



El intenso camino de la ciencia

René Martínez Ydrogo¹.

¹Pasante de Comunicación Social reneydrogo@gmail.com

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 01 de Enero del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Con más de veintidós años de investigación, un libro publicado en el área científica, 16 capítulos en libros y 81 artículos en revistas especializadas, este investigador venezolano ha encontrado en la Ciencia la pasión que lo mantiene en pie batallando en el difícil camino que supone la investigación en Venezuela

INTRODUCCIÓN

Félix J. Tapia es licenciado en Biología, jefe del Laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Biomedicina, y profesor de la Facultad de Medicina, ambos de la Universidad Central de Venezuela (UCV). Debido al cierre de la UCV durante la renovación académica en 1970, parte hacia Montreal - Canadá, donde obtiene el *Bachelor of Science* en Biología en la Universidad de Concordia. A su regreso al país Pedro Lava Sánchez lo invita a trabajar junto a él en el Instituto Nacional de Dermatología (actual Instituto de Biomedicina) y así comienza su camino como investigador en el área de Leishmaniasis.

Gracias al incentivo de Lava Sánchez, viaja al Centro de Ácidos Nucléicos en Roma - Italia, donde da inicio su trabajo en Histología y Microscopía Electrónica. El tiempo que pasó en Italia lo preparó para sus estudios de postgrado en Londres. En el Reino Unido obtiene el *Master of Phylosophy* en la Universidad de Londres. Allí trabajó en el Laboratorio de Histoquímica perteneciente a la Escuela de Medicina, dirigido por la Dra. Julia Polak, tal vez la mujer más citada en el área científica durante los 80's.

A su regreso de Londres, en 1983, el Dr. Jacinto Convit, director del Instituto de Biomedicina, lo nombra Jefe de la Sección de Biología Molecular, fecha a partir de la cual, comienza a poner en

práctica en el país los conocimientos adquiridos en tierras inglesas. Tapia es el primero en el país en trabajar en la respuesta inmune local durante la infección con herramientas moleculares.

Este año, junto a otros cuatro destacados investigadores científicos, seleccionados entre un total de cincuenta y dos candidatos preseleccionados, fue merecedor del "Premio Lorenzo Mendoza Fleury 2005" otorgado por la Fundación Polar, gracias a su esfuerzo investigativo sobre el modelo experimental de *Leishmania*.

- Dentro del gran campo de la investigación parasitológica, ¿por qué escoger el modelo experimental de Leishmaniasis con orientación dermatológica?

- El modelo de Leishmaniasis es un prototipo que tiene una serie de ventajas. Por un lado muestra a individuos con una muy buena respuesta inmunitaria ante el parásito y que son capaces de eliminarlo casi en forma espontánea; también muestra a individuos con una respuesta inmunitaria deficiente y que desarrollan lesiones muy severas ante la presencia del parásito. Este es un aspecto muy interesante en las enfermedades infecciosas y muy representativo en Leishmaniasis. Asimismo, esta característica es fácilmente reproducible en ratones experimentales, presentándose en individuos susceptibles y resistentes al parásito. En ellos uno simula una enfermedad igual a la que vemos en el ser humano, lo que representa una gran ventaja para comprender los extremos de la respuesta inmunitaria y la relación hospedador-parásito.

El área dérmica de este modelo es muy interesante. Puesto que la piel y las mucosas "los tegumentos que nos recubren por fuera y por dentro", son las barreras que nos aíslan del micro mundo que nos rodea, se hace muy obvio que los agentes que nos pueden agredir, lo hagan a través de ellos. Eso le da otra ventaja al modelo. Desde el momento en que el parásito entra a través de la picada de un mosquito por la piel, comenzamos a evaluar una enfermedad donde se generan los eventos más importantes a nivel del epitelio. Esto nos permite identificar la importancia de la piel como un componente de la respuesta inmunitaria.

- Dentro de su área, ¿exactamente cuál es su línea de investigación?

- Trabajamos en la respuesta inmunitaria de la enfermedad, es decir, los eventos que ocurren en el hospedador, en este caso el hombre u otro tipo de mamíferos superior y cómo responden frente a la agresión por parte del parásito, es decir, la respuesta inmunitaria. Dentro de ese componente inmunitario trabajamos en Inmunidad Celular, básicamente sobre los eventos que suceden en la piel y los órganos linfoides secundarios. Hemos identificado unas células muy importantes en la piel que son las "células dendríticas", las cuales participan en el mecanismo de respuesta inmunitaria.

- En esta área, ¿cuál ha sido su principal aporte a las ciencias?

- Fuimos unos de los primeros que comprendimos que los eventos que llamamos enfermedad, como por ejemplo las úlceras que se forman a causa de la infección por Leishmaniasis, son el producto de una respuesta inmunitaria exacerbada más que de la infección misma. Este hallazgo abre todo un abanico de nuevas posibilidades, puesto que esta particularidad también la podemos observar en muchas enfermedades donde la respuesta inmunitaria quizás no haya logrado su equilibrio de relación con el parásito, lo cual hace que la defensa que el cuerpo genera sea tan fuerte que causa daño tisular.

Esta hipótesis la montamos aproximadamente en 1994 sobre evidencias, resultado de nuestra labor investigativa. A raíz de un evento al que asistimos en Kuwait en 1993 empezamos a trabajar sobre esta teoría. Sin embargo hemos venido trabajando en eso desde 1988.

- De todo su trabajo investigativo, ¿cuál cree usted que ha sido el más citado?

- Tengo dos trabajos muy citados. Uno corresponde a la etapa antes de comenzar la investigación en Leishmaniasis, cuando estuve haciendo el postgrado en Inglaterra, que es mi primer trabajo "Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours"(Tapia, F.J., Polak, J.M., Barbosa, A.S.A., Bloom, S.R., Marangos, P.J., Pearce, A.G.E. Lancet 1981, 1: 808-811), el cual fue publicado en la revista *The Lancet* y trata del uso de técnicas inmunocitoquímicas con marcadores que distinguen tumores neuroendocrinos. Este es un trabajo donde logré identificar unas enzimas que han sido muy importantes en el diagnóstico de cáncer de páncreas. Ese trabajo tiene aproximadamente más de 600 citas. Después hay un trabajo de mi grupo investigativo, "Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction" (Cáceres-Dittmar, G., Tapia, F.J., Sánchez, M.A., Yamamura, M., Uyemura, K., Modlin, R.L., Bloom B.R., Convit, J. Clin. Exp. Immunol. 1993, 91: 500-505) producido en 1993 donde somos los primeros que describimos una dicotomía respuesta inmunitaria con dos tipos de respuestas inmunitarias una "buena" denominada Th1 asociada con la cura de la enfermedad y otra "mala" denominada Th2 relacionada con la progresión de la Leishmaniasis. La primera está presente en pacientes con la forma localizada de de la Leishmaniasis y la segunda presente en la forma difusa. Quizás esos sean los dos trabajos más importantes que suelen ser más citados. Asimismo publicamos un libro que se editó en EE.UU. y que fue producido por el esfuerzo de muchos colegas. En dicho libro se encuentra un capítulo sobre nuestra hipótesis de trabajo en Leishmaniasis para 1996.

- Hasta ahora ha hablado de su labor investigativa en plural. ¿Quiénes conforman su equipo de trabajo?

- El equipo en si está conformado por la licenciada en Biología Nilka Díaz, Richard Ramírez que es histotecnólogo; tenemos una alta colaboración con el Dr. Martín Sánchez, quien fue mi pupilo y que ahora investiga de forma independiente. También tenemos colaboración con la Dra. Zelandia Fermín (todos del Instituto de Biomedicina). Además, contamos con la colaboración de estudiantes de post y pregrado: Pedro Salazar de la Maestría en Inmunología y María García e Izaskun Urdanibia de la Escuela de Biología de la UCV. También contamos con el gran apoyo de nuestra secretaria Martha Betancourt Torrealba. No somos un equipo muy grande, sin embargo nos relacionamos estrechamente con otros equipos de investigación.

El Instituto de Biomedicina de la UCV es un centro de referencia mundial en Leishmaniasis. En él coexistimos al menos nueve laboratorios distintos que trabajamos sobre el modelo experimental de esta enfermedad, haciendo un sector de la respuesta inmunológica, logrando complementarnos muy bien. Gracias a esta notoriedad hemos estado presentes en los tres "Mundiales de Leishmaniasis" realizados hasta este momento en Europa cada tres años.



Atrás: Richard Ramírez, Izaskun Urdanibia, Félix J. Tapia

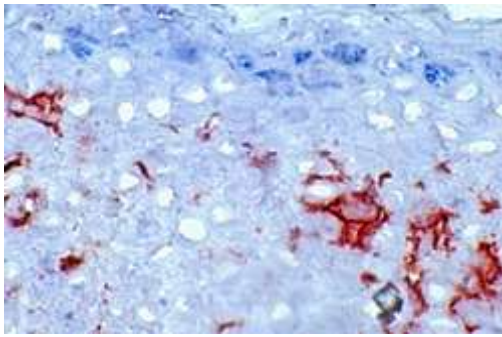
Al frente: Martha Betancourt, Nilka L. Díaz y María C. García

- En su proceso investigativo, ¿qué tipo de aproximaciones y técnicas experimentales lleva a cabo?

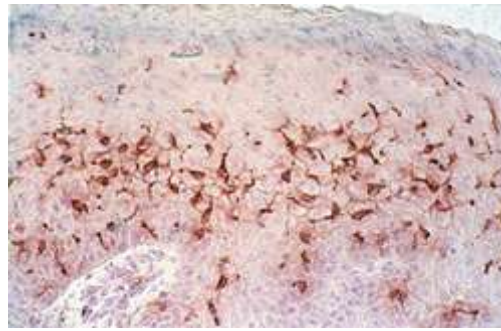
- Utilizamos principalmente métodos inmunocitoquímicos, sondas que se marcan y permiten identificar la individualidad de las células. Al lograr identificar ciertas moléculas estamos en capacidad de conocer las diferentes funciones que estas tienen y permitiéndonos analizarlas, estudiarlas y caracterizarlas. Esto es posible a través de métodos inmunocitoquímicos y recientemente, gracias a que el Instituto cuenta con nuevos equipos, a través de la citometría de flujo. También usamos microscopía electrónica, técnicas de Biología Molecular, Bioquímica y diferentes acercamientos. Sin embargo, el principal método es identificar las células para analizarlas desde el punto de vista de su densidad, su presencia en la respuesta inmune, sus interrelaciones con otras células, es decir los eventos que están sucediendo en el tejido donde se forma la lesión.

INVESTIGACIÓN BÁSICA APLICADA A LA TERAPIA

La investigación que realiza Félix Tapia y su grupo de trabajo está circunscrita a lo que podríamos llamar "investigación básica". Si bien el interés en la búsqueda de soluciones terapéuticas está presente en su labor, más que la aplicación de sus hallazgos en terapia, tratan de comprender a profundidad los mecanismos inmunitarios del cuerpo ante la presencia del parásito en si mismo. Sin embargo, la última publicación durante el 2005 de su equipo investigativo está orientada hacia la utilización de células dendríticas (principales células presentadoras de antígeno capaces de estimular linfocitos T CD4 y CD8 vírgenes y en consecuencia iniciar la respuesta inmune adaptativa), para modificar el curso de las lesiones en piel.



Células dendríticas en una lesión de leishmaniasis cutánea difusa



Células dendríticas en una lesión de leishmaniasis cutánea localizada

-Al inyectar estas células en ratones albinos susceptibles BALB/c, habiendo sido estimuladas con el parásito, buscamos ver si logran conferir protección y mejoría al sujeto de estudio. Ellas conformarían lo que se considera un coadyuvante de la respuesta inmune", explica Tapia.

-Nos planteamos que estos ratones tienen defectos genéticos que nos les permiten responder al parásito eficientemente y por eso hacen la enfermedad. Si inoculas estas células que han sido obtenidas de animales sensibilizados con el parásito, los ratones BALB/c mejoran las lesiones, lo que nos indica que las "células dendríticas" son primordiales en el disparo de una respuesta inmunitaria efectiva. En ese sentido hay un interés terapéutico importante, sin embargo no es nuestra línea principal de trabajo", señala Tapia.

-Su propuesta nos dice que las lesiones tegumentarias, en gran parte, son causadas por la respuesta inmune del cuerpo ante la presencia del parásito, más que la presencia misma del parásito, ¿puede llegar a eliminarse la parasitosis en el ser humano e inhibir la respuesta inmune que producen las lesiones a través de tratamiento farmacológico?

- Por supuesto, sin embargo no es nuestro campo de estudio. Nosotros trabajamos sobre los mecanismos de regulación. Buscamos comprender qué es lo que genera esta inmunopatología para poder atacarla. Una forma de combatirla pudiese ser inyectando citocinas, sustancias que se sabe que modifican la respuesta inmunitaria. Esas citocinas pueden ayudar al problema básico. Mediante estos estudios, cada día sabemos más dónde están las debilidades, porque se causan más patologías en una forma de Leishmaniasis que en otras, permitiéndonos inhibir la producción de ciertas moléculas presentes en las lesiones mediante la inyección de "células dendríticas y/o la aplicación de citocinas". Nuestro trabajo se basa en conocer cómo se desarrolla la batalla entre un proceso que trata de controlar para suprimir y otro que trata de montar una respuesta inmunitaria efectiva.

- ¿Eso quiere decir que un farmacólogo o bioquímico pudiese utilizar perfectamente los resultados de su investigación para diseñar drogas que ayuden o eliminen los procesos que lesionan el tejido cutáneo?

- Es una posibilidad. Los inmunólogos vemos que la solución es más "inmunoterapéutica", es decir, una modificación de la respuesta inmune a través de la cual podamos lograr que el propio organismo del paciente controle la enfermedad, mientras que el enfoque "quimioterapéutico" busca eliminar el parásito a través de una droga. Al eliminar el parásito automáticamente mejoras la respuesta inmune. La modificación inmunológica no elimina el parásito directamente, si no

que activa el sistema inmunológico para que sea capaz de eliminarlo por si solo. En la medida que más conozcamos los mecanismos de cómo se regula esa respuesta inflamatoria para eliminar el parásito, o cómo está regulada para que el parásito permanezca en las lesiones, vamos a tener más posibilidades de atacarlo y modificar esa respuesta.

ESFUERZO Y TESÓN VS INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS

Ante la labor titánica de los pocos miles de investigadores que existen en el país -quienes llevan a cabo su trabajo de forma precaria, pero con grandes resultados-, paradójicamente, existe el concepto de que la ciencia que se produce en el país no es buena. Lamentablemente muchas veces esto es expuesto por los mismos hacedores de ciencia.

Si bien parte de los grandes descubrimientos que se han hecho en el área provienen de regiones foráneas, países como Venezuela, cuentan con un importante recurso humano que salva los obstáculos de financiamiento, infraestructura y tecnología logrando avances significativos para las sociedades a las que asisten.

- Durante todo el tiempo que lleva como investigador en esta área, -ha contado con la correcta infraestructura, recursos humanos y tecnológicos y el financiamiento para llevar a cabo su trabajo?

- Tengo un amigo, el profesor José Esparza, que dice que "en Venezuela hacemos la Ciencia que se puede y no la que uno quiere?. Con los pocos recursos que uno ha tenido, comparado con grupos foráneos, hemos hecho la mejor Ciencia posible. En ese sentido estamos satisfechos. Sin embargo, con más recursos, quizás hubiéramos avanzado mucho más. Tal vez investigaríamos en áreas donde se necesita tecnología de punta y por consiguiente mayor inversión financiera. Hemos hecho lo mejor que hemos podido, sin embargo, de haber contado con un mayor apoyo, los avances que hemos logrado se hubiesen conseguido mucho más rápido y con mayor alcance.

- En comparación con los países en los que se lleva a cabo investigación científica con los recursos tecnológicos de punta, ¿en qué posición cronológica estaría la investigación en Venezuela?

- Dando clases, alguna vez usé una diapositiva que me prestaba el Dr. Darricarrere, donde él mostraba una curva en el tiempo en la que indicaba como fue erradicada la diarrea en la ciudad de Nueva York. En esa curva de cómo fluctuó la diarrea durante más o menos 100 años, además de los datos estadísticos neoyorquinos, colocaban las cifras de otros países. Venezuela tenía en esos momentos una diferencia de sesenta años con respecto a Nueva York en lo que respecta a la erradicación de enfermedades diarreicas. Esos sesenta años representan un vacío con respecto a los avances logrados en ciencias, avances que se complican más debido a los problemas políticos existentes. En países latinoamericanos es difícil convencer a las autoridades de que la investigación científica es importante, lo que implica que esos sesenta años se pudiesen convertir en algo mayor.

En Venezuela el desarrollo en ciencias ha fluctuado entre cimas y valles. Hemos tenido buenas épocas: los años 70's fueron buenos; después vino la crisis de los 80's cuando a partir de 1983, con la devaluación monetaria, la investigación científica sufrió una franca caída, a partir de la cual ha

fluctuado espasmódicamente hasta nuestros días. Ubicar a Venezuela en una escala cronológica comparativa sería poco prudente y hasta irresponsable.

Sin embargo, si se hace buena ciencia, se puede recuperar ese tiempo rápidamente. En Venezuela tenemos algunas ventajas en cuanto a la investigación científica, un ejemplo es que trabajamos con seres humanos. La mayoría de la gran ciencia en Leishmaniasis es hecha en ratones. Esta particularidad nos permite tener un espacio propio en la investigación mundial, donde tal vez no seamos tan productivos como los investigadores estadounidenses o europeos, pero generamos un espacio importante y significativo cuyos aportes cada día contribuyen más a la investigación en esta área.

- ¿Cree usted que las políticas del Ministerio de Ciencia y Tecnología son propicias para la investigación científica en el país?

- Me parece que en el actual Ministerio de Ciencia y Tecnología hay mucha confusión. Existe un doble discurso. El punto es que dentro del ministerio existe un concepto de que la ciencia debe ser pertinente, con lo que uno se pregunta qué es ciencia pertinente. La ciencia es universal, lo que pudiera ser muy distinto son los resultados y la rentabilidad de la ciencia.

En algunos países si las autoridades quieren que uno trabaje en VIH-Sida, se adjudica una partida financiera para incentivar la investigación en vez de decretar lo que los investigadores deben o no hacer. No se puede afirmar que "las ciencias básicas son malas" porque se parecen al capitalismo. Los grandes descubrimientos más importantes que se han hecho en ciencia, provienen de las Ciencias Básicas, descubrimientos fortuitos en muchos casos, sin ninguna aplicabilidad inmediata ni como resultado de un plan investigativo determinado. Si bien hay problemas específicos que ameritan ser atacados de forma puntual, estoy seguro que las mejores cabezas del país estarían dispuestas a hacerlo si se plantean las cosas de manera correcta y no por razones emocionales o políticas.

- En la actualidad, ¿están dadas las condiciones para seguir haciendo investigación científica en el país?

- Cada día la situación nacional hace más difícil que se haga investigación. Un claro ejemplo es el que podemos observar a través de las Facultades de Ciencias. En ellas se ha ido perdiendo la pasión, además, de evidenciarse la necesidad de modificarlas haciéndolas acordes a la realidad nacional. La ciencia en el país necesita muchos cambios. Se necesita el diálogo a través del cual se llegue a un consenso para determinar el tipo de ciencia que queremos hacer y hacia dónde nos queremos dirigir. Ahora no es fácil conseguir gente que tenga la pasión para seguir este camino, donde no hay mucha remuneración, donde los reconocimientos son escasos o llegan muy tarde. Sin lugar a dudas también se necesita un diálogo con los entes financieros de la investigación científica y con los legisladores, quienes pudieran crear disposiciones para que parte de los impuestos fueran invertidos en el desarrollo científico.

DEFENSOR DE LA CIENCIA NACIONAL

El trabajo de Félix Tapia no sólo se circunscribe al campo de la Biología Molecular y la Inmunología. Desde 1995, ha formado parte del Consejo Directivo de la Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia (ASOVAC) como Secretario General del Capítulo Caracas, desde donde ha promovido el avance de la ciencia nacional.

- Durante el mes de octubre de este año, usted fue nombrado Presidente de la ASOVAC. ¿Cuál cree usted que es su misión al frente de la ASOVAC para los próximos dos años?

- Durante los cincuenta y cinco años que tiene la Asociación ha realizado una gran labor en beneficio del país. Toda la institucionalización de la ciencia en Venezuela de alguna manera u otra tiene que ver con la ASOVAC. Sin embargo, como toda asociación, al ir envejeciendo, si no cambian algunos de sus planteamientos iniciales, está destinada a declinar paulatinamente. Hay que hacer cambios. Necesitamos repensar la Asociación, identificar qué papel desempeñará en la sociedad actual; debemos ver a la ASOVAC como una asociación que puede ser integrada por cualquier profesional que está interesado en que exista ciencia y no como un gremio cerrado de científicos. Es importante reevaluar el papel de las convenciones anuales. Así también es importante que repensemos el canal de comunicación de la asociación, obviamente, debido a los costos y la velocidad de penetración, estos deben estar guiados hacia el formato electrónico. Esto y mucho más es parte de las metas de nuestro trabajo de equipo al frente de la ASOVAC.

- Teniendo en cuenta todo lo que señala respecto a nuestra capacidad como país de afrontar las ciencias, "estimularía usted a los jóvenes para que afrontaran la investigación científica"

- Claro que sí. No hemos hecho otra cosa distinta a través de los años. Esa es una de las razones por las que doy clases. Dar un curso frente a 30 personas y lograr que al menos una o dos se enamoren con pasión de la Ciencia es una gran satisfacción. Nosotros seremos un mejor país en la medida que todos seamos bachilleres y que utilicemos el método científico de forma coherente. Eso hace que uno tenga una visión compleja del mundo en que se vive. Los países que han crecido y cambiado de forma rápida en el mundo, como Japón u Holanda, lo han logrado gracias al conocimiento científico. Me considero un apasionado al estimular a las nuevas generaciones de investigadores y como tal fomento que la gente consuma ciencia y que entiendan la ciencia aplicándola a su quehacer diario.

- En el Instituto de Biomedicina tiene veintidós años, por supuesto, son más los años que tiene investigando en el campo científico. Durante el curso de estos años, ¿cuál ha sido el mejor aporte que la ciencia le ha dejado?

- Los amigos. Hacer ciencia es algo muy íntimo y a la vez muy profundo. Tus compañeros de las ciencias son más que amigos, es como una familia, eso le deja a uno unas relaciones muy interesantes, puesto que no son amistades donde sólo se comparte un salón de clases o se vive en la misma calle: es compartir el mismo camino de vida. Esta es una senda muy intensa, que tiene sus altas y bajas, pero gracias a los amigos se hace transitable. Agradezco a la cantidad de amistades que he ganado a través de la ciencia. Una de las ventajas de hacer ciencia es que ningún día es igual a otro; igualmente, la ciencia me ha permitido conocer a gente disímil entre sí, que te nutren como persona y como investigador.



De izquierda a derecha: Reinaldo Di Polo, Gustavo Benaim, Félix J. Tapia y Julio A. Urbina