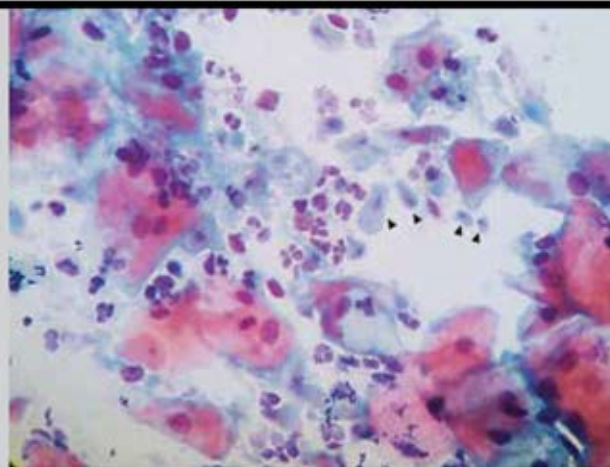
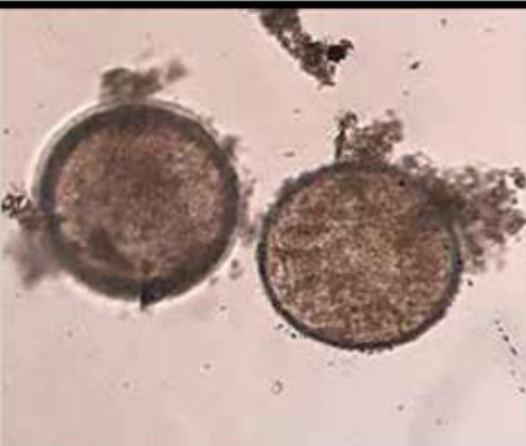


Genómicas

Boletín semestral del Posgrado en Ciencias Genómicas *hoy* UACM



Fasciola hepática, un tremátodo olvidado
pág. 8

Vacunas anti-garrapatas: Una alternativa atractiva de control
pág. 15

La Tricomoniasis y sus alternativas farmacológicas
pág. 28

PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga
Dra. Minerva Camacho Nuez
Dr. Mauricio Castañón Arreola
Dr. Mario César López Camarillo
Dra. Paola Marcela Everardo Martínez
Dra. Lilia López Cánovas
Dr. Máximo Martínez Benítez
Dr. José de Jesús Olivares Trejo
Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Martha Yocupicio Monroy
Dra. Claudia Selene Zárate Guerra

RESPONSABLE DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dra. Minerva Camacho Nuez

RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

Dr. Mario César López Camarillo



Posgrado en Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
PLANTEL DEL VALLE

San Lorenzo 290, Colonia Del Valle
Alcaldía Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México
5488 6661 ext. 15313

http://www.uacm.edu.mx/oferta_academica/ccyt/posgrados/maestria_y_doctorado_en_ciencias_genomicas
posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx

Crédito imagen de portada izquierda: Citología cervical de paciente VPH positivo con presencia de *T. vaginalis*.
María Elizabeth Álvarez Sánchez / La Tricomonosis y sus alternativas farmacológicas

Crédito imagen de portada derecha: Metacercaria, estadio infectante de *Fasciola hepática*
Gloria León-Ávila / *Fasciola hepática*, un tremátodo olvidado

Contenido

Nuestros Investigadores. pág. 2

Publicaciones científicas recientes del PCG-UACM. pág. 3

Graduados. pág. 6

De nuestros colaboradores: *Fasciola hepática*, un tremátodo olvidado. pág 8

De nuestros colaboradores: Lesión cutánea serpiginosa en un varón de 23 años: Diagnóstico a primera vista. pág 12

Vacunas anti-garrapatas: Una alternativa atractiva de control. pág 15

Las chalconas y su aplicación en el tratamiento de cáncer. pág 20

La Tricomoniasis y sus alternativas farmacológicas pág 28

La infección por clamidias: Un problema de salud pendiente. pág 34

Entre la tuberculosis subclínica y la tuberculosis latente pág 46

Una ventana a los biosensores para la detección y prevención de enfermedades pág 51

Anuncios. pág. 54

Desde el portaobjetos. pág 56

NUESTROS INVESTIGADORES



Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Profesora Investigadora
Posgrado en Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Helena Solleiro es mexicana, nacida en la Ciudad de México. Realizó sus estudios de licenciatura en la Facultad de Química de la UNAM, en donde obtuvo el grado de Química Farmacéutica Bióloga con Mención Honorífica en el año 2011. Posteriormente, ingresó al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM y realizó su proyecto de investigación en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, el cual consistió en caracterizar el perfil inflamatorio de pacientes con EPOC secundaria al tabaquismo vs. por exposición al humo de leña. En el 2015 obtuvo el grado de Doctora en Ciencias Biomédicas con Mención Honorífica.

La Dra. Solleiro se incorporó como Profesora Asociada del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM, en donde impartió clases de Fisiología a nivel licenciatura y fue profesora invitada en el Posgrado en Ciencias Biológicas; asimismo, su investigación se enfocó en explorar la neuroinflamación causada por el

estrés oxidativo causado por la exposición a ozono atmosférico. Más adelante, realizó una estancia de investigación en el Departamento de Inmunología de Roswell Park Comprehensive Cancer Center en Búfalo, Nueva York.

Desde el 2020 la Dra. Solleiro forma parte de la licenciatura y el posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM, en donde ha impartido cursos de Metodología de la Investigación, Seminario de Investigación, Microbiología, Bioética y Genética, además de asesorar a estudiantes de Trabajo de Investigación, servicio social y tesis de licenciatura y maestría. Su línea de investigación gira en torno a los siguientes ejes temáticos: inmunometabolismo, inflamación y diagnóstico molecular.

Actualmente, la Dra. Solleiro posee la distinción de Investigadora Nacional Nivel I por el SNI. Ha publicado 20 artículos en revistas indizadas y arbitradas, así como 2 capítulos de libro.



Fuente: Paul & Lindamare Ambrose

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG

LA PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES CON ARBITRAJE ESTRICTO, CONSTITUYE UN IMPORTANTE INDICADOR DE LA CALIDAD E IMPACTO DE LAS INVESTIGACIONES REALIZADAS EN EL PCG-UACM



Zárate S, Taboada B, Muñoz-Medina JE, Iša P, Sanchez-Flores A, Boukadida C, Herrera-Estrella A, Selem Mojica N, Rosales-Rivera M, Gómez-Gil B, Salas-Lais AG, Santacruz-Tinoco CE, Montoya-Fuentes H, Alvarado-Yaah JE, Molina-Salinas GM, Espinoza-Ayala GE, Enciso-Moreno JA, Gutiérrez-Ríos RM, Loza A, Moreno-Contreras J, García-López R, Rivera-Gutierrez X, Comas-García A, Wong-Chew RM, Jiménez-Corona ME, Del Angel RM, Vazquez-Perez JA, Matías-Florentino M, Pérez-García M, Ávila-Ríos S, Castelán-Sánchez HG, Delaye L, Martínez-Castilla LP, Escalera-Zamudio M, López S, Arias CF. The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico. *Microbiol Spectr*. 2022 Apr 27;10(2):e0224021. doi: 10.1128/spectrum.02240-21. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35389245



Taboada B, **Zárate S**, García-López R, Muñoz-Medina JE, Sanchez-Flores A, Herrera-Estrella A, Boukadida C, Gómez-Gil B, Selem Mojica N, Rosales-Rivera M, Salas-Lais AG, Gutiérrez-Ríos RM, Loza A, Rivera-Gutierrez X, Vazquez-Perez JA, Matías-Florentino M, Pérez-García M, Ávila-Ríos S, Hurtado JM, Herrera-Nájera CI, Núñez-Contreras JJ, Sarquíz-Martínez B, García-Arias VE, Santiago-Mauricio MG, Martínez-Miguel B, Enciso-Ibarra J, Cháidez-Quiróz C, Iša P, Wong-Chew RM, Jiménez-Corona ME, López S, Arias CF. Dominance of Three Sublineages of the SARS-CoV-2 Delta Variant in Mexico. *Viruses*. 2022 May 27;14(6):1165. doi: 10.3390/v14061165. PMID: 35746637



Ortega-Bernal D, **Zarate S**, Martinez-Cárdenas MLÁ, Bojalil R. An approach to cellular tropism of SARS-CoV-2 through protein-protein interaction and enrichment analysis. *Sci Rep*. 2022 Jun 7;12(1):9399. doi: 10.1038/s41598-022-13625-z. PMID: 35672403



Tecalco-Cruz, A. C., Velasco-Loyden, G., Robles-Villarruel, L., Cortes-González, C. C., Zepeda-Cervantes, J., Pineda, B., & Chagoya de Sánchez, V. (2022). Interferon-stimulated gene 15 and ISGylation are upregulated in glioblastoma. *Biochemical and biophysical research communications*, 621, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.011>



Tecalco-Cruz, A. C., Macías-Silva, M., Ramírez-Jarquín, J. O., & Ramírez-Jarquín, U. N. (2022). Decoding the Therapeutic Implications of the ER α Stability and Subcellular Distribution in Breast Cancer. *Frontiers in endocrinology*, 13, 867448. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.867448>



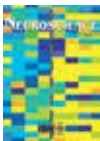
Tecalco Cruz A. C. (2022). Free ISG15 and Protein ISGylation Emerging in SARS-CoV-2 Infection. *Current drug targets*, 23(7), 686–691. <https://doi.org/10.2174/1389450123666220316094720>



Tecalco-Cruz, A. C., Pedraza-Chaverri, J., Briones-Herrera, A., Cruz-Ramos, E., **López-Canovas, L.**, & Zepeda-Cervantes, J. (2022). Protein degradation-associated mechanisms that are affected in Alzheimer's disease. *Molecular and cellular biochemistry*, 477(3), 915–925. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04334-8>



Zepeda-Cervantes, J., Martínez-Flores, D., Ramírez-Jarquín, J. O., **Tecalco-Cruz, Á. C.**, Alavez-Pérez, N. S., Vaca, L., & Sarmiento-Silva, R. E. (2022). Implications of the Immune Polymorphisms of the Host and the Genetic Variability of SARS-CoV-2 in the Development of COVID-19. *Viruses*, 14(1), 94. <https://doi.org/10.3390/v14010094>



M D Ponce-Regalado, A Salazar-Juárez, O Rojas-Espinosa, A Contis-Montes de Oca, G Hurtado-Alvarado, P Arce-Paredes, G Pérez-Sánchez, L Pavón, M I Girón-Pérez, R Hernández-Pando, **M E Alvarez-Sánchez**, Enrique Becerril-Villanueva Development of Anxiolytic and Depression-like Behavior in Mice Infected with *Mycobacterium lepraemurium* *Neuroscience*. 2022 Jun 15;493:15-30.doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.03.021. Epub 2022 Apr 18.



Victor Ermilo Arana-Argáez, Emanuel Ceballos-Góngora, **María Elizabeth Alvarez-Sánchez**, Antonio Euan-Canto, Julio Lara-Riegos, Julio César Torres-Romero *In Vitro* Activation of Macrophages by an MHC Class II-restricted *Trichomonas vaginalis* TvZIP8-derived Synthetic Peptide *Immunol Invest*. 2022 Jan;51(1):88-102. doi: 10.1080/08820139.2020.1810703. Epub 2020 Aug 24.



Eliel Ruiz-May, **María Elizabeth Álvarez-Sánchez**, Gabriela Aguilar-Tipacamú, José M Elizalde-Contreras , Esaú Bojórquez-Velázquez, Jesús Alejandro Zamora-Briseño, Laura I Vázquez-Carrillo, Areli López-Esparza Comparative proteome analysis of the midgut of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) strains with contrasting resistance to ivermectin reveals the activation of proteins involved in the detoxification metabolism *J Proteomics*. 2022 Jul 15;263:104618. doi: 10.1016/j.jprot.2022.104618. Epub 2022 May 19.



Viurcos-Sanabria, R., Manjarrez-Reyna, A. N., **Solleiro-Villavicencio, H.**, Rizo-Téllez, S. A., Méndez-García, L. A., Viurcos-Sanabria, V., ... & Escobedo, G. (2022). In vitro exposure of primary human T cells and monocytes to polyclonal stimuli reveals a basal susceptibility to display an impaired cellular immune response and develop severe COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 3488.



Alam, A., Levanduski, E., Denz, P., **Solleiro-Villavicencio, H.**, Bhatta, M., Alhorebi, L., ... & Dey, P. (2022). Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer cell*, 40(2), 153-167.



Salinas-Vera YM, Valdés J, Pérez-Navarro Y, Mandujano-Lazaro G, Marchat LA, Ramos-Payán R, Nuñez-Olvera SI, Pérez-Plasencia C, **López-Camarillo C**. Three-Dimensional 3D Culture Models in Gynecological and Breast Cancer Research. *Front Oncol*. 2022 May 26;12:826113. doi: 10.3389/fonc.2022.826113. PMID: 35692756; PMCID: PMC9177953.



Nuñez-Olvera SI, Puente-Rivera J, Ramos-Payán R, Pérez-Plasencia C, Salinas-Vera YM, Aguilar-Arnal L, **López-Camarillo C**. Three-Dimensional Genome Organization in Breast and Gynecological Cancers: How Chromatin Folding Influences Tumorigenic Transcriptional Programs. *Cells*. 2021 Dec 28;11(1):75. doi: 10.3390/cells11010075. PMID: 35011637; PMCID: PMC8750285.



Contreras-Romero C, Pérez-Yépez EA, Martínez-Gutierrez AD, Campos-Parra A, Zentella-Dehesa A, Jacobo-Herrera N, **López-Camarillo C**, Corredor-Alonso G, Martínez-Coronel J, Rodríguez-Dorantes M, de León DC, Pérez-Plasencia C. Gene Promoter-Methylation Signature as Biomarker to Predict Cisplatin-Radiotherapy Sensitivity in Locally Advanced Cervical Cancer. *Front Oncol*. 2022 Mar 3;12:773438. doi: 10.3389/fonc.2022.773438. PMID: 35359376; PMCID: PMC8963763.



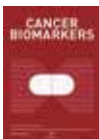
Ayala-Ham A, Aguilar-Medina M, León-Félix J, Romero-Quintana JG, Bermúdez M, López-Gutiérrez J, Jiménez-Gastélum G, Avendaño-Félix M, Lizárraga-Verdugo E, Castillo-Ureta H, **López-Camarillo C**, Ramos-Payan R. Extracellular matrix hydrogel derived from bovine bone is biocompatible in vitro and in vivo. *Biomed Mater Eng*. 2022 Apr 20. doi: 10.3233/BME-211387. Epub ahead of print. PMID: 35466925.



Salinas-Vera YM, Valdés J, Hidalgo-Miranda A, Cisneros-Villanueva M, Marchat LA, Nuñez-Olvera SI, Ramos-Payán R, Pérez-Plasencia C, Arriaga-Pizano LA, Prieto-Chávez JL, **López-Camarillo C**. Three-Dimensional Organotypic Cultures Reshape the microRNAs Transcriptional Program in Breast Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2022 May 19;14(10):2490. doi: 10.3390/cancers14102490. PMID: 35626094; PMCID: PMC9139376



Coronel-Hernández J, Delgado-Waldo I, Cantú de León D, **López-Camarillo C**, Jacobo-Herrera N, Ramos-Payán R, Pérez-Plasencia C. HypoxaMIRs: Key Regulators of Hallmarks of Colorectal Cancer. *Cells*. 2022 Jun 11;11(12):1895. doi: 10.3390/cells11121895. PMID: 35741024; PMCID: PMC9221210.



Contreras-Sanzón E, Palma-Flores C, Flores-Pérez A, M Salinas-Vera Y, B Silva-Cázares M, A Marchat L, G Avila-Bonilla R, N Hernández de la Cruz O, **E Álvarez-Sánchez M**, Pérez-Plasencia C, D Campos-Parra A, **López-Camarillo C**. MicroRNA-204/CREB5 axis regulates vasculogenic mimicry in breast cancer cells. *Cancer Biomark*. 2022 May 27. doi: 10.3233/CBM-210457. Epub ahead of print. PMID: 35662106.

GRADUADOS

DESDE EL AÑO 2003 A LA FECHA, EN EL PCG-UACM SE HAN GRADUADO 12 ESTUDIANTES DE LICENCIATURA, 110 DE MAESTRÍA Y 22 DE DOCTORADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

Maestría

Estudiantes Titulados en el Programa de Maestría en Ciencias Genómicas desde enero 2022 hasta Agosto 2022



Contreras Sanzon Estefanía

09-may-22

Tesis: Identificación de microRNAs modulados durante la metástasis de tumores de cáncer de mama que desarrollaron mimetismo vasculogénico.

Directores de Tesis: Dr. Mario César López Camarillo
Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez



Núñez Corona David

12-may-22

Tesis: Identificación de RNAs largos no codificantes asociados al mimetismo vasculogénico en biopsias de pacientes con cáncer de mama metastásico.

Directores de Tesis: Dr. Mario César López Camarillo
Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez



Luis Enrique Becerril

30-may-22

Tesis: Estudio de seguimiento mediante la expresión génica del transportador de serotonina (SERT), 5-HT1A, p11, INF- γ e IL-2 en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Director de Tesis: Dr. Mauricio Castañón Arreola



Pérez Navarro Yussel Fernando

07-jun-22

Tesis: análisis de la red de interacción circnamiRNA/circRNA-proteínas de la vía de señalización age-rage y su efecto sobre la expresión de genes que median la inflamación, fibrosis y la hipertrofia renal.

Directoras de Tesis: Dra. Lilia López Cánovas
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga

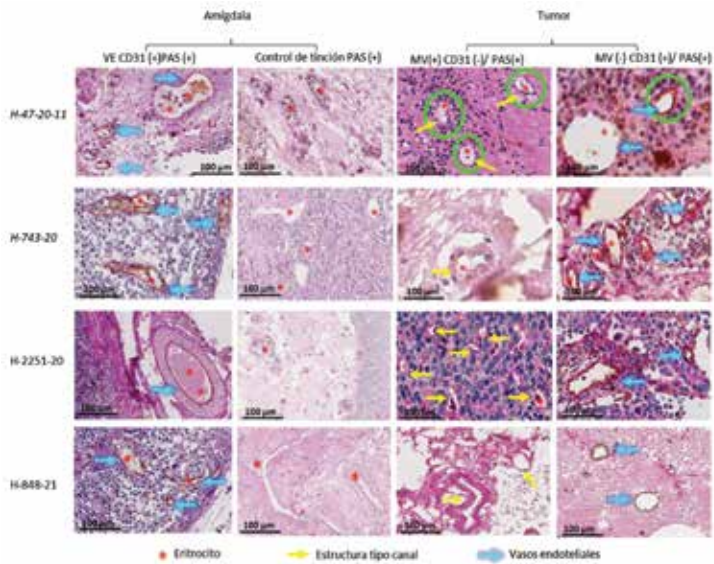


Trinidad Robles Yoali Zuzel

01-jul-22

Tesis: Selección de un aptámero de ARN que se acople molecularmente a los dominios de adhesión de las adhesinas de *Helicobacter pylori* mediante un enfoque computacional.

Director de Tesis: Dr. José de Jesús Olivares Trejo



Doble tinción CD31/PAS en muestras de cáncer de mama metastásico. (Tomada de la tesis de David Corona Núñez)

DE NUESTROS COLABORADORES:

Fasciola hepática, un tremátodo olvidado

Dra. Gloria León-Avila¹, Dr. Benjamín Noguera Torres², Dra. Minerva Camacho-Nuez³, Dr. José Manuel Hernández Hernández⁴

¹ Departamento de Zoología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

² Departamento de Parasitología. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

³ Posgrado de Ciencias Genómicas. Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

⁴ Departamento de Biología Celular. CINVESTAV. CDMX.

*Autor corresponsal: leonvila60@yahoo.com.mx

La fasciolosis se considera una enfermedad tropical desatendida ya que al menos 180 millones de personas están en riesgo de contraer la infección y entre 35 y 72 millones de individuos están infectados. Esta patología afecta a individuos que viven en condiciones de pobreza, sin sanidad adecuada y en contacto estrecho con ganado (Sabourin et al, 2018), incluso en Europa existen datos de infecciones en individuos en Portugal, España y Francia (Dietrich *et al.*, 2014). La organización mundial de la Salud incluye a la fasciolosis en las trematodiasis de transmisión alimentaria *Fasciola* es un platelminto de la clase trematoda y de la subclase Digenea que son

organismos endoparásitos de vertebrados. *Fasciola* es un organismo que tiene dos generaciones, el hospedero inicial intermediario es un gasterópodo de agua dulce del género *Lymnaea* y el segundo un rumiante, aunque en pocas ocasiones se ha detectado en herbívoros no rumiantes (burros conejos y roedores) y accidentalmente en humanos (figura 1). El género *Fasciola* comprende las especies *F. hepatica* y *F. gigantica*. La mayor morbilidad de *F. hepatica* se localiza en América Latina y Oriente Medio y *F. gigantica* en zonas tropicales de Asia y África. En ciertas regiones de Japón, Corea y Vietnam no es posible clasificar las especies utilizando características morfológicas

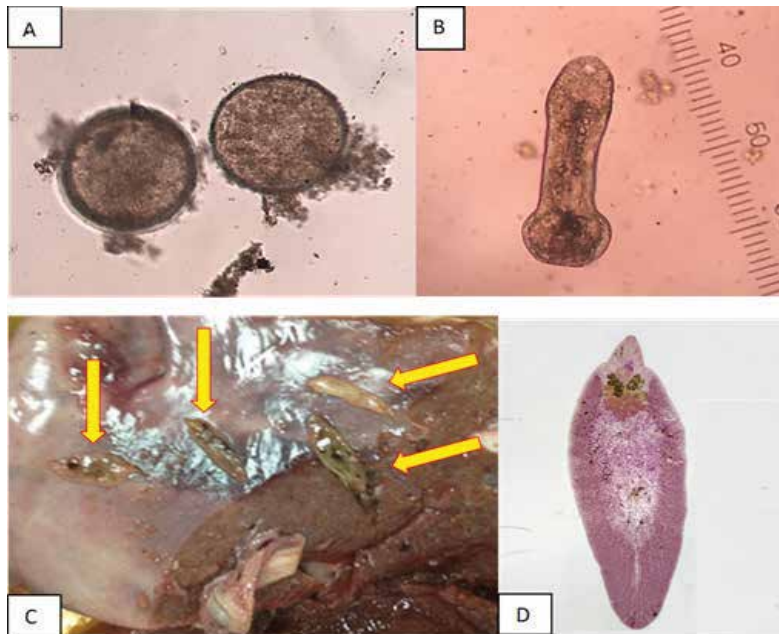


Fig 1. Estadios del ciclo de vida de *Fasciola hepatica* involucrados en la fasciolosis. A) Metacercaria, estadio infectante. B) Adoloscaria, fase que migra hasta los conductos biliares. C) Estadio adulto (señalados con la flecha) disectado de los conductos biliares de bovino. D) Ejemplar adulto, fijado y teñido por la técnica de Carmin ácido para el estudio de los detalles.

ya que existen formas intermedias que a través de análisis molecular se determinó que son especies híbridas. Este fenómeno de hibridación puede conducir al surgimiento de un aislado de *Fasciola* más patogénico que pondría en mayor riesgo a los individuos que habitan en estas regiones (Cwiklinski *et al.*, 2016). El organismo adulto es hermafrodita, aplanado dorsoventralmente, puede alcanzar una longitud de 3 cm y posee una ventosa oral que rodea la boca y está recubierto por un tegumento que le proporciona protección. La fasciolosis es una zoonosis que afecta habitualmente rumiantes, el hombre la contrae de manera accidental por el consumo de vegetales acuáticos como el berro o agua contaminados con metacercarias. Las metacercarias desenquistan en el duodeno y se liberan los gusanos juveniles (adolocercarias) que migran a la cavidad abdominal y después de un par de días penetran al hígado. Las larvas migran en el parénquima del hígado por dos o tres meses y finalmente llegan a los conductos biliares en donde alcanzan la madurez sexual y se unen

firmemente a través de la ventosa, se reproducen por autofecundación o fecundación cruzada y ovidepositan huevos no embrionados que pasan hacia el intestino y se expulsan con las heces (Dietrich *et al.*, 2014).

Organización Genómica

Fasciola hepatica cepa Oregon tiene 10 pares de cromosomas, un genoma de 1.14 Gb, con un contenido GC del 44 %. El número de genes predicho es de 14851 pero el número de proteínas es de 14,642. El promedio de exones por gen es de 3.18 y ocupan el 1.08 % y la longitud promedio es de 257 pb. El genoma tiene un porcentaje grande de información repetitiva (55.29%), 92 Mb corresponden a LTRs, 268 a LINEs, 235 son secuencias repetitivas no clasificadas y 21 Mb elementos de DNA. El 0.002 % de la información corresponde a los rRNAs, tRNAs y miRNAs (McNulty *et al.*, 2017). Los polimorfismos de un

solo nucleótido no sinónimos se observaron en un 48 % de los genes, dicho porcentaje es mayor que lo detectado en humanos. Se esperaría que este trematodo tuviese baja variabilidad genética ya que realiza autofecundación. Sin embargo, los datos experimentales indican que las poblaciones de *Fasciola* si tienen variabilidad, este hallazgo se puede explicar si se considera que sus poblaciones son extensas incluso mayores que las de sus hospederos, lo que reduce el posible efecto de la deriva génica provocada por la autofecundación. Por otro lado, los polimorfismos no sinónimos se identificaron en genes que regulan la axonogénesis y la quimiotaxis. Entre estos genes resaltan la fascina, cadherina, rabdoconectina y semaforina, que participan en la migración de las neuronas y adhesión celular. Las rutas de desarrollo neuronal y la quimiotaxis son cruciales para que *F. hepatica* localice a su hospedero invertebrado o para la migración en los tejidos del vertebrado (Cwiklinski *et al.*, 2015).

Fasciolosis en México aguda y crónica

En la fase aguda, la carga parasitaria va a condicionar la severidad de la fase aguda que se inicia con la penetración de la pared intestinal y el peritoneo por las adoloscercarias y su migración a través del hígado para llegar a los conductos biliares. Este proceso conduce a la necrosis del tejido hepático, hemorragias internas y eosinofilia. El paciente puede cursar con fiebre, náuseas, erupciones cutáneas y dolor abdominal intenso y hepatoesplenomegalia (WHO).

En fase crónica, las larvas de *Fasciola* maduran, los síntomas se deben a la obstrucción temporal de los conductos biliares. En infecciones prolongadas los parásitos muertos funcionan como centros de nucleación para la formación de litos biliares (Dietrich *et al.*, 2014). La infección también puede conducir a la fibrosis del tejido hepático y en ocasiones se desarrolla pancreatitis. Además, el paciente cursa con anemia (WHO) y se puede presentar hiperplasia y reacciones granulomatosas alrededor de los huevos que desembocan en colangitis, colecistitis o colelitiasis (Figura 1).

Diagnóstico

La prevalencia exacta de fasciolosis en humanos esta subdeterminada debido a la falta de datos epidemiológicos en zonas con potencial endémico. La identificación se efectúa por un examen coproparasitológico utilizando algún método de sedimentación para identificar huevos por microscopía, pero puede ser difícil si el número de los mismos es bajo (Verweij y Stensvold 2014). La detección de anticuerpos se realiza a través de inmunofluorescencia, inmunoelectroforesis, ELISA y fijación del complemento. En raras ocasiones e desarrolla absceso hepático que se puede detectar a través de tomografía computarizada (Dzib y Morales, 2019). Los métodos moleculares no se han validado para estudios en poblaciones de riesgo o diagnóstico en pacientes. Sin embargo, se utiliza la PCR para el gen del 18 S rRNA, la nad1, cox y y los ITS1 e ITS2 (regiones espaciadoras intergénicas), los RFLPs, el PCR multiplex para *F. hepatica* y *F. gigantica* y LAMP RFLPs (Verweij y Stensvold, 2014; Wong; Decal *et al.*, 2020).

Fasciolosis en México

En la República Mexicana los reportes de fasciolosis humana han sido escasos, el primer caso descrito data de 1936. Posteriormente en los cincuenta se reportó la infección en 13 personas. En 2004, Cruz López y colaboradores diagnosticaron una fasciolosis hepática en fase de estado en un paciente de sexo masculino de 62 años originario de Tehuacán Puebla, el paciente cursó con mialgias, artralgias e hipertermia, se detectaron huevos de *Fasciola hepatica* en un examen coproparasitológico directo, el tratamiento indicado fue dehidroemetina 50 mg por día, durante 10 días. Posteriormente se reportó un caso de fase aguda en un varón de 34 años de la Ciudad de Puebla, quien siete días después de la ingesta de pescado y guarnición verde presentó rash cutáneo en cara y tronco, y evacuaciones diarreicas con borborigmos,. Los síntomas posteriores incluyeron, cefalea, febrícula, mialgias y malestar en el hipocondrio derecho con irradiación a la región lumbar. El diagnóstico positivo se realizó a través de contraelectroforesis para detectar anticuerpos contra *Fasciola*. El tratamiento se

hizo con dehidroemetina 1 mg/kg de peso por vía intramuscular por 10 días (Cruz-López *et al.*, 2016). En Atlixco Puebla Zumaquero-Ríos y colaboradores analizaron muestras de materia fecal de 865 niños, por diversos métodos y reportaron una prevalencia entre el 2.94 y 13.33% en las localidades analizadas. Además, se encontró el consumo de vegetales crudos como berros y rábanos y otros vegetales con riesgo potencial como brócolis, mazorcas, lechugas, espinacas y jugo de alfalfa. Un hecho sobresaliente fue que en algunos niños había coinfección con otros parásitos (*Entamoeba histolytica/dispar*, *Giardia intestinalis*, *Blastocystis hominis*, *Hymenolepis nana* y *Ascaris lumbricoides*). El tratamiento indicado fue nitazoxanida.

Impacto económico

F. hepatica es un patógeno con gran impacto económico ya que parasita animales domésticos que se alimentan por pastoreo y tiene distribución mundial. Los efectos negativos de esta parasitosis incluyen disminución en el crecimiento y fertilidad, disminución en la producción de leche y envío del animal al sacrificio (Villa-Mancera y Reinoso-Palomar, 2019). La infección por *Fasciola* en los rebaños tiene una relación positiva con la presencia del hospedero invertebrado en canales, de irrigación, represas y arroyos, en donde los animales consumen agua o plantas acuáticas infectados con metacercarias. En las regiones donde los rebaños permanecen por tiempos prolongados en pastizales con fuentes de agua naturales, se incrementa el riesgo de la fasciolosis. Otra actividad humana que contribuye a la dispersión es la venta de animales entre las granjas y la exportación de los mismos (Sabourin *et al.*, 2018).

Para la detección del parásito en leche se utiliza la técnica de ELISA para establecer el estado de la infección en individuos y en rebaños. En México se ha detectado una prevalencia del 62.76 % en leche almacenada en tanques. Los factores ambientales condicionan el clima de las regiones de pastizales donde se cría el ganado, se ha observado que existe una prevalencia menor en lugares secos (Villa-Mancera y Reinoso-Palomar, 2019).

Conclusión

La *Fasciola hepatica* es un trematodo con alta prevalencia en ganado en diversas zonas del país,. Por lo tanto, es fundamental permanecer alertas ya que la fasciolosis en humanos puede estar subestimada en el país.

Referencias bibliográficas

- Cwiklinski K, O'Neill SM, Donnelly S, Dalton JP. A prospective view of animal and human Fasciolosis. *Parasite Immunol.* 2016 Sep;38(9):558-68. doi: 10.1111/pim.12343. Epub 2016 Jul 8.
- Cruz López O, Adán Pimentel A, Tamariz Cruz OJ, Muñoz López A, Cruz López MC, Cruz López ME, Muñoz López S. Fasciolosis hepática diagnosticada en fase de estado [Hepatic fasciolosis diagnosed in state phase]. *Rev Gastroenterol Mex.* 2006 Jan-Mar;71(1):59-62.
- Cruz López OR, Gómez de la Vega E, Cárdenas-Perea ME, Gutiérrez-Dávila A, Tamariz-Cruz OJ. Human fasciolosis diagnosed in the acute phase: A first clinical report in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016 Apr-Jun;81(2):111-3. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2015.06.006. Epub 2015 Aug 4. PMID: 26253889.
- Dacal E, Köster PC, Carmena D. Diagnóstico molecular de parasitosis intestinales *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2020 Jan;38 Suppl 1:24-31. doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.005.
- Dietrich C.F, Kabaalioglu A, Brunetti E, Richter J. Fasciolosis. *Z Gastroenterol.* 2015 Apr;53(4):285-90. doi: 10.1055/s-0034-1385728.
- Dzib EA, Morales JL. Absceso hepático gigante por *Fasciola hepática*. *Rev Esp Enferm Dig* 2019;111(10): 815-816. doi: 10.17235/reed.2019.6163/2019
- McNulty SN, Tort JF, Rinaldi G, Fischer K, Rosa BA, Smircich P, Fontenla S, Choi Y, Tyagi R, Hallsworth-Pepin K, Mann VH, Kamilli L, Latham PS, Dell'Oca N, Dominguez F, Carmona C, Fischer PU, Brindley PJ and Mitreva M. Genomes of *Fasciola hepatica* from the Americas Reveal Colonization with Neorickettsia Endobacteria Related to the Agents of Potomac Horse and Human Sennetsu Fevers. *PLoS Genet.* 2017 Jan; 13(1): e1006537. doi: 10.1371/journal.pgen.1006537
- Sabourin, E., Alda, P., Vázquez, A., Hurtrez-Boussès, S., Vittecoq, M., 2018. Impact of human activities on fasciolosis transmission. *Trends Parasitol.* 34, 891–903.
- Verweij JJ, Stensvold CR. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):371-418. doi: 10.1128/CMR.00122-13.
- Villa-Mancera A, Reynoso-Palomar A. High prevalence, potential economic impact, and risk factors of *Fasciola hepatica* in dairy herds in tropical, dry and temperate climate regions in Mexico. *Acta Trop.* 2019 May;193:169-175. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.03.005.
- Wong SS, Fung KS, Chau S, Poon RW, Wong S, Yuen KY. Molecular diagnosis in clinical parasitology: when and why? *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1443-60. doi: 10.1177/1535370214523880.
- Zumaquero-Ríos JL, Sarracent-Pérez J, Rojas-García R, Rojas-Rivero L, Martínez-Tovilla Y, et al. (2013) Fascioliasis and Intestinal Parasitoses Affecting Schoolchildren in Atlixco, Puebla State, Mexico: Epidemiology and Treatment with Nitazoxanide. *PLoS Negl Trop Dis* 7(11): e2553. doi: 10.1371/journal.pntd.0002553 <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/foodborne-trematode-infections>



DE NUESTROS COLABORADORES:

Lesión cutánea serpiginosa en un varón de 23 años: diagnóstico a primera vista.

Dr. Julio C. Torres Romero, Dr. Julio C. Lara Riegos, QFB. José Mendoza Rosado.

Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular, Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

*Autor corresponsal: julio.torres@correo.uady.mx

Descripción Clínica

Presentamos el caso de un varón de 23 años, sin antecedentes patológicos de interés. Se presenta al área de microbiología de nuestro departamento por presentar lesiones eritematosas de pequeño tamaño en cara plantar de ambos pies. Refiere que dieron inicio como una pequeña pápula y que le causaban picazón y ardor intermitente. No refiere fiebre, ni ninguna otra manifestación sistémica. Como antecedente de importancia, refiere un viaje reciente recreativo a las playas de Telchac Puerto

en el estado de Yucatán, México, de donde había regresado hace 5 días y hace mención de haber observado la presencia de perros en la cercanía de la playa.

A la exploración física se constata dermatosis únicas, levemente pruriginosas y bien trazadas, de color rosa y aspecto serpentiforme entre 1-3cm de longitud y entre 1-2mm de espesor en la planta del pie izquierdo (fig. 1) y pie derecho (fig. 2).



Fig 1. Lesión serpentina en la cara plantar del pie izquierdo.



Fig 2. Lesión serpentina en el talón del pie derecho.

Evolución

A los dos días de la primera exploración se pudo observar la evolución del cuadro, donde se presentan trayectos serpiginosos en ambos pies (fig. 3).



Fig 3. Lesiones serpiginosas en el pie izquierdo (PI) y pie derecho (PD), eritematosas y vesiculares.

El diagnóstico se realizó fundamentalmente por la historia clínico-epidemiológica del paciente (visualización de las lesiones serpiginosas típicas en piel y los antecedentes de caminar descalzo en playas frecuentadas por caninos). Fue diagnosticado de larva migrans cutánea, para lo cual se refirió al médico el cual lo trató con una dosis de albendazol (400 mg/día) por 3 días, con resolución completa de los síntomas en 1 semana.

Comentarios

La larva migrans cutánea, también llamada erupción reptante, erupción serpiginosa o dermatitis serpiginosa; es una parasitosis ocasionada por la migración a través de la piel de larvas de determinados helmintos nematodos. Frecuentemente, esta infección suele presentarse cuando las personas caminan descalzas o con zapatos de tipo abierto por las áreas (suelo o arena) contaminadas con las heces de los hospederos naturales. Estas heces contienen los huevos de los nematodos los cuales embrionan y de los cuales eclosionan las larvas rhabditoides que después de pocos días se transforman en larvas filariformes, que son las formas infectantes.¹

El síndrome de larva migrans cutánea es causado

principalmente por larvas de *Ancylostoma braziliense* y *A. caninum* (parásitos de perros y felinos). Pero existen otras larvas de nematodos como *A. ceylonicum*, *A. tubaeforme*, *Uncinaria stenocephala*, *Bunostomum phlebotomum*, *Gnastostoma spinigerum*, *G. hispidum* y *Pelodera strongyloides*, los cuales parasitan a diversos animales tanto domésticos como silvestres, cuya penetración en piel pueden desencadenar en lesiones serpiginosas.²

La larva migrans cutánea es endémica en climas cálidos y húmedos de áreas tropicales y subtropicales (sudeste Atlántico de Norteamérica, el golfo de México, el Caribe y las costas de Uruguay. También se ha reportado en algunas zonas de África, Australia y sudeste de Asia), pero cada vez más evidente en otras áreas dada la frecuencia de turistas y viajes de placer a países exóticos. Particularmente en México, se han reportado casos de larva migrans cutánea por haber estado en contacto con arena contaminada en playas de diversos estados³⁻⁶, como Veracruz, Nayarit, Michoacán, Guerrero, Quintana Roo, que junto con el presente caso ocurrido en Yucatán abarcan una amplia región de la zona costera mexicana.

Con base a nuestro caso, queremos hacer notar que la contaminación ocasionada por heces fecales de animales domésticos, principalmente perros y gatos, se ha vuelto un grave problema de salud pública⁷, principalmente en los países en vías de desarrollo donde no se ha inculcado adecuadamente o no se ha logrado delimitar el acceso de estos animales a los lugares domésticos o recreativos para humanos, lo cual seguirá trayendo como consecuencia la aparición de estas zoonosis poco llamativas para nuestro sistema de vigilancia epidemiológica.

Referencias bibliográficas

1. Leung AK, Barankin B, Hon KL. Cutaneous larva migrans. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2017;11:2-11.
2. Sharma R, Singh BB, Gill JPS. Larva migrans in India: veterinary and public health perspectives. J Paras Dis. 2015;39:604-612.
3. Bravo TC. Larva migrans cutánea: revisión del tema y descripción de cuatro casos. Med Int Mex. [Internet] 2006;22:143-148. Disponible en: <http://cmim.org/boletin/Noticias/2006/MI-2-06.pdf#page=67>
4. Villanueva Otamendi A, Carmona BC, Cardona Hernández MÁ, Contreras SJG, Díaz ACR, Uzquiano VFS, Morán Martínez K. Larva migrans cutánea. Comunicación de tres casos. Revista del Centro Dermatológico Pascua [Internet]. 2011;20:118-123. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2011/cd113g.pdf>
5. García-Fernández L, Calderón M. Larva migrans cutánea tras un viaje al Caribe. Rev Chil Infectol. 2014;31:346-348.
6. Carrasquer-Pirla MT, Clemos-Matamoros S. Larva migrans cutánea. A propósito de un caso clínico. Medicina de Familia-SEMERGEN. 2017;43: e51-e52.
7. Penakalapati G, Swarouth J, Delahoy MJ, McAilley L, Wodnik B, Levy K, Freeman MC. Exposure to animal feces and human health: A systematic review and proposed research priorities. Environ Sci Technol. 2017;51:11537-11552.



VACUNAS ANTI-GARRAPATAS:

una alternativa atractiva de control

Dra. Minerva Camacho-Nuez^{1*}, Dra. Gloria León-Ávila², Dra. Mariana Amaro Ibarra¹, Dra. Elizabeth Jacqueline Castañeda-Ortiz¹

¹ Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

² Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

*Autor corresponsal: minerva.camacho.nuez@uacm.edu.mx

Introducción

Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos de gran importancia tanto en la salud humana como animal ya que facilitan la transmisión efectiva de diferentes agentes patógenos a distintos huéspedes causantes de diversas enfermedades. El control de estas enfermedades es difícil debido a que se requiere romper la cadena de transmisión que involucra al hospedero vertebrado y a las garrapatas.

Las garrapatas son categorizadas en tres familias: Ixodidae (garrapatas duras), Argasidae (garrapatas blandas) y Nuttalliellidae (garrapatas monotípicas), de las cuales Ixodidae es la familia más representada entre las 700 especies conocidas. De estas tres familias las de mayor importancia médica y veterinaria son las garrapatas argásidas e ixodidas.

Hasta la fecha se han descrito más de 16 enfermedades transmitidas al ser humano y más

de 19 transmitidas a animales causadas por la picadura de la garrapata (Zhang et al., 2019).

En humanos las principales enfermedades transmitidas por garrapatas son fundamentalmente la enfermedad de Lyme y la encefalitis transmitida por garrapatas, ambas enfermedades han tenido un incremento en su incidencia y son transmitidas por miembros del género *Ixodes*.

La enfermedad de Lyme es causada por bacterias *Borrelia ssp.* y se distribuye principalmente en Estados Unidos de América y Europa. La encefalitis transmitida por garrapatas es una patología neuronal cuyo agente causal es el virus de la encefalitis (TBEV), la cual se considera endémica en la mayoría de los países de Europa y tiene una alta incidencia en países como Estados del Báltico, Eslovenia y la Federación Rusa (Rego et al 2019).

Otras enfermedades en humanos que comienzan

a considerarse como re-emergentes y son transmitidas por garrapatas son la babesiosis y la anaplasmosis granulocítica humana (HGA). La babesiosis es una de las enfermedades más comunes en animales de vida libre y es considerada como una zoonosis emergente en humanos, su agente causal es *Babesia divergens*. El agente causal de HGA es *Anaplasma phagocytophilum* cuyo potencial zoonótico fue reconocido en los 1990s.

En México se ha reportado la presencia de al menos 100 especies de garrapatas distribuidas en todo el territorio nacional entre las cuales 32 son de la familia *Ixodidae* de los géneros *Ixodes*, *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* y *Rhipicephalus* (antes *Boophilus*).

Garrapatas de importancia veterinaria

En México las garrapatas con mayor impacto en el área veterinaria son *Rhipicephalus ssp.* El impacto económico de estas garrapatas en la ganadería se estima está dado principalmente a que las infestaciones de garrapatas provocan una pérdida de producción en la industria de carne y lácteos equivalente a aproximadamente \$573'608'076 USD al año (Rodríguez Vivas et al., 2017). Por otra parte estos ectoparásitos son los vectores transmisores de la babesiosis bovina y la anaplasmosis bovina, enfermedades hemoparasitarias que a su vez provocan pérdidas económicas.

Los agentes causales de la babesiosis bovina son principalmente *Babesia bovis* y *Babesia bigemina* y de la anaplasmosis bovina es *Anaplasma marginale*. La distribución de estos patógenos está en correspondencia con la distribución del vector transmisor, aunque *Anaplasma marginale* también puede ser transmitida, en menor medida, por moscas de establo y fomites.

Distribución de *Rhipicephalus ssp.* en México

Las garrapatas *Rhipicephalus ssp.* son las de mayor impacto en la ganadería bovina y los resultados de la campaña nacional para el control de ellas se muestran en la Fig 1, hasta el año 2021.



Fig 1. Situación del control de las garrapatas *Rhipicephalus spp.* conforme Campaña Nacional para el control de la garrapata *Boophilus spp.* (Tomado de: Servicio Nacional de Sanidad Inocuidad y Calidad Agroalimentaria, 2021)..

Los métodos de control de las garrapatas, se basan en el uso de acaricidas empleando diversos productos químicos principalmente como las lactonas macrocíclicas ivermectina y en menor medida arsenicales, organoclorados, organofosforados, carbamatos, amidinas y piretroides. El uso de estos productos ha provocado la aparición de cepas de garrapatas resistentes además del daño que pueden provocar al medio ambiente así como contaminación de la leche y carne de los animales. De todo lo anterior se desprende la necesidad del desarrollo de vacunas y un programa de control integral.

Vacunas anti-garrapatas: una nueva dirección en el control de las garrapatas y los patógenos que transmiten.

Una de las estrategias más usadas y preferidas para controlar las enfermedades transmitidas por garrapatas, ha sido la identificación de candidatos vacunales de los patógenos individuales con el objetivo de prevenir la infección. Sin embargo, las garrapatas son capaces de transmitir una gran variedad de microorganismos. Por lo tanto, una estrategia alternativa de control y posiblemente

más económica es identificar candidatos vacunales del vector en cuestión, tratando de interferir el ciclo de vida de la garrapata y/o la transmisión de los patógenos. Una ventaja de este tipo de vacuna es que el hospedero vertebrado genera una respuesta de anticuerpos después de la vacunación contra la proteína de la garrapata, estos anticuerpos son exitosamente absorbidos en la sangre que ingiere la garrapata durante su alimentación y pasan a la hemolinfa, manteniendo su habilidad de unirse al antígeno específico, por lo que esta estrategia de vacunación representa una oportunidad para controlar tanto a la garrapata vector como a los patógenos que transmiten.

Para la identificación de proteínas candidatas a una vacuna anti-garrapata es necesario abordar la compleja interacción hospedero-vector-patógeno.

El desarrollo de vacunas contra las garrapatas está dirigido principalmente a: 1) vacunas contra diferentes procesos como son la adhesión de la garrapata al huésped, alimentación y homeostasis del agua, 2) vacunas dirigidas contra el sistema inmune innato de la garrapata, 3) vacunas dirigidas a proteínas de la defensa de las garrapatas contra el sistema inmune del hospedero y 5) vacunas contra la transmisión de patógenos (van Oosterwijk JG, 2020).

Las vacunas anti-garrapatas deben ser eficaces en interrumpir algún estadio de desarrollo del ectoparásito y además de preferencia interrumpir o bloquear la transmisión de los patógenos que transmite. De forma general un candidato vacunal ideal contra garrapatas debe: 1) ser inmunogénica, 2) múltiples especies de garrapatas deben expresar proteínas homólogas altamente conservadas, 3) los anticuerpos generados contra este antígeno deben controlar las infestaciones en la población de bovinos 4) bloquear la transmisión de los patógenos de patógenos en la garrapata vector.

Diversas proteínas de la garrapata se han estudiado como candidatas a vacunas. La proteína Bm86 de *R. microplus* es el componente fundamental de las vacunas comerciales contra las garrapatas como GAVAC® en diversos países de Latinoamérica. Bm86 cuando se inocula en el bovino genera anticuerpos específicos contra proteínas de las

células epiteliales de los intestinos de garrapata.

Las vacunas basadas en Bm86 tienen la desventaja de que esta proteína es poco conservada entre múltiples cepas de garrapatas, lo cual impide su uso y distribución a gran escala, sin mencionar que su efectividad en otras especies de garrapatas es muy limitada (Olds et al., 2012). Las limitaciones de las vacunas basadas en Bm86 han hecho necesario buscar nuevos candidatos vacunales.

Hasta el momento se han probado diversos antígenos de varias especies de garrapatas y a partir de diferentes órganos, como candidatos para una vacuna anti-garrapata, ejemplo de algunos de ellos son: las acuaporinas, las cuales juegan un papel crítico en la alimentación de la garrapata, la subolesina la cual es una proteína que participa en la transducción de señales de las células de la garrapata y está muy conservada entre estos ectoparásitos, diversas proteínas de las glándulas salivales y actualmente diversos grupos se están enfocando al estudio de la microbiota de las garrapatas.

Nuestro grupo de trabajo identificó la proteína VDAC mediante ensayos de unión en 2D de extractos de *R. microplus* con fases sexuales de *B. bigemina* inducidas *in vitro*, esta es una porina mitocondrial y se sobreexpresa en células del intestino de *R. microplus* infectadas con *B. bigemina*, esta proteína ha resultado ser un excelente candidato vacunal para una vacuna antigarrapata, en ensayos de vacunación esta proteína indujo una respuesta de anticuerpos en bovinos que fue capaz de disminuir la fertilidad de las hembras repletas en comparación con el grupo control, un menor porcentaje de huevecillos lograron eclosionar y las larvas fueron menos viables en las garrapatas alimentadas en los bovinos inmunizados con BmVDAC (Ortega-Sánchez et al., 2019).

BmVDAC está conservada entre diferentes especies de garrapatas de la familia Ixodidae (Fig 2), las cuales son de importancia tanto en humanos como en animales.

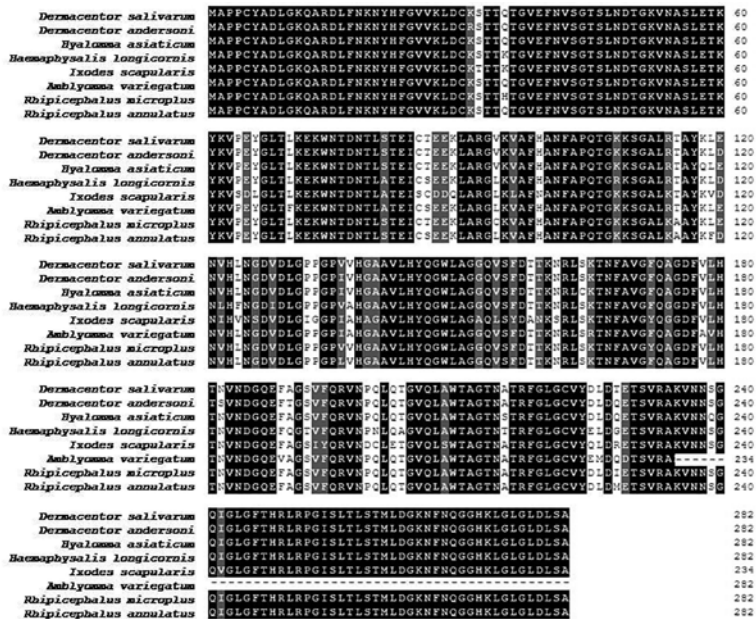


Fig 2. Alineamiento múltiple de secuencias de VDAC de diferentes géneros y especies de garrapatas. En negro se muestran los residuos de aminoácidos idénticos, en gris residuos de aminoácidos con propiedades similares y en blanco aquellos reisduos diferentes.

Tabla 1. Matriz de identidad de las secuencias de aminoácidos de la proteína VDAC de diversas garrapatas de importancia médica y veterinaria.

PMID: 31928853	<i>Dermacentor salivarium</i>	<i>Dermacentor andersoni</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i>	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	<i>Amblyomma variegatum</i>	<i>Rhipicephalus microplus</i>	<i>Rhipicephalus annulatus</i>
<i>Dermacentor salivarium</i>	100.00	84.75	80.77	85.46	85.11	83.69	84.75	84.40
<i>Dermacentor andersoni</i>	84.75	100.00	91.03	93.26	92.55	92.20	93.62	92.91
<i>Hyalomma asiaticum</i>	80.77	91.03	100.00	93.16	92.31	93.59	94.02	93.16
<i>Haemaphysalis longicornis</i>	85.46	93.26	93.16	100.00	97.16	95.74	97.16	96.45
<i>Ixodes scapularis</i>	85.11	92.55	93.31	97.16	100.00	96.10	97.87	96.10
<i>Amblyomma variegatum</i>	83.69	92.20	93.59	95.74	96.10	100.00	97.87	97.16
<i>Rhipicephalus microplus</i>	84.75	93.62	94.02	97.16	97.87	97.87	100.00	97.87
<i>Rhipicephalus annulatus</i>	84.40	92.91	93.16	96.45	96.10	97.16	97.87	100.00

La tabla (tabla 1) ilustra la matriz de identidad de la proteína VDAC entre las especies comparadas, que muestra el alto grado de conservación de esta proteína en un rango desde el 84% hasta un 97%.

Esta proteína se conserva entre géneros y especies diferentes de garrapatas que se distribuyen en

diferentes continentes y transmiten enfermedades en humanos y animales como por ejemplo *H. asiaticum* que se distribuye principalmente en África y transmite tanto enfermedades virales y rickettsiales de importancia en humanos, *H longicornis* que se distribuye en países asiáticos y Rusia, puede infestar y transmitir diversas enfermedades

tanto a humanos como a animales. También hay un alto porcentaje de identidad con *Ixodes scapularis* que se distribuye fundamentalmente en zonas templadas y que en Estados Unidos de Norteamérica constituye el principal vector de la transmisión de *B. burgdorferi*, agente causal de la enfermedad de Lyme en humanos.

Los resultados de los ensayos de vacunación en bovinos con BmVDAC y el grado de conservación de esta proteína, hacen que la misma pueda ser considerada un excelente candidato vacunal que podría probarse contra diferentes géneros y especies de garrapata.

El desarrollo de vacunas anti-garrapatas responde a la estrategia de “Una Salud” que apoya a la salud global y que implica la coordinación de esfuerzos multidisciplinarios, de colaboración y comunicación en los estudios de la interfase entre humanos-animales-medio ambiente dirigidos a las enfermedades zoonóticas, resistencia a antimicrobianos, seguridad de los alimentos y otros.

Agradecemos al apoyo recibido por el Proyecto Conacyt 283344 de la convocatoria CB-2016-01

Referencias bibliográficas.

1. Olds, C., Mwaura, S., Crowder, D., Odongo, D., Van Oers, M., Owen, J., Bishop, R., & Daubenberger, C. Immunization of cattle with Ra86 impedes *Rhipicephalus appendiculatus* nymphal-to-

adult molting. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, 2012; 3(3), 170–178.

<https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.03.003>

2. Ortega-Sánchez R, Camacho-Nuez M, Castañeda-Ortiz EJ, Martínez-Benítez MB, Hernández-Silva DJ, Aguilar-Tipacamú G, Mosqueda J. Vaccine efficacy of recombinant BmVDAC on *Rhipicephalus microplus* fed on *Babesia bigemina*-infected and uninfected cattle. *Vaccine*. 2020; 23;38(19):3618-3625. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.040.

3. Rodríguez Vivas, R. I., Grisi, L., De León, A. A. P., Villela, H. S., De Jesús Torres-Acostaa, J. F., Sánchez, H. F., Salas, D. R., Cruz, R. R., Saldierna, F., & Carrasco, D. G. Potential economic impact assessment for cattle parasites in Mexico. Review. *Revista Mexicana De Ciencias Pecuarias*, 2017; 8(1), 61–74. <https://doi.org/10.22319/rmcp.v8i1.4305>.

4. Ryan O M Rego, Jos J A Trentelman, Juan Anguita , Ard M Nijhof, Hein Sprong, Boris Klempa, Ondrej Hajdusek, Julen Tomás-Cortázar, Tal Azagi, Martin Strnad, Sarah Knorr, Radek Sima, Marie Jalovecka, Sabína Fumačová Havlíková, Martina Ličková, Monika Sláviková, Petr Kopacek, Libor Grubhoffer, Joppe W Hovius. Counterattacking the tick bite: towards a rational design of anti-tick vaccines targeting pathogen transmission. Counterattacking the tick bite: towards a rational design of anti-tick vaccines targeting pathogen transmission. *Parasit Vectors*. 2019; 14;12(1):229. doi: 10.1186/s13071-019-3468-x.

5. van Oosterwijk JG. Anti-tick and pathogen transmission blocking vaccines. *Parasite Immunol*. 2021;43(5):e12831. doi: 10.1111/pim.12831.

6. Zhang YK, Zhang XY, Liu JZ. bTicks (Acari: Ixodoidea) in China: Geographical distribution, host diversity, and specificity. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2019;102(3):e21544. doi: 10.1002/arch.21544.



LAS CHALCONAS

y su aplicación en el tratamiento del cáncer.

Biol. Marcos Morales Reyna¹, Dr. César López Camarillo¹, Dr. José Carlos Espinoza Hicks², Dra. Verónica Fernández Sánchez³, Dra. Violeta D Alvarez-Jimenez⁴, Dra. María Elizabeth Alvarez Sánchez^{1*}

¹ Posgrado en Ciencias Genómicas. Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

² Facultad de Química. Universidad Autónoma de Chihuahua

³ Jefatura de la División de Investigación. Hospital Juárez de México

⁴ Laboratorio Biología Molecular y Bioseguridad Nivel 3. Centro Médico Naval, Secretaria de Marina-Armada de México.

*Autor correspondiente: maria.alvarez@uacm.edu.mx

Introducción

Las chalconas son metabolitos secundarios pertenecientes a la familia de los flavonoides y se encuentran de forma abundante en una gran diversidad de especies vegetales comestibles como es el caso de algunas frutas (Rudrapal et al., 2021; Zhuang et al., 2017). Estas chalconas presentan una estructura química característica 1,3-diaril-2-propen-1-ona (Fig.1), la cual es conocida como chalconoide, estructuralmente se han definido como anillo A al anillo de fenilo unido al grupo carbonilo y hacen referencia al anillo de benceno como anillo B (Zhuang et al., 2017)

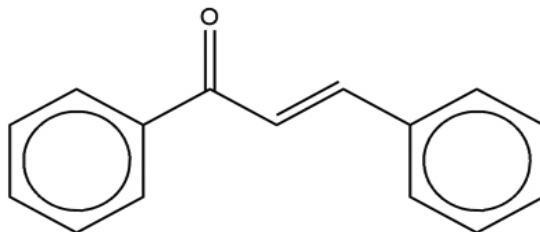


Fig 1. Estructura de una chalcona.

Estas chalconas poseen una amplia gama de actividades biológicas como antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y antimicrobianas (Chen et al., 2013; Henry et al., 2020; Okolo et al., 2021; Ouyang et al., 2021), estas propiedades han puesto a las chalconas como un grupo prometedor en la búsqueda de nuevos fármacos hacia enfermedades neurodegenerativas, de los cuales sobresalen los estudios enfocados en la enfermedad de Alzheimer (Halliday et al., 2017; Kamecki et al., 2021; Thapa et al., 2021; Zhang et al., 2018). También las chalconas se han usado en pruebas *in vitro* contra patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Trichomonas vaginalis* (Openda et al., 2022; Trein et al., 2019; Zhang et al., 2017) en donde se han escrito su citotoxicidad y diversas actividades biológicas frente a los mismos, sin embargo, los mecanismos de acción que siguen aún no se encuentran bien caracterizados (Zhuang et al., 2017). El presente escrito pretende recopilar información sobre el estado actual de la investigación sobre el uso de las chalconas en la búsqueda de nuevas moléculas que puedan ayudar a resolver las distintas problemáticas biomédicas actuales.

Panorama actual del cáncer

El cáncer según la organización mundial de la Salud es definido como un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasando sus límites habituales llegando a invadir partes adyacentes del cuerpo e incluso propagándose a otros órganos, proceso al que se denomina comúnmente metástasis (*Organización Mundial de la Salud*, s. f.)

Esta enfermedad tradicionalmente se caracteriza por tener sellos distintivos que conllevan al desarrollo del tumor, los cuales son: Resistencia a la muerte celular, señalización de proliferación sostenida, desregulación del energético celular, invasión a otros tejidos (metástasis), inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis, evasión del sistema inmune y la evasión de los supresores de crecimiento (Fig.2) (Hanahan & Weinberg, 2000).



Fig 2. Hallmarks del cáncer descritos por Hanahan & Weinberg en el 2000 (Amarillo) y nuevos propuestos por Senga & Grose, 2021 (Naranja).

Actualmente se han sumado cuatro nuevas características o *hallmarks* del cáncer que incluyen la desdiferenciación/ transdiferenciación, desregulación epigenética, la alteración del microbioma y la señalización neuronal alterada (Senga & Grose, 2021)

En el mundo se estima que tan solo en 2020 se dieron un total de 19 292 789 casos nuevos de cáncer, los cuales son asociados a diversas causas que pueden llevar al desarrollo de la enfermedad, entre las que destacan el exceso de masa corporal, exposición a radiación UV, consumo de alcohol y el desarrollo de la enfermedad atribuido a infecciones (Fig.3).

Número estimado de nuevos casos de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades

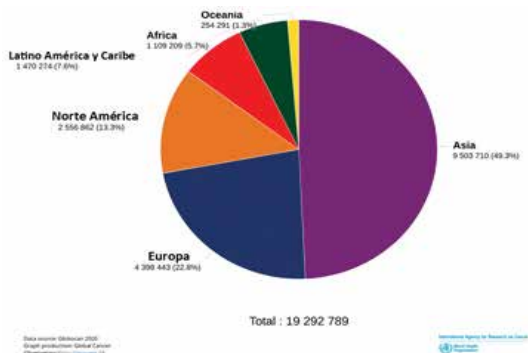


Fig 3. Gráfico que muestra el número de casos de cáncer presentados para el año del 2020 alrededor del mundo. (Tomado de: <https://globocon.com>)

Debido al incremento de casos de cáncer es de suma importancia la búsqueda de compuestos que puedan ayudar en el tratamiento del mismo.

Resistencia a los fármacos en el cáncer

El tratamiento del cáncer se ha dirigido a la búsqueda de nuevos fármacos que tengan blancos moleculares específicos que estén participando en el desarrollo de dicha enfermedad (Gottesman, 2002), sin embargo, la resistencia a los medicamentos que se genera en diferentes tipos de cáncer se convierte en uno de los mayores problemas para la investigación del mismo (Fig. 4) (Holohan et al., 2013). La quimioterapia es uno de los tratamientos más efectivos y usados en el cáncer, sin embargo, se ve limitado por la resistencia a los fármacos utilizados. Esta resistencia ha sido clasificada como resistencia intrínseca o adquirida.

La resistencia intrínseca se presenta antes de administrarse la terapia, la cual está mediada por factores preexistentes en el tejido tumoral que provocan que estas terapias sean ineficientes. La resistencia adquirida se puede desarrollar durante el tratamiento del tejido tumoral, causada por mutaciones desarrolladas durante el periodo de tratamiento (Gottesman, 2002; Holohan et al., 2013).

Algunos de los cambios que influyen en la resistencia a los fármacos es la sobre expresión de bombas de flujo dependientes de energía, llamadas transportadores de casete de unión (ABC), como los canales hERG y la glicoproteína P (P-gp). Esta última ha sido estudiada ampliamente por su relación con la resistencia a múltiple a fármacos (MDR) debido a su sobre expresión en células cancerosas (Waghray & Zhang, 2018).

Otra vía de resistencia a los fármacos, es la generada por mutaciones de los blancos farmacológicos, como en los receptores de andrógenos (AR) los cuales se encuentran amplificados durante el desarrollo del cáncer de próstata, en este como en otros casos, el aumento de la expresión de los blancos reduce la eficacia de los inhibidores de los mismos, debido a que se requieren mayores cantidades del fármaco para poder inhibirlos y tener un efecto terapéutico, lo cual no siempre es posible debido a los efectos secundarios que podrían darse como consecuencia del aumento de la dosis del fármaco, los efectos farmacocinéticos como la absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME), limitando la cantidad de fármaco que llega al tumor (Holohan et al., 2013; Vasan et al., 2019).



Fig 4. Esquema generalizado de algunos mecanismos de resistencia a los fármacos.

Las chalconas como moléculas prometedoras en la búsqueda de nuevos fármacos.

Como se mencionó previamente, las chalconas por su estructura y su abundancia en una gran diversidad de especies vegetales comestibles, las convierte en una molécula prometedora para la búsqueda de nuevos fármacos (Rudrapal et al., 2021; Zhuang et al., 2017). Algunas de las propiedades biológicas reportadas para las chalconas incluyen, actividad como anticancerígenos, así como efectos preventivos para el mismo, actividad antiinflamatoria, antibacteriana, antidiabético, antioxidante, antimicrobiano, antiviral y efectos neuroprotectivos (Tab. 1) (Choi et al., 2018; Fernandes et al., 2021; Guazelli et al., 2021; Kamecki et al., 2021; Konidala et al., 2020; Kostopoulou et al., 2021; Luo et al., 2021; Rocha et al., 2021; Rioux et al., 2021; Wang et al., 2019; Weldon Kahssay et al., 2021; Zhang et al., 2010; Zhang et al., 2021).

Las chalconas contienen un grupo funcional de cetona α , β -insaturado percibido como un potencial aceptor de Michael (contienen un electrófilo usualmente activo biológicamente, involucrados

en diversas vías de señalización en las células), que usualmente puede formar enlaces de tipo covalente con el sulfhidrilo de la cisteína u otros tioles para obtener el aducto de Michael. Este tipo de aceptores pueden actuar como inhibidores de las cisteínas proteasas, que se ven envueltas en el desarrollo de diferentes enfermedades que van desde trastornos cardiovasculares, inflamatorios, neurológicos, respiratorios, virales, musculoesqueléticos, inmunológicos, del sistema nervioso central, hasta el cáncer (Santos & Moreira, 2007; Zhuang et al., 2017)

La gran diversidad de actividades biológicas de las chalconas probablemente se encuentra asociada a su estructura pequeña y a las propiedades que le otorgan los aceptores de tipo Michael lo que los hace tolerantes a diferentes moléculas biológicas y les permite unirse fácilmente con ellas. Las actividades biológicas que presentan las chalconas genera un desafío para el desarrollo de fármacos basados en su estructura, por lo que la búsqueda de los mecanismos por los cuales ejerce su actividad es de gran importancia (Ouyang et al., 2021).

Tabla 1. Actividad reportada para algunas chalconas en los últimos años .

Chalcona	Actividad	Año
Chalcona t4	Antiinflamatorio	2021
Caraganins a,b		2019
(E)-1-(2,4-dihydroxyfenil)-3-(4-dimethylamino)fenil)prop-2-en-1-ona		2010
(E)-1-(2-hydroxyfenil)-3-(2,4-dimethoxy-3-methylfenil)prop-2-en-1-ona	Antibacteriana	2021
Derivados de trihydroxychalcona		2018
(E)-1-(2,4-dichlorofenil)-3-(2-hydroxy-3-methoxyfenil)prop-2-en-1-ona	Antidiabético	2021
Híbridos de cumarina-chalcona		2020
Hesperidin methyl chalcona		2021
2'-hydroxy-chalcona	Antioxidante	2021
Conjugados de chalcona-poliamina		2021
Igustrazina-chalcona	Anticancerígeno	2021
4,4'-dimethoxychalcona		2021
2'-hydroxychalconas		2021
	Neuroprotectivo	2021
		2021

Chalconas y su participación en cáncer

Cáncer cérvico uterino

Las chalconas han sido utilizadas sobre diferentes líneas celulares de cáncer de cuello uterino como OV2008 y de cérvix como HeLa, encontrando que disminuyen la proliferación celular y arrestan a las células en la fase G2 (Len et al., 2021). Algunas chalconas modificadas en su estructura y que contienen tiadiazolil isoquinolina, se probaron sobre líneas celulares de cáncer cérvico uterino (A549, MCF7, HCT116 y HeLa) donde fueron capaces de inducir apoptosis a través de un efecto citotóxico (Tantawy et al., 2020). Chalconas con grupos 3,5-bis (4-ácido borónico benciliden)-1-metilpiperidin-4-ona y con sustituciones de aminoácidos en el grupo amino de la 4-piperidona han logrado inhibir la actividad proteosomal y mejorar las propiedades antiproliferativas y proapoptóticas de forma dependiente de la dosis en células de cáncer de cuello uterino que contienen virus del papiloma humano (Bazzaro et al., 2011).

Cáncer de mama

El cáncer de mama se clasifica por sus características moleculares en: luminal A, luminal B HER-2 negativo, luminal B HER-2 positivo y HER2 y tumores tipo basal (tipo basal o triple negativo). Donde el subtipo, HER-2 y el cáncer de mama de tipo basal, son insensibles a la terapia hormonal (Huszno & Kolosza, 2019) por lo que en la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos se ha utilizado a las chalconas. Estas moléculas han sido probadas en línea celulares de cáncer de mama triple negativo BT-20 y MDA-MB-231 encontrando que incrementan la apoptosis de las células (Komoto et al., 2021). Compuestos análogos de las chalconas han sido probados sobre las líneas celulares de cáncer de mama positivos para HER2, SKBR3 y ZR75, encontrando que se inhibe la proliferación celular, desregulan la progresión del ciclo celular e inducen significativamente la apoptosis celular (Rizeq et al., 2021). La cardamonina, chalcona aislada de *Alpinia katsumadai*, tiene una actividad antiinflamatoria y antitumoral (Nawaz et al., 2020) (James et al., 2021) (Hou et al., 2019). Los investigadores utilizaron cardamonina sobre la línea celular MDA-MB-231 de cáncer de mama

triple negativo encontrando que se inhibió el crecimiento de estas células mediante la supresión del metabolismo celular mediado por HIF-1 α (Jin et al., 2019)

Cáncer de pulmón

Los efectos de las chalconas sobre líneas celulares de cáncer de pulmón también han sido analizados, la chalcona 9x se utilizó sobre la línea celular H460, encontrando que suprimía de manera importante el crecimiento del tumor en un modelo de ratón de tumores de xenoinjerto, además se observó que esta chalcona podría afectar los sitios activos de dos caspasas simultáneamente para inducir la apoptosis de las células (Dong et al., 2018). Del mismo modo chalconas aisladas de plantas han sido evaluadas sobre 10 líneas celulares de cáncer de pulmón obteniéndose una actividad citotóxica, además través de modelos 3D-QSAR se determinó que puede tener interacciones hidrofóbicas que podrían ser el factor crucial para la actividad antitumoral de la chalcona (Chen et al., 2017). Otra chalcona modificada que tiene una cetona α , β -insaturada en su estructura se probó sobre las células NCI-H460 de cáncer de pulmón observando que tiene capacidades antiproliferativas de manera dependiente del tiempo y la concentración a través de la modulación de ROS para inducir piroptosis (tipo de muerte celular inflamatoria que generalmente ocurre después de la detección intracelular de señales de daño) mediada por caspasa-3 (Zhu et al., 2018)

Cáncer de próstata

En el cáncer de próstata también se ha investigado el uso de las chalconas, en el 2020 se probaron una nueva serie de híbridos de chalcona que contenían un núcleo de 2H-1,2,3-triazol como el anillo B, sobre una línea celular de próstata encontrando una reducción significativa en la viabilidad celular (Pinheiro et al., 2020). La chalcona 3',5'-diprenilada, (E)-1-(2-hidroxi-4-metoxi-3,5-diprenil) fenil-3-(3-piridinil)-propeno-1-ona, sobre la línea celular PC3 produjo un efecto inhibitorio sobre la proliferación y metástasis de esta línea. En ese trabajo se propuso que posiblemente la chalcona podría ser agonista de Fli-1, molécula involucrada en el control de la expresión de genes clave en múltiples procesos

patogénicos/fisiológicos, incluido el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis (Ma et al., 2020). En otro estudio las α -trifluorometil chalconas fueron evaluadas sobre líneas de cáncer de próstata independientes de andrógenos (PC3, DU 145) mostrando una actividad antitumoral cuando son administradas a un modelo de ratón de forma oral e intraperitoneal. Estas chalconas inducían acumulación de células en las fases sub-G1 y G2/M sin interferir con la polimerización de los microtúbulos (Saito et al., 2021)

Recientemente, en nuestro grupo se ha abordado el estudio de un grupo de chalconas preniladas con una estructura de (E)-1-(3-methoxy-4-((3-methylbut-2-en-1-yl) oxy)fenil)-3-phenylprop-2-en-1-ona, las cuales difieren en la adición del grupo funcional en el anillo B de la estructura chalconoide. PVINA/2CL y PVONA/3F (el sufijo después de la diagonal invertida nos indica el sustituyente en el anillo B y su posición) son las chalconas que han sido usadas sobre las líneas celulares DU145 y PC3 de cáncer de próstata encontrando que ambas presentan un efecto sobre la viabilidad de las células induciendo apoptosis (Fig.5).

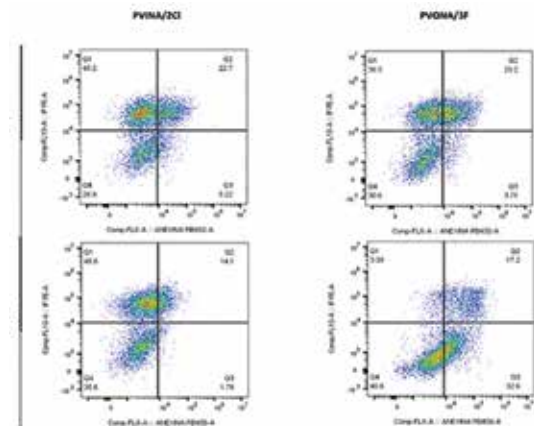


Fig 5. Caracterización del perfil apoptótico de líneas celulares PC3 y DU 14, marcadas iodo de propidio y anexina V después del tratamiento por 72h con PVINA2Cl y PVONA3F. Las células vivas (Q4), en apoptosis temprana (Q3), apoptosis tardía (Q2) y muertas (Q1) se muestran en los cuadrantes correspondientes para cada uno de los casos.

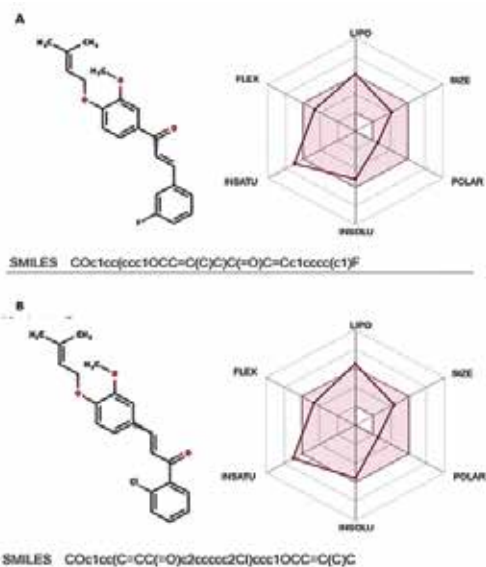


Fig 6. Caracterización ADME de las chalconas PVONA/3F (A) y PVINA/2Cl (B). La zona sombreada determina el espacio fisicoquímico para biodisponibilidad oral. Lipo=lipofilicidad, Size=Tamaño, Polar= polaridad, Insolu= onsolubilidad, Insatu= Insaturación, Flex= flexibilidad. T. (Elaborado con la plataforma SwissADME)

También han sido realizados estudios de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), con la finalidad de proponer a las chalconas como posibles alternativas farmacológicas en el tratamiento de este tipo de cáncer (Fig. 5). Los resultados mostraron que las chalconas usadas en este estudio cuentan con características farmacocinéticas que cumplen con los descriptores moleculares para poder ser usadas como fármacos de administración oral (Lipofilicidad < 5, Flexibilidad < 9 uniones rotables, Tamaño < 500 g/mol, Polaridad menor a 130 A, Insolubilidad < 0, Insaturación < 1).

Basados en el análisis realizado a través de la plataforma Swiss target (Fig. 7), pudimos determinar los posibles blancos de nuestros compuestos, observamos que las chalconas podrían tener como blanco a proteínas relacionadas con la resistencia a los fármacos, como lo son la glicoproteína-P y los canales HERG, por lo que nuestras chalconas pueden estar interviniendo como bloqueadores de dichas vías permitiendo que los tratamientos sean más efectivos.

A



B



Fig 7. Predicción de blancos de las chalconas PVONA/3F (A) y PVINA/2Cl (B) realizados a través de la plataforma swiss target.

Conclusiones

El uso de las chalconas como alternativa farmacológica para diversas enfermedades incluyendo el cáncer es prometedor debido a la gran variedad de actividades biológicas que presentan, sin embargo, es muy importante esclarecer los mecanismos de acción de estas sobre sus blancos. En ese sentido, el uso de la bioinformática haciendo uso de las estructuras chalconoides, puede ayudar a predecir nuevas entidades moleculares que cumplan con los descriptores adecuados que garanticen la efectividad de las mismas sobre las enfermedades estudiadas, con el uso de esta tecnología se podrían disminuir los costos y el tiempo para proponer nuevas alternativas farmacológicas.

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, al Colegio de Ciencia y Tecnología de la UACM por el proyecto CcyT-2022-01 y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada al estudiante de maestría Marcos Morales Reyna con número 1103353.

Referencias bibliográficas

- Bazzaro, M., Anchoori, R. K., Mudiari, M. K. R., Issaenko, O., Kumar, S., Karanam, B., Lin, Z., Isaksson Vogel, R., Gavioli, R., Destro, F., Ferretti, V., Roden, R. B. S., & Khan, S. R. (2011). α,β -Unsaturated carbonyl system of chalcone-based derivatives is responsible for broad inhibition of proteasomal activity and preferential killing of human papilloma virus (HPV) positive cervical cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(2), 449-456. <https://doi.org/10.1021/jm100589p>
- Breast Cancer Biomarkers: Risk Assessment, Diagnosis, Prognosis, Prediction of Treatment Efficacy and Toxicity, and Recurrence | Bentham Science, (s. f.). Recuperado 26 de abril de 2022, de <https://www.eurekaselect.com/article/57629>
- Chen, G., Zhou, D., Li, X.-Z., Jiang, Z., Tan, C., Wei, X.-Y., Ling, J., Jing, J., Liu, F., & Li, N. (2017). A natural chalcone induces apoptosis in lung cancer cells: 3D-QSAR, docking and an in vivo/vitro assay. *Scientific Reports*, 7(1), 10729. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11369-9>
- Choi, D., Park, J. C., Lee, H. N., Moon, J.-H., Ahn, H., Park, K., & Hong, J. (2018). In Vitro Osteogenic Differentiation and Antibacterial Potentials of Chalcone Derivatives. *Molecular Pharmaceutics*, 15(8), 3197-3204. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00288>
- Constantinescu, T., & Lungu, C. N. (2021). Anticancer Activity of Natural and Synthetic Chalcones. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11306. <https://doi.org/10.3390/ijms22111306>
- Dong, N., Liu, X., Zhao, T., Wang, L., Li, H., Zhang, S., Li, X., Bai, X., Zhang, Y., & Yang, B. (2018). Apoptosis-inducing effects and growth inhibitory of a novel chalcone, in human hepatic cancer cells and lung cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 105, 195-203. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.126>
- Fernandes, N. A. R., Camilli, A. C., Maldonado, L. A. G., Pacheco, C. G. P., Silva, A. F., Molon, R. S., Spolidorio, L. C., Ribeiro de Assis, L., Regasini, L. O., Rossa Junior, C., & Guimarães Stabili, M. R. (2021). Chalcone T4, a novel chalconic compound, inhibits inflammatory bone resorption in vivo and suppresses osteoclastogenesis in vitro. *Journal of Periodontal Research*, 56(3), 569-578. <https://doi.org/10.1111/jre.12857>
- Gottesman, M. M. (2002). Mechanisms of Cancer Drug Resistance. *Annual Review of Medicine*, 53(1), 615-627. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.53.082901.103929>
- Guazelli, C. F. S., Fattori, V., Ferraz, C. R., Borghi, S. M., Casagrande, R., Baracat, M. M., & Verri, W. A. (2021). Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperidin methyl chalcone in experimental ulcerative colitis. *Chemico-Biological Interactions*, 333, 109315. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109315>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Holohan, C., Van Schaeybroeck, S., Longley, D. B., & Johnston, P. G. (2013). Cancer drug resistance: An evolving paradigm. *Nature Reviews Cancer*, 13(10), 714-726. <https://doi.org/10.1038/nrc3599>
- Hou, S., Yuan, Q., Yu, N., Liu, B., Huang, G., & Yuan, X. (2019). Cardamonin attenuates chronic inflammation and tumorigenesis in colon. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, 18(23), 3275-3287. <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1673620>
- Huszno, J., & Kolosza, Z. (2019). Molecular characteristics of breast cancer according to clinicopathological factors. *Molecular and Clinical Oncology*. <https://doi.org/10.3892/mco.2019.1869>
- James, S., Aparna, J. S., Babu, A., Paul, A. M., Lankadasari, M. B., Athira, S. R., Kumar, S. S., Vijayan, Y., Namitha, N. N., Mohammed, S., Reshmi, G., & Harikumar, K. B. (2021). Cardamonin Attenuates Experimental Colitis and Associated Colorectal Cancer. *Biomolecules*, 11(5), 661. <https://doi.org/10.3390/biom11050661>

15. Jin, J., Qiu, S., Wang, P., Liang, X., Huang, F., Wu, H., Zhang, B., Zhang, W., Tian, X., Xu, R., Shi, H., & Wu, X. (2019). Cardamonin inhibits breast cancer growth by repressing HIF-1 α -dependent metabolic reprogramming. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, 38(1), 377. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1351-4>
16. Kamecki, F., Knez, D., Carvalho, D., Marcucci, C., Rademacher, M., Higgs, J., Zakej, S., Marcos, A., de Tezanos Pinto, F., Abin-Carriqui, J. A., Gobec, S., Coletti, N., & Marder, M. (2021). Multitarget 2'-hydroxychalcones as potential drugs for the treatment of neurodegenerative disorders and their comorbidities. *Neuropharmacology*, 201, 108837. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108837>
17. Komoto, T. T., Lee, J., Lertpatiponpong, P., Ryu, J., Marins, M., Fachin, A. L., & Baek, S. J. (2021). Trans-chalcone suppresses tumor growth mediated at least in part by the induction of heme oxygenase-1 in breast cancer. *Toxicological Research*, 37(4), 485-493. <https://doi.org/10.1007/s43188-021-00089-y>
18. Konidala, S. K., Kotra, V., Danduga, R. C. S. R., & Kola, P. K. (2020). Coumarin-chalcone hybrids targeting insulin receptor: Design, synthesis, anti-diabetic activity, and molecular docking. *Bioorganic Chemistry*, 104, 104207. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104207>
19. Kostopoulou, I., Tzani, A., Polyzos, N.-I., Karadendrou, M.-A., Kritsi, E., Pontiki, E., Liargkova, T., Hadjipavlou-Litina, D., Zoumpoulakis, P., & Detsi, A. (2021). Exploring the 2'-Hydroxy-Chalcone Framework for the Development of Dual Antioxidant and Soybean Lipoygenase Inhibitory Agents. *Molecules*, 26(9), 2777. <https://doi.org/10.3390/molecules26092777>
20. Lee, J.-H., Jung, H. S., Giang, P. M., Jin, X., Lee, S., Son, P. T., Lee, D., Hong, Y.-S., Lee, K., & Lee, J. J. (2006). Blockade of Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway and Anti-Inflammatory Activity of Cardamomin, a Chalcone Analog from *Alpinia conchigera*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 316(1), 271-278. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.092486>
21. Len, J. M., Hussein, N., Malla, S., McIntosh, K., Patidar, R., Elangovan, M., Chandrabose, K., Moorthy, N. S. H. N., Pandey, M., Raman, D., Trivedi, P., & Tiwari, A. K. (2021). A Novel Dialkylamino-Functionalized Chalcone, DML6, Inhibits Cervical Cancer Cell Proliferation, In Vitro, by Induction of Oxidative Stress, Intrinsic Apoptosis and Mitotic Catastrophe. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(14), 4214. <https://doi.org/10.3390/molecules26144214>
22. Luo, Y., Wu, W., Zha, D., Zhou, W., Wang, C., Huang, J., Chen, S., Yu, L., Li, Y., Huang, Q., Zhang, J., & Zhang, C. (2021). Synthesis and biological evaluation of novel ligustrazine-chalcone derivatives as potential anti-triple negative breast cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 47, 128230. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128230>
23. Ma, Y., Xu, B., Yu, J., Huang, L., Zeng, X., Shen, X., Ren, C., Ben-David, Y., & Luo, H. (2020). Fli-1 Activation through Targeted Promoter Activity Regulation Using a Novel 3', 5'-diprenylated Chalcone Inhibits Growth and Metastasis of Prostate Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2216. <https://doi.org/10.3390/ijms21062216>
24. Meier, D., Hernández, M. V., van Geelen, L., Muharini, R., Proksch, P., Bandow, J. E., & Kalscheuer, R. (2019). The plant-derived chalcone Xanthoangelol targets the membrane of Gram-positive bacteria. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(23), 115151. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115151>
25. Nawaz, J., Rasul, A., Shah, M. A., Hussain, G., Riaz, A., Sarfarz, I., Zafar, S., Adnan, M., Khan, A. H., & Selamoglu, Z. (2020). Cardamonin: A new player to fight cancer via multiple cancer signaling pathways. *Life Sciences*, 250, 117591. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117591>
26. Openda, Y. I., Babu, B., & Nyokong, T. (2022). Novel cationic-chalcone phthalocyanines for photodynamic therapy eradication of *S. aureus* and *E. coli* bacterial biofilms and MCF-7 breast cancer. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 38, 102863. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2022.102863>
27. Ouyang, Y., Li, J., Chen, X., Fu, X., Sun, S., & Wu, Q. (2021). Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. *Biomolecules*, 11(6), 894. <https://doi.org/10.3390/biom11060894>
28. Pinheiro, S., Pessôa, J. C., Pinheiro, E. M. C., Muri, E. M. F., Filho, E. V., Loureiro, L. B., Freitas, M. C. R., Silva Junior, C. M. D., Fiorot, R. G., Carneiro, J. W. M., Rotamiro, K. M., Guimarães, A. R. A., Rocha-Brito, K. J. P., & Greco, S. J. (2020). 2H-1,2,3-Triazole-chalcones as novel cytotoxic agents against prostate cancer. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(19), 127454. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127454>
29. Rioux, B., Pinon, A., Gamond, A., Martin, F., Laurent, A., Champavier, Y., Barette, C., Liagre, B., Fagnère, C., Sol, V., & Pouget, C. (2021). Synthesis and biological evaluation of chalcone-polyamine conjugates as novel vectorized agents in colorectal and prostate cancer chemotherapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 222, 113586. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113586>
30. Rizeq, B., Gupta, I., Kheraldine, H., Elkhalifa, D., Al-Farsi, H. F., Moustafa, A.-E. A., & Khalil, A. (2021). Novel Nitrogen-Based Chalcone Analogs Provoke Substantial Apoptosis in HER2-Positive Human Breast Cancer Cells via JNK and ERK1/ERK2 Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9621. <https://doi.org/10.3390/ijms22179621>
31. Rocha, J. E., de Freitas, T. S., da Cunha Xavier, J., Pereira, R. L. S., Pereira, F. N., Nogueira, C. E. S., Marinho, M. M., Bandeira, P. N., Fernandes, M. A. A., Marinho, E. S., Teixeira, A. M. R., Dos Santos, H. S., & Coutinho, H. D. M. (2021). Synthesis, antibiotic modifying activity, ADMET study and molecular docking of chalcone (E)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(2-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one in strains of *Staphylococcus aureus* carrying MepA efflux pumps. *Archives of Microbiology*, 204(1), 63. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02666-z>
32. Rudrapal, M., Khan, J., Dukhyil, A. A. B., Alarousy, R. M. I. I., Attah, E. I., Sharma, T., Khairam, S. J., & Bendale, A. R. (2021). Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. *Molecules*, 26(23), 7177. <https://doi.org/10.3390/molecules26237177>
33. Saito, Y., Mizokami, A., Izumi, K., Naito, R., Goto, M., & Nakagawa-Goto, K. (2021). α -Trifluoromethyl Chalcones as Potent Anticancer Agents for Androgen Receptor-Independent Prostate Cancer. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(9), 2812. <https://doi.org/10.3390/molecules26092812>
34. Santos, M. M. M., & Moreira, R. (2007). Michael acceptors as cysteine protease inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7(10), 1040-1050. <https://doi.org/10.2174/138955707782110105>
35. Tantawy, M. A., Sroor, F. M., Mohamed, M. F., El-Naggar, M. E., Saleh, F. M., Hassaneen, H. M., & Abdelhamid, I. A. (2020). Molecular Docking Study, Cytotoxicity, Cell Cycle Arrest and Apoptotic Induction of Novel Chalcones Incorporating Thiadiazolyl Isoquinoline in Cervical Cancer. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 20(1), 70-83. <https://doi.org/10.2174/1871520619666191024121116>
36. Trein, M. R., Rodrigues e Oliveira, L., Rigo, G. V., Garcia, M. A. R., Petro-Silveira, B., da Silva Trentin, D., Macedo, A. J., Regasini, L. O., & Tasca, T. (2019). Anti-Trichomonas vaginalis activity of chalcone and amino-antibiotics. *Parasitology Research*, 118(2), 607-615. <https://doi.org/10.1007/s00436-018-6164-4>
37. Vasan, N., Baselga, J., & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782), 299-309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>
38. Waghray, D., & Zhang, Q. (2018). Inhibit or Evade Multidrug Resistance P-Glycoprotein in Cancer Treatment. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(12), 5108-5121. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01457>
39. Wang, L., Yang, X., Zhang, Y., Chen, R., Cui, Y., & Wang, Q. (2019). Anti-inflammatory Chalcone-Isoflavone Dimers and Chalcone Dimers from *Caragana jubata*. *Journal of Natural Products*, 82(10), 2761-2767. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b00365>
40. Welday Kahssay, S., Hailu, G. S., & Taye Desta, K. (2021). Design, Synthesis, Characterization and in vivo Antidiabetic Activity Evaluation of Some Chalcone Derivatives. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 15, 3119-3129. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S316185>
41. Zhang, B., Teng, Z., Li, X., Lu, G., Deng, X., Niu, X., & Wang, J. (2017). Chalcone Attenuates *Staphylococcus aureus* Virulence by Targeting Sortase A and Alpha-Hemolysin. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1715. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01715>
42. Zhang, W., Chen, H., Ding, L., Gong, J., Zhang, M., Guo, W., Xu, P., Li, S., & Zhang, Y. (2021). Trojan Horse Delivery of 4,4'-Dimethoxychalcone for Parkinsonian Neuroprotection. *Advanced Science*, 8(9), 2004555. <https://doi.org/10.1002/advs.202004555>
43. Zhang, X.-W., Zhao, D.-H., Quan, Y.-C., Sun, L.-P., Yin, X.-M., & Guan, L.-P. (2010). Synthesis and evaluation of antiinflammatory activity of substituted chalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 19(4), 403-412. <https://doi.org/10.1007/s00044-009-9202-z>
44. Zhu, M., Wang, J., Xie, J., Chen, L., Wei, X., Jiang, X., Bao, M., Qiu, Y., Chen, Q., Li, W., Jiang, C., Zhou, X., Jiang, L., Qiu, P., & Wu, J. (2018). Design, synthesis, and evaluation of chalcone analogues incorporate α,β -Unsaturated ketone functionality as anti-lung cancer agents via evoking ROS to induce pyroptosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 157, 1395-1405. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.072>
45. Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C., & Miao, Z. (2017). Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 117(12), 7762-7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>



LA TRICOMONIASIS

y sus alternativas farmacológicas.

Jesús Enrique Sánchez Valdovinos¹, Dr. Edgar Mendieta Condado², Dr. Mario López Franco³, Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez^{1*}

¹ Posgrado en Ciencias Genómicas. Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

² Departamento de Control de Calidad. Laboratorio Estatal de Salud Pública. Zapopan Jalisco, México.

³ Clínica de Colposcopia del Hospital Materno Infantil “San Martín de las Flores”. San Pedro Tlaquepaque, Jalisco, México.

*Autor corresponsal: maria.alvarez@uacm.edu.mx

¿Qué es la tricomoniasis y cuál es su incidencia?

La tricomoniasis es una enfermedad de transmisión sexual no viral causada por *Trichomonas vaginalis* (1), el cual mide de 10 a 20 μm de largo por 7-8 μm de ancho, este parásito se transmite de persona a persona únicamente por contacto sexual (2). La transmisión de madres a hijos a través del tracto urogenital como en nasofaríngeo también ha sido reportada (3). Este parásito es muy adhesivo a las células del epitelio vaginal y esta adhesión es un requisito para que se inicie la infección para que posteriormente le haga un daño a estas células para la obtención de nutrientes (4). El parásito se reproduce por fisión binaria (5). La energía es obtenida a partir de enzimas que se encuentran en el hidrogenosoma un organelo electrondenso que tiene la función de las mitocondrias (5).

Esta infección al igual que otras enfermedades se encuentran asociadas a factores tales como la pobreza y la falta de sistemas de salud pública que puedan detectarlas a tiempo, por lo que esta infección presenta mayor incidencia en países pobres, en el año se estiman 156 millones de personas en el mundo con tricomoniasis según reporte de la OMS (6). El número de casos a nivel nacional ha incrementado a través de los años y debido a que no pertenece al sistema de vigilancia epidemiológica nacional el número de casos podría estar subestimado (7).



Fig 1. Casos acumulados de tricomoniasis en México. Gráfica de los casos de mujeres y hombres con tricomoniasis en México desde inicio del año 2022 a la semana 28 del mismo año. (Elaborado con <https://paintmaps.com/>)

Esta infección produce una serie de síntomas y signos en donde la mujer es la más afectada con respecto al hombre en donde la mayoría son asintomáticos considerándose como portadores de este parásito. La sintomatología en la mujer son flujo de color amarillento y oloroso, manchas de sangre e inflamación en el útero así como cervix de fresa que son pequeñas hemorragias localizadas que se presenta en el 2% de las mismas (Fig. 2), para el caso del hombre cuando presentan síntomas pueden ser uretritis, balanopostitis, epididimitis y la prostatitis entre otros(3). Algunas consecuencias de esta infección son una predisposición a la adquisición del virus del VIH, así como del VPH, abortos prematuros, infantes de bajo peso al nacer, enfermedad pélvica atípica e infertilidad (3), se ha observado que la tricomoniasis causa lesiones cervicales y respuesta proinflamatoria crónica(8) que pueden derivar en cáncer cervicouterino además de incrementar hasta 6.5 veces la probabilidad de infección por el virus tipo 16 del papiloma humano (VPH)(9). *T. vaginalis* posee gran capacidad para fagocitar espermatozoides, bacterias, hongos y virus por lo que es común observar por medio del análisis citológico a pacientes que presentan infecciones mixtas(10) (Fig. 3). La colposcopia representa una prueba con mayor sensibilidad para confirmar el diagnóstico de la tricomoniasis(11) (Fig.3).



Fig 2. Colposcopia de paciente positivo a *T. vaginalis* con “cervix de fresa” que presenta las lesiones hemorrágicas localizadas.

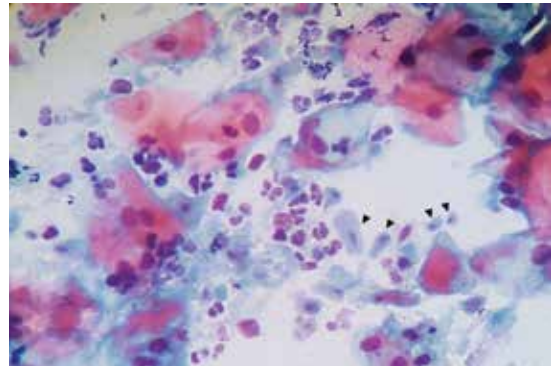


Fig 3. Citología cervical de paciente VPH positivo con presencia de *T. vaginalis*. Las flechas indican los parásito.

¿Cómo es el tratamiento para la tricomoniasis?

Esta infección es tratada con el Metronidazol, fármaco que también es usado para tratar otras parasitosis tales como la amibiasis y la giardiasis(12). Sin embargo en los últimos años, se ha presentado una elevada resistencia al mismo. La resistencia de *T. vaginalis* al metronidazol se propuesto por dos vías: la aeróbica y la anaeróbica, la primera es la predominante en los casos clínicos por lo que es la de mayor interés, en esta vía el metronidazol es reducido a través de la tiorredoxina reductasa, la ferredoxina o la nitroreductasa presentes en el hidrogenosoma, en este paso el metronidazol activado puede formar aductos por

medio de enlaces covalentes con la tiorredoxina reductasa o con la tiorredoxina lo que provoca que las enzimas pierdan su función lo que detona que se rompa la vía normal de defensa antioxidante del parásito(12).

En las cepas resistentes las actividades de la flavina reductasa 1 y de NADH están por lo regular en niveles bajos o incluso ausentes(12) debido a niveles de hierro o mutaciones como la que se ha encontrado en el gen que codifica para la enzima ferredoxina, puntualmente en las posiciones -178 y -239 río arriba del sitio de inicio de la transcripción lo que provoca que los niveles de oxígeno intracelular suban, esto deriva en que el metronidazol activado sea oxidado permanentemente entrando así a un ciclo "inútil" donde el esta molécula es reducida e inmediatamente oxidada de nuevo impidiendo su acción tricomonocida, por su parte la vía anaeróbica por lo regular se presenta in vitro o inducida en el laboratorio y está ligada a niveles de expresión reducida de las proteínas hidrogenosomales produciendo así que el tamaño de los hidrogenosomas vistos al microscopio sean más pequeños en las cepas resistentes anaeróbicas que en las cepas sensibles(3). En los últimos años debido a la resistencia de *T. vaginalis* al metronidazol se han buscado alternativas farmacológicas para el tratamiento de las cepas resistentes de tricomonas que se estiman podrían ser hasta el 9% de los casos.

¿Cuáles son las alternativas usadas en el caso de la tricomoniasis resistente?

1. Nitroimidazoles alternativos al metronidazol y la hamicina.

Otras moléculas de la familia de los nitroimidazoles han sido usadas en los casos de resistencia con el metronidazol entre ellos se encuentran el ornidazol y el secnidazol los cuales son similares al tinidazol pero con una vida media más larga además de que son capaces de alcanzar concentraciones tisulares mayores, también ha sido probada la molécula del nirimidazol el cual es un derivado del nitroimidazol que ha demostrado su efectividad en cepas resistentes al igual que la nitazoxanida, cabe resaltar que aún se desconoce la vía de acción de estas

sustancias, otra alternativa probada es la hamicina de la cual se sabe que su vía de acción está basada en la unión del medicamento a ergosteroles en el plasmalema lo cual forma poros en la membrana del parásito produciendo la pérdida del citoplasma y la muerte(12), desafortunadamente algunas de estas sustancias han mostrado ser tóxicas para las células humanas a las concentraciones necesarias para el efecto tricomonocida.

2. Extractos de plantas medicinales.

Otra de las alternativas que se han propuesto por los investigadores son los extractos de plantas medicinales usadas desde la antigüedad con base en el conocimiento empírico para el tratamiento de síntomas relacionados con la tricomoniasis, en México se ha logrado aprovechar la gran riqueza de flora que se tiene en el país para probar extractos de diferentes partes de las plantas como lo pueden ser las hojas, el tallo, la flor, las semillas y las raíces entre otras.

Los extractos fenólicos de 22 plantas medicinales mexicanas fueron probadas para la tricomoniasis dando como resultado que los mayores efectos los tuvieron los extractos provenientes de las semillas de la planta *carica papaya* perteneciente a la familia *caricaceae* y de la fibra de la cascara de *coccoloba nucifera* de la familia *arecaceae* mostrando IC_{50} de 5.6 y 5.8 $\mu\text{g/ml}$ respectivamente, aunque estos resultados prueban la actividad tricomonocida de las plantas, también se ha encontrado que pueden ser tóxicas para los humanos(13). Por otra parte, se conoce que las antraquinonas son sustancias policíclicas con un núcleo de 9,10-dioxoantraceno que contiene sustituyentes de grupos OH fenólicos(14). La antraquinona lucidina- ω -isopropil éter presentó un efecto tricomonocida similar al del MTZ además de que reduce la capacidad citotóxica de *T. vaginalis* frente a células Hela(15), en base a este estudio se ha demostrado que la presencia y la posición de los grupos OH son importantes para la actividad tricomonocida, por ejemplo la aloe-emodina presentó una actividad hasta 166 veces mayor en comparación con la purpurina, ambas tienen una estructura similar pero difieren en la posición de los sustituyentes ya que la aloe-emodina contiene dos grupos OH aromáticos

fenólicos y un grupo OH hidroximetilo alifático(14) que son los que le confieren una mayor actividad.

Los tiazoles son otras molécula extraídas de plantas que han mostrado actividad tricomonida, derivados del tiazol 2-amino-4-aril tiazol (ATZ-1 y ATZ-2) mostraron reducir la viabilidad de cepas de *T. vaginalis*, así como la actividad proteolítica del parásito, se propone que los tiazoles interaccionan con la metaloproteasa TvMP50 que se encuentra involucrada en la citotoxicidad del parásito hacia la célula blanco (16).

3. Chalconas y su uso en el tratamiento de la tricomoniasis.


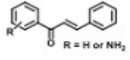
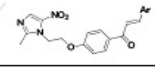
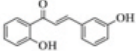
Una alternativa más que se ha utilizado para el tratamiento de la tricomoniasis son las chalconas, su nombre proviene de la palabra griega “*chalcos*” que significa cobre (17), las chalconas se han encontrado en muchas plantas comestibles y medicinales como moléculas percursoras de flavonoides e isoflavonoides que son sustancias que se han relacionado con efectos antiparasitarios (18). Las chalconas también nombradas 1,3-diaril-2-propen-1-onas tienen una estructura central llamada chalconoide que consta de dos anillos benzenicos donde el unido al grupo carbonilo toma la nomenclatura “A” mientras el anillo restante es conocido con la letra “B”, los investigadores se han mostrado interesados en las chalconas debido a que estas han mostrado actividades terapéuticas como la actividad antiinflamatoria, antimicrobiana, antiviral, antiparasitaria, antituberculosa, entre otras, también se ha observado que pueden tener una eficacia considerable contra el cáncer y enfermedades neuronales (18).

Las chalconas a partir de su estructura núcleo llamada chalconoide puede tener diferentes grupos químicos tanto en el anillo “A” como en el anillo “B”, se ha comprobado mediante un bioensayo de sustancias aminochalconas que la presencia del grupo amino y la posición de este en el anillo “A” son cruciales para el efecto tricomonida, el primer punto se determinó al observar que el efecto tricomonida de las chalconas con grupos aminos en diferentes posiciones del anillo “A” es mayor al efecto de la chalcona sin el grupo, con los mismos

resultados se logró determinar que la posición del grupo es también importante para el efecto siendo la mejor la 3'-aminochalcona por encima de las chalconas con el amino en las posiciones 2 y 4, además de esto se pudo comprobar que las aminochalconas no tienen el mismo mecanismo de acción del metronidazol y del tinidazol, esto es importante de cara a la creciente cantidad de cepas resistentes (19), la estructura simple de las chalconas permite que puedan ser conjugadas con estructuras de otros medicamentos, el metronidazol conjugado con chalconas ha mostrado tener efecto tricomonida frente a cepas de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol, en un estudio con ocho diferentes sustancias de conjugados se encontró que las 8 tuvieron un efecto tan activo como el metronidazol frente a cepas de *T. vaginalis* sensibles a metronidazol y 3 de los conjugados mostraron hasta 4 veces mayor efecto que el metronidazol en cepas resistentes probando que la estructura de la chalcona es importante para usarse en casos de resistencia al metronidazol por parte del parásito (20). Las 2'-Hidrochalconas también han mostrado ayudar al efecto del metronidazol para el tratamiento de la tricomoniasis cuando se administran juntos. En estudios previos se ha demostrado que la Hidrochalcona 3c a 12,5 µM y metronidazol a 40 µM presentan una actividad del 95,31 % contra los trofozoítos de *T. vaginalis*. Por medio de metodología *in silico* de docking molecular se pudo observar que la Hidrochalcona 3c interacciona con proteínas implicadas en la supervivencia del parásito como la metionina gamma-liasa (TvMGL), la lactato deshidrogenasa (TvLDH) y la purina nucleósido fosforilasa (TvPNP) inhibiendo su función y provocando la muerte de los trofozoítos, esto demuestra *in vitro* que esta chalcona 3c puede tener un mecanismo de acción diferente al del metronidazol lo que sugiere que podría ser un agente importante para el tratamiento de cepas resistentes (21).

En conclusión resulta interesante tener como opción el uso de las chalconas para el caso de la tricomonas resistentes al metronidazol. Debido a la versatilidad en la estructura de las chalconas en cuanto a tener diferentes grupos funcionales presentan una gran importancia en la terapéutica contra la tricomoniasis.

Tabla 1. Metronidazol (20), aminochalcona (1), híbrido de chalcona-MTZ (20) e hidroxichalcona (21) usadas contra trofozoítos de *T. vaginalis*. (Creado con la plataforma ChemDraw)

Nombre	Administración	Eficaz en cepas resistentes	Estructura
Metronidazol	Individual (medicamento habitual y único aprobado)	No	
aminochalcona	Individual	Si, <i>in silico</i> 3'	
Chalcona-MTZ híbridos	Individual	Si 4e y 4h	
Hidroxichalcona	En conjunto con MTZ	Si <i>in silico</i> 3c	

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

Referencias bibliográficas.

1. Trein MR, Rodrigues E Oliveira L, Rigo GV, Garcia MAR, Petro-Silveira B, da Silva Trentin D, Macedo AJ, Regasini LO, Tasca T. Anti-Trichomonas vaginalis activity of chalcone and aminochalcones. *Parasitol Res.* 2019 Feb;118(2):607-615. doi: 10.1007/s00436-018-6164-4. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30535524.

2. Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria, Trichomoniasis, CDC, 2017 Dec 31, <https://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>.

3. Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol.* 2016 May;42(3):406-17. doi: 10.3109/1040841X.2014.958050. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25383648.

4. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and Microbiological Aspects of Trichomonas vaginalis. *JOUR.* 1998/04/01. doi: 10.1128/CMR.11.2.300. 10.1128/CMR.11.2.300. *Clinical Microbiology Reviews.*

5. Quintas-Granados, Laura & Álvarez-Sánchez, María. (2012). Introducción a la genómica de parásitos. D.F. Editorial Académica Española.

6. Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, Chico RM, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin SS, Broutet N, Taylor MM. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019 Aug 1;97(8):548-

562P. doi: 10.2471/BLT.18.228486. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31384073; PMCID: PMC6653813.

7. Dirección Nacional de Epidemiología, Boletín Epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información, 2022 Jul 25 <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/746224/sen28.pdf>.

8. Yang S, Zhao W, Wang H, Wang Y, Li J, Wu X. Trichomonas vaginalis infection-associated risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Sep;228:166-173. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.06.031. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29980111.

9. Organización Panamericana de la Salud. Virus del Papiloma Humano. OMS. 2022 Agt. 07. https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14873:sti-human-papilloma-virus-hpv&Itemid=3670&lang=es#:~:text=El%20PH%20es%20la%20infecci%C3%B3n,c%C3%A1ncer%20y%20las%20verrugas%20genitales.

10. J. López-Olmos, J. Gasull. Vaginal trichomonas infections (mixed infections) and cellular atypic in cervical cytology. *EISEVIER.* 2011 Jul-Agt. DOI: 10.1016/j.gine.2010.10.013.

11. Lopez J, Gasull J. Infección vaginal por tricomonas (e infecciones mixtas) y atipias celulares, en la citología cervicovaginal. *ELSEVIER.* 2011 Jul-Agt. DOI: 10.1016/j.gine.2010.10.013

12. Graves KJ, Novak J, Secor WE, Kissinger PJ, Schwebke JR, Muzny CA. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in Trichomonas vaginalis. *Parasitology.* 2020 Nov;147(13):1383-1391. doi: 10.1017/S0031182020001237. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32729451; PMCID: PMC7677174.

13. Calzada F, Yépez-Mulia L, Tapia-Contreras A. Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on *Trichomonas vaginalis* trophozoites. *J Ethnopharmacol.* 2007 Sep 5;113(2):248-51. doi: 10.1016/j.jep.2007.06.001. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17628366.
14. Friedman M, Xu A, Lee R, Nguyen DN, Phan TA, Hamada SM, Panchel R, Tam CC, Kim JH, Cheng LW, Land KM. The Inhibitory Activity of Anthraquinones against Pathogenic Protozoa, Bacteria, and Fungi and the Relationship to Structure. *Molecules.* 2020 Jul 7;25(13):3101. doi: 10.3390/molecules25133101. PMID: 32646028; PMCID: PMC7411742.
15. Cáceres-Castillo D, Pérez-Navarro Y, Torres-Romero JC, Mirón-López G, Ceballos-Cruz J, Arana-Argáez V, Vázquez-Carrillo L, Fernández-Sánchez JM, Alvarez-Sánchez ME. Trichomonocidal activity of a new anthraquinone isolated from the roots of *Morinda panamensis* Seem. *Drug Dev Res.* 2019 Feb;80(1):155-161. doi: 10.1002/ddr.21504. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30570769.
16. Mena-Rejón G, Pérez-Navarro Y, Torres-Romero JC, Vázquez-Carrillo L, Carballo RM, Arreola R, Herrera-España Á, Arana-Argáez V, Quijano-Quiñones R, Fernández-Sánchez JM, Alvarez-Sánchez ME. Antitrichomonal activity and docking analysis of thiazole derivatives as TvMP50 protease inhibitors. *Parasitol Res.* 2021 Jan;120(1):233-241. doi: 10.1007/s00436-020-06931-w. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073325.
17. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z. Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chem Rev.* 2017 Jun 28;117(12):7762-7810. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00020. Epub 2017 May 10. PMID: 28488435; PMCID: PMC6131713.
18. Rudrapal M, Khan J, Dukhyil AAB, Alarousy RMII, Attah EI, Sharma T, Khairnar SJ, Bendale AR. Chalcone Scaffolds, Bioprecursors of Flavonoids: Chemistry, Bioactivities, and Pharmacokinetics. *Molecules.* 2021 Nov 26;26(23):7177. doi: 10.3390/molecules26237177. PMID: 34885754; PMCID: PMC8659147.
19. Trein MR, Rodrigues E Oliveira L, Rigo GV, Garcia MAR, Petro-Silveira B, da Silva Trentin D, Macedo AJ, Regasini LO, Tasca T. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of chalcone and amino-analogues. *Parasitol Res.* 2019 Feb;118(2):607-615. doi: 10.1007/s00436-018-6164-4. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30535524.
20. Anthwal A, Rajesh UC, Rawat MS, Kushwaha B, Maikhuri JP, Sharma VL, Gupta G, Rawat DS. Novel metronidazole-chalcone conjugates with potential to counter drug resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Eur J Med Chem.* 2014 May 22;79:89-94. doi: 10.1016/j.ejmech.2014.03.076. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24727243.
21. das Neves RN, Sena-Lopes Â, Alves MSD, da Rocha Fonseca B, da Silva CC, Casaril AM, Savegnago L, de Pereira CMP, Ramos DF, Borsuk S. 2'-Hydroxychalcones as an alternative treatment for trichomoniasis in association with metronidazole. *Parasitol Res.* 2020 Feb;119(2):725-736. doi: 10.1007/s00436-019-06568-4. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31853622.



LA INFECCIÓN POR CLAMIDIAS: UN PROBLEMA DE SALUD PENDIENTE.

Dr. Máximo B. Martínez Benitez.

Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México

maximo.martinez@uacm.edu.mx

1. Introducción

Según los datos publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la clamidiasis o infección producida por la bacteria *Chlamydia trachomatis*, se considera la infección bacteriana de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. La infección se presenta con más prevalencia en el sexo femenino, del grupo etario comprendido entre los 15 y 24 años (OPS/OMS, 2019). La Organización mundial de la Salud reportó 129 000 000 de casos nuevos de clamidiasis, durante el año 2020 (WHO, 2021). En México, la prevalencia no se conoce con exactitud por la falta de estudios en algunos Estados del país (López-Hurtado et al., 2018), pero se reportaron 440 casos de linfogranuloma venéreo por clamidias durante el año 2021 (Secretaría de Salud (DGE), 2021).

La transmisión se produce al tener relaciones sexuales sin protección con una persona infectada, aunque también se ha reportado transmisión de madre infectada a hijo durante el parto (Schwemberger & Steele, 2017). Aproximadamente el 70% de las mujeres y el 50% de los hombres que sufren infecciones genitales, son asintomáticos, lo cual dificulta la detección de casos y favorece la transmisión. Estas infecciones no complicadas pueden curarse fácilmente con antibióticos. Sin

embargo, las infecciones por clamidia que no son diagnosticadas y tratadas a tiempo pueden producir complicaciones graves: en las mujeres inflamación de las trompas de Falopio, cervicitis, endometritis, salpingitis, enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico e infertilidad; mientras que en los hombres puede provocar uretritis, epididimitis e infertilidad (OPS/OMS, 2019). También es importante destacar que las infecciones con *Chlamydia trachomatis*, aumentan el riesgo de contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como de otras infecciones de transmisión sexual (ITS) o el desarrollo de carcinoma cervical (Malhotra et al., 2013).

Hasta la fecha no existe ninguna vacuna comercial contra estas infecciones, por lo que el objetivo de esta revisión es mostrar los avances logrados y las dificultades pendientes por resolver, para poder obtener una vacuna profiláctica efectiva contra *Chlamydia trachomatis*.

1.1 Agente etiológico de las infecciones por clamidias.

Las clamidias son bacterias Gram negativas, intracelulares obligadas e inmóviles. Contienen

ADN, ARN, ribosomas y sintetizan sus propias proteínas y ácidos nucleicos. Sin embargo, dependen de la célula huésped para obtener 3 de sus 4 nucleósidos trifosfato, y pueden usar la adenosina trifosfato (ATP) del huésped para sintetizar las proteínas propias y suplir sus necesidades energéticas (Bayramova et al., 2018).

El género *Chlamydia* contiene 12 especies; 3 de ellas (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*) son capaces de producir enfermedad en los seres humanos (Hölzer et al., 2020).

Chlamydia trachomatis, pertenece al Orden *Chlamydiales* y Género *Chlamydia*. Tiene un genoma de aproximadamente 1042 Mb y un plásmido críptico de 7493 bp, con variaciones ligeras de un serotipo a otro. Los cuerpos elementales (forma infectiva) tienen morfología redonda de 200-400 nm y son resistentes a la ruptura debido a los puentes disulfuros de las proteínas de la capa externa. Mientras que los cuerpos reticulados que se producen como resultado de la diferenciación de los cuerpos elementales al ser fagocitados (forma no infectiva), tienen una morfología bacilar de 600-1000 nm y están desprovistos del nucleóide denso (Richard S. Stephens & Eugene V. Koonin, 1998).

Se han descrito 3 biovars, con 19 serotipos, definidos por los dominios variables de la proteína principal de la membrana externa (MOMP): el biovar de tracoma (serotipos A, B/Ba, C), causante de ceguera; biovar urogenital (serotipos D/Da, E,F,G/Ga,H,I/Ia,J,K), que causa la enfermedad en el tracto urogenital y el biovar de linfogranuloma venéreo (serotipos L1, L2/L2a y L3) (Rodrigues et al., 2022). Como reservorio se considera exclusivamente a los humanos. El período de incubación es de 7-14 días para la enfermedad genitourinaria y de 5-12 días para la conjuntivitis neonatal (Victoria (Department of Health), 2022).

Chlamydia pneumoniae, pertenece al Orden *Chlamydiales*, Género *Chlamydia*. Su genoma es de aproximadamente 1230 Mb. En esta especie no se han descrito plásmidos. Se presenta en forma de cocos Gram negativos inmóviles. Sus cuerpos elementales son periformes con un diámetro de 0.2-0.3 μm , mientras que los cuerpos reticulados

tienen forma redonda de 0.8 μm . El principal reservorio son los seres humanos y se transmite de persona a persona a través de la inhalación de bioaerosoles o el contacto de las mucosas con gotitas procedentes de secreciones respiratorias de personas infectadas. Son causantes de neumonías, bronquitis, faringitis y sinusitis (Read et al., 2000; Shirai et al., 2000).

Chlamydia psittaci, pertenece al Orden *Chlamydiales*, Género *Chlamydia*. Posee un genoma circular de aproximadamente 1172 Mb y un plásmido de 7553 bp. Son cocos Gram negativos inmóviles, intracelulares obligados. Sus cuerpos elementales tienen forma redonda con diámetro de 0.2-0.3 μm , y sus cuerpos reticulados tienen un diámetro de 0.8 μm , con forma variable y densa. Se han descrito al menos 6 serotipos (A-F). El principal reservorio son las aves, de donde pueden infectar a los humanos. La principal vía de transmisión es la inhalación de polvo, bioaerosoles y microgotas procedentes de excrementos, secreciones respiratorias, fluidos corporales, tejidos o plumas de aves infectadas (zoonosis). En los humanos producen Psitacosis y neumonía (Voigt et al., 2012).

Existen otras especies de clamidias que, aunque no se ha demostrado que sean patógenas en los humanos, infectan animales y se han usado como modelos para el estudio de vacunas, tal es el caso de *Chlamydia muridarum* que infecta el tracto genital de los ratones (Bayramova et al., 2018).

1.2 Biología y ciclo de vida de las clamidias

El ciclo de vida de las clamidias comprende dos etapas: en la primera los cuerpos elementales, los cuales son extracelulares e infecciosos, entran en las células mucosas y dentro de estas, en compartimentos unidos a la membrana celular, se diferencian en cuerpos reticulados (no infecciosos). En la segunda etapa, estos cuerpos reticulados que son metabólicamente más activos se multiplican por fisión binaria y después de varias rondas replicativas, los cuerpos reticulados se vuelven a diferenciar en cuerpos elementales y abandonan la célula listos para infectar células vecinas. Este ciclo es común a todas las Clamidias (Elwell et al., 2016; Murray & McKay, 2021) (Figura 1)

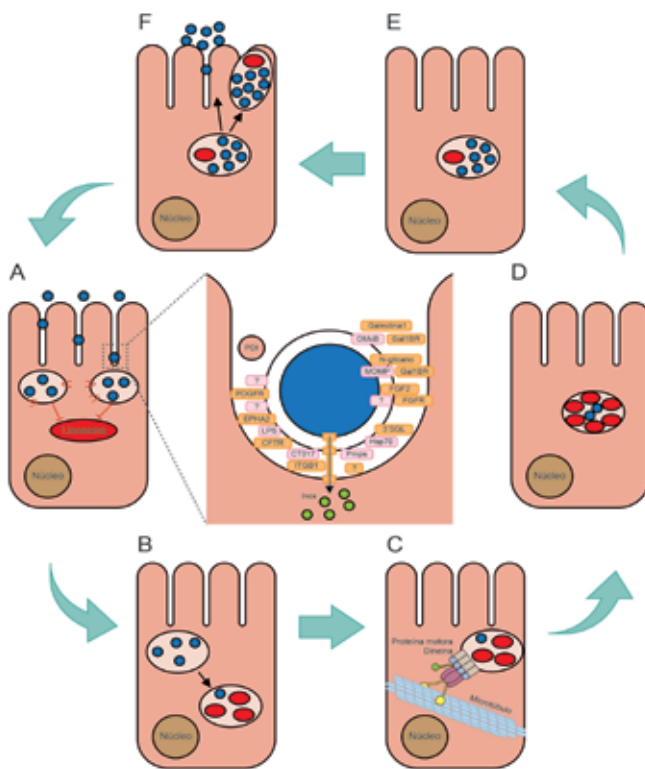


Fig 1. Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*.

La unión de los cuerpos elementales tienen lugar a través de diferentes contactos entre adhesinas de su superficie con receptores en la célula blanca y la participación activa de la enzima disulfuro isomerasa (PDI), mientras que el acoplamiento del sistema de secreción de tipo III (SST3) permite la transferencia de efectores tempranos presintetizados hacia la célula blanca y los cuerpos elementales son endocitados en un compartimento especial denominado inclusión, inhibiendo la fusión a los lisosomas (A). Comienza la síntesis de proteínas bacterianas y los cuerpos elementales se transforman en cuerpos reticulados (B). La inclusión es transportada por proteínas motoras hacia el centro de organización de microtúbulos (MTOC) (C). Los cuerpos reticulados se replican exponencialmente por fisión binaria y se expresan efectores adicionales (D). Los cuerpos reticulados comienzan a transformarse en cuerpos elementales con ayuda de los efectores tardíos (E). Finalmente, los cuerpos elementales abandonan la célula mediante lisis o mediante extrusión (F).

Para iniciar la infección las clamidias requieren unirse a su célula blanca, en este proceso participan tanto algunos ligandos de la bacteria, como varios receptores de la célula. La unión de los cuerpos elementales de clamidia a la célula hospedera se inicia con la formación de un puente trimolecular entre las adhesinas bacterianas con los receptores y el heparán sulfato proteoglicano (HSPG) de la célula hospedera. En el caso específico de *C. trachomatis*, se da la unión de baja afinidad entre OmcB (CT443) con el HSPG de la célula blanca. Esta unión se ve influenciada por la posición y nivel de sulfatación de HSPG, así como por la presencia del factor 2 de crecimiento de fibroblastos (FGF2), el cual incrementa la unión de *C. trachomatis* a su célula hospedera a través de HSPG (Elwell et al., 2016; Murray & McKay, 2021).

También se han observado las interacciones entre liposacárido bacteriano y el regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística (canal de cloruro); entre la MOMP(CT681)

y el receptor de manosa o manosa-6-fosfato; entre CT017(Ctad1) y β 1-integrina; la proteína polimórfica de membrana Pmp21 (Cpn0963) con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Además, se ha reportado que el receptor de tirosinaquinasas (RTK) participa en la unión, invasión y señalización, durante la entrada de *C. trachomatis* a su célula hospedera. Es importante señalar el papel que tiene la enzima disulfuro isomerasa durante la unión y entrada de varias especies de clamidias a su célula blanca. Esta enzima reduce los puentes disulfuros en las adhesinas, los receptores celulares o en las proteínas involucradas en el sistema de secreción de tipo III, facilitando de esta forma la interacción molecular (Elwell et al., 2016).

Una vez formado este puente, los efectores presintetizados en las clamidias, son inyectados a la célula hospedero mediante el sistema de secreción tipo III. Las células hospederas comienzan el reordenamiento de su citoesqueleto para facilitar la penetración de los cuerpos elementales e inician

un proceso de señalización para establecer un estado antiapoptótico. Para el reordenamiento del citoesqueleto de actina y promover la rápida internalización de *C. trachomatis*, se requiere de la proteína RAC1 (sustrato 1 de la toxina botulínica C3 relacionado con Ras), la cual es una GTPasa de la familia RHO. Una vez activada RAC1, se da el reclutamiento de las proteínas WAVE2 (WASF2; miembro 2, de la familia de proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich), ABI1 (proteína que interacciona con ABL1), ARP2 y ARP3 (las proteínas 2 y 3 relacionadas con actina), las cuales son requeridas en el proceso de reorganización de la actina. También participa la fosfoproteína TarP (CT456), la cual promueve la nucleación de la actina a través de sus dominios para actina globular (G-actina) y actina filamentosa (F-actina); y se piensa que sinergiza con el complejo ARP2/3 de la célula hospedera. Otro efector temprano, la proteína TepP (CT875) es fosforilado mediante las tirosinas quinasa de la célula hospedera y esto permite el reclutamiento de las proteínas celulares adaptadoras CRKI y CRKII hacia la inclusión (Caven & Carabeo, 2020; Elwell et al., 2016; Murray & McKay, 2021).

Junto con el reacomodo de la actina se produce un remodelado de la membrana de la célula hospedera, el cual está mediado por microdominios ricos en colesterol, caveolina o clatrina, lo cual promueve la invaginación y facilita la penetración de la bacteria (Elwell et al., 2016).

El cuerpo elemental de clamidia es endocitado en un compartimento unido a la membrana conocido como inclusión. Este compartimento rápidamente se separa de la vía endolisosomal canónica evitando así la fusión a los lisosomas. En estos compartimentos también se inicia la transcripción de los genes tempranos de clamidia, la síntesis de proteínas bacterianas, el remodelado de las membranas de inclusión, se facilita la interacción entre la bacteria y la célula hospedera, además los cuerpos elementales se convierten en cuerpos reticulados (6-8 h postinfección) (Elwell et al., 2016).

Las proteínas de inclusión de membrana (Incs) promueven la adquisición de nutrientes al redirigir las vesículas exocíticas que están en tránsito del aparato de Golgi a la membrana plasmática hacia las inclusiones. La inclusión naciente es

transportada, a lo largo de los microtúbulos hasta el centro organizador de microtúbulos (MTOC) o centrosoma. Entre 8-16 h postinfección, se expresan los genes conocidos como de mitad de ciclo. Los cuerpos reticulados se replican exponencialmente por divisiones binarias y secretan efectores adicionales que modulan los procesos en la célula hospedera para mantener su viabilidad. En condiciones de estrés, los cuerpos reticulados entran en un estado persistente y sufren la transición a cuerpos aberrantes agrandados. Las bacterias pueden reactivarse tras la eliminación del estrés (Elwell et al., 2016).

Durante las últimas etapas se da la transición de los cuerpos reticulados a cuerpos elementales (24-72 postinfección). Los cuerpos reticulados secretan efectores de ciclo tardío, los cuales incluyen genes que codifican para el complejo de membrana externa y las histonas que permiten empaquetar el ADN bacteriano (H1-like, H2-like, Hc1 y Hc2). Con el empaquetamiento del ADN se apaga la expresión de varios genes bacterianos. Finalmente se produce la salida de cuerpos elementales de la célula hospedera por lisis o mediante extrusión. Otros efectores tardíos que se generan en esta etapa, son empaquetados en los cuerpos elementales para que sean descargados en el próximo ciclo de infección (Elwell et al., 2016).

2. Respuesta inmune contra *C. trachomatis*.

Como se ha podido apreciar este ciclo de vida bifásico de *C. trachomatis* tiene una influencia directa en la respuesta inmune que desarrolla la célula hospedera en contra de esta bacteria (Figura 2). Los cuerpos elementales, que son la forma infectiva, poseen un reducido nivel de lipopolisacáridos (LPS) en su superficie y a su vez la proteína más abundante en la membrana (MOPM) presentan un alto grado de entrecruzamiento mediante la formación de puentes disulfuros, esta combinación estructural es menos inmunogénica que la que presentan otras bacterias (Murray & McKay, 2021; Yang et al., 2019). El proceso de internalización de estas bacterias en vesículas especiales (inclusiones) conjuntamente con la liberación de proteínas de inclusión conlleva a que no se reconozcan algunos receptores celulares y

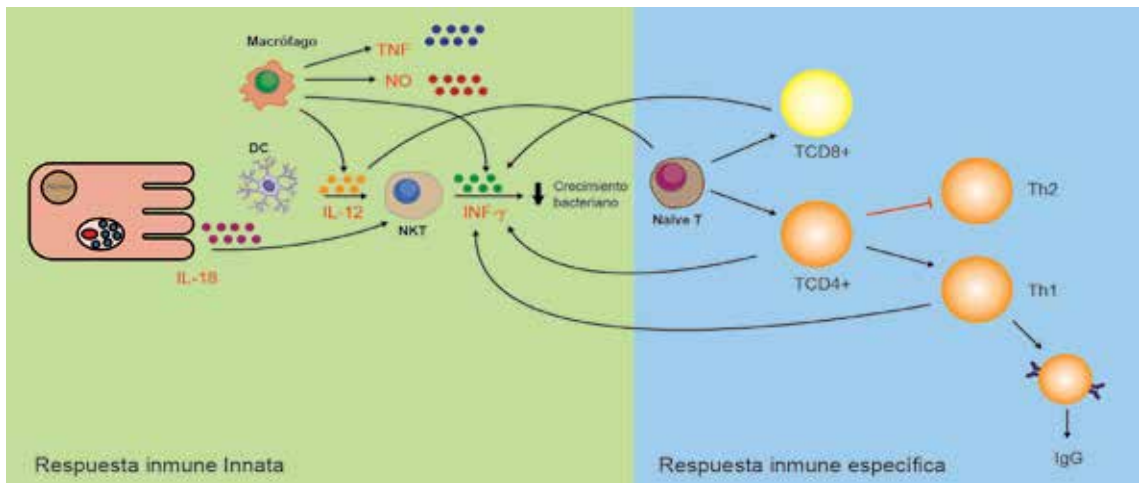


Fig 2. Respuesta inmune innata y respuesta inmune específica frente a *Chlamydia trachomatis*. Después de la infección, las células epiteliales producen interleucina 18 (IL-18), la cual conjuntamente con la interleucina 12 (IL-2) producida por macrófagos y células dendríticas estimulan a las células NK. Las células NK producen interferón gamma (INF- γ) que ayuda a disminuir el crecimiento bacteriano y estimula a las células TCD4+ a diferenciarse a células Th1. Estas células Th1 producen más INF- γ y estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos IgG específicos contra *Chlamydia trachomatis*.

de esta forma afecta los mecanismos innatos de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (TLR2, NOD1, cGAS/STING), así como la producción de citocinas proinflamatorias asociadas a este proceso (Bugalhão & Mota, 2019; Schott et al., 2020). También se ha demostrado que la proteína CPAF (proteínas del factor de actividad similar a la proteasa de clamidia) es capaz de inhibir a la subunidad p65 de NF κ B, así como la producción de CXCL10 (Patton et al., 2016; Schott et al., 2020). *C. trachomatis*, también es capaz de inhibir el proceso de apoptosis en las células infectadas usando los factores CPAF, HIF1 α y Pgp3, así como de degradar a P53 (encargado de censar daños al ADN celular); específicamente CPAF también inhibe la apoptosis mediada por caspasas, garantizando de esta forma su reproducción dentro de la célula (Behar & Briken, 2019; Jorgensen et al., 2011; Siegl et al., 2014).

2.1 Respuesta inmune innata

Las primeras células reclutadas al sitio de la infección por *C. trachomatis* son los neutrófilos y las células asesinas naturales (NK). A pesar de que los neutrófilos tienen la capacidad de inactivar a *C. trachomatis* in vitro, otros estudios han demostrado

que no son esenciales para la eliminación de la bacteria. Se piensa que su papel principal es reducir la infección inicial y limitar su diseminación (Vasilevsky et al., 2014).

Por el contrario, las células NK tienen un papel destacado en la inmunidad contra *C. trachomatis*, conjuntamente con las células dendríticas y las células epiteliales. Se ha demostrado que después del contacto inicial de la bacteria, se estimula a la producción de IL-18 por las células epiteliales e IL-12 por las células dendríticas. Estas citocinas a su vez estimulan a las células NK a producir INF- γ . El INF- γ ayuda a inhibir el crecimiento de la bacteria, pero también contribuye a estimular la respuesta inmune Th1, inhibiendo la respuesta Th2 (Vasilevsky et al., 2014).

La respuesta inmune innata contra *C. trachomatis*, se caracteriza por el reconocimiento de patrones moleculares asociados ciertas proteínas de esta bacteria. Se ha reportado que los TLR2 (toll-like receptor 2), son capaces de reconocer patrones en las proteínas MOMP y HSP60 (Massari et al., 2013; Vabulas et al., 2001).

Uno de los metabolitos de esta bacteria es el di-

AMP cíclico, el cual puede ser reconocido por STING (estimulador de genes de interferón), desencadenando la producción de interferones de tipo I, como el interferón β (INF- β). Sin embargo, se ha reportado que estos interferones de tipo I, juegan un papel negativo en la infección por clamidias, pudiendo ayudar a exacerbar la enfermedad. Por el contrario, el interferón gamma (INF- γ), interferón de tipo II, se ha asociado con la eliminación y protección en contra de esta bacteria (Murray & McKay, 2021).

También se ha reportado la activación de TLR4 (toll-like receptor 4), mediante el reconocimiento de LPS y HSP60 (proteína de choque térmico de 60 kDa) de clamidia (Elwell et al., 2016; Shimada et al., 2012).

2.2 Respuesta inmune específica

En la actualidad no se comprende totalmente el papel que juegan los linfocitos B y los anticuerpos específicos en el establecimiento de una inmunidad protectora contra clamidia. Se ha reportado que los anticuerpos específicos si tienen participación en la inmunidad frente a clamidias, pero no por su acción neutralizante directamente, sino por su capacidad de incrementar la activación de las células Th1 y otros efectores celulares. De hecho, se conoce que altos títulos de anticuerpos específicos están relacionados con la infertilidad y no con la resolución o control de la infección (Poston & Darville, 2018).

Mucha de la información relacionada con el papel de los anticuerpos, se ha obtenido en el modelo murino con *C. maridarum*. En este modelo se ha observado que los ratones sin células B no sufren una alteración en la infección genital primaria, pero son incapaces de resolver una infección secundaria si se les elimina las células T CD4+. También se ha observado que la transferencia pasiva de suero inmune no produce protección, pero si los ratones son activamente inmunizados con antígenos de clamidia, se inducen células T CD4+ específicas y suero inmune que puede resolver la infección. Además, los ratones deficientes de células B tienen una capacidad muy limitada de activar las células T CD4+, permitiendo que la infección progrese (Poston & Darville, 2018).

El papel de las células T CD8+ frente a las infecciones con clamidia, tampoco se conoce con claridad. Estudios realizados en ratones indican que estas células no son requeridas para la eliminación de la infección. Pero, también se ha observado que clones T CD8+, antígenos específicos de clamidia, tienen la capacidad de migrar al tracto genital y contribuir a la eliminación de la bacteria, mediante la producción de INF- γ (Poston & Darville, 2018).

Por el contrario, existen amplias evidencias experimentales tanto en humanos como en modelos murinos, las cuales demuestran el importante papel de las células T CD4+ en la resolución de la infección por clamidias.

La inmunización por vía mucosal usando complejos de *C. trachomatis* inactivadas con luz ultravioleta, es capaz de generar una respuesta inmune específica de células T tanto a nivel mucosal como a nivel sistémico. Sin embargo, para la eliminación efectiva de esta bacteria se requiere de la generación de células T de memoria residentes en la mucosa uterina y la protección se asocia con una respuesta inmune mucosal T CD4+ Th1 (Poston & Darville, 2018)

3. Diagnóstico de *C. trachomatis*

Un aspecto importante a tener en cuenta es la detección temprana de esta bacteria, ya que como se mencionó anteriormente las infecciones de transmisión sexual producidas por *C. trachomatis*, se conocen como infecciones silenciosas ya que en la mayoría de los casos transcurren de manera asintomáticas. Si no son detectadas y tratadas a tiempo, pueden tener secuelas reproductivas en los pacientes (Fuentes Marín et al., 2021; Papp et al., 2014).

Desde el descubrimiento de esta infección de transmisión sexual, el diagnóstico de *C. trachomatis*, ha ido evolucionando pasando por técnicas de cultivo celular, pruebas serológicas, técnicas de inmunofluorescencia directa y las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (Tabla 1).

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad estimada para diferentes pruebas diagnósticas de *C. trachomatis* (Keegan et al., 2014).

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Amplificación de ácidos nucleicos (AAN)	90-97%	99%
Hibridación de sondas de ácidos nucleicos	65-83%	99%
Inmunofluorescencia directa	80-85%	99%
Inmunoensayos enzimáticos	53%	99-100%
Cultivo celular	70-85%	100%

Un elemento importante a considerar para realizar el diagnóstico es la recolección y manipulación de las muestras. Se recomienda la obtención de las muestras directamente en la zona afectada, evitando recolectar muestras de pus o exudados uretrales las cuales pueden contener una baja cantidad de microorganismos y por lo tanto afectar los resultados. En el caso de sospecha de inflamación pélvica lo adecuado es la recolección de muestras endocervicales (Fuentes Marín et al., 2021; Papp et al., 2014).

El diagnóstico de *C. trachomatis*, mediante cultivo celular fue el estándar de referencia hasta principios de los años 80 y se ha usado para comparar los demás métodos de diagnósticos que se han ido desarrollando. Para realizar el aislamiento de esta bacteria se han usado diferentes líneas celulares, entre las que podemos citar: McCoy, HeLa 229 y BGMK (Buffalo Green Monkey Kidney cells). La muestra para cultivo puede ser hisopado de diferentes sitios anatómicos como uretra, canal anal, conjuntiva o endocervical. Se debe usar hisopos de rayón, dacrón o citocepillo e inmediatamente colocar la muestra en medio de transporte apropiado como buffer sacarosa-fosfato-glutamato o medio M4. Si se requiere transportar la muestra se debe realizar en este medio a 4 °C, pero si el transporte tardará más de 24 h, lo recomendado es congelar la muestra a -70 °C. La inoculación de la muestra se realiza mediante centrifugación de la misma sobre una monocapa confluyente de la línea celular seleccionada. Después de la inoculación se debe añadir cicloheximida (2 µg/mL) al medio de cultivo para inhibir la síntesis de proteínas en la célula hospedero. Pasadas de 48-72 h de cultivo,

las células son cosechadas y teñidas con Giemsa o yodo, para detectar la presencia de inclusiones de *C. trachomatis* (Papp et al., 2014).

Esta técnica también se puede combinar con inmunofluorescencia, usando anticuerpos específicos contra LPS o MOMP de *C. trachomatis*. Cuando se utilizan anticuerpos específicos contra MOMP se obtienen altas especificidades y por lo tanto es el método más recomendado. Sin embargo, para uso rutinario donde no se requiere alta especificidad se pueden usar anticuerpos contra LPS de *Chlamydiaceae*, los cuales cuestan menos. Pero se debe tener en cuenta que se pueden teñir otras bacterias que compartan LPS similares. En la actualidad ya no se utiliza el cultivo como método de diagnóstico. Se utiliza en laboratorios de referencia para evaluar la susceptibilidad a los antibióticos y cambios de virulencia. También se emplean en estudios forenses donde hay sospecha de abuso sexual (Papp et al., 2014).

Aunque se han desarrollado métodos de diagnósticos basados en antígenos de *C. trachomatis* como ensayos de diagnóstico rápido (tiras reactivas), inmunoensayos enzimáticos e inmunofluorescencia directa, en la actualidad estos métodos no son recomendados por la baja precisión que han demostrado tener (Fuentes Marín et al., 2021; Papp et al., 2014).

Por el contrario, los métodos de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) se han convertido en el estándar de oro para el diagnóstico de *C. trachomatis* en sustitución del cultivo celular. Estos métodos AAN tienen una alta especificidad y al no requerir

de bacterias vivas, solucionan las problemáticas asociadas con el transporte y preservación de las muestras. Muchos de estos métodos utilizan la reacción en cadena de la polimerasa y sondas fluorescentes para la detección en tiempo real (PCR en tiempo real), lo cual permite aumentar la sensibilidad y disminuir los tiempos de análisis. Pero se debe tener en consideración la posibilidad de que ocurran variaciones genéticas en la región blanco de la sonda fluorescente, lo cual afectaría la detección; por lo que se recomienda analizar más de una región blanco para una mayor confiabilidad en los resultados (Fuentes Marín et al., 2021; Papp et al., 2014).

El diagnóstico diferencial de *C. trachomatis* incluye, apendicitis, embarazo ectópico, diverticulitis, aborto séptico, endometriosis, infecciones urinarias (IVU) (Lanjouw et al., 2016).

4. Tratamiento

Las infecciones por clamidia son tratadas con antibióticos por vía oral. En el tratamiento se puede emplear Azitromicina en una sola dosis de 1 g o Doxiciclina distribuida en dos dosis diarias de 100 mg durante 7 días. Se ha reportado que la efectividad de ambos medicamentos es similar siendo del 97-98%, quedando a elección del especialista el uso de uno de ellos. Sin embargo, cuando la infección a tratar es de origen anorrectal, la OMS recomienda el uso de Doxiciclina (Hammerschlag & Sharma, 2021; Toomey & Barnes, 1990).

De forma alternativa para el tratamiento se puede utilizar Eritromicina, cuatro dosis diarias de 500 mg durante 7 días. Es muy importante completar los 7 días de tratamiento para lograr la efectividad requerida. También se puede usar Ofloxacino, dos dosis diarias de 300 mg durante 7 días o Levofloxacina, una dosis diaria de 500 mg durante 7 días (Hammerschlag & Sharma, 2021; Toomey & Barnes, 1990).

En el caso de mujeres embarazadas, lo recomendado por la OMS es el uso de Azitromicina, aunque también se puede usar Eritromicina. Los demás fármacos no son recomendados por el riesgo que pudieran implicar para el embrión o

feto (Hammerschlag & Sharma, 2021; Toomey & Barnes, 1990).

Es importante señalar que en ningún caso es recomendado iniciar la terapia de antibióticos, sin la confirmación de la enfermedad mediante estudios de laboratorio y sin la supervisión de un especialista. Además, en caso de confirmarse la presencia de la bacteria, el tratamiento lo deberán recibir por igual las parejas sexualmente activas, para evitar reinfecciones (Hocking et al., 2013).

Para el tratamiento de los neonatos, que se pueden contagiar en el canal de parto y contraer conjuntivitis o neumonía, los Centros de Control de Enfermedades (CDC) recomiendan el uso de Eritromicina o Azitromicina. La Eritromicina se administra a razón de 50 mg/kg de peso, cuatro veces al día durante 14 días, por vía oral. Mientras que la Azitromicina se administrará también vía oral en dosis de 20 mg/kg de peso durante 3 días (Schwemberger & Steele, 2017).

5. Prevención

A pesar de que existe un tratamiento farmacológico efectivo contra esta enfermedad, se han reportado fallas en algunos pacientes (Mohammadzadeh et al., 2019), por lo que desde la década de 1970 se ha venido investigando intensamente para desarrollar una vacuna profiláctica efectiva. Aunque, en la actualidad no existe ninguna vacuna aprobada contra *C. trachomatis*, los resultados más recientes son prometedores. Existe una vacuna contra infecciones genitales que ha concluido sus estudios clínicos de fase I en humanos. Esta vacuna fue desarrollada por investigadores del Instituto Estatal de Sueros de Dinamarca, y consiste en una versión recombinante de la proteína principal de la membrana externa de *C. trachomatis* (MOMP), incluyendo los serogrupos D-G, a la cual denominaron CTH522. En el ensayo participaron 35 mujeres sanas divididas en 3 grupos de manera aleatoria. El primer grupo de 15 mujeres recibieron la vacuna CTH522 con adyuvante CAF01 (liposomas), el segundo grupo de 15 mujeres recibió la vacuna CTH522 con adyuvante de hidróxido de aluminio. El tercer grupo de 5 mujeres se inoculó con solución salina (grupo placebo). Se realizaron

tres inmunizaciones intramusculares en los días 0, 28 y 112. Además, se realizaron dos inoculaciones de refuerzo por vía intranasal en los días 126 y 140 (Abraham et al., 2019).

Ambas formulaciones fueron inmunogénicas, seguras y bien toleradas. Aunque los mejores resultados se obtuvieron con CTH522-CAF01. Esta formulación mostró una seroconversión acelerada, la inducción de mayores títulos de anticuerpos IgG específicos, anticuerpos IgA en regiones mucosales y una respuesta inmune celular más consistente en comparación a la formulación con hidróxido de aluminio (Abraham et al., 2019).

Además de esta prometedora vacuna, existen muchas otras en fase de estudios preclínicos, en las cuales se han empleado diferentes tecnologías: Vacunas de células completas y vacunas de subunidades.

Las vacunas de células completas incluyen vacunas vivas atenuadas (Grayston & Wang, 1978). Estas vacunas tienen como aspecto ventajoso que todos los antígenos se presentan en la conformación correcta. Pero, tienen las desventajas que las cepas avirulentas pueden recuperar su virulencia y la dificultad para obtener grandes cantidades de la bacteria *in vitro* (Poston & Darville, 2018). Las vacunas con células inactivadas tienden a producir respuesta inmune subóptima (Author et al., 1969; Grayston JT, 1963; Poston & Darville, 2018).

Mientras que, las vacunas de subunidades han empleado fundamentalmente como inmunógeno la proteína principal de la membrana externa (MOPM) (Cheng et al., 2009, 2011; Igietseme & Murdin, 2000; Pal et al., 2001), pero también se ha utilizado proteínas polimórficas de la membrana (Nunes et al., 2015; Pal et al., 2017; Vasilevsky et al., 2016), el factor con actividad similar a proteasa (CPAF) (Murthy et al., 2007, 2011), plásmidos (Wang et al., 2017; Xu et al., 2011), OmcB (Olsen et al., 2010), proteínas del sistema de secreción III (Bulir et al., 2016) y glicógeno forforilasa (Li et al., 2012).

Después de analizar todos estos estudios, se ha llegado a la conclusión que una vacuna efectiva contra *C. trachomatis*, debe ser capaz de inducir una respuesta inmune a nivel de mucosas y a nivel

sistémico (Poston & Darville, 2018). Las evidencias preclínicas muestran que la protección contra la infección genital se correlaciona mejor con los anticuerpos IgG2a, los cuales están asociados a una respuesta Th1, que con la respuesta IgA secretora (Igietseme et al., 1998). Estas evidencias también respaldan el papel preponderante de las células Th1 residentes productoras de INF- γ , en la eliminación intracelular de la bacteria (Igietseme et al., 1998; Poston & Darville, 2018; Rey-Ladino et al., 2014). Además, se ha demostrado la necesidad de usar más de un antígeno en las formulaciones vacunales, para aumentar la efectividad en la eliminación de la bacteria (Eko et al., 2004)

6. Dificultades y retos para el desarrollo de una vacuna profiláctica efectiva contra *C. trachomatis*.

Apesar de los avances alcanzados en el diagnóstico, en el desarrollo de tratamientos efectivos, en la comprensión de la biología de esta bacteria y su interacción con las células hospederas, existen todavía algunos aspectos a resolver para lograr el desarrollo de una vacuna profiláctica efectiva.

Por ejemplo, lograr replicar los resultados obtenidos en modelos murinos, en otras especies animales, principalmente en primates no humanos y en humanos. Las diferencias se han atribuido fundamentalmente a como se dan las interacciones entre clamidia y su célula huésped, así como en la producción de INF- γ (Bonner et al., 2014; Phillips et al., 2019).

No se ha logrado identificar ningún antígeno, adyuvante o vía de administración que sea la indicada para una vacuna efectiva. Y aunque MOMP ha sido la molécula más estudiada, ahora se conoce que se requiere combinar con otros antígenos para lograr una vacunación eficaz, que permita eliminar a la bacteria. Por lo tanto, hay que seguir investigando para identificar nuevos candidatos que sean inmunogénicos, que induzcan una inmunidad protectora adecuada, así como en plataformas de administración que sean seguras (Phillips et al., 2019).

7. Referencias bibliográficas

- Abraham, S., Juel, H. B., Bang, P., Cheeseman, H. M., Dohn, R. B., Cole, T., Kristiansen, M. P., Korsholm, K. S., Lewis, D., Olsen, A. W., McFarlane, L. R., Day, S., Knudsen, S., Moen, K., Ruhwald, M., Kromann, I., Andersen, P., Shattock, R. J., & Follmann, F. (2019). Safety and immunogenicity of the chlamydia vaccine candidate CTH522 adjuvanted with CAF01 liposomes or aluminium hydroxide: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(10), 1091–1100. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30279-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30279-8)
- Author, G., Sowa, S., Sowa, J., Collier, L. H., & Blyth, W. A. (1969). Trachoma Vaccine Field Trials in The. In *Source: The Journal of Hygiene (Vol. 67, Issue 4)*.
- Bayramova, F., Jacquier, N., & Greub, G. (2018). Insight in the biology of Chlamydia-related bacteria. *Microbes and Infection*, 20(7–8), 432–440. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2017.11.008>
- Behar, S. M., & Briken, V. (2019). Apoptosis inhibition by intracellular bacteria and its consequence on host immunity. *In Current Opinion in Immunology (Vol. 60, pp. 103–110)*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.05.007>
- Bonner, C. A., Byrne, G. I., & Jensen, R. A. (2014). Chlamydia exploit the mammalian tryptophan-depletion defense strategy as a counter-defensive cue to trigger a survival state of persistence. *In Frontiers in Cellular and Infection Microbiology (Vol. 5, Issue FEB)*. Frontiers Research Foundation. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00017>
- Bugalhão, J. N., & Mota, L. J. (2019). The multiple functions of the numerous chlamydia trachomatis secreted proteins: The tip of the iceberg. *In Microbial Cell (Vol. 6, Issue 9, pp. 414–449)*. Shared Science Publishers OG. <https://doi.org/10.15698/mic2019.09.691>
- Bulir, D. C., Liang, S., Lee, A., Chong, S., Simms, E., Stone, C., Kaushik, C., Ashkar, A., & Mahony, J. B. (2016). Immunization with chlamydial type III secretion antigens reduces vaginal shedding and prevents fallopian tube pathology following live *C. muridarum* challenge. *Vaccine*, 34(34), 3979–3985. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.046>
- Caven, L., & Carabeo, R. A. (2020). Pathogenic puppetry: Manipulation of the host actin cytoskeleton by Chlamydia trachomatis. *In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 21, Issue 1)*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21010090>
- Cheng, C., Bettahi, I., Cruz-Fisher, M. I., Pal, S., Jain, P., Jia, Z., Holmgren, J., Harandi, A. M., & de la Maza, L. M. (2009). Induction of protective immunity by vaccination against Chlamydia trachomatis using the major outer membrane protein adjuvanted with CpG oligodeoxynucleotide coupled to the nontoxic B subunit of cholera toxin. *Vaccine*, 27(44), 6239–6246. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.07.108>
- Cheng, C., Pal, S., Bettahi, I., Oxford, K. L., Barry, P. A., & de la Maza, L. M. (2011). Immunogenicity of a vaccine formulated with the Chlamydia trachomatis serovar F, native major outer membrane protein in a nonhuman primate model. *Vaccine*, 29(18), 3456–3464. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.057>
- Eko, F. O., He, Q., Brown, T., McMillan, L., Ifere, G. O., Ananaba, G. A., Lyn, D., Lubitz, W., Kellar, K. L., Black, C. M., & Igietseme, J. U. (2004). A Novel Recombinant Multisubunit Vaccine against Chlamydia. *The Journal of Immunology*, 173(5), 3375–3382. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.3375>
- Elwell, C., Mirrashidi, K., & Engel, J. (2016). Chlamydia cell biology and pathogenesis. *In Nature Reviews Microbiology (Vol. 14, Issue 6, pp. 385–400)*. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.30>
- Fuentes Marín, M. D., López Gómez, M., Miguel Molinos, A. C., Sabanza Beloso, M., Ciprian Negru, G., & Jiménez Moraleda, B. (2021, September). *Manifestaciones clínicas y diagnóstico microbiológico de infecciones por Chlamydia trachomatis*. <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/manifestaciones-clinicas-y-diagnostico-microbiologico-de-infecciones-por-chlamydia-trachomatis/>
- Grayston, J., & Wang, S. (1978). The potential for vaccine against infection of the genital tract with Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis*, 5(2), 73–77.
- Grayston JT, W. R. W. S. Y. C. Y. C. C. K. C. I. (1963). Field studies of protection from infection by experimental trachoma virus vaccine in preschool-aged children on Taiwan. *Proc Soc Exp Biol Med*, 112, 589–595.
- Hammerschlag, M. R., & Sharma, R. (2021). Azithromycin in the treatment of rectogenital Chlamydia trachomatis infections: end of an era? *In Expert Review of Anti-Infective Therapy (Vol. 19, Issue 4, pp. 487–493)*. Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1834850>
- Hocking, J. S., Vodstrcil, L. A., Huston, W. M., Timms, P., Chen, M. Y., Worthington, K., Mclver, R., & Tabrizi, S. N. (2013). A cohort study of Chlamydia trachomatis treatment failure in women: A study protocol. *BMC Infectious Diseases*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-379>
- Hölzer, M., Barf, L. M., Lamkiewicz, K., Vorimore, F., Lataretu, M., Favaroni, A., Schnee, C., Laroucau, K., Marz, M., & Sachse, K. (2020). Comparative genome analysis of 33 chlamydia strains reveals characteristic features of chlamydia psittaci and closely related species. *Pathogens*, 9(11), 1–22. <https://doi.org/10.3390/pathogens9110899>
- Igietseme, J. U., & Murchison, A. (2000). Induction of Protective Immunity against Chlamydia trachomatis Genital Infection by a Vaccine Based on Major Outer Membrane Protein-Lipophilic Immune Response-Stimulating Complexes. *In INFECTION AND IMMUNITY (Vol. 68, Issue 12)*. <http://ia.asm.org/>
- Igietseme, J. U., Uriri, I. M., Kumar, S. N., Ananaba, G. A., Ojior, O. O., Momodu, I. A., Candal, D. H., & Black, C. M. (1998). Route of Infection That Induces a High Intensity of Gamma Interferon-Secreting T Cells in the Genital Tract Produces Optimal Protection against Chlamydia trachomatis Infection in Mice. *In INFECTION AND IMMUNITY (Vol. 66, Issue 9)*.
- Jorgensen, I., Bednar, M. M., Amin, V., Davis, B. K., Ting, J. P. Y., McCafferty, D. G., & Valdivia, R. H. (2011). The chlamydia protease CPAF regulates host and bacterial proteins to maintain pathogen vacuole integrity and promote virulence. *Cell Host and Microbe*, 10(1), 21–32. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.06.008>

Keegan, M. B., Diedrich, J. T., & Peipert, J. F. (2014). *Chlamydia trachomatis Infection: Screening and Management*.

Lanjouw, E., Ouburg, S., de Vries, H. J., Stary, A., Radcliffe, K., & Unemo, M. (2016). 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. *International Journal of STD and AIDS*, 27(5), 333–348. <https://doi.org/10.1177/0956462415618837>

Li, Z., Lu, C., Peng, B., Zeng, H., Zhou, Z., Wu, Y., & Zhong, G. (2012). Induction of Protective Immunity against *Chlamydia muridarum* Intravaginal Infection with a Chlamydial Glycogen Phosphorylase. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032997>

López-Hurtado, M., García-Romero, S., Escobedo-Guerra, M. R., Bustos-López, D., & Guerra-Infante, F. M. (2018). Prevalencia de la infección genital por *Chlamydia trachomatis* en mujeres que asisten al Instituto Nacional de Perinatología de la Ciudad de México. *Rev Chilena Infectol*, 35(4), 371–376. www.sochinf.cl

Malhotra, M., Sood, S., Mukherjee, A., Muralidhar, S., & Bala, M. (2013). Genital Chlamydia trachomatis: An update. In *Indian J Med Res* (Vol. 138).

Massari, P., Toussi, D. N., Tifrea, D. F., & de la Maza, L. M. (2013). Receptor 2-dependent activity of native major outer membrane protein proteosomes of *Chlamydia trachomatis*. *Infection and Immunity*, 81(1), 303–310. <https://doi.org/10.1128/IAI.01062-12>

Mohammadzadeh, F., Dolatian, M., Jorjani, M., Afrakhteh, M., Alavi Majid, H., Abdi, F., & Pakzad, R. (2019). Urogenital chlamydia trachomatis treatment failure with azithromycin: A meta-analysis. In *International Journal of Reproductive BioMedicine* (Vol. 17, Issue 9, pp. 603–620). Research and Clinical Center for Infertility. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i9.5093>

Murray, S. M., & McKay, P. F. (2021). Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. In *Vaccine* (Vol. 39, Issue 22, pp. 2965–2975). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.043>

Murthy, A. K., Chambers, J. P., Meier, P. A., Zhong, G., & Arulanandam, B. P. (2007). Intranasal vaccination with a secreted chlamydial protein enhances resolution of genital *Chlamydia muridarum* infection, protects against oviduct pathology, and is highly dependent upon endogenous gamma interferon production. *Infection and Immunity*, 75(2), 666–676. <https://doi.org/10.1128/IAI.01280-06>

Murthy, A. K., Li, W., Guentzel, M. N., Zhong, G., & Arulanandam, B. P. (2011). Vaccination with the defined chlamydial secreted protein CPAF induces robust protection against female infertility following repeated genital chlamydial challenge. *Vaccine*, 29(14), 2519–2522. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.074>

Nunes, A., Gomes, J. P., Karunakaran, K. P., & Brunham, R. C. (2015). *Bioinformatic Analysis of Chlamydia trachomatis Polymorphic Membrane Proteins PmpE, PmpF, PmpG and PmpH as Potential Vaccine Antigens*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131695>

Olsen, A. W., Theisen, M., Christensen, D., Follmann, F., & Andersen, P. (2010). Protection against Chlamydia Promoted by a Subunit Vaccine (CTH1) Compared with a Primary Intranasal

Infection in a Mouse Genital Challenge Model. *PLoS ONE*, 5, e10768–e10768.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010768>

OPS/OMS. (2019). *Organización Panamericana de la Salud*. 2019. <https://www.paho.org/es/temas/clamidiasis>

Pal, S., Favaroni, A., Tifrea, D. F., Hanisch, P. T., Luczak, S. E. T., Hegemann, J. H., & de la Maza, L. M. (2017). Comparison of the nine polymorphic membrane proteins of *Chlamydia trachomatis* for their ability to induce protective immune responses in mice against a *C. muridarum* challenge. *Vaccine*, 35(19), 2543–2549. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.070>

Pal, S., Theodor, I., Peterson, E. M., & de la Maza, L. M. (2001). Immunization with the *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis major outer membrane protein can elicit a protective immune response against a genital challenge. *Infection and Immunity*, 69(10), 6240–6247. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.10.6240-6247.2001>

Papp, J. R., Schachter, J., Gaydos, C. A., & van der Pol, B. (2014). Recommendations for the Laboratory-Based Detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*-2014. In *MMWR Recomm Rep* (Vol. 63, Issue 0).

Patton, M. J., McCorrister, S., Grant, C., Westmacott, G., Fariss, R., Hu, P., Zhao, K., Blake, M., Whitmire, B., Yang, C., Caldwell, H. D., & McClarty, G. (2016). Chlamydial protease-like activity factor and type III secreted effectors cooperate in inhibition of p65 nuclear translocation. *MBio*, 7(5). <https://doi.org/10.1128/mBio.01427-16>

Phillips, S., Quigley, B. L., & Timms, P. (2019). Seventy years of *Chlamydia* vaccine research - Limitations of the past and directions for the future. In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 10, Issue JAN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00070>

Poston, T. B., & Darville, T. (2018). Chlamydia trachomatis: Protective adaptive responses and prospects for a vaccine. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 412, pp. 217–237). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/82_2016_6

Read, T. D., Brunham, R. C., Shen, C., Gill, S. R., Heidelberg, J. F., White, O., Hickey, E. K., Peterson, J., Utterback, T., Berry, K., Bass, S., Linher, K., Weidman, J., Khouri, H., Craven, B., Bowman, C., Dodson, R., Gwinn, M., Nelson, W., ... Fraser, C. M. (2000). Genome sequences of *Chlamydia trachomatis* MoPn and *Chlamydia pneumoniae* AR39. In *Nucleic Acids Research* (Vol. 28, Issue 6).

Rey-Ladino, J., Ross, A. G. P., & Cripps, A. W. (2014). Immunity, immunopathology, and human vaccine development against sexually transmitted *Chlamydia trachomatis*. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 10(9), 2664–2673. <https://doi.org/10.4161/hv.29683>

Richard S. Stephens, * Sue Kalman, Claudia Lammel, Jun Fan, Rekha Marathe, L. Aravind, Wayne Mitchell, Lynn Olinger, Roman L. Tatusov, Qixun Zhao, & Eugene V. Koonin, R. W. D. (1998). Genome Sequence of an Obligate Intracellular Pathogen of Humans: *Chlamydia trachomatis*. *SCIENCE*, 282, 754–759.

Rodrigues, R., Sousa, C., & Vale, N. (2022). Chlamydia trachomatis as a Current Health Problem: Challenges and Opportunities.

Diagnostics, 12(8), 1795.

<https://doi.org/10.3390/diagnostics12081795>

Schott, B. H., Antonia, A. L., Wang, L., Pittman, K. J., Sixt, B. S., Barnes, A. B., Valdivia, R. H., & Ko, D. C. (2020). Modeling of variables in cellular infection reveals CXCL10 levels are regulated by human genetic variation and the Chlamydia-encoded CPAF protease. *Scientific Reports*, 10(1).

<https://doi.org/10.1038/s41598-020-75129-y>

Schwemmer, R., & Steele, R. W. (2017). Neonates Born to Chlamydia-Positive Mothers. In *Clinical Pediatrics* (Vol. 56, Issue 14, pp. 1277–1279). SAGE Publications Inc.

<https://doi.org/10.1177/0009922817732151>

Secretaría de Salud (DGE). (2021). Índice 2 Vigilancia Epidemiológica Semana 52, 2021. *Boletín Epidemiológico*, 38(52), 24.

<http://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general->

Shimada, K., Crother, T. R., & Arditi, M. (2012). Innate immune responses to Chlamydia pneumoniae infection: Role of TLRs, NLRs, and the inflammasome. In *Microbes and Infection* (Vol. 14, Issue 14, pp. 1301–1307).

<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2012.08.004>

Shirai, M., Hirakawa, H., Kimoto, M., Tabuchi, M., Kishi, F., Ouchi, K., Shiba, T., Ishii, K., Hattori, M., Kuhara, S., & Nakazawa, T. (2000). Comparison of whole genome sequences of Chlamydia pneumoniae J138 from Japan and CWL029 from USA. In *Nucleic Acids Research* (Vol. 28, Issue 12).

Siegl, C., Prusty, B. K., Karunakaran, K., Wischhusen, J., & Rudel, T. (2014). Tumor suppressor p53 alters host cell metabolism to limit Chlamydia trachomatis infection. *Cell Reports*, 9(3), 918–929.

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.004>

Toomey, K. E., & Barnes, R. C. (1990). Treatment of Chlamydia trachomatis Genital Infection. *REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES*, 12(6), S655–S655. <http://cid.oxfordjournals.org/>

Vabulas, R. M., Ahmad-Nejad, P., da Costa, C., Miethke, T., Kirschning, C. J., Häcker, H., & Wagner, H. (2001). Endocytosed HSP60s Use Toll-like Receptor 2 (TLR2) and TLR4 to Activate the Toll/Interleukin-1 Receptor Signaling Pathway in Innate Immune Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 276(33), 31332–31339.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M103217200>

Vasilevsky, S., Greub, G., Nardelli-Haeffiger, D., & Baud, D. (2014). Genital Chlamydia trachomatis: Understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(2), 346–370. <https://doi.org/10.1128/CMR.00105-13>

Vasilevsky, S., Stojanov, M., Greub, G., & Baud, D. (2016). Chlamydial polymorphic membrane proteins: Regulation, function and potential vaccine candidates. In *Virulence* (Vol. 7, Issue 1, pp. 11–22). Taylor and Francis Inc.

<https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1111509>

Victoria (Department of Health). (2022). *Chlamydia (genital infection)*.

<https://www.health.vic.gov.au/infectious-diseases/chlamydia-genital-infection>

Voigt, A., Schöfl, G., & Saluz, H. P. (2012). The chlamydia psittaci genome: A comparative analysis of intracellular pathogens. *PLoS ONE*, 7(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035097>

Wang, L., Cai, Y., Xiong, Y., Du, W., Cen, D., Zhang, C., Song, Y., Zhu, S., Xue, X., & Zhang, L. (2017). DNA plasmid vaccine carrying Chlamydia trachomatis (Ct) major outer membrane and human papillomavirus 16L2 proteins for anti-Ct infection. In *Oncotarget* (Vol. 8, Issue 20). www.impactjournals.com/oncotarget/

WHO. (2021, November 22). *Sexually transmitted infections (STIs)*.

[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))

Xu, W., Shi, Z., Chen, J., Meng, R., Gong, W., Zhu, S., & Zhang, L. (2011). Improving potency of Chlamydia trachomatis major outer membrane protein multi-epitope DNA vaccine by fusion with human papillomavirus 6b L1. *BMC Proceedings*, 5(S1).

<https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-s1-p18>

Yang, C., Briones, M., Chiou, J., Lei, L., Patton, M. J., Ma, L., McClarty, G., & Caldwell, H. D. (2019). Chlamydia trachomatis lipopolysaccharide evades the canonical and noncanonical inflammatory pathways to subvert innate immunity. *MBio*, 10(2). <https://doi.org/10.1128/mBio.00595-19>



ENTRE LA TUBERCULOSIS SUBCLÍNICA Y LA TUBERCULOSIS LATENTE

Dr. Mauricio Castañón Arreola

Profesor Investigador, Posgrado en Ciencias Genómicas
mauricio.castanon@uacm.edu.mx

En la medicina hay aseveraciones que se toman como ciertas y se repiten por años hasta que son cuestionadas, reanalizadas y se aportan nuevas evidencias, tal es el caso de la colonización del estómago por microorganismos debido al pH ácido del jugo gástrico, hasta que Robin Watren y Barri Marshall describieron la infección por *Helicobacter pylori* y su papel en el desarrollo de la gastritis gástrica, hallazgo que les mereció el premio Nobel de Medicina en 2005, de forma similar, desde los años 70s se ha aceptado que la relación entre el número de microorganismo que colonizan nuestro organismo (microbioma) y el número de células que lo conforman es de entre 10-100:1, estimándose que en organismo hay entre . Esta estimación esta basada en un primer calculo obtenido del número de bacterias que colonizan el colon el cual se calculaba entre 30 y 400 trillones de microorganismo, número que se ha aceptado durante los las últimas décadas, sin embargo, nuevas estimaciones han mostrado que un número más real es una relación $\approx 1-1.3:1$.

Algo similar ocurre con las estimaciones de la población mundial que tiene una infección asintomática con *Mycobacterium tuberculosis*, el

agente etiológico de la tuberculosis. *M. tuberculosis* es el patógeno que más muertes causa a nivel mundial (entre 1.5-2 millones de muertes al año), y en los últimos 200 años se estima que ha causado la muerte a mas de un billón de personas a nivel mundial. Uno de los principales problemas para su erradicación y control es la existencia de personas con una infección latente. Por más de un siglo se ha considerado que la tuberculosis latente es la manifestación más frecuente de la infección por *M. tuberculosis*, estimándose que una cuarta parte de la población está infectado con el bacilo sin presentar signos o síntomas de la enfermedad. Sin embargo, estas estimaciones pueden estar muy lejos de indicar el número real de personas clínicamente sanas que presentan una infección. Originalmente la infección latente se definió como la presencia de evidencias histopatológicas o lesiones provocadas por la infección en personas que no presentaban manifestaciones clínicas de la enfermedad. A lo largo de la historia esta definición ha cambiado y en ella se han incluido criterios microbiológicos como la presencia del bacilo en el organismo.

Décadas después del descubrimiento del bacilo de Koch (*M. tuberculosis*), se ha considerado a la latencia desde un punto de vista microbiológico, considerándose la presencia del bacilo el estado fisiológico del mismo en las personas con infección latente. Se ha aceptado que el bacilo se encuentra en un estado quiescente, con actividad metabólica reducida y ciclos de replicación lentos o posiblemente alternados que permiten su persistencia en el organismo. Desde un punto de vista clínico, en la mayoría de los sujetos diagnosticados con una infección latente no se tiene certeza sobre cómo se encuentra el bacilo y ni siquiera si está presente, ya que los métodos de diagnóstico no se basan en el aislamiento del mismo, ya que el diagnóstico muchas veces está basado en la presencia de lesiones en los pulmones que se observan en estudios radiológicos, las cuales pueden estar libres de bacilos. Otras pruebas diagnósticas se basan en determinaciones indirectas de la presencia del bacilo mediante la evaluación de la respuesta inmune específica a antígenos de la micobacteria. Una de estas pruebas es el derivado proteico purificado o PPD, que originalmente se desarrolló como candidato a vacuna, y que posteriormente adquirió potencial como prueba de diagnóstico. El PPD es una mezcla compleja y poco caracterizada de antígenos de la micobacteria actualmente se utiliza en algunos países como prueba de diagnóstico. Ésta prueba se basa en una reacción de hipersensibilidad retardada y la medición de la induración que se genera en el sitio de aplicación del antígeno, sin embargo, al tratarse de una mezcla de antígenos que se comparten con la cepa vacunal *Mycobacterium bovis* BCG, así como con micobacterias saprófitas, la respuesta que se observa puede ser el resultado de la sensibilización previa por la vacunación, por la exposición a micobacterias ambientales, o por la respuesta de memoria desarrollada durante alguna infección previa o una infección latente, por lo que en países endémicos, países en los que se vacuna y países en los que es común la exposición a micobacterias ambientales, esta prueba pierde su valor diagnóstico.

Aún falta mucho por dilucidar del ciclo infeccioso de *M. tuberculosis*, lo que dificulta el desarrollo de estrategias de control y tratamientos más eficientes. La falta de biomarcadores para detectar

la enfermedad en etapas tempranas, así como los casos de infección latente con riesgo de reactivación. Una vez que el bacilo alcanza los alveolos pulmonares, este es fagocitado por los macrófagos alveolares, pero también puede infectar a las células epiteliales y alcanzar el parénquima pulmonar, donde entra en contacto con otras células fagocíticas del sistema inmune que lo transportan vía hematogena a los ganglios linfáticos, y permite su diseminación a otros tejidos del cuerpo. La interacción entre el bacilo y las células del sistema inmune generalmente conduce al desarrollo de granulomas, estructuras encargadas de contener y aislar al bacilo (Figura 1). Estas estructuras celulares densas conformadas por macrófagos que se rodean de otros leucocitos, son estructuras dinámicas con una constitución variada, algunos de ellos están rodeados de linfocitos T, mientras que en otros es más abundante la presencia de neutrófilos. Mientras que en algunos granulomas se elimina eficientemente a los bacilos, en otros se mantiene un equilibrio dinámico por muchos años que, en caso de romperse en tan solo uno de ellos, puede conducir a la reactivación de la enfermedad.

La presencia de granulomas, que es considerada una evidencia de infección latente, no confirma la presencia de bacilos en el hospedero, ya que diversos análisis histopatológicos han demostrado que no en todos los granulomas se encuentran bacilos, lo que se ha confirmado con estudios más finos de tomografía de emisión de positrones en los que demuestran que no todas las lesiones granulomatosas son metabólicamente activas, además, de que estas pequeñas áreas de inflamación no siempre son causadas por la infección con *M. tuberculosis*. En la enfermedad granulomatosa, una afección en la que las células fagocíticas no son capaces de eliminar correctamente las infecciones debido a una deficiencia en la actividad de la NADP+ (enzima indispensable para la producción de especies reactivas de oxígeno), la presencia de *M. tuberculosis* pudiera estar subestimada, ya que la búsqueda del bacilo se realiza mediante tinciones, sin embargo, el uso de pruebas moleculares como la PCR han mostrado que la presencia del bacilo es más frecuente de lo que se estima. El uso de pruebas moleculares para la detección de *M. tuberculosis* ha permitido demostrar la presencia

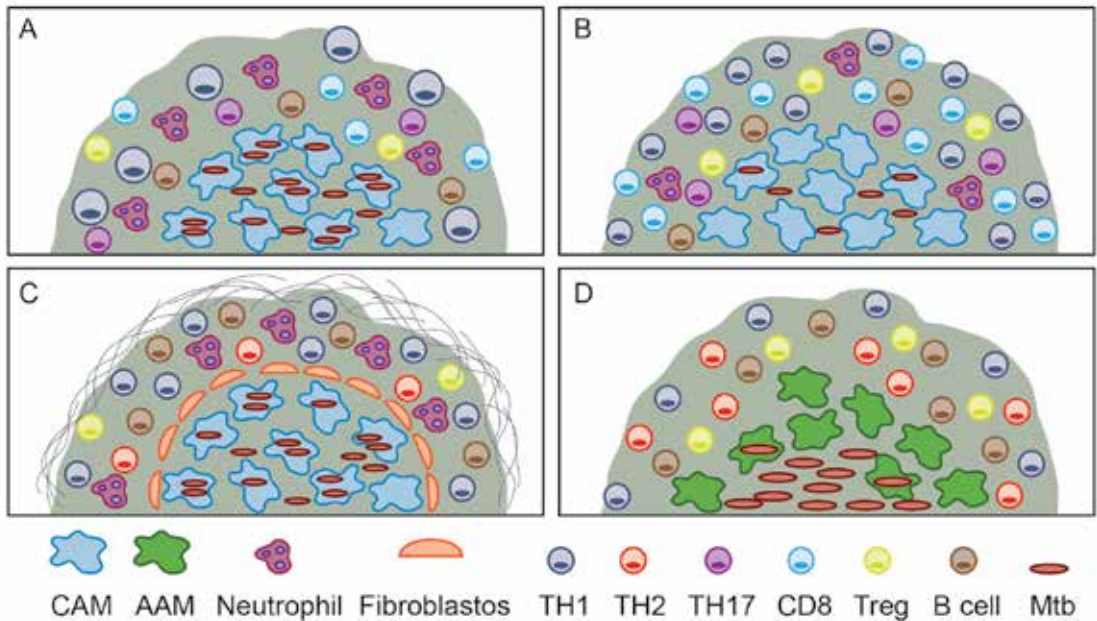


Fig 1. El granuloma tuberculoso. Los granulomas son estructuras esféricas compuestas de distintas células, principalmente leucocitos. Son estructuras dinámicas que se encargan de contener y eliminar a la mayoría de los bacilos tuberculosis. La forma clásica de granuloma está compuesta por un centro necrótico rodeado de macrófagos fusionados (células epitelioides) que a su vez están rodeados de un anillo externo de linfocitos. En algunos granulomas la presencia de neutrófilos es más abundante (supurativos), en otros no es evidente un centro necrótico y en otros son abundantes los fibroblastos (fibrosos) y llegan a calcificarse (mineralizados). Los granulomas son muy heterogéneos en el hospedero cada microambiente determina la interacción hospedero-patógeno y el riesgo de diseminación y que se desarrolle la enfermedad.

de ADN del bacilo en tejidos histológicamente sanos de personas que fallecieron por causas ajenas a la tuberculosis, infectando además de células fagocíticas a adipocitos, células epiteliales y en células renales. Aunque la presencia de ADN del bacilo en estos tejidos, o la detección del mismo en sangre periférica se considera es el resultado de una infección latente, al no conocerse el momento en el que se presentó la primoinfección, la presencia de bacilos o su ADN también podría ser debida a una infección subclínica de progresión lenta.

Los estudios clínicos de casos y controles han brindado evidencias de lo amplio que es el espectro de la infección por *M. tuberculosis* (Figura 2), teniéndose individuos cuya infección progresa a enfermedad activa; individuos resistentes a la infección que a pesar de haber estado expuestos al bacilo no desarrollan signos ni síntomas de la enfermedad y sus pruebas de diagnóstico

permanecen negativas; individuos que tras la exposición al bacilo no desarrollan sintomatología pero dan resultados positivos en las pruebas de diagnóstico, algunos de los cuales al cabo de unos años se vuelven negativas; e individuos que por años dan resultados positivos en las pruebas de diagnóstico, pero sin desarrollar síntomas, lo que demuestra que en algunos individuos el sistema inmune es capaz de eliminar eficientemente al bacilo tuberculoso. La detección de los casos de infección latente no es algo que se haga de forma rutinaria y, con las pruebas disponibles hasta ahora, es imposible de distinguir si se trata de una infección latente o una infección subclínica de progresión muy lenta. Las pruebas de detección basadas en la producción de IFN- γ , conocidas como pruebas IGRA, se basan en la respuesta de linfocitos T a su estimulación con antígenos (esxA y esxB) que si bien no son exclusivos de *M. tuberculosis*, si se encuentran principalmente



Fig 2. Tuberculosis y Diagnóstico. La tuberculosis se puede presentar como enfermedad activa o infección latente. En la tuberculosis la sintomatología característica es sugestiva de un diagnóstico que puede ser confirmado por cultivo, PCR y ensayos de liberación de IFN- γ (IGRAs). Mientras que las pruebas serológicas y el PPD pueden causar falsos positivos por exposición a micobacterias ambientales o vacunación con BCG. La infección latente es indistinguible de una infección de progresión lenta en la que es posible detectar bacilos por pruebas moleculares e IGRAs. Sin embargo, puede haber sujetos infectados asintomáticos con baciloscopias positivas, e individuos con pruebas positivas (PPD, IGRAs, serológicas) debido a que la memoria inmunológica permanece después de la eliminación de los bacilos. En algunos casos de infección latente, estas pruebas se negativizan meses después de la eliminación de las micobacterias.

en cepas patógenas del complejo *M. tuberculosis*. Sin embargo, al tratarse de una prueba basada en la respuesta inmune adaptativa a un estímulo antigénico, esta no necesariamente indica la presencia del bacilo, ya que la respuesta inmune de memoria se mantiene años después de que el agente infeccioso ya no está presente y, además de que pueden existir individuos anérgicos a estos antígenos (falsos negativos).

En los casos de tuberculosis avanzada, la presencia de signos y síntomas es un indicativo claro de la enfermedad, lo que es confirmada mediante estudios de gabinete y la detección del bacilo en secreciones pulmonares (baciloscopias en muestras de esputo) y en muchos casos el aislamiento del bacilo por cultivo (hasta en un 80% de los casos con tuberculosis pulmonar). En los casos de infección latente el individuo además de no mostrar sintomatología, no es contagioso y no se encuentran evidencias de la presencia de bacilos

en las secreciones pulmonares, condición que no siempre se cumple, ya que en estudios clínicos se han detectado individuos asintomáticos que presentan baciloscopias positivas, posiblemente debido a infecciones subclínicas, más que a infecciones latentes.

Para entender el estado fisiológico en el que se encuentra el bacilo durante la infección latente se han desarrollado diversos modelos, tanto *in vitro* como *in vivo* que han permitido identificar cambios metabólicos relacionados a la latencia del bacilo (estado quiescente), como cambios en las vías y reducción del metabolismo, disminución de la tasas replicativa y desarrollo de formas viables no cultivables que permiten mantener cargas bajas de bacilos viables que pueden ser reactivados mediante la estimulación con algunos de los factores promotores de la resucitación descritos en *M. tuberculosis*. La detección de ADN de la micobacteria en tejido

histológicamente sano y la presencia de infección múltiple son claras evidencias de la persistencia del bacilo en los pacientes con infección latente. La búsqueda de marcadores moleculares para discernir entre infección latente, infección activa han permitido identificar genes de la micobacteria asociados a la latencia y firmas transcripcionales del hospedero asociadas a la infección activa y la infección latente, las cuales tienden a traslaparse e impiden diferenciar los casos de infección latente y de infecciones subclínicas, por lo que resulta complicado estimar cuantas personas realmente están infectadas con el bacilo tuberculoso.

La pandemia provocada por la COVID-19 y las secuelas inmunológicas de la enfermedad brindaran más evidencias que permitirán entender la infección latente y su prevalencia, ya que se ha reportado que podría ser mayor el riesgo de reactivación de la tuberculosis por COVID-19 que el observado en los casos de coinfección por HIV. Sin embargo, estos datos deben de ser analizados con cautela, ya que, durante la pandemia, se redujeron los recursos destinados a la detección y tratamiento de la tuberculosis, como es el caso de nuestro país, en el que la detección de casos pasó de un 80% en 2019 a un 57% en 2020, lo que repercutirá en una mayor transmisión y por ende incidencia de la enfermedad, o en una progresión más rápida de los casos de infecciones subclínicas, y no necesariamente en una mayor tasa de reactivación de casos de infección latente. Mientras no se descubran biomarcadores útiles para el desarrollo de pruebas diagnósticas que permitan discernir la infección activa en etapas tempranas de las infecciones subclínicas y las infecciones latentes en las que realmente se encuentren bacilos viables, las estimaciones de la prevalencia de infección latente podrán estar muy por encima de lo que realmente son.



UNA VENTANA A LOS BIOSENSORES PARA LA DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES.

**Biól. Exp. Alfredo Campoy-Ramírez, Biól. Jacqueline Paola Martínez-Mares,
Dr. José Olivares-Trejo**

Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México

*Autor corresponsal: jose.olivares@uacm.edu.mx

En la sociedad moderna requerimos de más dispositivos en nuestra vida cotidiana y esto nos lleva a buscar pruebas de determinación rápida, como el glucómetro, la prueba de embarazo, la prueba de detección de COVID-19, entre otros. De estos dispositivos se busca que sean económicos, portátiles y de fácil manipulación. Todo esto facilitará que los pacientes tengan mayor control de sus medicaciones o les facilitará el diagnóstico temprano de alguna enfermedad a la que estén propensos, lo cual nos permitirá anticiparnos al cuidado y control de la salud (García-Melo y col., 2019). Por todo esto, el diseño de dispositivos de diagnóstico se ha convertido en un área de investigación importante de la biología, así como de sus ramas, la genómica, la biología molecular y la biotecnología, las cuales nos permiten explorar muchas nuevas opciones para descubrir anomalías, como la detección de anticuerpos, proteínas y secuencias específicas de ADN ya sean humanos,

bacterianas o virales (Jia y col., 2016). El gran aumento de esta información sobre secuencias de ADN hace surgir nuevas formas de análisis para el estudio y desarrollo de dispositivos de detección, que como se planteó anteriormente, se busca sea un análisis rápido, barato y de alto rendimiento. Todas estas características son cumplidas por los biosensores, los cuales han acaparado la atención estos últimos años (Yau y col., 2005). Un biosensor es un dispositivo que integra un elemento biológico como una enzima, un anticuerpo o una sonda, debe incluir un componente reactivo para generar una señal medible. La señal se transmite a un display que evidencia la información sobre el cambio molecular o fisiológico. Un biosensor típico comprende un analito, un bioreceptor, un transductor (siendo su función convertir el evento de bioreconocimiento en una señal medible) y un medio de interpretación (Naresh y Lee, 2021) (Figura 1).

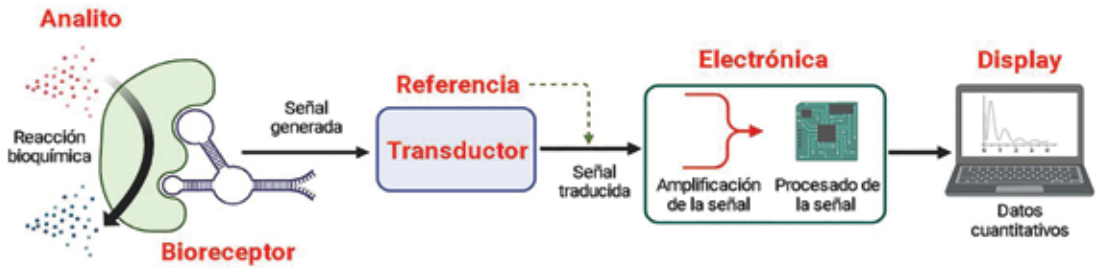


Fig 1. Componentes de un biosensor. Un biosensor se compone de un analito, el cual corresponde a aquel factor que se detectará e iniciará la reacción bioquímica al unirse al bioreceptor (ácido nucleico, proteína, etc.), generando una señal que se identifica por el transductor y se compara con la referencia que es el parámetro estandarizado para cuantificar la señal, para lo cual una vez traducida esta señal se pasa por la electrónica que amplifica la señal y la procesa convirtiendo la señal de forma analógica a digital para arrojar los datos en el display (puede ser numérica, gráfica, tubular e imágenes dependiendo de los requisitos de usuario). Imagen realizada en BioRender.

Dentro de los biosensores podemos encontrar aquellos basados en ácidos nucleicos llamados aptasensores, en donde se utiliza una hebra como sonda para la detección de blancos específicos. Los aptámeros son moléculas de ácidos nucleicos monocatenarios, tienen un tamaño de aproximadamente 80 nucleótidos que puede unirse de forma específica y eficaz a una variedad de biomoléculas. Los aptámeros son aislados *in vitro* a partir de una biblioteca de oligonucleótidos sintéticos utilizando una técnica llamada Cell-Selelex (selection evolution of ligands by exponential enrichment) (Marrazza, 2017). Cada aptámero posee una estructura tridimensional particular que le permite unirse con afinidad y especificidad alta a la molécula blanco (Fu y Xiang, 2020). Los aptámeros se han utilizado como parte de los biosensores, debido a sus ventajas en relación a los anticuerpos, a su alta estabilidad, baja dimensión y alta afinidad por moléculas pequeñas. Además, son fáciles de sintetizar *in vitro*, sencillos de modificar y flexibles de diseñar (Zhang et al., 2019)(Figura 2).

En este sentido, se han creado un gran número de biosensores de aptámeros y se han utilizado o combinado diversas técnicas para obtener una señal detectable satisfactoria (óptica, electroquímica, etc.) (Bosak y col., 2019). Actualmente en el Laboratorio 4 del Posgrado de Ciencias Genómicas en la UACM, se lleva a cabo el proyecto “Desarrollo de un método de detección para

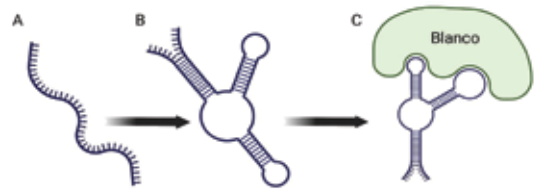


Fig 2. Configuración de un aptámero. A) Aptámero en su forma de cadena sencilla. B) El aptámero adquiere su forma tridimensional en medio acuoso. C) Aptámero en su forma tridimensional anclado a su blanco. Imagen realizada en BioRender.

Streptococcus pneumoniae basado en aptámeros y nanopartículas”, para lo cual se está diseñando un aptasensor basado en la detección colorimétrica de la bacteria *S. pneumoniae* que se ubica dentro de las principales prioridades como problema de salud pública tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. Es responsable de una elevada tasa de morbilidad y mortalidad, ya que es el agente causal de una gran variedad de infecciones graves como la otitis media aguda, sinusitis o infecciones invasoras como neumonía, meningitis, septicemia, fiebre sin foco, entre otras (Blaschke, 2011). Por lo tanto, es imperativo el desarrollo de un aptasensor para la identificación de *S. pneumoniae* con el objetivo de obtener un dispositivo que detecte este patógeno, pero que además muestre un rendimiento analítico superior y una medición inmediata que disminuya el largo

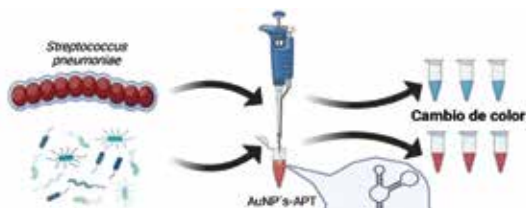


Fig 3. Resumen gráfico del proyecto para la identificación de *S. pneumoniae* a través de un aptámero acoplado a nanopartículas de oro. Para la identificación de *S. pneumoniae* se diseñó un aptámero específico para la bacteria, el cual en presencia de ésta genera una afinidad a su blanco produciendo una reacción de conglomeración que se denota en el cambio colorimétrico en el medio acuoso de las nanopartículas. Imagen realizada en BioRender.

lapso entre la preparación y el análisis de la muestra (Bosak y col., 2019). Como consecuencia, este método de detección presentará grandes ventajas sobre los métodos convencionales como los bajos costos de desarrollo y producción (Bou-Torrent y col., 2011). Se espera obtener un aptasensor capaz de identificar a *S. pneumoniae* de forma inmediata, lo que nos permitirá ahorrarnos el recurso del tiempo. Proponemos que este dispositivo va a tener una alta sensibilidad de identificación. Este dispositivo debe ser usado sin requerimientos de personal de alta especialidad como lo piden los métodos moleculares. Sabiendo que los métodos moleculares representan un gran reto debido a su alta especificidad, se pretende obtener un aumento de la señal arrojada por el dispositivo al identificar a *S. pneumoniae* a través del uso de nanopartículas de oro (AuNP's) obteniendo nuestro complejo que llamamos AuNP's-aptámero, lo que nos permitirá establecer si el biosensor es capaz de desafiar a los métodos de identificación actuales (Figura 3).

Referencias bibliográficas

Blaschke, A. J. (2011). Interpreting assays for the detection of streptococcus pneumoniae. *Clinical Infectious Diseases*, 52(SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1093/cid/cir048>

Bosak, A., Saraf, N., Willenberg, A., Kwan, M. W. C., Alto, B. W., Jackson, G. W., Batchelor, R. H., Nguyen-Huu, T. D., Sankarapani, V., Parks, G. D., Seal, S., & Willenberg, B. J. (2019). Aptamer-gold nanoparticle conjugates for the colorimetric detection of arboviruses and vector mosquito species. *RSC Advances*, 9(41), 23752–23763. <https://doi.org/10.1039/c9ra02089f>

Bou-Torrent, J., Martínez-García, J. F., García-Martínez, J. L., & Prat, S. (2011). Gibberellin a 1 metabolism contributes to the control of photoperiod-mediated tuberization in potato. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024458>

Fu, Z., & Xiang, J. (2020). Aptamers, the nucleic acid antibodies, in cancer therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21082793>

Blaschke, A. J. (2011). Interpreting assays for the detection of streptococcus pneumoniae. *Clinical Infectious Diseases*, 52(SUPPL. 4). <https://doi.org/10.1093/cid/cir048>

Bosak, A., Saraf, N., Willenberg, A., Kwan, M. W. C., Alto, B. W., Jackson, G. W., Batchelor, R. H., Nguyen-Huu, T. D., Sankarapani, V., Parks, G. D., Seal, S., & Willenberg, B. J. (2019). Aptamer-gold nanoparticle conjugates for the colorimetric detection of arboviruses and vector mosquito species. *RSC Advances*, 9(41), 23752–23763. <https://doi.org/10.1039/c9ra02089f>

Bou-Torrent, J., Martínez-García, J. F., García-Martínez, J. L., & Prat, S. (2011). Gibberellin a 1 metabolism contributes to the control of photoperiod-mediated tuberization in potato. *PLoS ONE*, 6(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024458>

Fu, Z., & Xiang, J. (2020). Aptamers, the nucleic acid antibodies, in cancer therapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21082793>

García-Melo, L. F., Álvarez-González, I., Madrigal-Bujaidar, E., Madrigal-Santillán, E. O., Morales-González, J. A., Pineda Cruces, R. N., Campoy Ramírez, J. A., Matsumura, P. D., Aguilar-Santamaría, M. de los A., & Batina, N. (2019). Construction of an electrochemical genosensor based on screen-printed gold electrodes (SPGE) for detection of a mutation in the adenomatous polyposis coli gene. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 840, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.03.048>

Jia, X., Dong, S., & Wang, E. (2016). Engineering the bioelectrochemical interface using functional nanomaterials and microchip technique toward sensitive and portable electrochemical biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, 76, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.05.037>

Marrazza, G. (2017). Aptamer Sensors. In *Biosensors* (Vol. 7, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/bios7010005>

Naresh, V., & Lee, N. (2021). A review on biosensors and recent development of nanostructured materials-enabled biosensors. In *Sensors (Switzerland)* (Vol. 21, Issue 4, pp. 1–35). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/s21041109>

Yau, H. C. M., Chan, H. L., & Yang, M. (2005). Electrochemical properties of DNA-intercalating doxorubicin and methylene blue on n-hexadecyl mercaptan-doped 5'-thiol-labeled DNA-modified gold electrodes. www.elsevier.com/locate/bios

Zhang, Y., Lai, B. S., & Juhas, M. (2019). Recent advances in aptamer discovery and applications. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 5). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24050941>



ANUNCIOS

SE SOLICITAN ESTUDIANTES DE LICENCIATURA PARA REALIZAR TESIS, SERVICIO SOCIAL Y/O POSGRADO EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA Y PROTEÓMICA EN EL PCG-UACM.

Solicito estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación en *Trichomonas vaginalis* y en cáncer de próstata.

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez

Email: maria.alvarez@uacm.edu.mx

Solicito estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de Licenciatura y Posgrado en el proyecto: Control co-transcriptional de genes relacionados a la virulencia y el enquistamiento de *Entamoeba*.

Requisitos: Estar inscrito en la UACM en las licenciaturas de Ciencias Genómicas o Nutrición o bien en una Institución de Educación Superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura.

Informes: Dra. Elisa Azuara Tel: 54886661 Ext. 15312

Email: elisa.azuara@uacm.edu.mx

Solicito dos estudiantes para desarrollar proyectos en Genómica y Proteómica del Cáncer de Mama.

Se desarrollarán proyectos de investigación enfocados al análisis funcional de microRNAs y análisis proteómico de biopsias de carcinomas mamarios.

Informes: Dr. César López-Camarillo Tel: 54886661 Ext. 15307 y 15312

Email: cesar.lopez@uacm.edu.mx

Se solicita estudiante interesado en desarrollar servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación sobre Diagnóstico molecular y vacunas.

Requisitos: star inscrito en alguna institución de educación superior, contar con al menos el 75% de los créditos de la licenciatura y con un promedio general mínimo de 8.0.

Informes. Dra. Helena Solleiro Villavicencio,

Email: helenasolleiro@uacm.edu.mx

Solicito estudiantes para realizar servicio social y/o tesis de licenciatura en temas asociados con la modulación transcripcional y epigenética en neurodegeneración y cáncer.

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: Dra. Angeles Tecalco Cruz

Email: angeles.tecalco@uacm.edu.mx

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México

Av. Universidad s/n, Sta. Fe, CDMX

POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

Doctorado en Ciencias Genómicas

Líneas de Generación y Aplicación del conocimiento:
Genómica de Bacterias y Virus
Genómica Humana
Genómica de Parásitos

CONVOCATORIA Doctorado 2023

REQUISITOS

Maestría en áreas afines a las Ciencias Biológicas, Bioquímicas o Biomédicas.

Entregar la siguiente documentación en: <http://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio/>

- *Título de Licenciatura
- *Título de Maestría
- *Certificado total de estudios de maestría
- *Cédula profesional de maestría
- *Comprobante de domicilio (no mayor a 3 meses de expedición)
- *Identificación oficial
- *CURP
- *Acta de nacimiento
- *Curriculum vitae con copia de comprobantes
- *2 cartas de recomendación académicas (no mayor a 3 meses de expedición)
- *PDF's completos, ambos lados con buena resolución que no excedan los 4 MB

Y enviar la siguiente documentación a: posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx

- *Curriculum vitae con copia de comprobantes
- *2 cartas de recomendación académicas (no mayor a 3 meses de expedición)

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS: PROCESO DE ADMISIÓN:

Del 1 de Diciembre al 20 de Diciembre de 2022 en línea
Presencial del 16 al 20 de enero del 2023
(Entrevista y Presentación del Proyecto Predoctoral)

RESULTADOS FINALES: INICIO DE CURSOS:

20 de enero del 2023
23 de Enero del 2023

PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez
Dra. Elvia Irene Azuara Liceaga
Dra. Minerva Camacho Nuez
Dr. Mauricio Castañón Arreola
Dra. Paola Everardo Martínez
Dr. Mario César López Damarillo

Dra. Lilia López Cánovas
Dr. José de Jesús Olivares Trejo
Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Martha Yocipicio Morroy
Dra. Claudia Seiene Zárate Guerra

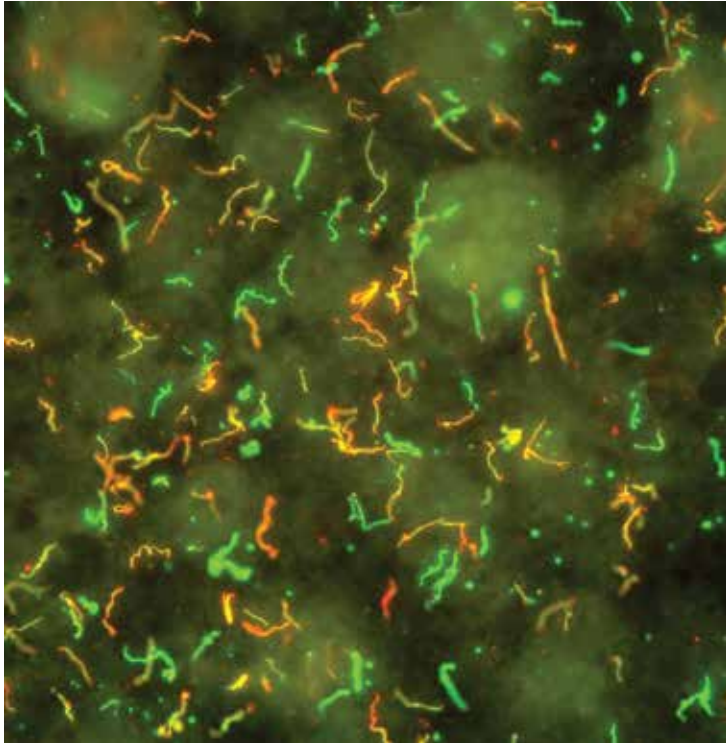
Registro vigente en el
Sistema Nacional de Posgrados
(SNP)
Número de Registro: 007059

INFORMES

Posgrado en Ciencias Genómicas
https://www.uacm.edu.mx/oferta_academica/ocyt/posgrados/maestría_y_doctorado_en_ciencias_genomicas

DESDE EL PORTA OBJETOS:

Imágenes del MicroUniverso



***Borrelia burgdorferi*, bacteria causante de la enfermedad de Lyme.**

La espiroqueta *B. burgdorferi* es un parásito obligado cuyo ciclo de vida se desarrolla entre las garrapatas y los huéspedes vertebrados. *B. burgdorferi* muestra una alteración en la expresión de las proteínas de la superficie externa dependiendo del estado en cada hospedero. Aquí se usaron anticuerpos fluorescentes para identificar espiroquetas que expresan la proteína D de superficie externa (amarillo y verde) y se sobrepuso la imagen con una imagen de las espiroquetas marcadas con un anticuerpo anti- *B. burgdorferi* (verde).

Crédito: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Dra. Tania Hogla Rodríguez Mora

RECTORA

Mtro. César Enrique Fuentes Hernández

Coordinador Académico

Museógrafo Fernando Fco. Felix y Valenzuela

Coordinadora de Difusión Cultural y

Extensión Universitaria

Mtro. Carlos Fuentes Vargas

Coordinador del Colegio de Ciencia y Tecnología

Genómicas hoy

Boletín Semestral del Posgrado en Ciencias Genómicas

Diciembre de 2022

Universidad Autónoma de la Ciudad de México



***Genómicas hoy* es una publicación del
Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM**

Diseño: Alfredo Padilla Barberi

facebook

***Síguenos en:
Genómicas Hoy UACM***

UACM
Universidad Autónoma
de la Ciudad de México
Frente Numeros 10 y 11