

27 de marzo de 1977

A Su Excelencia el señor Ministro de
Cultura y Educación de la Nación,
Prof. RICARDO PEDRO BRUERA
Presente.

Nos permitimos dirigirnos al señor Ministro para proponerle se otorgue el Premio CONSAGRACIÓN NACIONAL al Profesor Dr. Ranwel Caputto Director del Departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias químicas de la Universidad Nacional de Córdoba, por la dedicación de toda su vida a la labor creadora y de investigación y por el aporte que su obra ha significado al progreso y al desarrollo de la Química en el país.

En una breve síntesis expondremos al Sr. Ministro algunos de los rasgos sobresalientes que han caracterizado la obra de este insigne científico en el país.

Recibido de médico en la Universidad Nacional de Córdoba, su paso por la Cátedra de Química Biológica en su primera juventud, tiene una incidencia fundamental en el trazado del camino que seguiría su vida a través de la ciencia. Su tesis la realizada en esta cátedra precisamente, bajo la dirección de Alberto Marsal sobre el tema "Fosfomonoesterasa alcalina de la glándula mamaria. Propiedades químicas y relación con la fosfatasa del suero sanguíneo." En ésta época realiza sus primeros hallazgos y se producen sus primeras publicaciones. Lo más importante a destacar aquí , es que la inquietud de R. Caputto por la investigación científica se despierta en un medio difícil, carente de elementos apropiados, en una escuela de Medicina dedicada más a la labor docente, sin los estímulos particulares necesarios para inclinarlo en forma decisiva a la ciencia.

Sin embargo, en 1944 por medio de Bernardo Houssay obtuvo una beca de la Asociación Argentina para el progreso de la Ciencia para realizar su entrenamiento en el exterior , y lo hizo, en el mejor laboratorio de Bioquímica de Inglaterra , en la Universidad de Cambridge bajo la dirección de M. Dixon, De regreso a nuestro país la misma Asociación le otorga una beca interna para asociarse con L. F. Leloir en el Instituto de Fisiología de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

Pero en 1947, con el Dr. L. F. Leloir y el Dr. Trucco constituyen el Instituto de Investigaciones Bioquímicas Fundación Campomar, creado a instancias del Dr. Houssay. Las experiencias desarrolladas en ese Instituto resultan de interés fundamental para las investigaciones químicas.

R. Caputto es uno de los cuatro integrantes del grupo que con el Dr. L. F. Leloir descubrieron y aislaron la Uridina Difosfato Glucosa -UDPG- lo cual significó, en su proyección general, descubrir el mecanismo por el cual los azúcares se transforman, son asimilados y proveen de energía a las células del organismo. En la práctica, consiste en el conocimiento del proceso por el cual los alimentos, una vez ingeridos por los animales y el hombre, se transforman en glucosa - un azúcar simple - y de allí en glucógeno - un polisacárido - formado por unidades de glucosa.

La importancia formidable de este descubrimiento no se conoce aún en la totalidad de sus alcances, por la amplitud de sus proyecciones. En el principio la UDPG se encuentra presente en el funcionamiento de todo elemento vivo, ya sea animal o vegetal. En el hígado -p ej. - es utilizado para formar glucógeno, en las plantas, conforma la celulosa y el almidón. Así su importancia y aplicación práctica es imprescindible. Tanto los virus, como las bacterias, como los seres humanos, los animales y las plantas están comprendidas en el descubrimiento. Todas las formas de vida podrían ser afectadas a partir de esta síntesis.

Conviene recordar aquí que Carl Cori (premio Nobel de Química) decía en Bariloche en 1972: "...comenzando en 1941 con la identificación del UDPG como un cofactor necesario para la conversión de glucosa a galactosa ha tenido lugar uno de los más dramáticos desarrollos de la Química moderna ..."

R. Caputto se traslada luego a los Estados Unidos de Norteamérica. En 1953 trabaja como asociado de investigación en el Departamento de Química de la Universidad de Ohio siendo becario de la John Simon Guggenheim Memorial Foundation y en 1954 pasa a la escuela de Medicina de la Universidad de Oklahoma.

Durante los diez años de permanencia en aquel país, trabaja incansablemente en docencia e investigación. Sus hallazgos sobre compuestos de alto peso molecular en el jugo gástrico, efectuados particularmente con S.Wolf resultan importantes y hoy constituyen uno de los caminos más serices por los que se transita en este tema. El Interés de R. Caputto sobre la función de la Vitamina E lo llevó a trabajar también en este tema por largo tiempo, pero ya por entonces - no obstante el reconocimiento de la universidad norteamericana donde trabajaba - su anhelo por volver a la argentina y a Córdoba en particular, era casi patético. Bernardo Houssay fue quien realizó los trámites preliminares que posibilitaron su regreso a la Argentina.

Muchos de sus allegados testimonian que R. Caputto repetía incesantemente su deseo de colaborar por expandir los estudios de la Química en todas sus

ramas en nuestro país, y por devolverle a Córdoba todo cuanto él dice haber recibido de su Universidad.

Cuando R. Caputto llegó a nuestra ciudad, el Instituto de Ciencias Químicas era una joven escuela universitaria llena de ambiciones por descubrir el vacío de la enseñanza de la Química en el interior y por jerarquizarse con auténticos valores. Dirigido por un grupo de profesores que atrajeron a sus claustros a numerosos jóvenes entusiastas por acompañarlos en su tarea, el Instituto de Ciencias Químicas encontró en R. Caputto la persona con la suficiente experiencia y visión para conducirlo al destino que actualmente tiene.

Comienza entonces la ciclópea tarea que emprendería con grupo de colaboradores que todavía trabajan en su escuela. A la vez que introduce importantes modificaciones en los planes de estudio, se crean las cinco licenciaturas que les permite a los estudiantes especializarse en distintas ramas de la Química.

Con algún equipo que pudo traer de EE.UU. contribuyó eficazmente al mejor equipamiento del Instituto, que por otra parte se completó con subsidios y aportes nacionales, lo que le permitió encaminarse en una ordenada y rigurosa tarea de investigación. Surgen así las investigaciones básicas en Química Orgánica, en Físico Química, en Farmacología y en Química Biológica, disciplina esta última en la que dirige la docencia e investigación personalmente hasta nuestros días.

Con éstas y otras sustanciales reformas, al llegar a Córdoba R. Caputto transforma el estilo de la vieja escuela profesional en una Facultad de Química moderna con profundo sentido de lo que es una misión universitaria, destinándola no sólo a la formación de profesionales, sino también a la formación de docentes e investigadores con la más alta capacidad de entrenamiento, en una época en que el país está requiriendo permanentemente su contribución.

Los hallazgos de R. Caputto y su equipo en el Departamento de Química Biológica desde 1963 hasta la fecha pueden sintonizarse como sigue:

Sobre el mecanismo de gangliósidos y compuestos relacionados:

Se estudió el mecanismo de biosíntesis del neuramín lactosa y del neuramín lactosa sulfato como parte de un sistema polienzimático que hoy se estima puede ser el aparato de Golgi de la glándula mamaria.

En cerebro, se descubrió por primera vez la biosíntesis de los sulfátidos como una reacción que ocurre entre los cerebrósidos y el fosfoadenosín fosfosulfato (PAPS)

También en cerebro, y en relación al metabolismo de los gangliósidos se describieron las siguientes reacciones:

- 1) Esfingosina + UDP-Glu ----- sicosina + UDP
- 2) Sicosina + estearoil-CoA ----- ceramida + CoA
- 3) Lactosilceramida + CMP-NeuNAc -----hematósido + CMP
- 4) Hematósido + UDP-GalNAc ----- gangliósido de Tay Sachs + UDP
- 5) Gangliósido de Tay Sachs +UDP-gal -----monosialogangliósido
- 6) Monosialogangliósido + CMP-NeuNAc ----- disialogangliósido
- 7) Disialogangliósido (GD1b) + CMP-NeuNAc ----- Trisialogangliósido

En lo que respecta al mecanismo de la síntesis de gangliósido el método de marcación de aceptores endógenos y el estudio de la síntesis "in vivo" realizados en Córdoba reveló que las relaciones entre enzimas y los gangliósidos presentes en el sistema nervioso central no es libre sino que existen dos "pools" de gangliósidos: uno relativamente grande de gangliósidos terminados, y otro muy pequeño de productos intermediarios. Los gangliósidos que componen ambos "pools", son químicamente idénticos, pero no son metabólicamente intercambiables, como lo demuestra el hecho de que no existen relaciones de precursor - producto entre los gangliósidos simples y complejos en la masa total de gangliósidos y no existen diferencias en la radiactividad específica entre componentes repetidos (galactosas o ácidos siálicos) en la molécula de un mismo gangliósido. Tampoco se encontró recambio parcial de los componentes de gangliósidos.

Recientemente se verificó que los gangliósidos de los terminales nerviosos son accesibles a la neuraminidasa, por lo cual se juzga que están en la cara extrema de estos elementos subcelulares.

Funciones de gangliósidos: se descubrió la existencia de bamcios en la marcación de gangliósidos de cerebro en animales inyectados con el precursor H³- glucosamina cuando los animales son sometidos a la luz con respecto a animales controles mantenidos en la oscuridad. En la corteza visual de la rata, la velocidad de marcación fue menor en los animales en luz que en la oscuridad. En el telencefalo del pollo en cambio, la velocidad de fue mayor en luz que en oscuridad . Dado que la luz intensa induce somnolencia con decrecimiento de actividad física en la rata, mientras que despierta y estimula al pollo, es posible que la acción de la luz en la marcación de los gangliósidos sea a través de un efecto sistémico . El grupo de Córdoba verificó sin embargo que la luz también modifica la velocidad de marcación de los gangliósidos de la retina que está constituida por tejido nervioso . Verificó también que en un mismo animal, un ojo expuesto a la luz muestra diferencias con el otro mantenido en oscuridad por oclusión. Estas observaciones junto con la efectuada por otros autores en

animales en proceso de aprendizaje, sugieren que los gangliósidos intervienen en la transmisión del impulso nervioso, en este caso lumínico.

Recientemente hemos encontrado que los gangliósidos pueden influir sobre la actividad de algunas enzimas de membranas tales como la ATP Mg⁺⁺.

Incorporación de aminoácidos aromáticos en tubulina mediante un sistema enzimático que no requiere ácidos nucleicos.

En este laboratorio se encontró que en la fracción soluble de cerebro se halla presente un sistema mediante el cual tirosina, o fenilalanina o 3,4 - dihidroxifenilalanina (dopa) puede ser incorporada en proteína endógena sin la participación de ácidos nucleicos. La reacción de incorporación requiere ATP, Mg²⁺ y K⁺. La proteína aceptora ha sido identificada como tubulina, que es la principal proteína constituyente de los microtúbulos. El aminoácido (tirosina o fenilalanina o dopa) es incorporado mediante una unión peptídica sobre el aminoácido COOH - terminal de la subunidad alfa de tubulina, habiéndose identificado el ácido glutámico en esa proporción. Se encontró además, que la tirosina incorporada puede ser liberada por una enzima que se halla también, presente en la fracción soluble del cerebro, por lo que se postula que incorporación de tirosina (fenilalanina o dopa) podría constituir un mecanismo regulador de las funciones de la tubulina.

Experimentos realizados "in vivo" en condiciones en las cuales la biosíntesis de proteína fue inhibida, se encontró incorporación de tirosina - 14 C en alfa tubulina en la misma posición que aquella encontrada en experimentos realizados "in vitro" indicando que el sistema de incorporación de tirosina establecido "in vitro" también opera "in vivo".

Estudios de las causas u consecuencias de enfermedades demielinizantes de Sistema Nervioso Central (SNC)

En una serie de enfermedades humanas, de las cuales una de las más frecuentes es la esclerosis múltiple, ocurre demielinización del SNC. Este proceso es aún poco conocido bioquímicamente a nivel molecular, en cuanto a sus causas y consecuencias.

Nuestra contribución en este tema consistió en el estudio de la composición lipídica del SNC usando un modelo experimental de enfermedad demielinizante, autoinmune, que se induce en un animal de laboratorio por inyección de un homogeneizado de tejido de SNC.

1. Cuando se sensibiliza el animal con tejido de SNC total se altera selectivamente el contenido de algunos lípidos de mielina (sulfátidos, cerebrósidos y ésteres de colesterol)

2. Se logró establecer que cada uno de esos cambios es inducido por un determinado componente del SNC inyectada: a) el responsable de la alteración de los sulfátidos es la proteína básica de la mielina; b) el cambio en cerebrósidos es provocado por los haptenes lipídicos presentes en la mezcla de inyección; c) la alteración del contenido de los ésteres de colesterol es causada por la sensibilización del animal con la apoproteína del proteolípido de Folch.

3. Los cambios lipídicos en el SNC del animal enfermo no son la causa de la parálisis de los miembros posteriores, que es uno de los síntomas de la enfermedad.

4. El cambio del contenido de sulfátidos no parece ser debido a un incremento en la actividad enzimática responsable de la degradación de esos compuestos.

5. Los resultados obtenidos nos permitieron elaborar una hipótesis que pretende explicar el mecanismo por el cual se alteran los lípidos de mielina. Esta hipótesis está de acuerdo con una serie de conocimientos respecto a la estructura de la membrana de mielina y procesos inmunológicos generales.

Reseñada así muy significativamente la labor en investigación cumplida en nuestra Universidad por R. Caputto nos cabe agregar que uno de los aspectos más notables en esta formidable coherencia de consagración de la vida que ha hecho este insigne científico, al progreso y desarrollo de la ciencia, en su visión completa del panorama que esta ha presentado a lo largo de los años, adelantándose muchas veces a acontecimientos verdaderamente importantes y significativos para su devenir. Tal vez la resultante de esta particular comprensión del fenómeno del desarrollo de la ciencia en el interior del país sea su constante apoyo y trabajo en las Sociedades que nuclean a los científicos argentinos y latinoamericanos, siendo socio fundador de varias de ellas.

R. Caputto ha sido además, un constante defensor de la investigación básica por considerarla pilar fundamental de la enseñanza de las ciencias prácticas, por un lado, y por otro su férrea voluntad de mantener sus mejores esfuerzos dentro de este campo no obstante los atractivos aspectos que suele presentar el finalismo científico y la investigación aplicada.

La escuela de Química de Córdoba dirigida por R. Caputto ha definido toda una línea ética dentro de las Universidades argentinas al mantenerse incólume en su posición de trabajar por el país en la Argentina, no obstante dificultades y embates que pueden presentarse en su trayectoria.

Por todo cuanto dejamos expuesto, reiteramos al Sr. Ministro nuestra propuesta de otorgarle el premio "CONSAGRACIÓN NACIONAL" al Dr. Ranwel Caputto.

Aprovechamos esta circunstancia para saludar al Sr. Ministro con las expresiones de nuestra más alta consideración.