

Transferencia tecnológica, docencia e investigación de técnicas que utilizan isótopos estables en el área de la salud

Janjetic. M; Mantero. P; Barrado. A; Fuda. J; Zubillaga. M; Boccio. J; Goldman C

Laboratorio de Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina
Facultad de Farmacia y Bioquímica- Universidad de Buenos Aires
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Resumen

La utilización de isótopos estables se encuentra ampliamente difundida a nivel mundial, sin embargo, no son comúnmente utilizados en países en desarrollo debido al elevado costo de los isótopos estables y del equipamiento para su medición. La Universidad de Buenos Aires ha dado el primer paso en la utilización de éstas técnicas mediante la creación del Laboratorio de Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina, en Noviembre de 2002. Dicho laboratorio fue creado en el contexto de los proyectos internacionales ARCAL LIV RLA-6042 y RLA 6054, subsidiados por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) en cooperación con la Universidad de Buenos Aires. La instalación de un Espectrómetro de Masa y la puesta a punto del ^{13}C -Test del Aire Espirado para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* permitió el desarrollo de proyectos de investigación relacionados con dicha bacteria y al mismo tiempo posibilitó la realización de servicios de transferencia tecnológica a entidades públicas y privadas a nivel nacional e internacional. En nuestra experiencia durante estos 12 años de trabajo, hemos realizado aproximadamente 18.000 determinaciones para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Por otro lado, el espectrómetro de masa también es utilizado en diferentes actividades docentes de grado y posgrado. La promoción y armonización de estas nuevas metodologías isotópicas para la región ha sido nuestro primer desafío; para ello hemos implementado cursos regionales y pasantías para profesionales de diferentes países a través de la Secretaria de Ciencia y Técnica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. El objetivo de nuestro trabajo es presentar las metas y logros alcanzados por este laboratorio y su vinculación con la investigación, docencia y transferencia tecnológica en nuestro país.

Palabras claves: isótopos estables, salud, Universidad de Buenos Aires

1. Introducción

El Laboratorio de Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina funciona desde noviembre del año 2002 dentro de la Cátedra de Física de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. Su creación tuvo lugar en el contexto de la implementación de los Proyectos de Investigación ARCAL (Acuerdo Regional de Cooperación para la Promoción de la Ciencia y la Tecnología Nucleares en América Latina y el Caribe), subsidiados por el Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) con sede en Viena, Austria, en cooperación con la Universidad de Buenos Aires. Nuestro grupo de investigación fue el coordinador de dichos proyectos, en los que participaron grupos de 14 países de Latinoamérica. El título de los trabajos: “Técnicas nucleares aplicadas a la detección temprana de la infección por *Helicobacter pylori* en seres humanos” (LIV-RLA/6/042, Fase I, y RLA/6/054, Fase II), hacen referencia a la puesta a punto de una metodología que emplea isótopos estables para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, una bacteria de elevada prevalencia a nivel mundial que coloniza la mucosa gástrica humana.

2. Objetivos

El objetivo de este trabajo es presentar las metas y logros alcanzados por el Laboratorio de Isótopos Estables aplicados a Biología y Medicina de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires y su vinculación con la investigación, docencia y transferencia tecnológica en nuestro país.

3. Metodología

Las técnicas que utilizan isótopos estables se emplean en biología y medicina para evaluar ciertas características o aspectos del metabolismo animal y/o humano. Algunas de sus aplicaciones son la determinación de agua corporal total, gasto energético, reservas corporales de vitamina A, resistencia a la insulina, metabolismo de grasas o hidratos de carbono, malabsorción de proteínas y el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*.

Las ventajas de estas metodologías radican en la utilización de muestras de fácil obtención como la saliva, leche, aliento, orina y heces, además de ser seguras para individuos de todas las edades y para grupos vulnerables ya que no alteran procesos fisiológicos o mecanismos homeostáticos. En algunos casos, pueden obtenerse los resultados de manera rápida.

Particularmente, el ^{13}C -Test del Aire Espirado (^{13}C -UBT, por su sigla en inglés) es un método no invasivo, es decir que no requiere la realización de una endoscopia digestiva alta, que se fundamenta en la producción de la enzima ureasa por la bacteria *H. pylori*. Al administrarse al paciente por vía oral una dosis de urea marcada con ^{13}C , un isótopo estable (no radiactivo) del carbono, en presencia de la bacteria dicha molécula se desdobla en dióxido de carbono 13 y amoníaco. A través de la circulación, la marca llega a los pulmones desde donde es espirada en el aire y colectada para su medición. La detección del ^{13}C se realiza mediante un espectrómetro de masa asociado a un cromatógrafo gaseoso (FinniganMAT GmbH, ThermoQuest Corp., Alemania).

Actualmente, este método es recomendado por el Consenso de Maastricht IV (2012) para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y su control post-tratamiento. A continuación, se presentan los resultados de nuestro trabajo en el área de investigación, docencia y transferencia tecnológica.

4. Análisis e interpretación de los resultados

Investigación

Nuestro laboratorio ha participado de numerosos proyectos de investigación que involucran el diagnóstico de la infección por *H. pylori* mediante el ^{13}C -UBT. Dichos proyectos han sido financiados por distintos organismos y se describen seguidamente:

Proyectos de investigación financiados por Organismos Nacionales

- PICT 14243. ANPCyT, Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. 2004-2007. Deficiencia de minerales esenciales en relación con la infección por *Helicobacter pylori*. Su efecto en el desarrollo infantil.
- UBACyT B007. SeCyT, UBA. 2008-2010. Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y su genotipo. Relación con el estado nutricional de hierro, cinc y cobre y los parámetros antropométricos vinculados al crecimiento en niños.
- UBACyT 20020090100064 SeCyT, UBA. 2010-2012. Diversidad en los genes *bab*, *hom* y *fut* como mecanismos de adaptación y persistencia de *Helicobacter pylori* en el huésped.
- PICT Bicentenario-2010-1492 ANPCyT Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. 2011-2014. Impacto de la resistencia de *H. pylori* y de

factores del huésped en la terapéutica de erradicación. Estandarización de terapéuticas de primera línea con alto porcentaje de eficacia.

- UBACyT 20020100100837 SeCyT, UBA. 2011-2014. Efecto de la colonización gástrica por *Helicobacter pylori* en la modulación del apetito y la saciedad a través de las hormonas neuroendocrinas grelina y leptina.
- UBACyT Código 20020130100645BA. SeCyT, UBA. 2014-2017. Efecto de la infección y erradicación de *Helicobacter pylori* en la regulación hormonal del apetito en pacientes portadores de diferentes polimorfismos en el gen de la grelina.

Proyectos de investigación financiados por Organismos Internacionales

- ARCAL LIV-RLA/6/042. 2002-2004. Técnicas nucleares aplicadas a la detección temprana de la infección por *Helicobacter pylori* en seres humanos. Fase I. Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), Viena, Austria.
- ARCAL RLA/6/053. 2005-2007. Prevention and control of iron deficiency anemia. OIEA, Viena, Austria.
- ARCAL RLA/6/054. 2005-2007. Early diagnosis of *Helicobacter pylori* infection through the use of nuclear techniques. Phase II. OIEA, Viena, Austria.
- Co-ordinated Research Project (CRP), Código E43025: “Stable Isotope Techniques to Design Effective Food Fortification Strategies in Settings with High *H. pylori* Infection”. 2011-2015. Hormonal modulation of food intake by *Helicobacter pylori* colonization. Research Contract No. ARG-16746. OIEA, Viena, Austria.

En el contexto del desarrollo de los proyectos de investigación anteriormente mencionados se realizaron quince publicaciones científicas en revistas internacionales y treinta y cinco publicaciones en congresos nacionales e internacionales. Además, dentro de las presentaciones a congresos hemos recibido una mención honorífica y una distinción, respectivamente, por los siguientes trabajos:

- “Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori* y factores de riesgo asociados con su adquisición en niños de Argentina”. 16° Congreso Latinoamericano, 7° Congreso Iberoamericano y 1er Congreso Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Cartagena de Indias, Colombia (2005).

- “Relación entre el genotipo de *Helicobacter pylori* y el estado nutricional de hierro, zinc y cobre en una población pediátrica”. Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva 2009. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina (2009).

Docencia

En el contexto descrito con anterioridad, nuestro laboratorio ha implementado cursos regionales y pasantías para la capacitación de profesionales de diferentes países a través de la Secretaria de Ciencia y Técnica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. De esta manera, se ha contribuido con la promoción y armonización de metodologías que emplean isótopos estables y con su implementación en países con elevada prevalencia de la infección por *H. pylori*.

Cursos

A nivel internacional y en el marco de del Proyecto ARCAL RLA/6/042 en 2002, se realizó el Curso de “Capacitación en Espectrometría de Masa de alta resolución para la medición de $^{13}\text{CO}_2$ ” (2005). Además, en 2006 y en colaboración con el Gobierno de la República Argentina a través de la Comisión Nacional de Energía Atómica se realizó el Curso (teórico práctico) regional de capacitación sobre el uso de Isótopos Estables para determinar la biodisponibilidad de hierro en alimentos con una carga horaria de 24 horas totales.

Por otra parte, se organizaron cursos a nivel nacional a través de la Secretaría de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires para la capacitación de profesionales del área como el Curso de postgrado “Utilización de Isótopos Estables en el test del aire espirado con ^{13}C -urea” (2004) y el Curso de postgrado “Actualización en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. Métodos Bioquímicos” (2007). Además, y en colaboración con la Fundación Bioquímica Argentina, desde el año 2005 se propone el curso “Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* utilizando isótopos estables” en el Programa de Educación Continua (PROECO).

Formación de recursos humanos

Pasantías

- Pasantía en Isótopos Estables: “Técnicas nucleares aplicadas a la detección de la infección por *Helicobacter pylori*”, subsidiada por el OIEA (CUB/04001RV). 24 de Noviembre al 5 de Diciembre de 2003. Pasante de Cuba.
- Pasantía en Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina: “Técnicas nucleares aplicadas a la detección de la infección por *Helicobacter pylori*, focalizado al uso de ^{13}C -Urea y la medición de $^{13}\text{CO}_2$ en muestras de aire mediante espectrometría de masa (^{13}C -UBT)”, subsidiada por el OIEA (GHA/03018P). 29 de Febrero al 1 de Abril de 2004. Pasante de Ghana.
- Pasantía en Isótopos Estables y Resonancia Paramagnética Electrónica Aplicadas a Biología y Medicina, subsidiada por el OIEA. 15 de Marzo al 2 de Abril de 2004. Pasante de México.
- Pasantía en Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina: “Técnicas nucleares aplicadas a la detección de la infección por *Helicobacter pylori*, focalizado al uso de ^{13}C -Urea y la medición de $^{13}\text{CO}_2$ en muestras de aire mediante espectrometría de masa (^{13}C -UBT)”, subsidiada por el OIEA (BOL/06010). 13 al 27 de Noviembre de 2006. Pasante de Bolivia.

Becas

- Beca UBACYT Estímulo 2010. Código: 20320100100017. Efecto de la colonización gástrica por *Helicobacter pylori* y el tipo de cepas infectantes en la concentración de las hormonas neuroendocrinas grelina y leptina.
- Beca de Culminación UBACYT B007. Asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y su genotipo en relación con el estado nutricional de hierro, cinc, cobre y los parámetros antropométricos vinculados al crecimiento en niños. Período: 2008-2010.
- Beca Inicial PICT 2003 de la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica, Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva: Deficiencia de minerales esenciales en relación con la infección por *Helicobacter pylori*. Su efecto en el desarrollo infantil. Código de proyecto: 14243. Período: 2004-2007.

Tesis

- Infección por *Helicobacter pylori* y su relación con el estado nutricional en población adulta. Tesis de Grado de la Licenciatura en Nutrición, Facultad de Medicina, UBA. Período: Diciembre de 2011 – Julio 2012.
- Evaluación de los parámetros antropométricos en relación con la infección por *Helicobacter pylori* en una población pediátrica. Tesis de Grado de la Licenciatura en Nutrición, Facultad de Medicina, UBA. Período: Julio de 2013 – Marzo 2014.
- Estado nutricional de hierro, zinc y cobre en una población pediátrica y su relación con la infección por *Helicobacter pylori*. Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Por otro lado, en el espacio de la docencia universitaria de las carreras de grado dictadas en la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, la enseñanza de los fundamentos físicos de la Espectrometría de Masa forma parte de la unidad Magnetismo del programa de estudios de la asignatura Física. Las instalaciones del Laboratorio de Isótopos Estables dentro de la Cátedra de Física brindan un lugar propicio para el aprendizaje de los conceptos teóricos complejos vinculados con la medición de los isótopos estables. El andamiaje es facilitado por un lado a través de la visualización del funcionamiento del Espectrómetro de Masa y por otro, mediante de la exposición de sus aplicaciones prácticas para el área de la salud.

Extensión Universitaria

Las actividades de Extensión Universitaria constituyen uno de los pilares fundamentales para la difusión e implementación de estas técnicas. Es por ello que los miembros de nuestro equipo participaron en el stand de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires en “ExpoUBA Bicentenario” donde se realizaron mostraciones para alumnos y estudiantes de nivel secundario y para la población en general. Además se hizo difusión de las actividades de nuestro laboratorio en el Programa Dosis de Radio en Radio UBA producido por la Secretaría de Extensión Universitaria de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Los miembros del Laboratorio hemos dictado más de 30 Seminarios y Conferencias a nivel nacional e internacional y hemos participado de Mesas Redondas entre las que destacamos la realizada por la Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica en 2005 “*Laboratorio de Isótopos Estables Aplicados a Biología y Medicina. Tres años de*

gestión” donde los miembros del equipo de trabajo hemos difundido a la comunidad científica nuestros avances, logros y desafíos.

Cabe destacar que algunos de los miembros del equipo de trabajo son Expertos del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA), dependiente de las Naciones Unidas (UN) y que han realizado numerosas Misiones de Experto en diferentes países en el marco de proyectos internacionales, brindando su experiencia en el uso de estas técnicas y capacitando a los equipos de trabajo de países emergentes para su implementación.

Transferencia tecnológica

A partir de la creación del laboratorio y la puesta a punto de la medición de muestras de aire espirado, nuestro grupo ha brindado servicios de transferencia tecnológica en el marco de los Proyectos de Investigación ARCAL a través de la instrumentación de cooperación técnica con distintos países (Figura 1), y asimismo se han vehiculado asesorías técnicas a entidades de salud a nivel nacional (Figura 2). En su conjunto, esto ha redundado en la realización de aproximadamente 18.000 determinaciones para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* durante estos 12 años de trabajo.

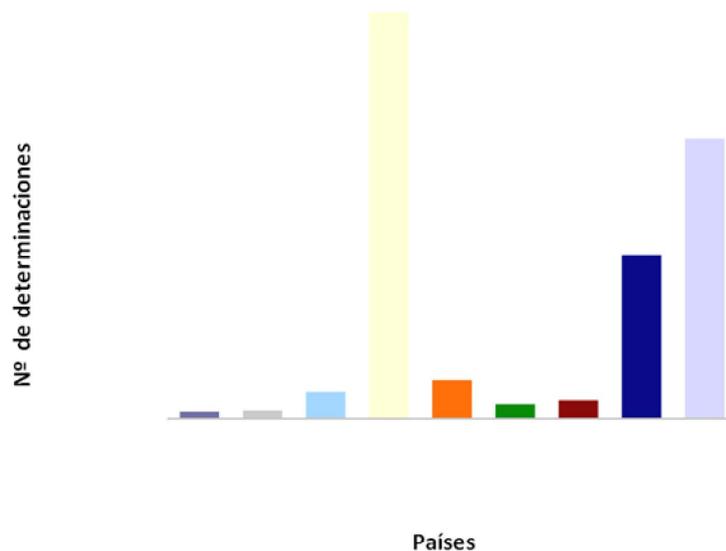


Figura 1. Cooperación técnica con distintos países realizada por el Laboratorio de Isótopos Estables en el marco de los Proyectos de Investigación ARCAL durante el periodo 2004-2007.

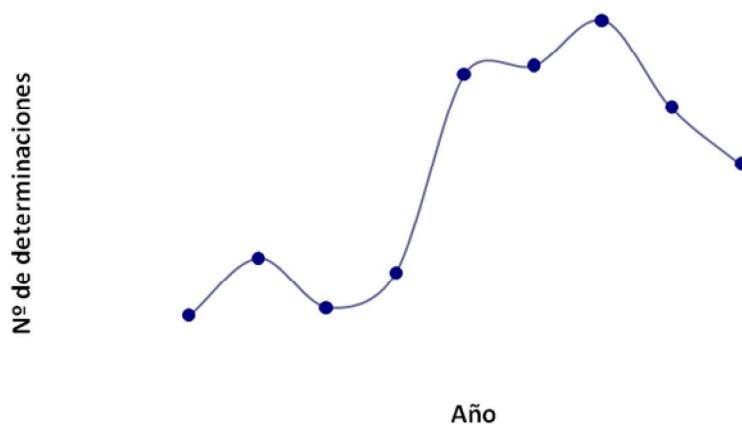


Figura 2. Asesorías Técnicas realizadas a entidades de salud a nivel nacional por el Laboratorio de Isótopos Estables desde Marzo de 2006 hasta Septiembre de 2014.

5. Conclusiones

La articulación entre la investigación, la transferencia tecnológica y la docencia de técnicas que utilizan isótopos estables en el área de la salud ha sido nuestro desafío desde la creación del Laboratorio de Isótopos Estables aplicados a Biología y Medicina en la Cátedra de Física de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. La labor de nuestro grupo descrita en el presente trabajo nos ha permitido perfeccionar nuestras capacidades técnicas para lograr los objetivos planteados y al mismo tiempo realizar nuestro aporte para la construcción del conocimiento respecto de este tema.