

medicina

BUENOS AIRES VOL. 84 N° 6 - 2024



2024

MEDICINA

Volumen 84, N° 6, 1049-1298

medicina

BUENOS AIRES, VOL. 84 N° 6 - 2024

COMITÉ DE REDACCIÓN

Sebastián F. Ameriso
FLENI, Buenos Aires, Argentina
Pablo J. Azurmendi
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Gabriela V. Carro
*Hospital Nacional Prof. A. Posadas
Buenos Aires, Argentina*
José H. Casabé
*Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular,
Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina*
Hugo N. Catalano
Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina
Eduardo L. De Vito
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Elisa Estenssoro
*Hospital Interzonal de Agudos General San Martín de La Plata,
Buenos Aires, Argentina*
Isabel Narvaiz Kantor
Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), Argentina

Basilio A. Kotsias
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Gustavo Kusminsky
Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina
Oscar M. O. Laudanno
Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, UBA, Argentina
Isabel A. Lüthy
*Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME),
Buenos Aires, Argentina*
Domingo J. Palmero
*Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz
Instituto de Tisiopneumología Prof. Dr. Raúl Vacarezza, Facultad de
Medicina, UBA, Argentina*
Guillermo B. Semeniuk
*Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,
UBA, Argentina*
Oswaldo J. Stringa
Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, Argentina
Carlos D. Tajer
*Hospital de Alta Complejidad El Cruce Néstor Kirchner,
Buenos Aires, Argentina*

MIEMBROS EMÉRITOS

Damasía Becú Villalobos
*Instituto de Biología y Medicina Experimental-CONICET,
Buenos Aires, Argentina*
María Marta de Elizalde de Bracco
IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina
Guillermo Jaim Etcheverry
Facultad de Medicina, UBA, Argentina

Daniel A. Manigot
Hospital San Juan de Dios, Buenos Aires, Argentina
Rodolfo S. Martín
*Facultad de Ciencias Biomédicas,
Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina*

La Tapa
Una noche en colegiales, 2021
Mariano Sapia

MEDICINA (Buenos Aires) – Revista bimestral – ISSN 1669-9106 (En línea)

Registro de la Propiedad Intelectual N° 02683675

Personería Jurídica N° C-7497

Publicación de la Fundación Revista Medicina (Buenos Aires)

Propietario de la publicación: Fundación Revista Medicina

Queda hecho el depósito que establece la Ley 11723

MEDICINA no tiene propósitos comerciales. El objeto de su creación ha sido propender al adelanto de la medicina argentina.

Los beneficios que pudieran obtenerse serán aplicados exclusivamente a este fin.

Aparece en MEDLINE (PubMed), ISI-THOMSON REUTERS (Journal Citation Report, Current Contents, Biological Abstracts, Biosis, Life Sciences), CABI (Global Health), ELSEVIER (Scopus, Embase, Excerpta Medica), SciELO, LATINDEX, BVS (Biblioteca Virtual en Salud), DOAJ, Google Scholar y Google Books.

Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

Directores Responsables:

Eduardo L. De Vito, Pablo J. Azurmendi, Isabel A. Lüthy, Domingo J. Palmero

Secretaría de Redacción: Ethel Di Vita, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Combatientes de Malvinas 3150,
1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: revmedbuenosaires@gmail.com – http://: www.medicinabuenosaires.com

Vol. 84, N° 6, noviembre-diciembre 2024

LA TAPA

Mariano Sapia. Una noche en Colegiales, 2021

Técnica: Acrílico sobre tela. **Medidas:** 140 × 200 cm

Mariano Sapia nació en Buenos Aires en 1964. Estudió dibujo y grabado con Ernesto Pesce, y pintura con Carlos Gorriarena. Entre 1991 y 1992 participó del taller organizado por Guillermo Kuitka y la Fundación Antorchas, y realizó un mural para el Aula Magna de la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA.

Él afirma: “Hace 33 años hice mi primera muestra de pintura. Esencialmente, el tema de aquellas pinturas, es el mismo de estas que mostro ahora, la ciudad de Buenos Aires y su gente: sus distintos lugares y, a veces, las extrañas y pintorescas situaciones que se suceden en ella”, dice Sapia y agrega: “voy completamente a contrapelo de la visión del arte contemporáneo, donde todo es deliberado y razonado”.

Fue ganador del Primer Premio de Pintura del 65 Salón Manuel Belgrano, 2021 con *Una noche en Colegiales*. Sus obras se exhiben en el MoMA, de New York, en el Museo Eduardo Sívori, la Fundación OSDE, el Centro Cultural Borges, en la Colección Aerolíneas Argentinas, en Casa de las Américas, La Habana, en el Museo Rally, de Punta del Este, y en otras colecciones públicas de importantes museos en todo el mundo. En ellas refleja versiones de panoramas extraterritoriales, mundos que crecen en los márgenes de las grandes ciudades, mundos marcados por la dureza del oficio de vivir, mundos que tienen sus ritmos, sus miserias y sus esplendores propios.

Fuentes: *Mariano Sapia* (hcdn.gob.ar); *Mariano Sapia* | Artnet; *AUTORRETRATO Mariano Sapia*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 1049*** Factores de riesgo asociados a aspergilosis pulmonar invasiva en pacientes con COVID-19 grave: un estudio de casos y controles
Emilse D. Díaz Lobo, Micaela Gomez Giglio, Emilio F. Huaier Arriazu, Indalecio A. Carboni Bisso, Marcos J. Las Heras, María L. Peroni
- 1061** Experiencia de una Unidad de Rápido Diagnóstico y Breve Estadía implementada en Argentina
Ana Salomón, Martín Durlach, Daniela C. Carbone, Marina Khoury, Ana V. Ludueña, Lucas G. De Feo
- 1071*** Volumen de hipoperfusión estimado clínicamente en pacientes tratados con trombectomía mecánica en ventana extendida. Un estudio de validación externa
Santiago A. Cuttler, Juan J. Cirio, Celina Ciardi, Pedro Lylyk
- 1080** Factores de riesgo cardiovascular de los médicos especialistas en Argentina
Yanina Castillo Costa, Alejandra Ávalos Oddi, Matías Pavesi, y otros
- 1089** Análisis cualitativo de la interrupción voluntaria del embarazo en el Hospital Italiano de Buenos Aires
Agus Vega, Vilda Discacciati, Mercedes Volpi, Camila Volij, Sergio A. Terrasa, Daniela Epstein
- 1101** Shock cardiogénico asistido con oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial: Experiencia de una institución argentina
Guido Roveda, María Natalia Pellegrini, César Belziti, y otros
- 1110** Monitoreo terapéutico de itraconazol en pacientes con aspergilosis pulmonar crónica: posible solución a un problema frecuente
Florencia Capaccioli, Fernando Messina, Gabriela Santiso, y otros
- 1116** Análisis de la producción científica indexada de los investigadores en salud del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET, Argentina)
Alejandro Diaz, Gabriel E. Gondolesi
- 1127** Actividad de los servicios de clínica médica en el área quirúrgica en Argentina
Diego Brosio, Gabriela Varela, Silvina Crerar, Guillermo Macías, Pascual Valdez, Luis Cámara
- 1134** Cuidados paliativos en enfermedad pulmonar intersticial: Un análisis nacional del acceso y conocimiento de los neumonólogos argentinos
Horacio M. Castro, Martín E. Fernández, María M. Cáceres, y otros
- 1146** Presión arterial alta y estilos de vida asociados en una población urbana de Argentina
Mariana N. Carrillo, Nancy Babio, Jesica Miño, y otros
- 1157** Prevalencia y evolución de la insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia aórtica grave
Gonzalo Fernandez Villar, Santiago Decotto, Mariano Bergier, y otros
- 1165** Descompresión microvascular en espasmo hemifacial: resultado funcional
Mauro Suárez, Ernesto Ardisana, Juan F. Villalonga, Matías Baldoncini, Álvaro Campero
- 1173** Enfermedad de Lyme. Análisis crítico sobre su presencia en Argentina
Rita I. Armitano, Gisela Martínez, Pablo Borrás, y otros

EDITORIALES

- 1183** Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2024 al descubrimiento de los microARN y su papel en la regulación génica postranscripcional
Pablo J. Azurmendi, Isabel A. Lüthy
- 1187** Premio Nobel de Química 2024 a los avances en la computarización del diseño y predicción de estructuras de las proteínas
Pablo J. Azurmendi, Isabel A. Lüthy

ARTÍCULOS ESPECIALES - REVISIONES

- 1191** Obesidad monogénica: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento
María E. Andrés, Marisa Armeno, Elizabeth Alonso, y otros
- 1206** Vigilancia epidemiológica: Revisión de datos de la Unidad Febril del Hospital Muñiz 2020-2024
Javier Sánchez Doncell, Sandra Menéndez Veloz, Karen Aguiar, Melina Lemos, Luciana Tucciarelli, José L. Francos
- 1215** Síndrome febril agudo inespecífico en pacientes ambulatorios: diagnóstico diferencial entre dengue, zika, fiebre hemorrágica argentina y COVID-19
Mario O. Melcon, Celeste Garcías

DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA

- 1226** Avances en el monitoreo continuo de glucosa: evidencia de una nueva generación de tecnología
León Litwak, Matías Ré, Adrián Proietti, y otros

CASUÍSTICAS

- 1235*** Presentación atípica de apendicitis aguda causada por *Enterobius vermicularis* en un adulto
José A. Rodríguez Zamboni, Ricardo Reverendo, Lucila Fregonese, Diana J. Palacios Baldoceca
- 1240** Encefalitis equina del oeste, compromiso del tronco encefálico y correlato clínico
María Luz Campassi, Mario Cuitiño, Fermín Dorregaray, David M. Litardo Banegas, Fabio G. Repetto, Camila Faez
- 1245** Tratamiento miniinvasivo de necrosis pancreática infectada en paciente con pancreatitis lúpica
Oscar Brosutti, Alejandro García Hevia, Iván Fendrich, y otros
- 1249** Neumocitoma esclerosante: antigua enfermedad con infrecuente presentación
Constanza Pereyra, Soledad Olivera López, Agustín Buero, y otros
- 1252*** Tratamientos sistémicos combinados en dos pacientes con carcinoma ductal salival
Iván A. Schwartz, María Laura Gil, Fernando Carrizo, Raúl Giglio, Iván Macharashvili, Alfredo Navigante
- 1257*** Colecistitis hemorrágica: el diagnóstico diferencial olvidado
Noelia Espejo, Solana Manceñido Buide, Camila Juana, Lucas E. Epstein, Jeremías Goransky
- 1262** Angiomixoma superficial en escroto
Juan Antuel Aracil, Nicolás J. Capurro, Damián E. Moavro
- 1266** Estrongiloidiasis como causa de falla multiorgánica
Nicolás A. Grassi, Magdalena Cruz, Lucas G. Durán, y otros
- 1271*** Sedación inhalatoria con sevoflurano en un paciente pediátrico críticamente enfermo
María Florencia Courtois, Indalecio Carboni Bisso, Ignacio Fernández Ceballos, y otros
- 1275*** Nefropatía por oxalatos asociada a bypass gástrico
Tomás González Mintrone, Frechia Castro, Matías Abuchanab, y otros
- 1279** Pituicitoma en un paciente con neurofibromatosis tipo 1
Cecilia Valdes Hidalgo, Alejandra Gastelu Daza, Florencia Rodríguez Basili, y otros

IMÁGENES EN MEDICINA

- 1284*** Sinostosis radiohumeral congénita
Luigi de Bonis Camilotti, Guilherme Machado Fully, Márcio L. Duarte
- 1285*** Mielomeningocele y síndrome de médula espinal anclada
Clara R. Ventura, Bernardo Reis Simões De Jesus, María Fernanda Mollaco Navarro Da Cruz, Márcio L. Duarte, Élcio R. Duarte
- 1286*** Aspergiloma pulmonar con signo Monod en paciente con fibrosis pulmonar idiopática y trasplante de un solo pulmón
Horacio M. Castro, Esteban J. Wainstein
- 1287** Parotiditis asociada a influenza
Emanuel J. Saad, Lourdes Hrellac Brizuela, Antonella Cerratto Melian, Giuliano Colombo Puppó, Lucas Di Prinzio
- 1288** Trombosis aislada de vena yugular interna en cáncer distante
Julieta Sambresqui, Habik Páez Álvarez, Clarisa Pagano Vilar, Nicolás Bustos, Marcelo Zylberman
- 1289** Pneumatosis gástrica
Liucó A. Zubeldia Brenner, Natalia A. Díaz, Cecilia Miceli, y otros

CARTAS

- 1290** Los aportes de Nostradamus a la medicina y la salud pública
Eduardo Herrera-Aliaga, Manuel E. Cortés
- 1292*** Nuevos serovares y cepas multirresistentes de *Salmonella* en fauna silvestre: implicancias para las políticas de salud pública en Chile y Argentina
Patricio Retamal, Juan Pablo Espinoza, Mario Castillo-Ruiz
- 1294*** ¿Espirometría basal de rutina para todos?
Santiago C. Arce

COMENTARIOS

- 1297** Memoria y olvido 2
Basilio A. Kotsias

ORIGINAL ARTICLES

- 1049*** Risk factors associated with invasive pulmonary aspergillosis in severe COVID-19 patients: a case-control study
Emilse D. Díaz Lobo, Micaela Gomez Giglio, Emilio F. Huaier Arriazu, Indalecio A. Carboni Bisso, Marcos J. Las Heras, María L. Peroni
- 1061** Experience of a Rapid Diagnostic and Short Stay Unit implemented in Argentina
Ana Salomón, Martín Durlach, Daniela C. Carbone, Marina Khoury, Ana V. Ludueña, Lucas G. De Feo
- 1071 *** Clinical predictor of volume hypoperfusion in patients treated with extended window mechanical thrombectomy: an external validation study
Santiago A. Cutiller, Juan J. Cirio, Celina Ciardi, Pedro Lylyk
- 1080** Cardiovascular risk factors of medical specialists in Argentina
Yanina Castillo Costa, Alejandra Ávalos Oddi, Matías Pavesi, *et al*
- 1089** Qualitative analysis of voluntary abortion in the *Hospital Italiano de Buenos Aires*
Agus Vega, Vilda Discacciati, Mercedes Volpi, Camila Volij, Sergio A. Terrasa, Daniela Epstein
- 1101** Cardiogenic shock assisted with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: experience of an Argentine institution
Guido Roveda, María Natalia Pellegrini, César Belziti, *et al*
- 1110** Therapeutic monitoring of itraconazole in patients with chronic pulmonary aspergillosis: a possible solution to a frequent problem
Florencia Capaccioli, Fernando Messina, Gabriela Santiso, *et al*
- 1116** Analysis of the indexed scientific production of health researchers in the National Council of Scientific and Technical Research (CONICET, Argentina)
Alejandro Diaz, Gabriel E. Gondolesi
- 1127** Activity of internal medicine services in the surgical area in Argentina
Diego Brosio, Gabriela Varela, Silvina Crerar, Guillermo Macías, Pascual Valdez, Luis Cámara
- 1134** Palliative care in interstitial lung disease: A national analysis of access and knowledge of Argentine pulmonologists
Horacio M. Castro, Martín E. Fernández, María M. Cáceres, *et al*
- 1146** High blood pressure and associated lifestyles in an urban population in Argentina
Mariana N. Carrillo, Nancy Babio, Jessica Miño, *et al*
- 1157** Prevalence and evolution of left ventricular insufficiency in patients undergoing severe aortic insufficiency
Gonzalo Fernandez Villar, Santiago Decotto, Mariano Bergier, *et al*
- 1165** Microvascular decompression in hemifacial spasm: functional outcome
Mauro Suárez, Ernesto Ardisana, Juan F. Villalonga, Matías Baldoncini, Álvaro Campero
- 1173** Lyme's disease. A critical analysis of its presence in Argentina
Rita I. Armitano, Gisela Martínez, Pablo Borrás, *et al*

EDITORIALS

- 1183** The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2024 for the discovery of microRNA and its role in post-transcriptional gene regulation
Pablo J. Azurmendi, Isabel A. Lüthy
- 1187** Nobel Prize in Chemistry 2024 for advances in computerization of protein structure design and prediction
Pablo J. Azurmendi, Isabel A. Lüthy

SPECIAL ARTICLES - REVIEWS

- 1191** Monogenic obesity: pathophysiology, diagnosis and treatment
María E. Andrés, Marisa Armeno, Elizabeth Alonso, *et al*
- 1206** Epidemiological surveillance: review of data from the Febrile Unit of the Muñiz Hospital 2020-2024
Javier Sánchez Doncell, Sandra Menéndez Veloz, Karen Aguiar, Melina Lemos, Luciana Tucciarelli, José L. Francos
- 1215** Acute undifferentiated febrile illness among outpatients: differential diagnosis between dengue, zika, Argentine hemorrhagic fever and COVID-19
Mario O. Melcon, Celeste Garcías

DIAGNOSTIC AND THERAPY

- 1226 Advances in continuous glucose monitoring: evidence of a new generation technology**
León Litwak, Matías Ré, Adrián Proietti, *et al*

CASE REPORTS

- 1235* Uncommon presentation of an acute appendicitis caused by *Enterobius vermicularis* in an adult**
José A. Rodríguez Zamboni, Ricardo Reverendo, Lucila Fregonese, Diana J. Palacios Baldoceca
- 1240 Western equine encephalitis: Brainstem involvement and clinical manifestations**
María Luz Campassi, Mario Cuitiño, Fermín Dorregaray, David M. Litardo Banegas, Fabio G. Repetto, Camila Faeuz
- 1245 Minimally invasive treatment of infected pancreatic necrosis in a patient with lupic pancreatitis**
Oscar Brosutti, Alejandro García Hevia, Iván Fendrich, *et al*
- 1249 Sclerosing pneumocytoma: an old disease with a rare presentation**
Constanza Pereyra, Soledad Olivera López, Agustín Buero, *et al*
- 1252* Combined systemic treatments in two patients with ductal salivary carcinoma**
Iván A. Schwartz, María Laura Gil, Fernando Carrizo, Raúl Giglio, Iván Macharashvili, Alfredo Navigante
- 1257* Hemorrhagic cholecystitis: the forgotten differential diagnosis**
Noelia Espejo, Solana Manceñido Buide, Camila Juana, Lucas E. Epstein, Jeremías Goransky
- 1262 Superficial angiomyxoma in the scrotum**
Juan Antuel Aracil, Nicolás J. Capurro, Damián E. Moavro
- 1266 Strongyloidiasis as a cause of multiorgan failure**
Nicolás A. Grassi, Magdalena Cruz, Lucas G. Durán, *et al*
- 1271* Inhaled sedation with sevoflurane in a critically ill pediatric patient**
María Florencia Courtois, Indalecio Carboni Bisso, Ignacio Fernández Ceballos, *et al*
- 1275* Oxalate nephropathy in association with gastric bypass**
Tomás González Mintrone, Freya Castro, Matías Abuchanab, *et al*
- 1279 Pituitoma in a patient with neurofibromatosis type 1**
Cecilia Valdes Hidalgo, Alejandra Gastelu Daza, Florencia Rodríguez Basili, *et al*

IMAGES IN MEDICINE

- 1284* Congenital radiohumeral synostosis**
Luigi de Bonis Camilotti, Guilherme Machado Fully, Márcio L. Duarte
- 1285* Myelomeningocele and tethered spinal cord syndrome**
Clara R. Ventura, Bernardo Reis Simões De Jesus, Maria Fernanda Mollaco Navarro Da Cruz, Márcio L. Duarte, Élcio R. Duarte
- 1286* Pulmonary aspergilloma with Monod sign in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis and single lung transplantation**
Horacio M. Castro, Esteban J. Wainstein
- 1287 Influenza associated parotitis**
Emanuel J. Saad, Lourdes Hrellac Brizuela, Antonella Cerratto Melian, Giuliano Colombo Puppó, Lucas Di Prinzio
- 1288 Isolated internal jugular vein thrombosis in distant cancer**
Julieta Sambresqui, Habik Páez Alvarez, Clarisa Pagano Vilar, Nicolás Bustos, Marcelo Zylberman
- 1289 Gastric pneumatosis**
Liucó A. Zubeldia Brenner, Natalia A. Díaz, Cecilia Miceli, *et al*

LETTERS

- 1290 Nostradamus' contributions to medicine and public health**
Eduardo Herrera-Aliaga, Manuel E. Cortés
- 1292* New serovars and multidrug-resistant strains of *Salmonella* in wildlife: implications for public health policies in Chile and Argentina**
Patricio Retamal, Juan Pablo Espinoza, Mario Castillo-Ruiz
- 1294* Routine baseline spirometry for everyone?**
Santiago C. Arce

COMMENTS

- 1297 Memory and forgetting II**
Basilio A. Kotsias

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA 2024 A LOS AVANCES EN LA COMPUTARIZACIÓN DEL DISEÑO Y PREDICCIÓN DE ESTRUCTURAS DE LAS PROTEÍNAS

PABLO J. AZURMENDI¹, ISABEL A. LÜTHY²

¹Servicio de Nefrología Experimental y Bioquímica Molecular, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Facultad de Medicina, UBA, IDIM UBA-CONICET, ²Instituto de Biología y Medicina Experimental - CONICET, Buenos Aires, Argentina

E-mail: azurmendi.pablo@lanari.uba.ar, i.luthy@ibyme.org.ar

La Real Academia Sueca de las Ciencias ha decidido otorgar el Premio Nobel en Química 2024 a David Baker, Demis Hassabis y John Jumper, por el diseño computacional de proteínas y la predicción de su estructura¹.

Las primeras estructuras tridimensionales (3D) de proteínas fueron determinadas por cristalografía de rayos X hace unos 65 años. La estructura tridimensional les permite ejercer su acción biológica, función y propiedades bioquímicas. En 1972, Christian Anfinsen recibió el mismo Premio Nobel por encontrar que la estructura 3D está codificada en la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica, iniciando una larga búsqueda científica para predecir dicha estructura a partir de las secuencias. Debe notarse que, si bien las secuencias de ADN en bases de datos públicas se acercan actualmente a tres mil millones, el número de secuencias proteicas identificadas en organismos ronda los 200 millones, el banco de datos de proteínas *Protein Data Bank* solo contiene alrededor de 200 000 estructuras proteicas².

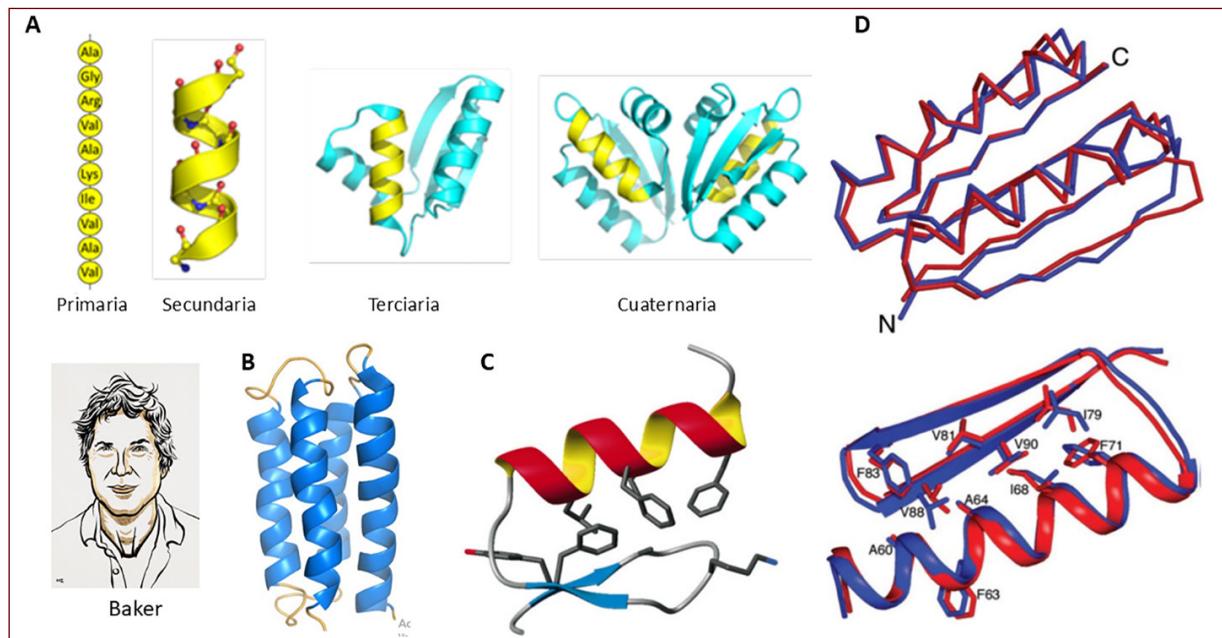
Es interesante repasar la jerarquía de la estructura de las proteínas: La estructura primaria es la secuencia de aminoácidos que está determinada por la secuencia correspondiente de tripletes de bases de ADN. La secundaria es formación de patrones geométricos regulares de α -hélices y láminas- β . Por último, las estructuras terciarias y cuaternarias son la forma detallada

en 3D de la cadena polipeptídica y la asociación de varias cadenas o subunidades polipeptídicas, respectivamente (Fig. 1A).

La predicción de la estructura proteica puede ser encarada preguntando qué secuencias aminoácidas pueden proporcionar cierto plegado. Esta es la base del diseño de la estructura proteica, un campo en que se identifica esta estructura por métodos computacionales. Este año el Premio Nobel en Química reconoce descubrimientos a este problema – predicción de la estructura a partir de la secuencia y predicción de la secuencia a partir de la estructura – con profundas implicancias. La mayoría de las estructuras de proteínas monoméricas puede ahora ser predicha con gran fidelidad, y existen enormes bases de datos de estructuras, que poseen un gran impacto en la investigación bioquímica y biológica. De la misma manera, estructuras proteicas completamente nuevas, que no están presentes en la naturaleza, pueden ser creadas ahora por diseño computacional y utilizadas para diversas aplicaciones biotecnológicas y biomédicas.

Luego de la determinación de las primeras estructuras proteicas, fue evidente que la estructura 3D poseía elementos como α -hélices y láminas- β , cuya orientación, en conjunto con las regiones de los *loops* conectores, define la topología terciaria. Podemos recordar que el patrón de α -hélices fue predicho por Linus Pauling ya en 1951². Luego de diversos intentos de estable-

Figura 1 | Representación esquemática de jerarquía estructural de las proteínas (A) y los avances impulsados por Davis Baker en su modelado. B: Estructura en haces de cuatro hélices con un interior hidrofóbico y una superficie exterior hidrófila. C: Diseño de una proteína en "dedo" de Zinc. D: Comparación de la estructura predicha para la proteína Top7 (azul) con la estructura determinada por rayos X (rojo) en el panel superior y la vista de las cadenas laterales superpuestas en el modelo diseñado y la estructura resuelta en el panel inferior



Adaptado de Ref. 2

cer la conformación, se pudo realizar un caso de diseño proteico, con una cara de cada α -hélice hidrofílica, expuesta al solvente, y las otras caras hidrofóbicas, lo que le permite un empaquetado adecuado con otras superficies igualmente hidrofóbicas que se encuentran en el interior de la estructura diseñada. Esto fue realizado por Regan y DeGrado, quienes, en 1988, construyeron una proteína de cuatro hélices que obedecía a estos principios, donde se necesitaron tres *loops* para conectar las cuatro α -hélices (Fig. 1B). El primer diseño exitoso de una pequeña proteína por vía computacional fue publicado por Dahiyat y Mayo en 1997, en el que eligieron un motivo de "dedo" de zinc que coordina uno o dos iones Zn^{2+} . El "dedo" de zinc es una estructura relativamente pequeña, unos 30 aminoácidos, y contiene una α -hélice y dos láminas- β , además de *loops* conectores cortos (motivo $\beta\beta\alpha$) (Fig. 1C).

El hallazgo en diseño computacional *de novo* de proteínas llegó en 2003, cuando David Baker y colaboradores publicaron el diseño y valida-

ción cristalográfica de una proteína α/β de 93-residuos llamada Top7³. Este remarkable logro era una proteína relativamente grande con dos α -hélices y una lámina- β hecha de cinco hebras β , y la estructura predicha coincidió con la experimental, incluyendo las posiciones de la cadena lateral. Por otro lado, los autores buscaron diseñar un patrón de plegado que no se encuentra en ninguna proteína globular del *Protein Data Bank*. Adicionalmente, el diseño de Top7 no presenta similitudes con ninguna proteína natural. Entonces, Top7 es una proteína completamente novel, en cuanto a estructura y secuencia, diseñada por computación automatizada con optimización completa de la cadena principal y las laterales (Fig. 1D).

Baker y colaboradores utilizaron un programa computacional llamado Rosetta, que habían publicado anteriormente, que ensambla fragmentos estructurales cortos de estructuras proteicas con secuencia similar en *Protein Data Bank* y, simultáneamente, optimiza la secuencia y estruc-

tura con respecto a la conformación de la cadena principal. Utilizaron optimización de Monte Carlo en el cálculo con una función de energía. El programa genera muchas soluciones posibles y las ranquea en términos de energía. Baker y sus colegas continuaron desarrollando una gran variedad de estructuras proteicas utilizando dicho programa. El trabajo más reciente involucra el diseño de funciones avanzadas, lo cual plantea desafíos enormes en cuanto a la dinámica proteica, transiciones estructurales, alosterismo [un modo de regulación de la actividad de una enzima por el que la unión de una molécula en una ubicación (sitio alostérico) modifica las condiciones de unión de otra molécula, en otra ubicación (sitio catalítico) distante de la primera], efectos catalíticos, etc.

En 2008, Baker y colaboradores reportaron los primeros intentos de diseño *de novo* de una enzima, o el diseño de enzimas noveles que catalizaran reacciones que no ocurren naturalmente. Sin embargo, estas enzimas presentan niveles de catálisis menor que las naturales. No obstante, su diseño pudo ser mejorado con sucesivas rondas de evolución dirigida experimentalmente (por la cual Frances Arnold recibió el Premio Nobel en Química 2018). Baker y colaboradores entre otros muchos logros, consiguieron diseñar estructuras proteicas que unen esteroides con alta afinidad y selectividad⁴.

En cuanto a la predicción de estructuras, con los avances en la secuenciación del ADN a principios de los 90, el número de secuencias proteicas disponibles creció rápidamente. Esto permitió obtener numerosas secuencias de una familia que podían ser alineadas y comparadas. Luego de diversos métodos para aumentar la correcta predicción de la secuencia, hacia 2018 hubo un enorme incremento en la exactitud de mapas estructurales 3D y los contactos entre moléculas. Ello ocurrió con utilización de métodos de aprendizaje profundo (en inglés, *deep learning*) utilizando redes neuronales convolucionales. Consideraron que este tipo de entrenamiento tenía similitudes con el reconocimiento de imágenes. En 2018, la compañía DeepMind, fundada y dirigida por Demis Hassabis, realizó un programa basado en una red neuronal convolucional que llamaron AlphaFold (ahora cono-

cida como AlphaFold1 o AF1)⁵. El programa fue entrenado con las estructuras de *Protein Data Bank* para producir un mapa de distancias entre residuos o, mejor dicho, un mapa de probabilidad de distribuciones para las distancias entre residuos aminoacídicos, basada en alineaciones de múltiples secuencias. A partir de este mapa, se pudo construir un potencial de fuerza media y optimizarlo mediante un algoritmo de descenso de gradiente para generar estructuras. Hassabis y su equipo ya habían realizado programas de Go y ajedrez, también basados en *deep learning*.

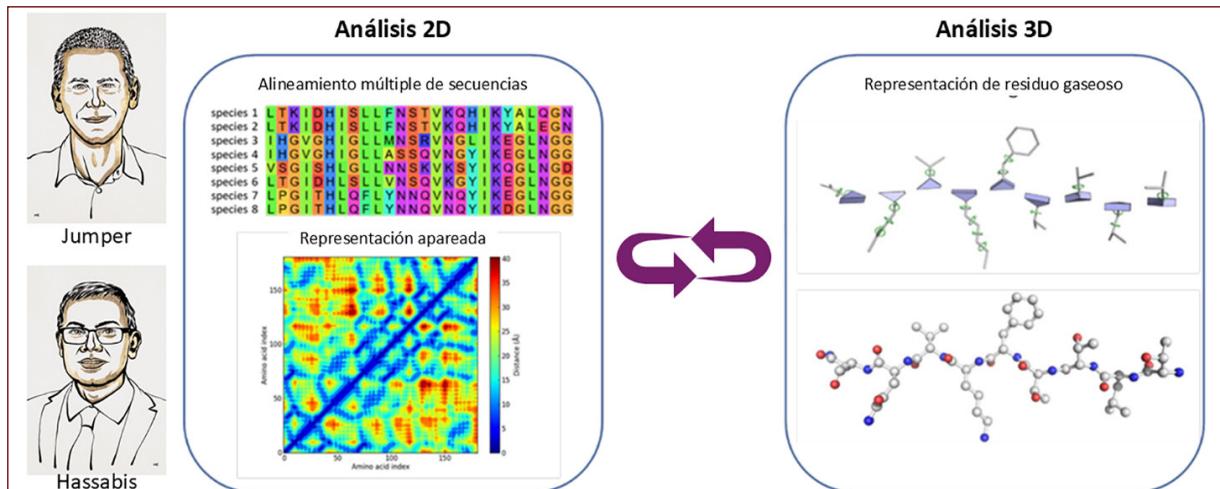
El descubrimiento verdaderamente fundamental llegó con AlphaFold2 (AF2). El grupo de trabajo de AF2 liderado por John Jumper y Hassabis finalmente logró resolver el problema de la predicción de la estructura proteica para proteínas monoméricas con una precisión de alrededor de 1 Å. Rediseñaron la red neuronal, prestando especial atención en los mecanismos de aprendizaje. Encararon el programa de forma tal que el resultado de salida sea la coordinación (Fig. 2). El hecho que AF2 sea de código abierto fue decisivo en su impacto, ya que pudo ser extensamente evaluado y validado. Una arquitectura similar a la de AF2 también fue rápidamente adoptada por Baker y colegas en el programa RoseTTAFold.

El grupo AlphaFold2 inmediatamente creó grandes bases de datos de estructuras proteicas predichas, primero del proteoma humano, y luego de la mayoría de las secuencias (más de 200 millones) disponibles en la base de datos UniProt (*Universal Protein Resource*).

Resumiendo, los logros de David Baker, Demis Hassabis y John Jumper en el campo del diseño computacional de proteínas y de su estructura son profundos, abren una nueva era en la investigación bioquímica y biológica, y permiten una enorme cantidad de nuevas posibilidades.

Se puede concluir que este Premio Nobel de Química involucra importantes hallazgos realizados recientemente en cuanto a los problemas de diseño estructural y predicción de ella mediante el uso de herramientas innovadoras de inteligencia artificial. Esto es una novedad en estos premios ya que, en general, esperan un largo tiempo antes de galardonar un descubrimiento.

Figura 2 | Representación esquemática de los dos módulos principales de AlphaFold2, programa de predicción de estructura espacial proteica desarrollado por Demis Hassabis y John Jumper. La secuencia de interés se combina con información de las bases de datos de secuencias y estructuras, que sirven como entrada para el análisis bidimensional con el módulo Evoformer. El siguiente módulo analiza la estructura tridimensional que produce un modelo 3D de la proteína correspondiente. Este proceso se itera numerosas veces de manera de ajustar ambos análisis y generar un modelo más justado y exacto.



Adaptado de Ref. 2

Bibliografía

1. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet. The Nobel Prize in chemistry 2024. 2024. En: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release/>; consultado octubre 2024.
2. The Nobel Committee for Chemistry. Scientific background to the Nobel Prize in chemistry 2024. 2024: En: <https://www.nobelprize.org/uploads/2024/10/advanced-chemistryprize2024.pdf>; consultado octubre 2024.
3. Kuhlman B, Dantas G, Ireton GC, Varani G, Stoddard BL, Baker D. Design of a novel globular protein fold with atomic-level accuracy. *Science* 2003; 302: 1364-8.
4. Tinberg CE, Khare SD, Dou J, et al. Computational design of ligand-binding proteins with high affinity and selectivity. *Nature* 2013; 501: 212-6.
5. Senior AW, Evans R, Jumper J, et al. Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature* 2020; 577: 706-10.