Por la superficie que abarcan destacan las cuencas de los Ríos Bravo y Balsas. Por su longitud destacan los Ríos Bravo y Grijalva-Usumacinta (5).

Figura 1. Ríos de la República Mexicana.

El agua hace posible un medio ambiente saludable pero, paradójicamente, también puede ser el principal vehículo de transmisión de enfermedades, el agua se ha contaminado con desechos humanos, animales o químicos (8). Se considera que el agua está contaminada, cuando se ven alteradas sus propiedades químicas, físicas, biológicas y/o su composición, lo

cual provoca la pérdida de su potabilidad (6). La falta de servicios de evacuación sanitaria de desechos y de agua limpia para beber, cocinar y lavar es la causa de más de 12 millones de defunciones por año en el mundo (8).

Según la CONAGUA (2004), los principales contaminantes del agua son: Los agentes patógenos, bacterias, virus, protozoarios, parásitos que entran al agua, provenientes de desechos orgánicos. Los desechos orgánicos, que pueden ser descompuestos por bacterias que usan oxígeno para biodegradarlos, aumentando la demanda de oxígeno. Las sustancias químicas inorgánicas, ácidos, compuestos de metales tóxicos (mercurio, plomo), que envenenan el agua. Los nutrientes vegetales, que pueden ocasionar el crecimiento excesivo de plantas acuáticas, que después mueren y se descomponen, agotando el oxígeno del agua y de este modo causan la muerte de las especies marinas (zona muerta). Las sustancias químicas orgánicas, petróleo, plásticos, plaguicidas, detergentes, sedimentos o materia suspendida, y partículas insolubles de suelo que enturbian el agua y que son la mayor fuente de contaminación. Las sustancias radiactivas, que pueden causar defectos congénitos y cáncer. El calor y los ingresos de agua caliente, que disminuyen el contenido de oxígeno y hace a los organismos acuáticos muy vulnerables (5).

Existe una clasificación en cuanto a la descarga de contaminantes: Las fuentes puntuales descargan contaminantes en localizaciones específicas a través de tuberías y alcantarillas como fábricas, plantas de tratamiento de aguas negras, minas, pozos petroleros, etc. Las fuentes no puntuales son grandes áreas de terreno que descargan contaminantes al agua sobre una región extensa (5). La contaminación de los mantos de aguas superficiales puede ocurrir por fuentes no puntuales y por fuentes puntuales, la principal fuente no puntual de contaminación del agua es la agricultura (16).

La contaminación de agua procedente de fuentes no localizadas, conocida anteriormente con el nombre de contaminación “difusa”, es resultado de un amplio grupo de actividades humanas en las que los contaminantes no tienen un punto claro de ingreso en los cursos de agua que los reciben. Por el contrario, la contaminación procedente de fuentes localizadas está asociada a las actividades en que el agua residual va a parar directamente a las masas de agua receptoras, por ejemplo, mediante cañerías de descarga en las que se pueden fácilmente cuantificar y controlar. Es claro que la contaminación de fuentes no localizadas es mucho más difícil de identificar, medir y controlar. Por lo general, los tipos de prácticas agrícolas y las formas de utilización de la tierra, entre las que se encuentran las operaciones de alimentación animal (de engorde), se consideran como fuentes no localizadas.

El control de las fuentes delimitadas en los países que tienen programas eficaces en este sentido, se lleva a cabo mediante el tratamiento de efluentes de acuerdo con los reglamentos aprobados, por lo general, en el marco de un sistema de permisos de descarga. Por el contrario, para el control de las fuentes no localizadas, en particular en la agricultura, se ha recurrido ante todo a iniciativas de educación, promoción de prácticas adecuadas de ordenación y modificación del aprovechamiento de la tierra. Por otro lado, la intrusión de agua salada en los acuíferos de agua dulce está afectando a un número cada vez mayor de

individuos, al igual que los otros efectos de las deficiencias en la gestión de los recursos hídricos, la presión causada por el aumento de la población y la degradación ambiental (5).

La mayoría de la materia orgánica que contamina el agua procede de desechos de alimentos, de aguas negras domésticas y de fábricas y es descompuesta por bacterias, protozoarios y diversos organismos mayores. Ese proceso de descomposición ocurre tanto en el agua como en la tierra y se lleva a cabo mediante reacciones químicas que requieren oxígeno para transformar sustancias ricas en energía en sustancias pobres en energía. El oxígeno disuelto en el agua puede ser consumido por la fauna acuática a una velocidad mayor a la que es reemplazado desde la atmósfera, lo que ocasiona que los organismos acuáticos compitan por el oxígeno y en consecuencia se vea afectada la distribución de la vida acuática (16).

Se considera que el número de microorganismos portadores de enfermedades en el agua es proporcional al número total de microorganismos y que una cantidad total baja representa un menor riesgo sanitario. Sin embargo, se han dado casos en que enfermedades virales han sido trasmitidas por aguas que cumplen estrictamente con las normas de control de bacterias. Por consiguiente, la presencia de cualquier impureza típica de las aguas negras, inclusive si no son perjudiciales en sí mismas, implica que el agua en que se encuentran no deja de ser fuente peligrosa de enfermedades. El agua contaminada puede estar sucia, mal oliente, ser corrosiva, de mal sabor o poco apta para el lavado. Sin embargo, para el hombre el efecto más perjudicial del agua contaminada ha sido la transmisión de enfermedades por microorganismos que pueden habitar en ella. Por ejemplo, la fiebre tifoidea causada por la bacteria Salmonella typhi, el cólera causado por la bacteria Vibrio cholerae, la disentería provocada por parásitos como la ameba Entamoeba histolítica y la bacteria Shigella, la gastroenteritis causada por virus, bacterias y protozoarios, la hepatitis infecciosa causada por el virus de la hepatitis y la poliomielitis causada por el virus de la poliomielitis (16). La observación general No. 15 sobre el derecho al agua del Comité de Derechos Económicos, Sociales y Culturales señala en cuanto a calidad del agua, que para uso personal o doméstico debe ser salubre, y que por tanto no debe contener microorganismos o sustancias químicas o radiactivas que puedan constituir una amenaza para la salud de las personas. Además, debe tener color, olor y sabor aceptables (5).

En México, existen normas tanto mexicanas (NMX) como oficiales mexicanas (NOM) que se utilizan en la determinación de parámetros de laboratorio, mediante las técnicas que se deben emplear para llegar a un valor que será comprobado con el límite máximo permitido que marcan las mismas normas. De igual manera describen los equipos e instrumentos que se deben emplear en el análisis (7). El agua para consumo humano tiene que ser de buena calidad y respetar los estándares que fija la NOM 127-SSA1-1994, norma que habla de salud ambiental, agua para uso y consumo humano, y de límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización. Se publicó en el Diario Oficial de la Federación el 18 de enero de 1996 y entró en vigor el 19 de enero del mismo año. Aunque los estándares que se establecen para la calidad del agua no están actualizados, hay

diversos estudios que demuestran que los límites permisibles en esta norma no son cumplidos (5). Las normas oficiales son: NOM-ECOL-001-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales y bienes nacionales (2, 9). NOM-011-CNA-2000, Conservación del recurso agua- que establece las especificaciones y el método para determinar la disponibilidad media anual de las aguas nacionales (9, 14). NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización (3, 9). NMX: Calidad del agua-determinación del número mas probable (NMP) de coliformes totales, coliformes fecales (Termotolerantes) Y Escherichia coli presuntiva (9, 20).

En el artículo 1 del título primero “Disposiciones Preliminares” Capitulo Único establece que: La “Ley de Aguas Nacionales” es reglamentaria del artículo 27 de la Constitución Política de los EUM en materia de aguas nacionales; sus disposiciones son de orden público e interés social y tiene por objeto regular la explotación, uso o aprovechamiento de dichas aguas, su distribución y control, así como la preservación de su cantidad y calidad para lograr su desarrollo integral sustentable (15).

El hombre vive en relación íntima con los microorganismos sobre su piel y en su sistema digestivo. En estado de salud, los humanos y los microbios viven juntos para beneficio mutuo. Sin embargo, algunas personas sanas viven en armonía con organismos que pueden resultar patógenos para otros. Por ejemplo, algunas personas están adaptadas a las aguas con bacilos que provocan disentería en otras personas. Por otra parte, resulta muy fácil contaminar el agua con microorganismos como las bacterias intestinales por lo que es muy difícil mantener el agua potable libre de bacterias intestinales y además, eliminarlas no es posible, ni benéfico y resulta muy costoso (16).

El objetivo de este trabajo fue monitorear la calidad microbiológica de la cuenca hidrológica del Río Nazas, en Méjico.

MATERIALES Y MÉTODOS

La Comarca Lagunera se encuentra localizada en la parte central de la porción norte de México. Ubicada entre los meridianos 101°03’09” y 104°46’12” de longitud oeste y 24°22’21” y 26°52’54” latitud norte. Su altura media sobre el nivel del mar es 1139 m. Su topografía es en términos generales plana y de pendientes suaves que varían de 0.2 a 1 m/Km generalmente hacia norte y noreste. La temperatura media anual es de alrededor de 20°C, alcanzando una temperatura máxima extrema de 42° C en el verano y una mínima extrema de -7°C durante el invierno. Su clima es considerado de tipo árido caliente y desértico de acuerdo a la clasificación del climatólogo francés E. de Marttone.

Su precipitación media anual es de 220 ml, presentándose el periodo principal de lluvias durante el verano y el otoño. Esta zona es irrigada por dos ríos: Nazas y Aguanaval, el primero de ellos se forma a partir de la confluencia del Río Oro, (también conocido como Sextín) y del Río Ramos en el municipio de Indé, Durango. Se inicia en dicha entidad hasta su desembocadura en la Laguna de Mayrán en el municipio de San Pedro de las Colonias,

Coahuila, recorriendo una distancia total de alrededor de 150 km. Sus principales afluentes son: Río San Juan, Río del Peñón, arroyo de Naitcha y arroyo de Cuencamé. A lo largo de su cauce se encuentran las presas Lázaro Cárdenas, también llamada “El Palmito” y la Francisco Zarco también conocida como “Las Tórtolas” (17).

Cuadro 1: Sitios de monitoreo.

RED	EDO	NOM_ EST	CUENCA	MUNICIPIO	TIPO	LONGITUD	LATITUD
1	COAH	LA FLOR	R. Aguanaval	TORREÓN	RÍO	-103°17’02”	25°04’05”
1	DGO	CAÑÓN DE FERNÁNDEZ	R. Nazas-Torreón	LERDO	RÍO	-103°45’56”	25°16’31”
1	DGO	AGUSTIN MELGAR	R. Nazas-Rodeo	NAZAS	RÍO	-103°03’57”	25°15’49”
1	DGO	SARDINAS	P. Lázaro Cárdenas	SAN BERNARDO	RÍO	-105°34’13”	26°05’01”
1	DGO	EL PALMITO	P. Lázaro Cárdenas	INDÉ	RÍO	-104°59’49”	25°35’06”
2	ZAC	SAN FERNANDO	R. Nazas-Torreón	LERDO	RÍO	-103°31’53”	25°30’34”
2	DGO	RODEO	R. Nazas-Rodeo	RODEO	RÍO	-104°31’20”	25°08’20”
2	DGO	CUENCAMÉ	R. Nazas-Torreón	CUENCAMÉ	ARROYO	-103°42’00”	25°52’00”

Para conocer la evolución de la calidad del agua en el sistema fueron seleccionados ocho sitios de muestreo (Cuadro 1), localizados a lo largo del Río Nazas. La figura 2 muestra un mapa del área sujeta a estudio. Las muestras fueron tomadas una vez cada dos meses, entre las 8 y las 18 h aproximadamente, en el periodo de un año.

Figura 2. Área sujeta a estudio.

Para este trabajo se contó con el equipo disponible en el Laboratorio regional de calidad del agua de la Comisión Nacional del agua – gerencia regional cuencas centrales del norte, bajo la supervisión del Ing. Rubén Flores Garza y el Jefe del laboratorio Ing. Teodoro

Gutiérrez de la Rosa. Los análisis microbiológicos realizados fueron los siguientes: Bacterias coliformes totales y fecales, por técnicas oficiales y por el "Standard Methods" (10). Las muestras que se analizaron fueron específicamente de agua del Río Nazas, se tomaron en frascos estériles, utilizando guantes de látex, la toma de muestra se realizó lo más alejado posible de la orilla del río, sumergiendo el frasco aproximadamente unos 20 cm por debajo de la superficie sin abrirlo, a esa profundidad se abrió poco a poco y se dejo llenar sin quitar la tapadera completamente hasta la marca de 100 ml, se cerró y se conservó en hielo con gel refrigerante para su traslado al laboratorio, para evitar que los microorganismos se siguieran reproduciendo. El método que se utilizó para hacer las determinaciones es el método del Sustrato Definido (Método Oficial AOAC 991.15). (I s.)

Sella los dispositivos Quanti-Tray en 20 s: Diseño de acero Inoxidable. Incluye inserto de 51 celdas y de 49 celdas grandes y 49 celdas chicas, manual y cables de alimentación. El dispositivo Quanti-Tray para recuento bacteriano con Colilert® esterilizado con ETO (Oxido de etileno) (21). Recipientes desechables de poliestireno, de alta transparencia recomendados para el Colilert®. No son autoflorescentes, 120 ml, estériles, reciclables, a prueba de alteraciones, con línea de llenado a 100 ml. Duración en almacenaje hasta 12 meses a 2-8 °C. Frasco con 100 ml de comparador fluorescente y amarillo en el límite de sensibilidad, para distinguir por comparación los resultados positivos dudosos de los negativos. Duración en almacenaje: hasta 6 meses a 4-30°C. Colilert® es una prueba para coliformes totales y E.coli aprobada por EPA, que produce resultados en 24 h. Se utilizó una lámpara UV fluorescente de 6 v de onda larga (365 nm) con bombilla, medidas: 9 x 7 x 27 cm. El incubador de dos repisas con termómetro de 30 a 65°C con incrementos de 0.5 °C. Colilert® es una alternativa conveniente al procedimiento de referencia ISO para la detección de coliformes y E. coli en el agua. Se ha demostrado que el procedimiento de referencia ISO no detecta una proporción significante de coliformes y E. coli en agua potable. Colilert/QuantiTrayTM es una alternativa más conveniente (18). (Nimela, Lee y Fricker 2003). Éste fue un análisis descriptivo, no experimental, en el que se realizó una comparación entre los datos obtenidos (resultado del monitoreo de las estaciones: La Flor, Cañón de Fernández, Agustín Melgar, Sardinas, El Palmito, San Fernando, Rodeo y Cuencamé), en este caso el límite máximo permisible, para las descargas de aguas residuales vertidas en aguas y bienes nacionales, el cual es de 1000 coliformes fecales número mas probable (NMP) por cada 100 ml para el promedio mensual, expresado en la NOM-001-ECOL-1996 (2).

Resultados y Discusión

El Cuadro 2 indica los niveles de contaminación por coliformes totales presente en el mes en que se monitoreó cada estación, y el resultado de la cuenta obtenida, la cual se expresa en NMP/100 ml. En el Cuadro 3, se muestra la cantidad de coliformes fecales expresada en NMP/100 ml después de exponer a la luz UV de λ de 365 nm las muestras con detección de coliformes totales, igualmente se indica la estación y el mes de monitoreo.

Podemos observar que aunque hay presencia de E. coli , todas las muestras están por debajo de lo que indica la NOM-001-ECOL-1996.

Cuadro 2: Coliformes totales detectados (NMP/100 ml)

Estaciones / Mes	Sardinas	Palmito	Rodeo	Agustín Melgar	Cañón de Fernández	Cuencamé	La Flor	San Fernando
Marzo	365.4	>2419.2	2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2
Mayo	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2
Julio	>2419.2	4.1	214.3	365.4	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2
Septiembre	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2
Noviembre	325.5	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2	>2419.2

Con la cuenta con el método Colilert® para coliformes totales (Cuadro 2) se detectó contaminación por coliformes totales en el 100% de las muestras, siendo las estaciones Cañón de Fernández, Cuencamé, La Flor y San Fernando las que sobrepasaron el limite máximo de detección por este método durante todo el año.

Por otro lado, los resultados de la cuenta realizada bajo la luz UV de una λ de 365 nm para determinar la presencia de coliformes fecales (E. coli) (Cuadro 3), demostraron que en la mayoría de las muestras hay presencia de E. coli pero ésta no sobrepasa el límite máximo permitido por la norma. La única estación con un valor critico fue la estación Sardinas en el mes de julio, la cual presentó 920.8 NMP/100ml. Sin embargo, se observa que la estación Rodeo a finales de año (monitoreo de noviembre) presentó un aumento significativo en el número de bacterias E. coli /100 ml, la estación Cuencamé presentó su nivel mas alto en el mes de julio, la estación La Flor inició en el mes de marzo con un número de coliformes fecales/100 ml superior al determinado en los monitoreos siguientes, la estación San Fernando presentó niveles en promedio superior al los de las demás estaciones aunque en el mes de mayo se detectó un número de bacterias E. coli muy por debajo a los otros meses, la estación Cañón de Fernández y Agustín Melgar mantuvieron un nivel promedio durante todo el año aunque en esta última se detectó ausencia de E. coli en el monitoreo del mes de marzo y la estación El Palmito fue la estación con el NMP/100ml más bajo de todas las estaciones durante todo el año.

Cuadro 3: Coliformes fecales detectados (NMP/100 ml)

Estaciones / Mes	Sardinas	Palmito	Rodeo	Agustín Melgar	Cañón de Fernández	Cuencamé	La Flor	San Fernando
Marzo	11.0	1.0	3.0	0.0	4.1	8.5	157.6	157.6
Mayo	39.7	0.0	41.0	47.2	6.3	29.2	12.8	2.0
Julio	920.8	0.0	10.6	46.2	11.9	105.9	32.8	109.0
Septiembre	13.2	6.0	3.0	12.0	19.9	66.9	ND	147.0
Noviembre	1.0	1.0	238.2	16.1	16.8	17.3	7.4	119.1

Según Harrigan, en análisis de agua, la presencia de E. coli indica contaminación fecal, y hay una correlación positiva entre la concentración de organismos y la cantidad de contaminación (13). Se han hecho este tipo de estudios en diferentes ríos del país. Pérez-López y colaboradores hicieron un estudio del Río Tunal en Durango, en el cual ellos encontraron que de 18 sitios, 8 se presentaron como anóxicos (bajo oxigeno disuelto), y mostraron cantidades no permisibles de coliformes fecales, lo cual indica que han recibido descargas de agua residual doméstica, y establecieron que el agua residual de la ciudad de Durango es la que más altera la calidad del agua del Río El Tunal (19).

Otro estudio realizado en la zona sur del país por Arturo Guzmán Quintero y otros a la cuenca del Río Texcoco, demostró la presencia de coliformes fecales, que rebasó por mucho el límite permisible estipulado por la norma (12). En contraste, en este estudio, los niveles de coliformes fecales estuvieron por debajo de lo estipulado por la norma. Esto puede indicar que las descargas vertidas en el río no provienen de agua residual doméstica, y que las descargas que desembocan en el río cumplen con lo que indica la norma. Se confirma la hipótesis de que el agua en las estaciones de la cuenca hidrológica del Río Nazas está contaminada por bacterias coliformes fecales (E. coli), pero éstas no sobrepasan el límite máximo permitido por la NOM-001-ECOL-1996.

Para evitar la contaminación del agua se deben aplicar las normas que establecen los rangos permisibles de contaminación, que buscan asegurar que el agua para consumo humano no sea dañina; el agua no tiene sustituto y no se conoce forma de vida que prescinda de ella. Es importante recordar lo siguiente: nadie está exento de estar en constante relación con el agua, por lo tanto, debemos realizar esfuerzos para que a mediano plazo se pueda conocer la influencia de la actividad agrícola o de la afectación de los suelos a través del impacto de los nutrientes y la afectación ambiental mediante indicadores biológicos y toxicológicos.

El agua es el elemento fundamental para la vida, pues donde hay agua se pueden desarrollar diferentes formas de vida. Dada su importancia merece toda nuestra atención, a fin de crear una cultura del cuidado del agua, pues aunque las reservas totales de agua parecen infinitas, el agua potable es un recurso escaso y vulnerable.

Referencias

1. Bartram, J., and R. Ballance. 1996. Water Quality Monitoring - A Practical Guide to the Design and Implementation of Freshwater.

2. Carabias, L. J. 1996. Norma Oficial Méxicana NOM-ECOL-001-1996. Diario Oficial de la Federación.

3. Castellanos, C. J. 2001. Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994. Diario Oficial de la Federación.

4. CEMDA. 2006. El agua en México: lo que todas y todos debemos saber. México D.F. CEMDA.

5. CONAGUA. 2004. Situación de los recursos hídricos. En Estadísticas del agua en México. CONAGUA. México:22-50.

6. Creative, C. 2005. Contaminación y purificación del agua. http://contaminacion-purificacion-agua.blogspot.com/20050901archive.html.

7. Cruz, C., P. Robles, V. Flores, R. Valladares, G. Juárez, and B. Castañeda. 2003. Determinación de la calidad sanitaria del agua del rio de Inxhuacán de los Reyes, Veracruz.

8. CYTED. 2001. Agua potable para comunidades rurales, rehuso y tratamientos avanzados de aguas residuales domésticas. En Riesgo de enfermedades transmitidas por el agua en zonas rurales. CYTED:155-67.

9. Enciso, M. 2004. Ley General de Salud. Distribuidora y Editora Mexicana S.A de C. V.

10. Greenberg, A., L. Clesceri, and A. Eaton. 1992. Standard methods for the examination of water and wastewater 18 ed.

11. Grimalt, A. 2007. Propiedades físicas y químicas del agua. http://www.ingenieroambiental.com/?pagina=646:646.

12. Guzmán-Quintero, A., O. L. Palacios-Vélez, R. Carrillo-González, J. Chávez-Morales, and I. Nikolskii-Gavrilov. 2007. La contaminación del agua superficial en la cuenca del río Texcoco, México. Agrociencia 41:385-93.

13. Harrigan, W. F. 1998. Laboratory Methods in food Microbiology, 3a. ed. Academic Press, Great Britain.

14. Jáquez, C. J. 2001. Norma oficial méxicana NOM-011-CNA-2000 Diario Oficial de la Federación.

15. Ley. 1992. Ley de Aguas Nacionales. Diario Oficial de la Federación.

16. Lomelí, M. G., and R. Tamayo. 2006. Contaminación del agua. http://www.sagan-gea.org/hojared_AGUA/paginas/CAgua.html.

17. Miranda-Wong, R. 2008. Caraterizacion de la producción del cultivo algodonero (Gossypium hirsutum) en la comarca lagunera. Revista Mexicana de Agronegocios 12:696-705.

18. Niemela, S. I., J. V. Lee, and C. R. Fricker. 2003. A comparison of the International Standards Organisation reference method for the detection of coliforms and Escherichia coli in water with a defined substrate procedure. J Appl Microbiol 95:1285-92.

19. Pérez-López, M. E., M. E. Burciaga-Siqueiros, E. Medina-Herrera, A. Martínez-Prado, and G. González-Sánchez. 2003. Evaluacion del contenido de oxigeno y coliformes fecales en el agua del rio el tunal en Durango Mexico. http://www.uaemex.mx/Red_Ambientales/docs/congresos/Ciudad%20Obregon/CONTAMINACION_AMBIENTAL/CA079.doc.

20. Saez-Puello, C. 1987. Norma Mexicana: Calidad del agua-determinacion del numero mas probable (NMP) de coliformes fecales (termotolerantes) y E. coli.

21. Terragno, R., N. Cerdá, O. López, and I. Valdés. 2004. Esterilización con oxido de etileno. AAM 163.

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista ***QuímicaViva***

Número 1, año 8, Abril 2009

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar

Educación científica de calidad basada en una tecnología oportunamente estratégica

Aurora Martínez-Romero y José Luis Ortega-Sánchez

Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Departamento de Postgrado e Investigación. Gómez Palacio, Dgo., México.

Recibido el 30/02/09. Aceptado el 10/13/09.

Resumen

El mundo cambiante en que vivimos exige al docente ser un mediador racional, modificar el proceso enseñanza-aprendizaje y tenemos que adecuarnos a la revolución tecnológica. Ahora, hay nuevas tecnologías de la información y comunicación, hay que adecuarse a los nuevos sistemas educativos, no debemos resistirnos a continuar con una educación tradicional centrada en el transmisión del saber. No perder de vista que la educación es la base del conocimiento, el conocimiento es la base de la información y la información como la base del desarrollo. El proceso de reforma curricular deberá adaptarse al cambio cultural y social, para satisfacer la demanda de nuestra sociedad, de nuestro país, adaptándonos a las exigencias de los nuevos tiempos. La gestión de recursos humanos incluye los procesos necesarios para emplear con la mayor eficacia posible a la gente que participa en un proyecto, individuos capaces de producir conocimiento, que realicen un seguimiento y evaluación del impacto de las acciones implementadas para estimular el autoempleo. El desempeño del personal académico se ha desvirtuado, se ha dejado a un lado el verdadero objetivo que tiene la docencia, se quiere ganar mucho por nada, los educandos merecen un servicio de calidad, urge hacer conciencia de la necesidad de satisfacer la demanda de una población vulnerable y desvalida, que confía plenamente en un personal docente que ha perdido la noción de la importancia en la aplicación de los valores que tanto se pregonan.

Scientific education of quality based on an opportunely strategic technology

Abstract

The changeable world in which we live is required to the teacher to be a rational mediator, to modify the teaching - learning process and we have to adapt ourselves to the technological revolution. Now, there are new technologies of the information and communication, it is necessary to adapt to the new educational systems, we must not refuse to continue with a traditional education focused on the transmission of knowing. Not to lose of sight that the education is the base of the knowledge, the knowledge is the base of the information and the information as the base of the development. The process of reform curricular will have to adapt to the cultural and social change, to satisfy the demand of our society, of our country, adapting to the requirements of the new times. The management of human resources includes the necessary processes to use with the major possible efficiency the people who takes part in a project, individuals capable of producing knowledge, which there realize a follow-up and evaluation of the impact of the actions implemented to stimulate the autoemployment. The performance of the academic personnel has spoilt, there has been left aside the real aim that has the teaching, wants to be gained very much by nothing, the pupils deserve a quality service, it is urgent to do conscience of the need of satisfying the demand of a vulnerable and helpless population, who trusts fully in an educational personnel that has lost the notion of the importance in the application of the values that so much are proclaimed.

Opinión: Educación científica

El concepto de educación se refiere a la transmisión de conocimientos, valores, costumbres, está presente en todas nuestras acciones, sentimientos y actitudes. Educación escolarizada es principalmente la educación básica, es la presencial. La educación abierta y a distancia se diferencia de la educación presencial, se valora el conocimiento, la superación personal y la realización como individuo. Hay un facilitador, un acompañante, el aprendizaje es en forma independiente, se puede tomar en cualquier lugar y en cualquier momento, en diferentes ritmos, adaptable a los tiempos en disponibilidad de cada individuo, en este tipo de educación se aprovecha el uso de métodos y técnicas innovadoras. La educación en línea utiliza la red internet para realizar el proceso enseñanza-aprendizaje, es un tipo de educación a distancia porque el estudiante no se encuentra en algún sitio específico, sino que aprende en su oficina o en su hogar, no cuenta con maestro en forma presencial.

La educación superior para adultos con experiencia docente es una propuesta curricular para ofrecer educación superior de calidad a los adultos. Cuyo objetivo principal es ofrecer a los individuos con experiencia profesional en cualquier ámbito profesional, en situación de rezago educativo una educación superior, vinculada con temas y opciones de aprendizaje basados en sus necesidades e intereses según la actividad en que se desempeñen, tratando de enriquecer en todo lo posible el desempeño realizado hasta el momento.

El presente plantea el tratamiento de contenidos y temas educativos basados en sus experiencias, saberes y conocimientos de los educandos en edad adulta que, a lo largo de la vida, las personas han desarrollado una gran capacidad para aprender.

Dar la oportunidad de otorgar educación superior a individuos que por alguna causa no pudieron concluir estudios de licenciatura, dará la posibilidad de aspirar al mejoramiento del nivel de vida, mejor bienestar en los ámbitos personal, familiar, profesional y social, y brinda una ventaja evidente frente al entorno que avanza rápidamente hacia una nueva sociedad del conocimiento con una buena área de oportunidad como son las Tecnologías de la información y comunicación y darle a la educación presencial un valor añadido, la educación virtual, este es el factor clave para la innovación y la mejora de la calidad educativa en las instituciones. No se pretende que la educación convencional desaparezca, solo se pretende transformarla, optimizando recursos, es necesaria una fase de adaptación y que alcance los objetivos formativos.

El mundo cambiante en que vivimos exige al docente ser un mediador racional, modificar el proceso Enseñanza-Aprendizaje y tenemos que adecuarnos a la revolución tecnológica. Las nuevas generaciones tienen la habilidad adecuada en el manejo de los actuales medios de comunicación y nosotros los adultos dedicados a la impartición de la educación no podemos quedarnos atrás, porque provocaríamos un retroceso no solo en nosotros mismos, sino en las nuevas generaciones que vienen con mucho ímpetu.

Ahora, hay nuevas tecnologías de la información y comunicación, hay que adecuarse a los nuevos sistemas educativos, no debemos resistirnos a continuar con una educación

tradicional centrada en el transmisión del saber, debemos de centrarnos en los nuevos roles y en las competencias profesionales que proporcionan al alumno un nuevo conocimiento adecuado y a enfrentar la demanda creciente de nuestro país. Si no cambiamos nuestra forma de trabajar no podemos orientar a los alumnos a ir a la vanguardia de la nueva tecnología y formaríamos alumnos no competitivos. Adentrarnos a la revolución tecnológica nos permitirá estar ante una sociedad del conocimiento competitiva, ante una sociedad de la información actualizada y bien documentada, ahora la educación se debe centrar a fortalecer el trabajo del individuo en formación. No perder de vista que la educación es la base del conocimiento, el conocimiento es la base de la información y la información como la base del desarrollo. Por todo esto debemos integrar la nueva tecnología de información y comunicación a nuestro proceso enseñanza-aprendizaje, se va a favorecer el autoaprendizaje y se logrará un aprendizaje significativo, adentrándose al mundo de la búsqueda, selección y acopio de información de calidad.

Por lo tanto, esta oferta educativa va orientada a actualizar a los individuos dedicados a la docencia que debemos de ir acorde a las demandas laborales y sociales de nuestro país, económicas, culturales, educativas, industriales, etc., se debe abrir paso a la educación en la modalidad de enseñanza a distancia y enseñanza virtual, dando la oportunidad de este nuevo tipo de enseñanza-aprendizaje a toda la población que tenga la limitante de no poder acceder a una institución educativa.

El aprender a incursionar a la sociedad de la información potencializará el aprendizaje significativo a lo largo de la vida de todo individuo. El educando y el facilitador con el dominio de las nuevas tecnologías serán capaces de tener acceso a la información de calidad, podremos buscar, seleccionar, organizar, evaluar, usar y recuperar información pertinente y actualizada para aprovechar las habilidades en la interpretación y análisis de la información, para dirigir acertadamente la solución de problemas que aquejan nuestra sociedad, esto hará flexible y oportuno el proceso educativo, transformado en una interacción, en retroalimentación alumno-mediador.

Surge la necesidad de implementar una reforma curricular que debe estar fundamentada sobre el sustento de una evaluación continua, diagnósticos profundos en cada área del plan de estudios, este seguimiento es necesario para mejorar la calidad académica y así lograr en todo lo posible articular la teoría con la práctica para así adquirir un aprendizaje significativo basado en la actualización y en la pertinencia, también es importante, no perder de vista la articulación de la docencia con la investigación. A través de la implementación de academias se podrá someter el plan de estudios, los programas y a los docentes, hacia una reforma curricular, para evaluar si se están logrando los objetivos planteados, el rediseño de un plan de estudios mejorará la calidad académica, con profesores debidamente preparados e identificados con la misión y visión de la institución que albergue la educación de calidad.

El proceso de reforma curricular deberá adaptarse al cambio cultural y social, para satisfacer la demanda de nuestra sociedad, de nuestro país, adaptándonos a las exigencias de los nuevos tiempos. El nacimiento de la nueva teoría educativa nos orienta hacia la necesidad

de adoptar una teoría curricular al rediseñar los planes y programas de estudio, esto nos llevará a una cultura de competencia laboral, hacia una mejora continua, hacia la excelencia, aparte de aplicar el racionalismo, se debe aplicar el constructivismo para maximizar el uso de nuestros recursos materiales, las nuevas tecnologías, nos permitirán ir a la vanguardia de la educación, considerando el mundo cambiante, que permite el uso de medios de enseñanza como las computadoras, además las prácticas en los laboratorios y talleres harán que nuestros estudiantes tengan la capacidad de integración a la sociedad como ciudadanos y como trabajadores competitivos.

La educación virtual es un nuevo proceso de aprendizaje y la transmisión del conocimiento a través de redes modernas de comunicación para personas que no pueden acceder a la escuela tradicional o llevar cursos de manera tradicional, se basa en el aprendizaje significativo, el alumno produce su propio conocimiento, el profesor solo le proporciona herramientas para que lo construya, el estudiante establece y organiza sus tiempos de aprendizaje.

La educación escolarizada es una forma de la educación inicial, es la educación medular en todo individuo, necesita personal capacitado para otorgar el mejor servicio posible brindado a niños y adolescentes. Este tipo de educación es presencial donde debe existir "un mensaje", en donde hay un emisor y un receptor, y el escenario es un aula con cuatro paredes.

La educación inicial tiene un programa conocido como “escuela de padres”, en donde se les orienta y brinda la asesoría necesaria y oportuna para dar a los individuos una mejor educación. Se pretende favorecer la comunicación entre padres e hijos, entre docentes y padres, y entre docentes e hijos. Hay lujares donde se brinda apoyo a la comunidad, como desayunos y/o comidas con solo aportar una cantidad simbólica para que los niños se alimenten bien y tengan mayor capacidad de retención del nuevo conocimiento. Se brinda asesoría y seguimiento a los alumnos y a padres de familia y más aún si se detecta algún problema de conducta en el educando.

Actualmente, hay una modalidad de la educación inicial no escolarizada. La educación inicial y preescolar fortalece el desarrollo físico, mental, emocional, afectivo, cognoscitivo y social de los individuos, con la finalidad de formar hábitos, actitudes y valores que van a ser determinantes en su formación. La educación escolarizada en su etapa inicial promueve el desarrollo personal a través de la identificación de situaciones y oportunidades que le permitan ampliar y consolidar su estructura mental, lenguaje, psicomotricidad y afectividad, contribuye al conocimiento y al manejo de la interacción social, estimulándolo para participar en acciones de integración y mejoramiento de la familia, la comunidad y la escuela. Estimula, incrementa y orienta la curiosidad para iniciarlo en el conocimiento y comprensión de la naturaleza, así como el desarrollo de habilidades y actitudes para conservarla y corregirla enriquece las prácticas de cuidados y atención por los padres de familia y los grupos sociales donde conviven los educandos. Ampliar los espacios de reconocimiento en la sociedad en que viven, propiciando un clima de respeto y estimulación para su desarrollo.

Actualmente, existen las tecnologías de la información y comunicación y hay que adecuarse a los nuevos sistemas educativos, para lograr un verdadero progreso educativo, nos resistirnos a continuar con una educación tradicional, debemos de centrarnos en los nuevos roles y en las competencias profesionales que proporcionan al alumno un nuevo conocimiento adecuado y a enfrentar la demanda creciente de nuestro país.

Para poder adentrarse al mundo de las competencias laborales en el proceso de formación profesional se debe proporcionar a los docentes y educandos conocimientos, habilidades, hábitos, destrezas, procedimientos, valores, actitudes, conductas, cualidades de la personalidad donde el individuo alcance su individualidad y un desarrollo del pensamiento y formaciones psicológicas más amplias y profundas que traen como resultado un desempeño efectivo de su labor.

Tener la oportunidad de adentrarnos a la nueva información y planearlo como una educación necesaria para el mejor desempeño docente nos dará la oportunidad de actualizarnos e ir a la vanguardia de la educación. Esto llevará al alumno y al docente a descubrir un ente que no conocía y que descubrirá poco a poco, y sabrá de lo que es capaz de realizar, sin miedo a emprender, a innovar, a descubrir, no solo darse cuenta de lo que es capaz de realizar sino a aprender a aprehender, adueñarse del conocimiento para lograr sus metas y su realización plena.

La gestión de recursos humanos incluye los procesos necesarios para emplear con la mayor eficacia posible a la gente que participa en un proyecto, individuos capaces de producir conocimiento, que realicen un seguimiento y evaluación del impacto de las acciones implementadas para estimular el autoempleo.

La gestión de las comunicaciones comprende los procesos necesarios para asegurar que la generación, recopilación, difusión, almacenamiento y aplicación final de la información del proyecto se lleven a cabo apropiada y puntualmente, con propósitos de control y seguimiento.

La gestión de riesgos abarca los procesos relativos a la identificación, el análisis y el control de los riesgos en la generación de proyectos. Comprende la maximización de los resultados de los acontecimientos positivos y la minimización de las consecuencias de los acontecimientos adversos. Utilizar herramientas estadísticas para llevar un seguimiento del estado de avance de un proyecto e informar sobre éste, para establecer medidas de diagnóstico costo-beneficio para una sociedad cambiante y competitiva.

En el caso de que no se cumplieran los requisitos mínimos establecidos, se elaborará un plan de mejoras que solucione o prevenga en un futuro los problemas detectados.

Al implementar un nuevo modelo educativo dirigido a un grupo social de individuos que comparten intereses comunes como la edad, se debe considerar que una reestructuración por edades depende de un contexto histórico y nacional concreto.

Los adultos dedicados a la docencia para definir sus derechos, responsabilidades, metas y desafíos, se enfrentan a problemas relacionados a diversas situaciones, como a cambios demográficos, contaminación, carencia de recursos naturales, desintegración familiar,

carencia de valores, de paz mundial, pérdida de recursos naturales no renovables, entre otros, esta carencia de condiciones limitan su desarrollo integral.

Por lo que, es necesaria su plena participación en la sociedad para contribuir a preservar la salud, contar con buena educación, vivir con valores, no ser discriminados, salvaguardar la paz, proteger el medio ambiente, mejorar la calidad de vida, entre otros.

El objetivo de la existencia de un plan de estudios utilizando las tecnologías actuales es formar una ciudadanía aún más activa, que venga a enriquecer el conocimiento fundamentado en un conocimiento empírico y reforzado por la adquisición de nuevos conocimientos basado en la tecnología moderna, por lo que, se debe reestructurar un plan de trabajo continuamente para ampliar, reconocer y explorar nuevos campos de experimentación, suscitar la autonomía de los adultos dedicados a impartir la educación en nuestro país, de esta manera se promoverá el autoaprendizaje tanto en alumnos como en los docentes basado en la tecnología de vanguardia, la autogestión, defender sus valores, hacerles saber que constituyen la parte medular de una sociedad cambiante.

Se debe seguir implementando en ellos, a los individuos autoempleadores, emprendedores, diseñadores y constructores de su propio destino, que sean dirigentes, creativos, con iniciativa y habilidad para convencer con fundamentos sobre la necesidad de cambiar, de eliminar vicios observados a lo largo de su trayectoria profesional tanto personales como profesionales, siempre en beneficio de una organización, de una comunidad, de un país.

Se debe pensar en un nuevo plan de estudios que maximice la potencialidad de un grupo de individuos en edad adulta, mejorar la calidad de las actividades a realizar que orienten a mejorar el conocimiento de la edad madura para enfrentar nuevos retos y tener las habilidades necesarias para satisfacer necesidades emergentes con democracia participativa y cooperativa, reforzando así, una ciudadanía activa a través de trabajos coordinados y con integración óptima.

Al final, se conseguirá que los jóvenes adultos o adultos tengan acceso a mayores y mejores oportunidades dentro del ámbito laboral, dándoles la oportunidad de consolidar estudios de educación superior, seguirse integrando a la sociedad conscientes de su gran potencialidad productiva, con conciencia histórica y valores profesados, conseguirán un nivel de educación más digno con una formación integral, con mayor apertura para la movilidad, una vida personal, familiar y profesional plena.

El plan de estudios debe estar sujeto a mecanismos de evaluación que dictaminen su pertinencia, eficiencia y eficacia. El acceso a la Internet, da la oportunidad de conocer no solo el objeto de estudio que nos ocupe, sino a tener acceso a un conocimiento amplio, a una información científica acerca de temas de interés, temas que aquejan a la sociedad de que formamos parte, optimizar el acceso a poder realizar investigación básica e implementar la investigación-acción, implementar programas de cultura general, de intervención certera y oportuna, apostándole a la socialización del conocimiento que nos redituará un esfuerzo compartido siempre en beneficio de la sociedad.

El uso de las tecnologías de la información y comunicación es un modelo de capacitación oportuno y pertinente que da la oportunidad de identificar nuevas estrategias e implementar acciones para disminuir alguna problemática identificada en nuestro entorno, proporcionar medidas preventivas, de mejora para la salud, economía y sociedad. Debe llevarse a cabo una autoevaluación, valorar si se está trabajando con ética profesional, identificar nuestras debilidades para convertirlas en fortalezas y así poder identificar las oportunidades de mejora, para otorgar un servicio de calidad.

Actualmente, el desempeño del personal académico se ha desvirtuado, se ha dejado a un lado el verdadero objetivo que tiene la docencia, se quiere ganar mucho por nada, los educandos merecen un servicio de calidad, urge hacer conciencia de la necesidad de satisfacer la demanda de una población vulnerable y desvalida, que confía plenamente en un personal docente que ha perdido la noción de la importancia en la aplicación de los valores que tanto se pregonan.

Se sabe que, los empleos son escasos pero, si se tiene la firme misión de formar personal competitivo, las pocas oportunidades que se presenten, serán para los más preparados y más actualizados, estudiantes que se hayan formado con la visión de que los individuos egresados están listos para enfrentarse a cualquier área del ámbito laboral con un futuro prometedor.

QuímicaViva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

*Revista **QuímicaViva***

Número 1, año 8, Abril de 2009

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar