



Genómicas

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas *hoj* UACM



BCG: la vacuna más utilizada en el mundo

pág. 3

Resistencia bacteriana a los antibióticos: una perspectiva clínico-epidemiológica

pág. 8

Tuberculosis latente, un modelo de una eficiente respuesta inmune contra *Mycobacterium tuberculosis*

pág. 11

¿Cómo sobrevive el *Mycobacterium sp.* en la célula hospedera?

pág. 28

PLANTA ACADÉMICA

Dra. Esther Orozco O.
Rectora de la UACM
y Fundadora del Posgrado

Dra. Elizabeth Álvarez
Dra. Elisa Azuara
Dra. Minerva Camacho
Dr. Mauricio Castañón
Dr. Jesús Fandiño
Dra. Sara Frías
Dr. César López Camarillo
Dra. Mavil López Casamichana
Dr. Humberto Nicolini
Dr. José de Jesús Olivares
Dra. Martha Yocupicio
Dra. Selene Zárate

RESPONSABLE DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dr. Mauricio Castañón Arreola

RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

Dr. César López Camarillo



Posgrado en Ciencias Genómicas

Universidad Autónoma de la Ciudad de México
PLANTEL DEL VALLE

Avenida San Lorenzo 290, Colonia Del Valle
Delegación Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México
5488 6661 ext. 15313
<http://www.uacm.edu.mx/genomicas>
genomicas_ucm@yahoo.com.mx

Publicación cuatrimestral, 2500 ejemplares.

Contenido

Dra. Esther Orozco: Nueva rectora de la UACM **pág. 1**

Nuestros Investigadores **pág. 2**

BCG: La vacuna más utilizada en el mundo **pág. 3**

Publicaciones científicas recientes del PCG-UACM **pág. 7**

De nuestros colaboradores **pág. 8**

Proyectos del PCG-UACMen desarrollo **pág. 13**

Nuevos proyectos del PCG-UACM con financiamiento **pág. 17**

Noticias del Mundo de la Ciencia **pág. 19**

Trabajos de investigación genómica expuestos en congresos nacionales e internacionales **pág. 25**

Participación del PCG en el 2º Seminario Permanente de Investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología **pág. 26**

Anuncios **pág. 27**

¿Cómo sobrevive el *Mycobacterium sp.* en la célula hospedera? ? **pág. 28**

CienciaArte: Ensayo un poema ingravido **pág. 30**

Desde el portaobjetos **pág. 32**

Nueva rectora en la UACM: *proceso de cambio*

Marzo y abril del 2010 fué el lapso de tiempo durante el cual el proceso para la selección del nuevo rector se llevó a cabo. Los contendien-

tes registrados fueron: Esther Orozco, directora del Instituto de Ciencia y Tecnología del DF (ICyTDF), José Enrique González, coordinador del Posgrado en Derechos Humanos, y Hugo Aboites, departamento de Educación y Comunicación, UAM Xochimilco.

Su labor en el proceso de candidaturas fué presentar su plan de trabajo y propuesta administrativa, educativa, científica y tecnológica durante el período de visitas programadas en cada plantel de la UACM. Sus intervenciones estuvieron dirigidas a toda la comunidad universitaria por igual.

Finalmente, en la última semana de abril de este año, tras una larga disertación entre sus componentes, los 38 integrantes del Consejo Universitario emitieron sus votos, cuyo resultado global fué: Esther Orozco con 33 votos (80% a favor), José Enrique González con 4 votos, Hugo Aboites con 0 votos y una abstención.



La Dra. Esther Orozco toma posesión como rectora de la UACM e inicia sus labores el 7 de mayo del presente año.

La reseña completa y más detallada del proceso de selección puede accederse a través del portal de la universidad donde se encuentra la versión estenográfica del acta con fecha del 21 de abril.

NUESTROS INVESTIGADORES

Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga

PROFESORA INVESTIGADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

Nació en la ciudad de México, sus estudios de Licenciatura los realizó en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN en la licenciatura de Químico Bacteriólogo y Parasitólogo.



Foto: Archivo de imágenes, PCG

Posteriormente, realizó sus estudios de Maestría en el Programa Multidisciplinario de Bio-medicina Molecular y posteriormente realizó sus estudios de Doctorado en el Departamento de Genética y Biología Molecular del CIVESTAV-IPN. Sus trabajos de tesis de maestría y doctorado fueron dirigidos por la Dra. Esther López-Bayhgen y el Dr. Patricio Gariglio y estuvieron enfocados a analizar la regulación de la transcripción de genes que participan en el proceso de diferenciación epitelial. Posteriormente, realizó una Estancia de Investigación en el Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular (antes Patología Experimental) también en el CINVESTAV-IPN en el laboratorio de la Dra. Esther Orozco.

Como profesora del Posgrado en Ciencias Genómicas participa en la coordinación del curso de *Procesos Genómicos en Eucariotes*. Ha participado en la organización de los Diplomados en Investigación Genómica que ha organizado el PCG. En colaboración con la Dra. Elizabeth Álvarez y el Dr. Patricio Gariglio editó el libro *Salud de las mujeres: Cáncer, Biología Molecular, Genómica y Proteómica* en el que se reúnen temas relacionados con el cáncer cervicouterino y mamario. La Dra. Azuara fue miembro del Primer Consejo Universitario de la UACM, en el cual participó como representante

académico y durante esta gestión se aprobó el Estatuto General Orgánico de esta Universidad.

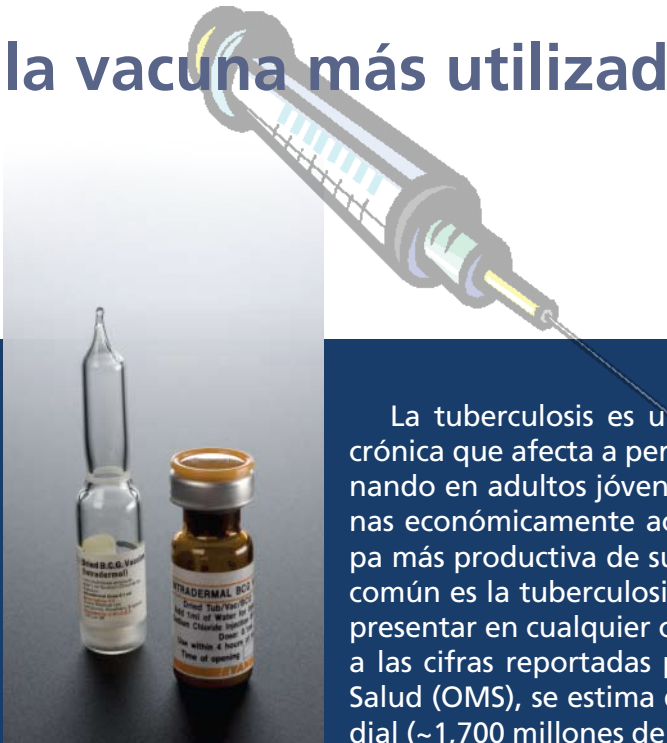
Su línea de investigación tiene como objetivo estudiar los mecanismos de regulación de la expresión génica en el parásito protozoario *Entamoeba histolytica*, el cual es el causante de la amibiasis humana. La amibiasis representa un grave problema de salud pública en los países en vías de desarrollo. La secuenciación del genoma de la amiba ha abierto la posibilidad de buscar factores de transcripción los cuales podrían estar participando en el control de genes relacionados con la virulencia de este parásito. Utilizando las secuencias de factores de transcripción de humano como sondas para detectar genes homólogos en *E. histolytica* se ha identificado una compleja familia de proteínas las cuales contienen secuencias de aminoácidos similares al factor de transcripción Myb. Actualmente en el laboratorio se estudia a esta familia de factores de transcripción, como parte del proyecto que ha sido financiado por el CONACYT en la convocatoria de Ciencia Básica 2007.



BCG:

la vacuna más utilizada en el mundo

Dr. Mauricio Castañón Arreola
Profesor Investigador
Posgrado en Ciencias Genómicas



La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa crónica que afecta a personas de todas las edades predominando en adultos jóvenes (20 a 45 años) es decir las personas económicamente activas que se encuentran en la etapa más productiva de su vida. La manifestación clínica más común es la tuberculosis pulmonar, sin embargo, se puede presentar en cualquier otro órgano del cuerpo. De acuerdo a las cifras reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que un tercio de la población mundial (~1,700 millones de personas) está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (el agente etiológico causante de la tuberculosis humana), situando a este patógeno como la principal causa de muerte por un agente infeccioso. Por estas razones, en el año 1993 la OMS declaró el estado de emergencia mundial para desarrollar medidas de control y eliminación de la tuberculosis en todo el mundo.

A pesar de que la tuberculosis es una enfermedad curable y que en los años 50's se pensaba que la tuberculosis sería erradicada para el año 2000, la enfermedad a re-emergido como el problema de salud global debido a diversos factores que han impedido el control y favorecido su diseminación. Entre estos factores encontramos el incremento en la esperanza de vida, la pobreza, el hacinamiento, la desnutrición,

la diabetes, la carencia de una vacuna eficiente, el surgimiento de cepas fármaco y multi-fármaco resistentes, así como por la coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Estas dificultades manifiestan la necesidad de desarrollar una nueva vacuna contra la tuberculosis, capaz no solo de prevenir la progresión de la enfermedad, sino también de eliminar la infección.

TUBERCULOSIS EN MÉXICO

La tuberculosis en México es un problema serio de salud tanto de zonas marginadas como urbanas. Durante las últimas décadas el número de casos reportados es estable, mientras que la mortalidad presenta un descenso constante, aunque no significativo. Dadas estas cifras, la tasa de infección por tuberculosis en México (entre 15 y 20 por 100,000 habitantes) es semejante a la de países como España, Alemania, Francia, etc. En 1993 la OPS determinó que existe el subregistro de casos nuevos y estimó que en México se presentan aproximadamente 57,600 casos nuevos al año, quedando dos terceras partes de casos sin posibilidad de recibir tratamiento.

VACUNA BCG

La vacuna *Mycobacterium bovis* BCG (bacilo de Calmette y Guèrin) es la única vacuna existente en el mundo para el control de la tuberculosis, esta se administra a los humanos desde 1921 y consiste en una cepa viva atenuada de *M. bovis* que se administra durante el primer año de vida. La vacuna BCG Se ha aplicado a más de un billón de personas en el mundo, es inocua y su administración evita las formas mas graves de tuberculosis (meníngea y miliar). Actualmente esta vacuna se encuentra inmersa en una gran controversia en torno a su eficacia en la prevención de la tuberculosis, ya que estudios clínicos controlados realizados en diversas áreas geográficas y distintas poblaciones han mostrado que su eficacia protectora varía de 0 al 80%. Entre las hipótesis más aceptadas para explicar la variación en la eficacia protectora de la vacuna se encuentran: i) La susceptibilidad genética del hospedero, ii) Surgimiento de cepas de *M. tuberculosis* con mayor virulencia, iii) pérdida progresiva de la inmunogenicidad de la vacuna BCG, iv) prevalencia de infección por *M. tuberculosis* en la región estudiada, v) exposición a

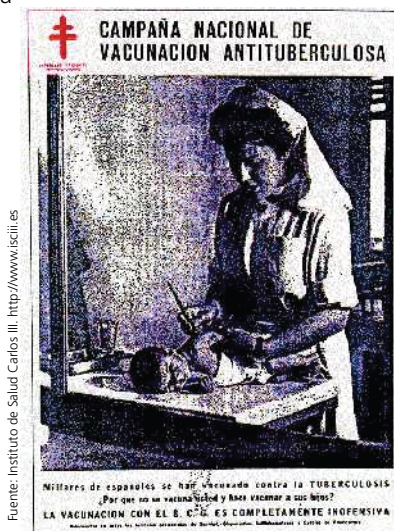
micobacterias no tuberculosas (MNT), vi) utilización de vacunas BCG distintas que inducen inmunidad en diferentes grados, sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido confirmada experimentalmente.

La administración de refuerzo de BCG ha sido poco estudiada, en Brasil se lleva a cabo y sus resultados no son superiores a los de los países que utilizan dosis única de BCG. En Hungría sin embargo, después de introducir la revacunación con BCG se observó una disminución significativa en la incidencia de tuberculosis. Cabe mencionar que la vacuna BCG usada no fue la misma. Dada la inconsistencia observada en los países donde se aplica un refuerzo de BCG, la OMS y el Programa de Mundial del control de la tuberculosis no han aceptado esta medida, al no existir la evidencia que sustente los beneficios de implementar una segunda dosis de BCG en los esquemas de vacunación.

Actualmente la vacuna BCG se aplica en los países en vías de desarrollo a los infantes durante el primer año de vida mientras que en los países desarrollados solo se usa cuando se presenta una conversión a la prueba del PPD.

Albert Calmette y Camille Guèrin desarrollaron la vacuna BCG entre 1908 y 1921, mediante cultivos sucesivos in vitro (230 cultivos) de una cepa de *M. bovis* aislada de un caso de mastitis. Durante la primera mitad del siglo 20 la vacuna BCG se distribuyó a diferentes países para su utilización y producción en los laboratorios locales, en los cuales se utilizaron diferentes métodos para su preparación y preservación. Después de iniciarse la vacunación con BCG a partir de 1921, el primer ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia de esta vacuna demostró proteger a un grupo de individuos con alto riesgo de desarrollar tuberculosis, en más del 80%.

Debido a la carencia de métodos de preservación de microorganismos, hasta la inventiva del proceso de liofilización y la preservación de la vacuna BCG en el instituto Pasteur en 1961, esta cepa se había subcultivado más de 1000 veces, lo que resultó en cambios genotípicos



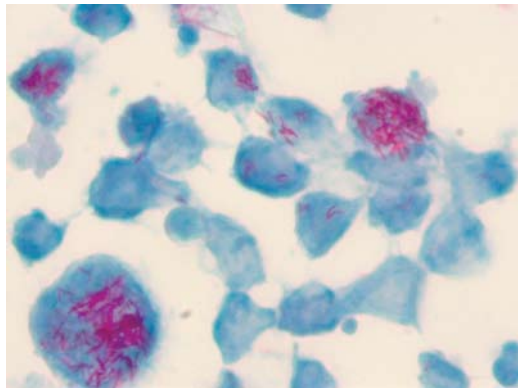
Fuente: Instituto de Salud Carlos III. <http://www.isciii.es>

La vacuna BCG (Biliado Calmette y Guering) era desde su creación la esperanza de prevención primaria de la tuberculosis que ocasionaba al final de la guerra civil una mortalidad muy alta.

y fenotípicos que llevaron al desarrollo de variantes de la BCG original, a las que se les conoce como subcepas de BCG.

Desde los años 50 fueron documentadas diferencias en la morfología colonial de algunas de las vacunas BCG producidas en el mundo; en algunas de ellas las colonias que se desarrollaban presentaban morfología indistinguible a la de *M. tuberculosis*. Algunas crecen en forma de agregados irregulares semejantes a lo observado en las MNT (sin orden direccional) mientras que otras se organizan en empalizadas paralelas ó crecen de manera aisladas. Estas diferencias morfológicas y en reactividad condujeron a la distinción de las vacunas BCG a las que actualmente se conocen como subcepas de la vacuna original y se les designó con el nombre genérico BCG acompañado del país (BCG Pasteur), laboratorio (BCG Glaxo) o investigador que las preservó (BCG Frappier), y, en algunos casos del número de cultivo que se preservó como cepa tipo (BCG Danish 1331). Bajo esta nomenclatura actualmente se reconocen 15 subcepas en los sistemas de colección de cepas internacionales. Al considerar que durante el desarrollo de la vacuna BCG se observó una disminución progresiva de la virulencia del aislamiento de *M. bovis* durante los subcultivos, no es de extrañar que la preservación de la vacuna original durante la primera mitad del siglo 20 condujo a la diversificación de la vacuna en subcepas y en algunos casos a la sobre atenuación de algunas de las variantes.

El meta-análisis de los estudios de protección disponible en la literatura concluye que la vacuna BCG reduce de forma significativa el riesgo de desarrollar tuberculosis (50% en promedio), sin embargo los criterios aplicados en la interpretación de las variables de confusión, hacen difícil el interpretar el efecto protector de



Mycobacterium tuberculosis teñida con Ziehl-Nielsen.

las vacunas utilizadas. Las diferencias fenotípicas, genéticas y las observadas en los ensayos clínicos, motivaron en el año de 1956 la realización de la conferencia técnica internacional sobre BCG (International BCG Technical Conference) cuyo objetivo fue el establecer los criterios y metodologías estándares de producción de la vacuna, adoptándose el sistema de preservación de lotes semilla (seed lot system).

Después de la adopción del sistema de lotes semilla, actualmente se encuentran diferentes variantes de la vacuna BCG conocidas comúnmente como subcepas de BCG. El mercado Internacional cuenta con al menos 13 vacunas BCG y solo 3 de ellas (BCG Glaxo 1077, BCG Tokio 172 y Pasteur 1173P2) deriva directamente de la BCG original.

En 1999 la utilización de microreglos permitió elucidar algunos de los eventos moleculares ocurridos durante la diversificación de la vacuna BCG. En este estudio, al utilizarse como base la secuencia del genoma

de *M. tuberculosis* H37Rv y los registros históricos de la producción de las vacunas BCG en el mundo, se pudo reconstruir la genealogía de las subcepas BCG contemporáneas. En esta genealogía se distingue a 2 grupos de subcepas caracterizadas por la presencia o ausencia de la región RD2 en la que se codifica mpt64 entre otros genes. Adicionalmente se identificaron tres deleciones ocurridas durante la diversificación de las subcepas Pasteur (RD14), Moreau (RD16) y el ancestro de las subcepas Connaught y Frappier desarrolladas en Canadá.

DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS

Durante los últimos años se han multiplicado los esfuerzos por desarrollar una nueva vacuna contra la tuberculosis que sea más eficiente en el control de la primoinfección y muestre mayor consistencia en protección. Las alternativas evaluadas incluyen el uso de proteínas de secreción de forma individual o combinada, la vacunación con ADN, la atenuación de otras cepas de micobacterias más cercanas filogenéticamente a *M. tuberculosis*, vacunas auxotróficas, el desarrollo de vacunas recombinantes de BCG que sobre expresen antígenos inmunodominantes de *M. tuberculosis*.

Los resultados obtenidos de la evaluación de más de 180 vacunas pertenecientes a las diferentes categorías

(...) los esfuerzos internacionales enfocados al desarrollo de nuevos fármacos y vacunas para el control y erradicación de la tuberculosis, fueron exploradas las alternativas posibles sin alcanzar el éxito esperado.

arriba mencionadas, mostró que con excepción de algunas vacunas recombinantes de BCG, en el mejor de los escenarios la protección conferida por estas nuevas vacunas, apenas es comparable a la inducida por la vacuna BCG. Las vacunas recombinantes basadas en BCG han mostrado inducir una respuesta inmune superior a la desarrollada por la BCG convencional, caracterizada por una respuesta Th1 y la reducción en la carga bacilar en los órganos blanco (bazo, hígado pulmón).

El uso de BCG como un vector para la expresión de antígenos homólogos o heterólogos es una herramienta muy útil para dirigir la respuesta inmune al fenotipo Th1, ya sea por recombinación homóloga o con el uso de plásmidos clonados con antígenos inmunodominantes previamente identificados en animales y muestras clínicas. A pesar de que desde inicios de los años 50's se realizaron evaluaciones de la eficacia protectora de algunas de las subcepas BCG disponibles para su uso en humanos, resulta difícil concluir si su eficacia protectora fue

estable desde el desarrollo de la cepa original en 1921, o disminuyó paulatinamente durante su diversificación y propagación. Actualmente, con los datos experimentales disponibles y las evaluaciones llevadas a cabo en diversos modelos animales, resulta imposible determinar si una subcepa BCG es mejor que otra debido a la carencia de criterios de evaluación estandarizados, y la variación en las rutas de inmunización y/o infección impiden comparar

los estudios de evaluación de las subcepas y dificultan el emitir conclusiones sobre si las diferencias en protección observadas en las subcepas son determinadas por las características fenotípicas de la subcepa utilizada o por las condiciones metodológicas y el modelo en el que fueron evaluadas, por lo que resulta imperante el utilizar modelos animales que utilicen vías y dosis estándar de inmunización y reto, con la finalidad de homologar criterios que permitan la comparación de vacunas y la elección de una de ellas para eventualmente sustituir la actual vacuna BCG. El uso de modelos animales bajo condiciones y criterios de evaluación distintos resultaron en discrepancias en la eficacia de las vacunas, la potencia y el tipo de inmunidad desarrollada. Para optimizar los modelos primero será necesario definir las rutas y dosis de inmunización e infección, el número de inmunizaciones a aplicar, el intervalo entre las mismas, el tiempo adecuado para infectar a los animales después de la última inmunización, así como las cepas o aislamientos clínicos con los cuales se va a infectar a los animales, ya que se ha observado que algunos de los aislamientos, particularmente los pertenecientes a la familia Beijing presentan diferente grado de virulencia.

A partir de la declaración de emergencia global contra la tuberculosis, los esfuerzos internacionales enfocados al desarrollo de nuevos fármacos y vacunas para el control y erradicación de la tuberculosis, fueron exploradas las alternativas posibles sin alcanzar el éxito esperado. La utilización de subcepas BCG para sobre-exresar antígenos inmunodominantes de *M. tuberculosis* capaces de conferir parcialmente inmunidad protectora cuando son administrados individualmente es la única estrategia que ha demostrado conferir protección superior a la inducida por la vacuna BCG. Actualmente los eventos inmunológicos responsables de la protección contra la tuberculosis en los sujetos con infección latente quedan sin resolverse, siendo fundamental el desarrollo de la respuesta inmune tipo Th1 caracterizada por la activación de los macrófagos alveolares por la abundante producción de IFN-gamma y la consecuente destrucción de *M. tuberculosis* por los mecanismos microbicidas del macrófago y la acción citotóxica de los linfocitos CD8+. Esta respuesta, caracterizada por el desarrollo de un microambiente inmunológico Th1, producto de la expresión de IL-2, IL-12 e IFN-gamma principalmente.

Aunque en la actualidad solo existen subcepas derivadas de las utilizadas en estos estudios, la vacuna se usa en más de 180 países como parte de los programas de inmunización y se recomienda su implementación en aquellas regiones en las que la tuberculosis es endémica.

LECTURAS SUGERIDAS

- Behr MA, Small PM. A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine*. 1999, 17:915-922.
- Behr MA. Correlation between BCG genomics and protective efficacy. *Scand J Infect Dis*. 2001, 33:249-252.
- Brandt L, Feino Cunha J, Weinreich Olsen A, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. *Infect Immun*. 2002, 70:672-678.
- Brewer TF. Preventing Tuberculosis with Bacillus Calmette-Guérin Vaccine: A Meta-Analysis of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2000, suppl 3:64-67.
- Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher C, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*. 1998, 396:190-203.
- Collins DM. New tuberculosis vaccines based on attenuated strains of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Immunol Cell Biol*. 2000, 78:342-348.

- Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. 2003, 362:887-899.
- Horwitz MA, Harth G. A new vaccine against tuberculosis affords greater survival after challenge than the current vaccine in the guinea pig model of pulmonary tuberculosis. *Infect Immun*. 2003, 71:1672-1679.
- McMurray DN. A coordinated strategy for evaluating new vaccines for human and animal tuberculosis. *Tuberculosis* 2001, 81:141-146.
- Oettinger T, Jorgensen M, Ladefoged A, Haslov K, Andersen P. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis*. 1999, 79:243-250.
- Ohara N, Yamada T. Recombinant BCG vaccines. *Vaccine*. 2001, 19:4089-4098.
- Velarde VH, Rossier ML, Salazar AM, et al. El control de la tuberculosis en la República Mexicana. *Neurología y Cirugía de Tórax* 54(1):13-20.



PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG

Imagen: Paul & Lindamare Ambrose



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.



• Pastor-Palacios G, **Azuara-Liceaga E**, Brieba LG. A Nuclear Family A DNA Polymerase from *Entamoeba histolytica* Bypasses Thymine Glycol. *PLoS Negl Trop Dis*. 10;4(8). 2010.

• Cardona-Felix CS, Pastor-Palacios G, **Cardenas H, Azuara-Liceaga E**, Brieba LG. Biochemical characterization of the DNA ligase I from *Entamoeba histolytica*. *Mol. Biochem. Parasitol*. Nov;174(1):26-35. 2010.



• McElroy SL, Weisler RH, Chang W, Olausson B, Paulsson B, Brecher M, Agambaram V, Merideth C, Nordenhem A, Young AH. 60 collaborators (**Nicolini H**). A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry*. 71(2):163-74. 2010.

• Jiménez-Castro L, Hare E, Medina R, Raventos H, **Nicolini H**, Mendoza R, Ontiveros A, Jerez A, Muñoz R, Dassori A,

Escamilla M. Substance use disorder comorbidity with schizophrenia in families of Mexican and Central American Ancestry. *Schizophr Res*. Jul;120(1-3):87-94. 2010.

• **Nicolini H**, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy J. Chapt. VI. Overview of Genetics and Obsessive Compulsive Disorder. En el libro "Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders". Refining the research agenda for DSM-V. Editors: Hollander E, Zohar J, Sirovatka P, Regier D. Published by *American Psychiatric Association Press*. Arlington Virginia US. ISBN978-0-89042-659-3. pp. 141-159. 2011.



• López-Reyes I, García-Rivera G, Bañuelos C, Heranz S, Vincent O, **López-Camarillo C**, Marchat LA, **Orozco E**. Detection of the Endosomal Sorting Complex Required for Transport in *Entamoeba histolytica* and Characterization of the EhVps4 Protein. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010; 2010:890674.

DE NUESTROS COLABORADORES:

Resistencia bacteriana a los antibióticos: una perspectiva clínico-epidemiológica



Fuente: <http://www.health-qa.com>

DESDE EL DESCUBRIMIENTO DE LA PENICILINA EN LOS AÑOS 40, SE HAN PRODUCIDO GRANDES PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

M. en C. Manuel de Jesús Castillejos López

Investigador en Ciencias Médicas C
Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Desafortunadamente, el uso inadecuado e indiscriminado de los antibióticos ha provocado el surgimiento de cepas resistentes a los fármacos, lo cual repercute directamente en la atención de la salud, ocasionando un aumento en la morbilidad y la mortalidad de las enfermedades infecciosas, así como un incremento en los costos de atención. Actualmente uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo es la elevada prevalencia de enfermedades causadas por bacterias resistentes a los antibióticos, tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como en las intrahospitalarias.

El tratamiento con antibióticos se ha integrado como parte del armamento contra las infecciones causadas por bacterias patógenas, sin embargo, cada vez que se introduce una nueva clase de antibiótico, muy pronto se observa la aparición de cepas resistentes. El uso innecesario y en dosis inapropiadas de los antibióticos en padecimientos en los que no se requieren, son los principales factores que favorecen el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos, la cual se desarrolla por diversos mecanismos intracelulares que le permiten a los microorganismos evadir la actividad bactericida de las diferentes clases de moléculas terapéuticas.

RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antibióticos puede ser descrita como microbiológica cuando un organismo posee de forma natural cualquier mecanismo que le confiera resistencia al antibiótico empleado en el tratamiento, o clínica cuando la resistencia es el resultado de un fracaso terapéutico

M. en C. Luz María Torres Espíndola

Investigador en Ciencias Médicas B
Laboratorio de Biología Molecular
Instituto Nacional de Pediatría

cuando no se alcanza la concentración del antibiótico capaz de eliminar o de inhibir el crecimiento del microorganismo en un determinado tejido o fluido corporal [3].

La actividad antimicrobiana de un antibiótico puede ser descrita in vitro, en términos de la concentración mínima inhibitoria. Uno de los problemas en la determinación de la resistencia es la relación de la concentración sérica de un fármaco con la concentración presente en el sitio de la infección o tejido. La concentración sérica se utiliza a menudo como una prueba que sustituye la concentración en el tejido, pero esto puede no ser siempre reproducible en los pacientes (incluso en el mismo paciente), por lo que algunos autores consideran que la farmacodinamia es también necesaria cuando se habla de resistencia. Dependiendo de la concentración de fármaco requerido para inhibir el crecimiento del organismo las bacterias pueden ser descritas como sensibles, con sensibilidades intermedias o resistentes.



Fuente: <http://www.buzzle.com>

DESARROLLO DE LA RESISTENCIA

Hay dos tipos de resistencia microbiológica: la innata y la adquirida. La resistencia innata (o intrínseca) es la resistencia natural que las bacterias poseen a algunos an-

tibióticos. Por ejemplo, las bacterias pueden ser naturalmente impermeables a algunos antibióticos debido a su estructura celular. Las bacterias con resistencia innata son por lo general de baja patogenicidad, pueden ser resistentes a varios agentes y persistir en el ambiente. En los hospitales la presión selectiva de bacterias resistentes es muy alta, debido al uso extendido de los antibióticos, en este ambiente las bacterias resistentes son seleccionadas y se multiplican, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones nosocomiales.

En la resistencia adquirida una bacteria se vuelve resistente a un antibiótico al cual previamente era sensible, principalmente por mutaciones en el sitio blanco del fármaco [4], o por la adquisición de genes de resistencia de otras bacterias (tabla 1).

Las mutaciones del DNA pueden conducir a cambios en la función de la proteína, en la estructura del sitio de acción del antibiótico o en la ruta metabólica por el cual un antibiótico es inactivado por la bacteria [5]. Si bien el genoma bacteriano muta a una velocidad de un cambio por cada 10^7 células producidas [6], si tomamos en cuenta que algunas bacterias se dividen cada 20 a 30 minutos, solo puede tomar 6 horas para que se origine una bacteria mutante. Considerando que una infección de vías urinarias clínicamente importante puede ser causada por 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina, de las miles de mutaciones que se generan, la probabilidad de que se genere una cepa resistente a los antibióticos de elección es enorme. Sin embargo, cualquier ventaja conferida por una mutación permite que la bacteria sea seleccionada para su sobrevivencia. Durante el tratamiento de las enfermedades infecciosas, las bacterias sensibles son aniquiladas por la presencia del antibiótico, sin embargo, si se genera una clona resistente al fármaco, esta se multiplicará y perpetuará, resultando en la recaída del paciente y la progresión de la infección. En algunos casos, las bacte-

trias resistentes a los fármacos se dividen más lentamente, por lo que pueden ser eliminadas en ausencia del fármaco. Los problemas generalmente ocurren cuando mutaciones secundarias les confieren estabilidad permitiendo la persistencia de la mutación.

Frecuentemente el DNA que codifica para los elementos de resistencia a los fármacos puede ser transferido de una bacteria a otra. En medios acuáticos como ríos y lagos, la presencia de cantidades traza de antibióticos (muchas veces utilizado en la ganadería), favorecen el desarrollo de microorganismos resistentes que frecuentemente transfieren sus elementos de resistencia a cepas patógenas. Esto puede ocurrir a través de la conjugación (el paso de un plásmido de una célula a otra), la transformación (captación de DNA desnudo cuando la célula se rompe) o la transducción (transferencia de DNA por un bacteriófago, un mecanismo raro pero potencialmente importante) (Tabla 2). En bacilos entéricos Gram-negativos es recurrente la transmisión de grandes plásmidos a otras bacterias por medio de conjugación. En las bacterias Gram-negativas son comunes los plásmidos pequeños que solo pueden ser transferidos si son movilizados por plásmidos conjugativos. Si bien, los plásmidos son usualmente restringidos en su capacidad para transferirse (ej. plásmidos de Gram-positivos tienden a transferirse a bacterias Gram-positivas), en la naturaleza se ha observado la conjugación entre distintos grupos de bacterias y entre especies no relacionadas tales como bacterias y hongos. Los transposones e integrones (algunas veces conocidos como genes saltarines) son regiones cortas de DNA mayores de 5 Kb que pueden moverse de un sitio a otro y pueden portar genes de resistencia que perduran aun después de que la presión selectiva del antibiótico se haya retirado [7].

Entre las especies que actualmente causan más problemas en el tratamiento con antibióticos son *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, aunque estos problemas son debidos en parte a la resistencia adquirida. La mayoría de cepas de *Staphylococcus aureus*, son resistentes a penicilina. El mecanismo de resistencia más importante es la expresión de la proteína ligadora de penicilinas 2a (PBP2a), presente en las cepas de *S. aureus* resistentes a metilicina (SARM). Hay evidencia de que las infecciones causadas por SARM tienen peores resultados que las infecciones por *S. aureus* susceptible a metilicina, quizá debido a las dificultades encontradas en el tratamiento. Las

Tabla 1. Mecanismos de transferencia y expresión de la resistencia bacteriana

	Clasificación	Característica
Transferencia	Conjugación	Tanto plásmidos como transposones.
	Transducción	Transferencia por bacteriófagos.
	Transformación	Transferencia directa de DNA entre especies compatibles.
Expresión	Constitutiva	Producida independientemente de que la bacteria esté en contacto o no con el antibiótico.
	Inducible	Producida sólo después de que la bacteria se expone al antibiótico.
	Constitutiva-inducible	Producida a bajo nivel por la bacteria en ausencia del antibiótico, pero hay producción aumentada después de la estimulación con el antibiótico.

Tabla 2. Principales mecanismos de resistencia antimicrobiana

Mecanismo	Grupo de antibióticos	Ejemplos
Inhibición enzimática	Beta-lactámicos	B-lactamasas, penicilinasas, cefalosporinasas, carbapenemasas
	Aminoglicósidos	Enzimas modificadoras de Aminoglicósidos.
Receptores alterados	Beta-lactámicos	Proteínas fijadoras de penicilina Alteradas.
	Tetraciclinas, eritromicina y aminoglicósidos	Alteración en ribosomas
	Quinolonas	Alteración en DNA girasa
	STX	Enzimas bacterianas alteradas (en la producción de ácido tetrahidrofólico)
Transporte alterado del antibiótico	Carbapenems (imipenem)	Alteración en porinas (bacterias gram-negativas)
	Aminoglicósidos	Fuerza motora protónica disminuida (bacterias gram- negativas).
	Tetraciclinas, Eritromicinas, Meropenems	Bomba de exclusión

cepas de SARM surgieron en los 60's, sin embargo, se han descrito nuevas cepas epidémicas en la India (conocidas como EMRSA-15 y EMRSA-16) [1,2]. La prevalencia de bacteremias por SARM difiere de país a país, en el Reino Unido se ha reportado una prevalencia cercana al 30%, mientras que en Holanda se reporta una prevalencia diez veces menor. En el Reino Unido las cepas SARM emergieron durante los 1990 y se piensa que se propagaron a través del contacto personal y ambiental.

PERSPECTIVAS PARA EL CONTROL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

En muchos hospitales, principalmente en los países en vías de desarrollo, el procedimiento de selección de los antimicrobianos no sigue la metodología basada en la evidencia, y esos medicamentos se usan en exceso, resultando en la aparición y difusión de la resistencia antimicrobiana. Como respuesta al uso irracional de los antibióticos, se ha sugerido la creación de Comités sobre Medicamentos y Terapéutica (CMT) en los hospitales. Los CMT son organismos dentro de un hospital o de una clínica de atención primaria que tienen la responsabilidad de evaluar y reglamentar el uso terapéutico de los antibióticos y otros medicamentos; estos se han implementado principalmente en los países desarrollados, donde han tenido un efecto significativo en la reducción de las reacciones adversas a los antibióticos y los errores de medicación. A partir de las recomendaciones formuladas en la Primera Conferencia Internacional sobre la Mejora del Uso de los Medicamentos (ICIUM, <http://www.icium.org>), la OMS ha apoyado nuevos estudios de intervención encaminados a mejorar las prácticas clínicas y reducir la resistencia bacteriana. En 2002 [8] la OMS difundió un documento de las políticas a seguir y los componentes básicos de la promoción del uso racional de los medicamentos, basado en las lecciones derivadas de las actividades emprendidas en el pasado. Sin

embargo, existen aun varios problemas por resolver entre los que se encuentran: el fracaso terapéutico debido a dosis sub-óptimas, el desarrollo de resistencias bacterianas en ambientes no hospitalarios (granjas, ríos, etc.), el enmascaramiento de procesos infecciosos (tratamiento incorrecto de infecciones por virus con antibióticos) y la cronicidad (la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias dará lugar a la persistencia de algunas que mantienen su grado de patogenicidad sin ocasionar manifestaciones agudas).

Estos retos abren la oportunidad de nuevas líneas de investigación básica y aplicada en el campo de la resistencia a antibióticos, y permiten generar nuevas interrogantes que tendrán que resolverse en los próximos años, en los que enfrentaremos además epidemias virales reemergentes como la influenza y el dengue.

Referencias

- Nadig S, RamachandraRaju S, Arakere G. Epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (EMRSA-15) variants detected in healthy and diseased individuals in India. *J Med Microbiol*. 2010;59(Pt 7):815-21.
- Kirby A, Graham R, Williams NJ, Wootton M, Broughton CM, Alanazi M, Anson J, Neal TJ, Parry CM. *Staphylococcus aureus* with reduced glycopeptide susceptibility in Liverpool, UK. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:721-4.
- Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:467-511.
- Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol*. 2009;11:2970-88.
- Summers AO. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotic multi-resistance problem. *Anim Biotechnol*. 2006;17:125-35.
- Martinez JL, Baquero F. Mutation frequencies and antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:1771-7.
- Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:79-114.
- Organización Mundial de la Salud. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS. Promoción del uso racional de medicamentos: componentes centrales. En línea: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4874/s4874s.pdf>

TUBERCULOSIS LATENTE, UN MODELO DE UNA EFICIENTE RESPUESTA INMUNE CONTRA *Mycobacterium tuberculosis*

M en C. Claudia Carranza Salazar

Investigador en Ciencias Médicas B
Departamento de Investigación en Microbiología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

La tuberculosis (TB) continúa siendo uno de los principales problemas de salud a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que una tercera parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), el cual es el principal agente etiológico causante de la TB humana [1,2]. Los pacientes con TB pulmonar activa, son la principal fuente de la transmisión al expulsar bacilos por medio de la tos, infectando a cualquier sujeto que inhale la bacteria. Se ha descrito que la vida media de las bacterias en las gotas de saliva que expulsan los pacientes es de 6 horas y estas pueden contener de 1 a 3 bacilos por gota [3].

Los mecanismos de defensa contra la TB son altamente eficientes en humanos y solo del 5 al 10% de los individuos infectados con *M. tuberculosis* desarrollan TB pulmonar activa, por lo tanto, la TB latente es la de mayor prevalencia [2]. El estado de latencia puede persistir toda la vida del sujeto, en donde *M. tuberculosis* se mantiene en un estado metabólico bajo, al que se le ha llamado -la latencia del bacilo-. Si en un momento dado la respuesta inmune del hospedero es alterada, puede dar como resultado la reactivación de la infección latente y el desarrollo de la enfermedad.

El estudio del bacilo en estado de latencia y su interrelación con las células hospederas (macrófagos alveolares y linfocitos T), es de suma importancia para conocer los mecanismos que se encienden o se apagan en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*.

Una vez inhalada la bacteria, esta llega a los pulmones y es fagocitada por los macrófagos alveolares (MA). En respuesta a la infección con *M. tuberculosis* los MA activan sus mecanismos bactericidas, dentro de los cuales se encuentra la producción de radicales de oxígeno, citocinas inflamatorias y quimiocinas que actúan como quimioatrayentes celulares a través de las interacciones de componente bacterianos (como antígenos, lípidos y glicolípidos) con receptores de los MA, como los receptores Toll (TLR), los receptores para manosa y los receptores Fc, entre otros

[4]. A su vez, los MA presentan los antígenos procesados del bacilo a los linfocitos TCD4+ induciendo a que estos produzcan citocinas como el interferón gamma (IFN- γ), el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-2, que juegan un papel importante en la protección contra *M. tuberculosis* [7]. Estas citocinas además intervienen en la activación y reclutamiento de los linfocitos citotóxicos, como son los linfocitos T CD8+ [5].

Las citocinas y quimiocinas inducen la migración de monocitos (MN) que derivan a MA y a células dendríticas (CD) residentes del sitio local de infección. Las CD que han fagocitado bacilos migran a nódulos linfáticos y promueven la proliferación de linfocitos T antígeno-específico. La migración de los macrófagos y de linfocitos T hacia el sitio de infección termina en la formación del granuloma, una lesión característica específica de TB [6]. El proceso de la formación del granuloma evita la diseminación y replicación de *M. tuberculosis* en los MA, pero se ha visto que no elimina definitivamente a las bacterias.

El granuloma funciona como un microambiente que facilita las interacciones entre las células T, los MA y las citocinas. Por otro lado, sirve como un reservorio para *M. tuberculosis* en el cual puede mantenerse por largos periodos (infección latente). Esta es la estructura más importante donde la micobacteria está confinada, por lo tanto, la formación y mantenimiento del granuloma es un evento clave en la patogénesis de la tuberculosis latente (Fig. 1). La inmunidad adquirida específica contra *M. tuberculosis* es importante en la contención de la TB latente. Las células TCD4+ y TCD8+ además de producir citocinas que activan a los MA, también pueden lisis a los MA infectados o matar de forma directa a las bacterias intra- y extra-celulares [6]. Se han reportado subpoblaciones de células TCD4+ y TCD8+ con actividad citotóxica, cuyo efecto es la lisis ó la inducción de la muerte celular programada (apoptosis) de los macrófagos infectados [7-8].

La participación de los linfocitos TCD4+ ha sido ampliamente estudiada en la TB, en cambio, el papel que

juegan las células TCD8+ en la patogenia de la enfermedad sigue siendo investigada. Algunos estudios se han enfocado al estudio de la interacción entre monocitos y linfocitos TCD8+, demostrando la actividad bactericida de estas células sobre las células efectoras infectadas. Hasta la fecha se han hecho muy pocos estudios sobre el efecto de los mecanismos citotóxicos de los linfocitos TCD8+ en el control del crecimiento intracelular de *M. tuberculosis* en MA humanos, así como su participación en el granuloma (TB latente). Nuestro grupo exploró el efecto de los linfocitos TCD8+ de Contactos Intradomiciliarios con TB latente (PPD+) sobre el control del crecimiento intracelular de *M. tuberculosis* en MA infectados [9]. En este estudio se analizó la interacción de los linfocitos TCD8+ con los MA obtenidos directamente del pulmón, sitio local de la infección. Los resultados obtenidos mostraron que los linfocitos TCD8+ juegan un papel importante en el control intracelular de *M. tuberculosis*, principalmente en dosis altas de infección (10:1, bacterias/MA).

En este trabajo se confirmó la participación de los linfocitos TCD8+ en relación a la producción de IFN- γ y su capacidad de matar a *M. tuberculosis*, pero se sabe que los linfocitos TCD8+ cuentan con otros mecanismos moleculares, como la vía de granulos citotóxicos, la cual planteamos que no solo forma parte de la estructura del granuloma, sino que también participa de una manera dinámica en la contención de la infección.

Se sabe que después de la infección por *M. tuberculosis*, los linfocitos TCD8+ antígeno-específico migran rápidamente al pulmón, donde además de producir IFN- γ participan en la conformación del granuloma, impidiendo que las células infectadas se diseminen. Frecuentemente se han aislado subpoblaciones de linfocitos TCD8+ específicos a diferentes antígenos de *M. tuberculosis*, tanto en humanos como en modelos murinos, lo cual apoya la hipótesis de que los linfocitos TCD8+ son constantemente estimulados por antígenos de *M. tuberculosis* presentados por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC), vía clase I o por CD1. Una vez que los linfocitos TCD8+ reconocen los antígenos presentados por los macrófagos, se inicia una serie de vías de activación de los linfocitos TCD8+ encaminadas a la eliminación de la célula blanco o pueden actuar de manera directa sobre los bacilos. Uno de los principales mecanismos efectores de los linfocitos TCD8+ es la vía citotóxica, donde mediante exocitosis se liberan proteínas almacenadas en los gránulos preformados. Estos gránulos contienen perforinas, granzimas y granulisinas [10].

En humanos, los linfocitos TCD8+ antígeno-específico pueden actuar directamente sobre la bacteria intracelular,

vía granulisina jugando un papel importante en control de la TB latente, sin embargo, el control de la infección contra *M. tuberculosis* por medio de las funciones efectoras de los linfocitos TCD8+ en el sitio de la infección no ha sido bien descrito, ni en TB pulmonar activa, ni en TB latente en humanos.

Nuestro grupo se encuentra evaluando los mecanismos moleculares de los linfocitos TCD8+ obtenidos de granulomas asociados a *M. tuberculosis*. Estas muestras biológicas se han obtenido bajo consentimiento informado de pacientes sin antecedentes de TB pulmonar activa, que han sido sometidos a cirugía por hallazgo de un nódulo pulmonar solitario. Tras la purificación de los linfocitos TCD8+ del tejido, evaluamos la expresión y producción de Granzima B, Perforina e IFN- γ . Nuestros resultados han demostrado que la expresión de estas moléculas se encuentra incrementada en relación al grupo control (linfocitos obtenidos de muestras biológicas de sujetos sanos), lo cual nos sugiere que la vía de granulos citotóxicos de los linfocitos TCD8+ puede estar participando de manera activa en el mantenimiento del granuloma, así como en el control de las micobacterias confinadas en él. El estudio de la participación de los linfocitos TCD8+ en la infección por *M. tuberculosis* en humanos es muy importante ya que estos han demostrado que pueden tener funciones diferentes a los linfocitos TCD4+, como su habilidad de reconocer y destruir a las células negativas a MHC Clase II. Los linfocitos TCD8+ utilizan principalmente la vía de la citotoxicidad sobre la producción de IFN- γ , mientras que TCD4+ ocurre de forma contraria. Se ha demostrado que los linfocitos TCD8+ participan en el control de la infección activa reconociendo principalmente células con gran carga bacteriana, así como en la infección latente, ya que estos están presentes en granulomas. Por otra parte, se conoce que hay subpoblaciones de linfocitos TCD8+ que expresan marcadores NK, las cuales comparten funciones con las células TCD8+ como la producción de citocinas (IFN- γ y TNF- α) y la secreción de granulisinas.

Se ha visto que en nódulos pulmonares, hígado y pulmón, los linfocitos TCD8+ reconocen con alta frecuencia antígenos bacterianos como ESAT-6, la proteína CFP-10 y el Ag85, así como péptidos de la proteína de 16kDa, TB10.3 y TB10.4. Además, las moléculas CD1 del grupo I (CD1 a,b,c) permiten que los antígenos lipídicos, glicolipídicos y los lipopeptídicos sean reconocidos por los linfocitos TCD8+ y por las NKT CD8+ [11]. De tal manera que el entendimiento de las moléculas efectoras de los linfocitos TCD8+ sobre el control del crecimiento intracelular de *M. tuberculosis*, puede ayudar a entender de que manera estos, están involucrados en la inhibición del crecimiento

intracelular de *M. tuberculosis* en MA humanos infectados con micobacterias y su participación en el mantenimiento y por lo tanto en el confinamiento del bacilo dentro de ellos, ampliando el conocimiento sobre la patogénesis de la tuberculosis latente.

Epidemiol Infect 119: 183

3. Loudun, R., Bumbarana, L., Lacy, J. and Coffman, K. 1970. Aerial transmission of micobacteria. *Am Rev Respir Dis*. 100: 165-171.

4. Means, T., Wang, S., Lien, E., Yoshimura, A., Golenbock, D. and Fenton, M. 1999. Human Toll-like receptors mediate cellular activation by *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol*. 163: 3920 – 29.

5. Serbina, N., Lazarevic, V. and Flynn, J. 2001. CD4(+) T cells are required for the development of cytotoxic CD8(+) T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J.Immunol*. 167: 6991-7000

6. Flynn, J. and Chan, J. 2001. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 19: 93-129.

7. Serbina, N., Lazarevic, V. and Flynn, J. 2001. CD4(+) T cells are required for the development of cytotoxic CD8(+) T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J.Immunol*. 167: 6991-7000.

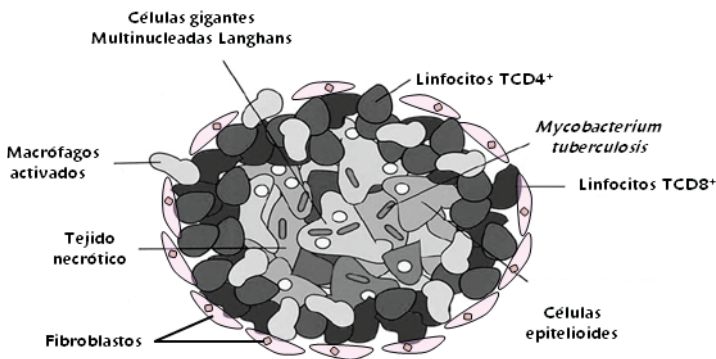
8. Stenger, S., Hanso, D. and Teitelbaum, R. 1998. An antimicrobial activity of cytotoxic T cells mediated by granulysin. *Science*. 282: 121 – 125.

9. Tan, J., Canaday, D., Boom, W., Balaji, K., Schwander, S. and Rich, E. 1997. Human alveolar T lymphocyte responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens: role for CD4+ and CD8+ cytotoxic T cells and relative resistance of alveolar macrophages to lysis. *J.Immunol*. 159: 290-297.

10. Carranza, C., Juárez, E., Torres, M., Ellner, J.J., Sada, E. and Schwander, K.S. 2005. *Myobacterium tuberculosis* Growth Control by Lung Macrophages and CD8 Cells from Patient Contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 173: 238 – 245.2006

11. Grotzke, J. and Lewinsohn. 2005. Role of CD8+T lymphocytes in control of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbes and Infection*. 7: 776-788.

Fuente: M. en C. Claudia Carranza



Estructura clásica de un granuloma.

Referencias

1. The World Health Organization. 2004. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning. *WHO report*. 7-9 págs.
2. Vynnycky, E. and Fine, P. 1997. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection.

PROYECTOS DEL PCG en desarrollo

EN ESTA SECCIÓN SE RESUMEN ALGUNOS DE LOS TRABAJOS DE TESIS EXPERIMENTAL QUE DESARROLLAN ACTUALMENTE LOS ESTUDIANTES DEL PCG.



Análisis de *Mycobacterium tuberculosis* en estado latente en tejido pulmonar y extrapulmonar en muestras de tejido humano.

M. en C. Jorge Alberto Barrios Payán
Estudiante de Doctorado en Ciencias Genómicas, UACM

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, la cual

se transmite principalmente de persona a persona. Cuando un individuo enfermo de TB pulmonar activa tose, estornuda o habla, se liberan al aire pequeñas partículas que acarrean bacilos viables.

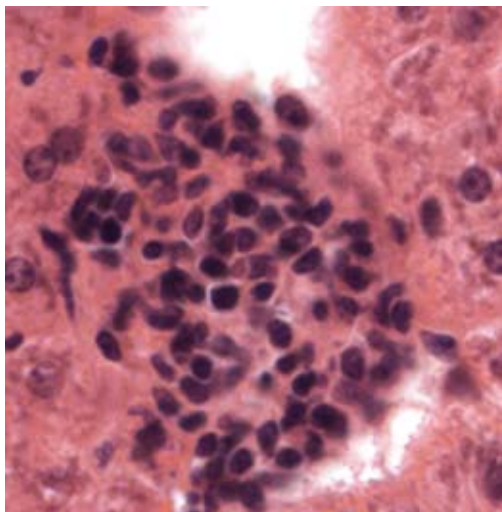


Fig. 1. Fotografía de un granuloma en tejido pulmonar de ratón. La periferia está compuesta principalmente por linfocitos y cúmulos de fibrina, en las capas internas del granuloma se encuentra la presencia de macrófagos y macrófagos espumosos, en el centro del granuloma se encuentran los macrófagos infectados. Los puntos azules simulan las micobacterias, los círculos rojos los núcleos celulares.

Cuando esas partículas infecciosas son inhaladas por un individuo, logran llegar a la superficie de los alveolos pulmonares, principalmente en los lóbulos inferiores de los pulmones, en donde los bacilos se establecen y multiplican. *M. tuberculosis* es fagocitado por macrófagos alveolares, los cuales, en su estado de inactivación montan una ligera resistencia, tanto en términos de funciones efectoras antimicrobianas como en términos de respuesta pro-inflamatoria. La Organización Mundial de la Salud declaró a la tuberculosis como un problema de emergencia mundial en el año 1993, debido a que se detectó el surgimiento de ocho millones de nuevos casos cada año, produciendo tres millones de muertes en todo el mundo. Durante las últimas dos décadas, se ha reportado un gran resurgimiento de la enfermedad tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo [1,2].

El agente causal, *M. tuberculosis*, es un patógeno intracelular facultativo que establece infección después de la inhalación del bacilo [3], causando tanto enfermedad progresiva como infección latente asintomática. La enfermedad pro-

gresiva se caracteriza por producir lesiones inflamatorias compuestas principalmente por linfocitos y macrófagos llamadas granulomas [4] (Fig. 1), los signos principales de la enfermedad son: tos, pérdida de peso y apetito, fiebre, fatiga y dificultad para respirar.

Esta enfermedad ha presentado un incremento durante las últimas dos décadas, ya que en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo se ha reportado un resurgimiento de la enfermedad [1]. Los índices de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad son muy elevados, sobre todo en jóvenes y adultos en edad económicamente activa, lo cual afecta a los países en desarrollo. En sujetos inmunocompetentes en más del 90% de los casos se controla la infección, sin embargo, la eliminación del patógeno es lenta y difícil de llevar a cabo por lo que se estima que en el 30% de los sujetos sin tratamiento se establece la infección latente [5], pudiendo reactivarse y producir enfermedad progresiva después de años o incluso décadas.

La probabilidad de desarrollar TB es mayor inmediatamente después de la primoinfección y declina exponencialmente después de ese punto calculándose un riesgo acumulable del 10% durante el tiempo de vida en personas con TB latente (TBL) sin tratamiento, con un riesgo acumulado de 50-80% de que ocurra durante los primeros 2 años seguidos a la infección [6].

TUBERCULOSIS LATENTE

La tuberculosis latente se refiere a la condición de un individuo, el cual fue infectado en alguna etapa de su vida con *M. tuberculosis* y que carece de síntomas clínicos de tuberculosis pero que mantiene una respuesta inmune significativa a los antígenos de *M. tuberculosis*. La infección latente es una de las características más notables de *M. tuberculosis*, en esta condición, la bacteria adapta su metabolismo para mantenerse viva con una baja o nula actividad de replicación, se ha postulado que el mecanismo por el cual el microorganismo entra en estado de latencia se da una vez que los bacilos entran en los macrófagos de los alvéolos pulmonares [7]. La latencia también puede establecerse por la restricción temprana del crecimiento de *M.*

tuberculosis en los pulmones previo al comienzo de la enfermedad, y/o por la resolución espontánea de la TB primaria [8].

La infección latente asintomática causada por *M. tuberculosis*, es probablemente el problema principal para la erradicación de la enfermedad [9,10], debido a que en esta etapa no existen signos clínicos, pero el sistema inmunológico de la persona infectada, aparentemente sana, reconoce antígenos expresados por la micobacteria. Actualmente, la tuberculosis latente es considerada una condición clínica que ocurre cuando un individuo ha sido expuesto a la micobacteria y esta logra establecerse provocando una infección, es entonces cuando el sistema inmunológico genera una respuesta para controlar al patógeno, esta respuesta

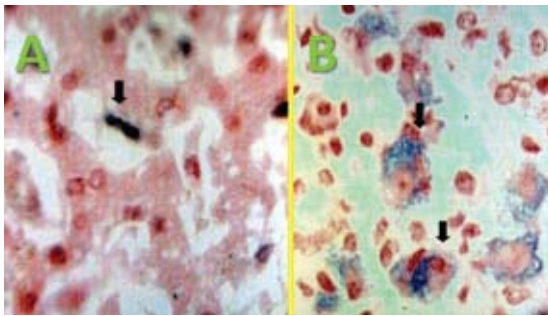


Imagen: UACM/PCG

Fig. 2. PCR *in-situ* que muestra la presencia de ADN micobacteriano en Hígado (A) en las células endoteliales y sinusoides hepáticos, en células de Kupffer (B).

tratará de eliminar a la micobacteria o en su defecto, restringir su multiplicación y diseminación al resto del organismo del sujeto infectado [6], es importante señalar que un sujeto con tuberculosis latente no disemina la enfermedad, a menos que la enfermedad se reactive y pase de enfermedad latente a enfermedad activa.

Se estima que existen aproximadamente 2000 millones de personas infectadas con tuberculosis, pero no enfermas, la mayoría de estas infecciones pasan desapercibidas [11] y sólo entre el 5 y 10% se reactivan dando lugar a tuberculosis progresiva [9]. A diferencia de otros colonizadores de mucosas, *M. tuberculosis* puede residir en los tejidos y persistir por años, incluso décadas, pudiendo reactivarse la enfermedad [4]. La tuberculosis pulmonar ocupa el quinto lugar como causa

de muerte a nivel mundial, causando 3 millones de muertes anuales. Se estima que de todos los casos de tuberculosis reportados, aproximadamente el 95% ocurren en países en vías de desarrollo. Las formas extrapulmonares, representan aproximadamente del 10-20 % de todos los casos de tuberculosis [12]. Sin embargo, desde 1980 y hasta la actualidad, el número de casos ha ido aumentando, favorecidos por factores que favorecen la infección y el desarrollo de la enfermedad, estos factores son: infección con VIH, diabetes, alcoholismo [13]. La desnutrición también se ha considerado como un factor que favorece la infección y enfermedad tuberculosa.

Actualmente puede establecerse un diagnóstico de latencia, aunque no siempre con absoluta certeza, aun así, queda una pregunta importante: ¿Cuál es la localización tisular de las micobacterias en estado latente?. La propuesta más aceptada es que las bacterias en estado latente permanecen en las lesiones granulomatosas resultantes de la infección primaria o, en los nódulos linfáticos que comprenden el complejo de Ghon, sin embargo, esto no explica satisfactoriamente los casos de tuberculosis extrapulmonar que se presentan en hueso, cerebro, nódulos linfáticos u otros tejidos, y que representan aproximadamente el 15% de los casos detectados de tuberculosis. Por lo tanto una hipótesis que se vió favorecida, es que la reactivación sea originada en un sitio extrapulmonar, ya que estos pacientes no presentan enfermedad pulmonar; o bien, la latencia se mantiene en sitios diseminados donde los bacilos se establecen durante la fase de bacteriemia en la exposición inicial [9]. El problema con la infección latente radica en la capacidad de reactivación que posee la micobacteria, la cual puede ocurrir en alguna etapa posterior a lo largo de la vida del individuo, por lo que convierte a las personas con infección latente en un importante reservorio.

En los granulomas y en áreas histológicamente normales se ha comprobado la presencia de ADN micobacteriano, indicando que las micobacterias pueden mantener una infección asintomática alojándose en macrófagos, células endoteliales, fibroblastos, neumocitos tipo 2 y en el epitelio bronquial [14], así como en muestras de tejidos adiposos obtenidos de individuos que fallecieron por causas ajenas a TB [15]. Estos antecedentes fueron retomados para nuestro trabajo realizado

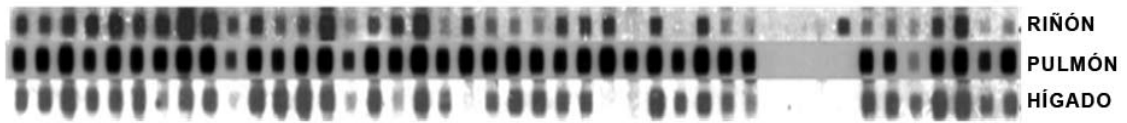


Fig. 3. Espoligotipos representativos de multi-infección. Resultado de un ensayo de espoligotipificación realizado con ADN obtenido de biopsias de tejido de una necropsia cuya causa de muerte fue una sepsis bacteriana. A simple vista se puede observar que el patrón de puntos detectado en los tres órganos es diferente uno de otro, lo que nos demuestra que este sujeto tuvo tres eventos de exposición a lo largo de su vida.

en el Posgrado en Ciencias Genómicas de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, en colaboración con el Dr. Rogelio Hernández Pando jefe del Departamento de Patología Experimental del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Para la realización de este trabajo se colectaron biopsias de tejidos de 50 necropsias de personas que murieron por causas ajenas a la tuberculosis, estas biopsias fueron colectadas en el Departamento de Patología del Hospital General de México. Al igual que los resultados obtenidos por Hernández-Pando y cols.[14], nosotros logramos demostrar la presencia de ADN micobacteriano, por PCR de punto final y PCR in-situ en tejido macroscópicamente normal, no solamente en biopsias pulmonares, sino también en biopsias hepáticas, esplénicas y renales, en ambos ensayos se busco la presencia de la secuencia de inserción IS6110 (Fig. 2). Un análisis microscópico de los tejidos en los que se realizo la PCR *in situ*, reveló la presencia de ADN micobacteriano y la ausencia de una respuesta inflamatoria cercana a las células infectadas.

Uno de los objetivos de este trabajo, es determinar si un sujeto podría estar infectado por una o más micobacterias en sus diferentes órganos, lo que podría sugerir varios contactos a lo largo de la vida del individuo. Los resultados obtenidos por espoligotipificación nos revelaron la presencia de varios casos de infecciones múltiples, así como la presencia de casos de infecciones únicas con genotipos de micobacterias como el genotipo 53, una cepa que presenta 2830 perfiles y ha sido aislada 54 veces en México según la base de datos SITVIT (www.pasteur-guadeloupe.fr/tb/bd_mycology.html) (Fig. 3).

Una vez detectado e identificado el ADN

de *M. tuberculosis*, dimos paso al objetivo más importante de este trabajo, ¿el ADN que detectamos en ensayos anteriores pertenecía a micobacterias muertas o a bacilos viables? y más aún, si estaban viables esos bacilos ¿eran bacilos en estado latente?. Para contestar a estas preguntas seleccionamos los tejidos congelados en los que detectamos con mayor intensidad la secuencia de inserción IS6110 y procedimos a hacer una extracción de ARN con un protocolo desarrollado y estandarizado en la Universidad de Stanford, USA. Este método nos permitió concentrar la cantidad de bacilos existentes en la biopsia y así obtener una buena cantidad de ARN. Mediante PCR en tiempo real, se buscó en el ARN obtenido de los tejidos de biopsia, la presencia de un ARN ribosomal constitutivo en todas la etapas de crecimiento de *M. tuberculosis*, el ARNr 16S. Nuestros resultados demostraron que los tejidos seleccionados albergaban bacilos viables, ya que se encontró un elevado número de copias de ARNr 16S en ellos, por lo que el siguiente paso fue detectar la expresión de genes relacionados con la latencia del bacilo, para lo cual se buscó la presencia de transcritos de alfa-cristalina e isocitratoliasa. Estos genes están estrechamente relacionados con el estado de latencia el primero está relacionado con el adelgazamiento de la pared celular, situación característica en micobacterias en condiciones de estrés y el segundo es una enzima clave en la vía del glyoxilato, la cual es la principal ruta metabólica utilizada por los microorganismos para biosíntesis de material celular durante su crecimiento con fuentes de carbono como ácidos grasos.

Los resultados obtenidos por estos ensayos demostraron la expresión de uno o ambos genes en los tejidos analizados con diferencias en

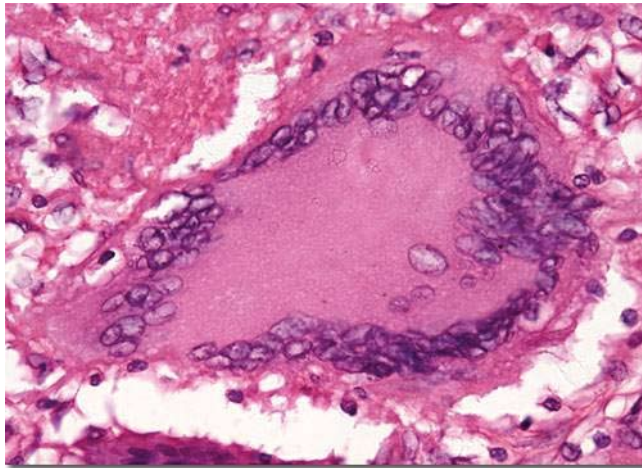


Imagen: www.ciencia101.com

cuanto al número de copias detectadas de cada uno de ellos en los tejidos, lo cual demuestra que las micobacterias detectadas se encontraban en estado de latencia al momento de la necropsia. Estos resultados son muy importantes ya que proporcionan evidencia que sustenta el hecho de que el bacilo tuberculoso puede ocultarse de la respuesta inmunológica del hospedero dentro de células que no son fagocitos profesionales y permanecer ahí por muchos años incluso décadas en estado latente, esperando la oportunidad de reactivarse, producir la enfermedad activa y diseminarse. La condición de latencia sigue siendo un problema para el control de la tuberculosis a nivel mundial, ya que el bacilo puede persistir en los tejidos de un sujeto clínicamente sano, sin ser detectado por la respuesta inmunológica del hospedero, y en un nicho que además le puede servir como una barrera muy efectiva contra la acción bactericida de los fármacos.

Referencias

1. Kochi, A. Tuberculosis distribution, risk factors, mortality. *Immunobiology* 191, 12 (1994).
2. Murray, C., Styblo, K. & Rovillon, A. Tuberculosis in developing countries:burden, intervention and cost. *Bull Int Union Tuberc* 65, 19 (1990).
3. Chaparas, S.D. Immunity in tuberculosis. *Bull World Health Organ* 60, 18 (1982).
4. Ruiz, M.V., Núñez, L.R., Lezama, M.Á.S. & Valle, F.C. Costos de atención de la tuberculosis: Caso del Instituto Nacional de Enfermedades Respira-

- torias (INER). *Revista Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias* 16, 8 (2003).
5. Gomez, J.E. & McKinney, J.D. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis (Edinb)* 84, 29-44 (2004).
6. Tuberculosis, T.M.A.C.f.t.e.o. Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Massachusetts Providers, (The Medical Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis, Massachusetts, USA, 2005).
7. Fenton, M.J. & Vermeulen, M.W. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect Immun* 64, 683-690 (1996).
8. Shi, L., Jung, Y.-J., Tyagi, S., Gennaro, M.L. & North, R.J. Expression of Th1-mediated immunity in mouse lungs induces a *Mycobacterium tuberculosis* transcription pattern characteristic of nonreplicating persistence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 241-246 (2003).
9. Parrish, N.M., Dick, J.D. & Bishai, W.R. Mechanisms of latency in *Mycobacterium tuberculosis*. *Trends Microbiol* 6, 107-112 (1998).
10. Gordillo, S., et al. Usefulness of acr Expression for Monitoring Latent *Mycobacterium tuberculosis* Bacilli in 'In Vitro' and 'In Vivo' Experimental Models. *Scandinavian Journal of Immunology* 64, 10 (2006).
11. Kochi, A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 72, 6 (1991).
12. Almaguer-Chávez, J., Ocampo-Candiani, J. & Rendón, A. Current Panorama in the Diagnosis of Cutaneous Tuberculosis *Actas Dermosifiliogr* 100, 9 (2009).
13. Zazueta-Beltran, J., León-Sicaicos, C. & Canizalez-Roman, A. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico *J Infect Developing Countries* 3, 7 (2009).
14. Hernandez-Pando, R., et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 356, 2133-2138 (2000).
15. Neyrolles, O., et al. Adipose Tissue a Place for *Mycobacterium tuberculosis* Persistence? *PLoS ONE* 1, e43 (2006).



Ciencias Genómicas

El Posgrado en Ciencias Genómicas invita a inscribirse a los programas de **MAESTRÍA Y DOCTORADO** EN CIENCIAS GENÓMICAS

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Genómica humana
- Genómica de agentes infecciosos en humanos
- Genómica de agentes infecciosos de importancia veterinaria

El Programa de Maestría en Ciencias Genómicas pertenece al **Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC)** en la vertiente de **Programa de Fomento a la Calidad del Posgrado (PFCP) del CONACYT**, por lo que los estudiantes aceptados podrán solicitar una beca para realizar estudios de Maestría.

Maestría

REQUISITOS

- Licenciatura afín con promedio mínimo de 8.00
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de licenciatura
- 2 Cartas de recomendación
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

5 al 30 de abril de 2010

ADMISIÓN

Entrevista

11 - 13 de mayo de 2010

CURSO PROPEDÉUTICO

24 al 11 de julio de 2010

RESULTADOS DEL CURSO PROPEDÉUTICO

16 de julio de 2010

FECHA DE INICIO DE CURSOS

9 de agosto de 2010

Doctorado

REQUISITOS

- Maestría en área afín
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de maestría
- Original y 2 copias del acta de examen de maestría
- 2 Cartas de recomendación con copia
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

Fecha abierta

ADMISIÓN

- Entrevista
- Presentación de la tesis de maestría
- Calendario de inscripción abierto

INFORMES

Catalina Sánchez,
Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM
San Lorenzo # 290 Col. Del Valle, México, D.F.
Tel. 5488-6661 ext. 15313
genomicas_ucm@yahoo.com.mx

www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html

PLANTA ACADÉMICA

Dra. Esther Orozco,
**Fundadora
del Posgrado**

Dra. Minerva Camacho, **UACM**
Dr. César López, **UACM**
Dra. Martha Yocupicio, **UACM**
Dra. Elizabeth Álvarez, **UACM**
Dr. Humberto Nicolini, **UACM**

Dra. Elisa Azuara, **UACM**
Dr. José de Jesús Olivares, **UACM**
Dr. Mauricio Castañón, **UACM**
Dra. Selene Zárate, **UACM**
Dra. Sara Frias, **INP/UACM**

NOTICIAS

del mundo de la ciencia



Ilustración: Andrew Stanton

ESTUDIO INICIAL INDICA QUE UNA NUEVA VACUNA CONTRA LA MALARIA PODRÍA FUNCIONAR

Una nueva vacuna que se probó en 100 niños de África Occidental hizo que el sistema inmune produjera anticuerpos contra el parásito de la malaria en niveles que normalmente sólo se observan en adultos que tienen una fuerte resistencia a la enfermedad.

“Puede que hayamos alcanzado el objetivo de producir, con una vacuna, un nivel de inmunidad que normalmente se desarrolla después de muchos años”, dijo Christopher V. Plowe, investigador del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland, en Baltimore.

Basándose en la su seguridad e inmunorrespuesta fuerte, Plowe y sus colaboradores están probando la vacuna en 400 niños para ver si es eficaz para protegerlos contra la malaria. Enviarán los resultados para que sean publicados luego durante este año. Plowe y un grupo de los EE.UU. y colaboradores belgas del Instituto Militar de Investigación Walter Reed, de USAID y de GlaxoSmithKline Biologicals han estado desarro-



Imagen: <http://www.socipe.cl>

El prototipo de vacuna contra la malaria que investiga en Mozambique el español Pedro Alonso funciona también en niños de menos de un año. Los resultados del estudio, que dirige Alonso, son publicados por la revista *The Lancet* y confirman las buenas expectativas creadas por la vacuna. (Fuente: Panactual)

llando y probando la vacuna con un gran equipo de investigadores conducidos por los Profesores Ogobara K. Doumbo y Mahamadou A. Thera de la Universidad de Bamako, en Mali. Los resultados de su ensayo aleatorio y controlado de fase I fueron publicados en Internet el 4 de febrero de 2010, en *PLoS ONE*, revista de la Biblioteca Pública de Ciencia.

El parásito de la malaria, *Plasmodium falciparum*, se transmite a los seres humanos mediante mosquitos infectados. Cuando el mosquito pica, el parásito entra en la circulación sanguínea de una persona y emigra al hígado. En el interior de las células del hígado, los parásitos se multiplican y toman una nueva forma, llamada

merozoito, que es capaz de infectar los glóbulos rojos. Los síntomas clínicos de la malaria –escalofríos y fiebre– ocurren a medida que los merozoitos salen de las células sanguíneas infectadas para infectar otros glóbulos rojos y repetir el ciclo.

Los niños en países donde la malaria es endémica son particularmente susceptibles a la enfermedad porque no han acumulado los niveles de inmunidad que se encuentran en los adultos que viven en las mismas regiones. Más de 300 millones de casos de malaria ocurren cada año, lo que lleva a más de un millón de

“LOS NIVELES DE ANTICUERPOS QUE LOS NIÑOS VACUNADOS ALCANZARON ERAN ALTOS O MÁS ALTOS QUE LOS MEDIDOS EN ADULTOS CUYA EXPOSICIÓN DE POR VIDA A LA MALARIA LOS PROTEGE CONTRA LA ENFERMEDAD.”

-CHRISTOPHER V. PLOWE



muerdes. Más del 80 por ciento de esas muertes ocurren entre niños africanos de menos de cinco años. No existe una vacuna aprobada que esté disponible para proteger contra la enfermedad. Las medicaciones pueden tratar la malaria, pero la resistencia a estas drogas es un problema común que está empeorando.

Plowe y sus colegas probaron una vacuna que ataca una molécula en el parásito de la malaria conocida como antígeno de la membrana apical 1 (AMA1). La molécula se ubica en la superficie del estadio merozoito del parásito y le ayuda a invadir los glóbulos rojos. El sistema inmune humano reconoce la presencia de las moléculas AMA1 y genera anticuerpos que previenen la invasión de los glóbulos rojos por los merozoitos. Pero el cuerpo sólo genera los anticuerpos después de la exposición repetida a la malaria. Si los investigadores pudieran desarrollar una vacuna que prepare al sistema inmune para reconocer a AMA1 antes de que ocurra la infección de la malaria, sería un avance importante en el esfuerzo por controlar y eventualmente erradicar la enfermedad. En el estudio, 100 niños de Mali sanos recibieron la vacuna o, como control, una vacuna contra la rabia. Algunos de los niños experimentaron dolor e hinchazón temporales en el sitio de las inyecciones, pero los efectos fueron generalmente “bien tolerados”, según indica Plowe.

Antes de recibir la vacuna, los niños del estudio sólo tenían niveles bajos de anticuerpos contra AMA1 en su sangre. Esos niveles de anticuerpos aumentaron más de cien veces en los niños que recibieron la vacuna contra la malaria y continuaron siendo altos durante el

seguimiento de los análisis de sangre que se realizaron durante un año. “Los niveles de anticuerpos que los niños vacunados alcanzaron eran altos o más altos que los medidos en adultos cuya exposición de por vida a la malaria los protege contra la enfermedad”, dijo Plowe. El estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas y la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional. La vacuna fue inventada y manufacturada por el Instituto Militar de Investigación Walter Reed y formulada con un adyuvante –compuesto que aumenta la inmunorrespuesta a la vacuna– de *GlaxoSmithKline Biologicals*.

Basándose en su perfil de seguridad e inmunorrespuesta fuerte, Plowe y sus colaboradores de EE.UU. y de Mali se encuentran actualmente probando la vacuna en 400 niños. Los resultados del estudio más grande darán pistas sobre un punto todavía no aclarado sobre las vacunas contra la malaria. La molécula AMA1 se encuentra en muchas formas distintas dentro de África y en el resto del mundo, y puede que una vacuna contra algunas formas de la molécula no proteja contra otras formas. “Deseamos saber si esta vacuna, que se basa en una única cepa del parásito de la malaria, puede proteger contra toda la variedad de parásitos salvajes”, dijo Plowe. Aunque una vacuna no proteja contra todas las cepas del parásito, una combinación de vacunas podría mejorar la protección, agrega Plowe. “Si nuestro siguiente estudio muestra aunque sea una protección parcial, abriría la posibilidad de que esta vacuna se pueda combinar con otras vacunas para producir una vacuna de próxima generación que tenga componentes múltiples para que sea ampliamente protectora”, dijo Plowe.

Fuente de la Información:

Noticias en español del Instituto Howard-Hughes. Reproducido con autorización del HHMI.

<http://www.hhmi.org/news/plowe20100204-esp.html>

CIENTÍFICOS DESCUBREN CÓMO LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA HACE QUE LAS CÉLULAS MUERAN PARA EVITAR EL DAÑO PROVOCADO POR EL CÁNCER

La radiación ultravioleta (UV) del sol puede destruir el ADN, dañar las células y predisponer al organismo para el desarrollo subsecuente de cáncer. Unos científicos han identificado el mecanismo de seguridad intrínseco que fuerza a algunas células dañadas por la radiación UV a cometer suicidio para no perpetuar mutaciones dañinas.

Alberto R. Kornblihtt, becario internacional de investigación del Instituto Médico Howard Hughes en la Universidad de Buenos Aires y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina, ha encontrado que la radiación UV hace que las células humanas creen proteínas que activan la muerte celular. Es una vía de seguridad intrínseca cuyo mecanismo preciso no se había observado antes.

“Es preferible que muera la célula a que se diseminen las mutaciones”, dice Kornblihtt. Los resultados fueron publicados en el número del 15 de mayo de 2009 de la revista *Cell*. Todas las células del cuerpo dependen del mismo conjunto de aproximadamente 25.000 genes que sirve de modelo para crear las proteínas que necesitan para realizar sus actividades. Amplían este limitado repertorio mediante un mecanismo llamado maduración por corte y empalme alternativa, que permite que una célula produzca distintas proteínas a partir de un mismo gen. Logran esta diversidad al modificar las moléculas de ARN mensajero

(ARNm) –que es el intermediario en la conversión de un gen en proteína–.

En sus experimentos, Kornblihtt y sus colegas –un equipo internacional de laboratorios de EE.UU., Francia y España– bombardearon células humanas con una forma altamente energética de radiación UV llamada UV-C, que típicamente es bloqueada por la capa de ozono. Posteriormente buscaron en el interior de las células dañadas el ARNm, que lleva el mensaje genético desde un gen hasta una proteína. Al examinar la secuencia de las letras que se utilizan para designar a los nucleótidos del ARNm, Kornblihtt pudo ver qué genes o partes de genes eran utilizados para hacer proteínas en las células dañadas –y si habían madurado por corte y empalme alternativo–. Compararon las secuencias del ARNm de las células dañadas con las del ARNm de las células sanas para ver qué genes habían madurado por corte y empalme alternativo. Utilizando chips especiales que analizan el ARNm de aproximadamente 500 genes, Kornblihtt descubrió que el 14 por ciento de los genes cambiaron de forma en respuesta a la UV-C. “Encontramos que la radia-



“ES PREFERIBLE QUE MUERA LA CÉLULA A QUE SE DISEMINEN LAS MUTACIONES.”
-ALBERTO R. KORNBLIHTT

ción UV causa cambios en la maduración por corte y empalme alternativa, pero sólo en un cierto subconjunto de genes”, dice Kornblihtt.

Manuel Muñoz, estudiante de doctorado en el laboratorio de Kornblihtt, quien es el primer autor del artículo en Cell, decidió ver si algunos de los genes que cambiaron de forma eran importantes para la apoptosis, que es el proceso que hace que las células cometan suicidio. Muñoz identificó dos genes, Bcl-X y caspasa 9, que se saben están involucrados en la apoptosis, o muerte celular programada. La apoptosis elimina las células innecesarias durante el desarrollo y el crecimiento, y protege a los organismos matando las células defectuosas. Los defectos en la apoptosis pueden ser dañinos –dado que llevan a una mayor supervivencia celular y al posible crecimiento incontrolado característico del cáncer–. Los genes Bcl-X y caspasa-9 pueden producir dos proteínas distintas mediante maduración por corte y empalme alternativa. Para cada gen, una versión evita la muerte celular, mientras que la otra versión la promueve. Kornblihtt y Muñoz encontraron que, en ambos casos, la radiación UV activaba la producción de la proteína que promueve la muerte celular. “Este descubrimiento fue realmente increíble”, dice Kornblihtt.

Entonces, los investigadores repitieron los experimentos en células a las que les faltaba una proteína clave llamada p53. Normalmente, p53 activa la cascada de eventos que llevan a la apoptosis en respuesta al daño celular. Pero incluso en las células que carecen de p53, la radiación UV aún causa apoptosis, junto con la ayuda de Bcl-X y caspasa 9. “Demostramos que los mecanismos de muerte celular que encontramos son independientes de p53”, dice Kornblihtt. “Ese es un descubrimiento importante porque p53 es ge-

neralmente necesaria para causar apoptosis”.

Para descubrir cómo el daño por UV induce la muerte celular, Kornblihtt recurrió a su trabajo previo en el que estudió la maduración por corte y empalme alternativa, específicamente una enzima clave llamada polimerasa II. La polimerasa II es como una máquina fotocopidora de la célula. Lee el ADN y después hace copias de ARNm, que luego se procesan para hacer proteínas. Kornblihtt había demostrado previamente que la velocidad en la que la polimerasa II se mueve a lo largo de un filamento de ADN determina si se lleva a cabo la maduración por corte y empalme alternativa del ARNm. Si se mueve rápidamente, la enzima saltará sobre algunos segmentos de ADN. Pero si se mueve lentamente, incluirá a esos segmentos, llevando a la maduración por corte y empalme alternativa. Kornblihtt y sus colegas buscaron si había algún obstáculo en las células dañadas por UV-C que pudiera enlentecer la polimerasa II –y de tal modo inducir maduración por corte y empalme alternativa–. Marcaron con fluorescencia el ARN mensajero recién formado para medir la velocidad de la polimerasa II, y encontraron que la enzima se enlentecía en respuesta a la radiación UV. Esta disminución en la velocidad producía formas alternativas de Bcl-X y de caspasa 9 que luego hacían que las células cometieran suicidio.

El grupo ahora planea repetir los experimentos con UV-A y UV-B, que tienen menos energía que UV-C pero que causan más comúnmente daño celular en la piel de las personas. Kornblihtt también desea descubrir la forma en la que UV-C hace que la polimerasa II se enlentezca. “Es claro que la radiación UV afecta indirectamente la velocidad de la polimerasa II”, dice Kornblihtt. “Aunque todavía no sabemos exactamente la forma en la que esto sucede”.

Fuente de la Información:
Noticias en español del Instituto Howard-Hughes. Reproducido con autorización del HHMI.
<http://www.hhmi.org/news/kornblihtt20090514-esp.html>

NUEVA FORMA DE DESARMAR UN VIRUS MORTAL DE FIEBRE HEMORRÁGICA SUDAMERICANA

Varios virus que se encuentran en Sudamérica pueden causar fiebres hemorrágicas cuando se transmiten de pequeños roedores a seres humanos. Estos virus, entre los que se encuentra el virus del Machupo, se unen a las células tomándose del receptor de transferrina, que es una proteína que regula la ingesta celular de hierro.

Las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son enfermedades infecciosas emergentes que se encuentran en Sudamérica y que pueden causar síntomas terribles, similares a los del Ébola. Los tratamientos actuales son costosos y sólo parcialmente eficaces.

Investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han descubierto exactamente una forma en la que un nuevo tipo de virus de fiebre hemorrágica del Nuevo Mundo se adhiere e infecta a las células humanas, lo que ofrece una pista muy necesaria para lograr nuevos tratamientos.

“Las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son repugnantes, severas y a menudo enfermedades fatales”, dice Stephen C. Harrison, investigador del HHMI

en la Facultad de Medicina de Harvard y autor principal del informe, publicado el 7 de marzo de 2010, en Nature Structural & Molecular Biology. “Hay una gran necesidad de nuevos tratamientos”.

Los arenavirus, que son agentes infecciosos que causan las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo, circulan naturalmente en roedores y pueden infectar a las personas que se encuentran en contacto cercano con los animales. Los síntomas incluyen inflamación y hemorragias severas de boca, nariz, ojos y otros orificios. La mayoría de los brotes ocurren en regiones rurales de Bolivia, Venezuela, Argentina y Brasil. “Los brotes de fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo tienden a ser breves y

brutales, con índices de mortalidad del 20 al 30 por ciento”, dice Jonathan Abraham, estudiante de medicina y doctorado de la Universidad de Harvard y primer autor del artículo. “Estos virus todavía no representan un gran problema de salud pública, pero se podría decir que las fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo son amenazantes enfermedades emergentes”. Se ha sabido de la existencia de estos virus desde los años 60, pero sólo

recientemente se ha estudiado la base molecular de la enfermedad que causan, dice Abraham, cuyos estudios de postgrado son financiados por el HHMI con una Beca Gilliam para Estudios Avanzados. El programa de Becas



Imagen: Jonathan Abraham y Stephen C. Harrison

El receptor de transferrina es una molécula con forma de mariposa que consiste en tres partes, entre las que se encuentran el dominio apical que se muestra en verde. Se desconoce la función normal del dominio apical, pero el nuevo estudio de Harrison y Abraham muestra que una proteína de superficie del virus del Machupo, que se muestra en azul, se adhiere al extremo del dominio apical.

Gilliam apoya actualmente la educación doctoral de 30 estudiantes excepcionales con orígenes desfavorecidos.

En 2007, Abraham trabajaba con el virólogo Hyeryun Choe del Hospital de Niños de Boston cuando fue primer coautor de un informe publicado en Nature que identificaba el receptor de superficie de la célula humana que el virus del Machupo, un arenavirus, toma para acceder a la célula humana que infecta. El receptor, llamado receptor de transferrina 1, ofrece un mango para que el virus del Machupo invada las células del cuerpo. Casi todas las células humanas tienen el receptor de transferrina, que transporta el hierro a las células. Abraham llevó el proyecto a Harrison, quien había sido mentor del joven científico en 2004 como parte del Programa de Oportunidades Excepcionales en Investigación del HHMI (EXROP, por sus siglas en inglés), que coloca a estudiantes universitarios de orígenes desfavorecidos en laboratorios de investigadores del HHMI y de profesores del HHMI. Su encuentro fue fortuito. En el laboratorio de Choe, Abraham había desarrollado métodos para producir la proteína de superficie del virus del Machupo, que se liga al receptor de transferrina humano. Por su parte, Harrison tenía reservas del receptor de transferrina purificado porque antes había trabajado para lograr la imagen de la molécula y comprendía su estructura molecular.

Ambos prepararon la proteína de superficie de Machupo unida al receptor de transferrina y después se dispusieron a crear una imagen que mostrara la forma en la que las dos moléculas se conectan. Utilizaron cristalografía de rayos X, técnica en la cual se bombardean los cristales de una proteína con haces de rayos X. A medida que los rayos X cruzan y rebotan de átomos del cristal, producen un patrón de difracción, el cual se puede entonces analizar para determinar la forma tridimensional de la proteína. Después de viajar para recolectar datos obtenidos en el poderoso haz de rayos X del Laboratorio Nacional Argonne, en Illinois, Abraham y Harrison pudieron examinar la estructura atómica de la proteína de superficie de Machupo unida al receptor de transferrina.

Las imágenes muestran que la proteína de superficie de Machupo se une al receptor de transferrina de una forma sorprendente –utilizando un lazo llamado dominio apical–. La función biológica de este lazo en seres humanos es desconocida, dice Harrison. Otros segmentos del receptor se unen a la transferrina en presencia de hierro, pero el dominio apical no parece estar involucrado en ese proceso. “No conocemos la función normal del dominio apical. Obviamente no evolucionó para darle al virus del Machupo la forma de infectar a seres humanos, sino que el virus evolucionó para unirse a él”, dice. Como

el dominio apical no está involucrado en la tarea crítica de transportar el hierro hacia las células, Harrison dice que presenta un atractivo blanco de ataque para drogas. En teoría, un anticuerpo diseñado para unirse al dominio apical evitaría que el virus del Machupo se una a las células, bloqueando la infección. Una posible estrategia de tratamiento entonces sería inyectarle a los pacientes tal anticuerpo durante los primeros estadios de infección, lo que podría retardar la infección lo suficiente como para que los pacientes se recuperen.

Harrison dice que el descubrimiento también podría ayudar a los virólogos a predecir cuáles de los 22 arenavirus conocidos podrían ser capaces de infectar a seres humanos. Ahora, sólo se sabe de cinco que infectan a seres humanos –y los cinco se unen al receptor de transferrina humano–. Se supone que los otros 17 virus producen proteínas de superficie que no pueden unirse al receptor de transferrina humano, dice Harrison. La idea de encontrar un tratamiento para estas fiebres hemorrágicas del Nuevo Mundo le toca el corazón a Abraham. Su familia lo saluda desde Haití, donde hay un “enorme problema de enfermedades infecciosas. Quisiera dedicar mi carrera a estudiar patógenos de partes olvidadas del mundo”, dice.

Fuente de la Información:
Noticias en español del Instituto Howard-Hughes. Reproducido con autorización del HHMI.
<http://www.hhmi.org/news/abrahamharrison20100307-esp.html>



Ilustración: Mark Parisi/Off the Mark

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA del PCG presentados en foros nacionales e internacionales



Imagen: www.psicodocumentos.udd.cl

EL TRABAJO REALIZADO EN EL PCG-UACM HA SIDO DIVULGADO EN DIVERSOS CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES. EN ESTOS EVENTOS SE EXPONEN LOS RESULTADOS MÁS RELEVANTES DE LAS INVESTIGACIONES QUE REALIZAN LOS PROFESORES-INVESTIGADORES Y ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y DOCTORADO.

TRABAJOS PRESENTADOS

• **Nicolini Humberto.** Ponente en la conferencia "Psychiatric Genetic Studies in Mexico City". Second Annual Population Genetics in Hispanics Conference. 23-24 de julio 2010. Health Sciences Center de la Texas Tech University, El Paso Texas, USA.

• **Nicolini Humberto.** Curso Internacional de Medicina Interna de América del Norte. Ansiedad y Depresión y su relación con las enfermedades crónicas. 10 de Julio 2010. World Trade Center de la Ciudad de México.



EL SITIO DEL PCG EN INTERNET se renueva agregando más enlaces e información sobre sus integrantes

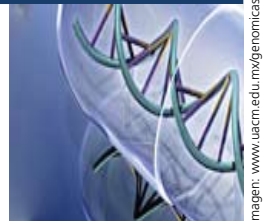


Imagen: www.uacm.edu.mx/genomicas

CON EL REDISEÑO COMPLETO DEL SITIO DE LA UACM, EL POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS RENUEVA PERSPECTIVAS Y CONTENIDO EN SU NUEVA DIRECCIÓN: WWW.UACM.EDU.MX/GENOMICAS.

El sitio del Posgrado conserva su estructura básica y sobre ella se añaden nuevas posibilidades. Entre éstas se encuentran:

• **Noticias de la ciencia.** Mediante un *script* proporcionado por *Google*, las noticias más destacadas sobre ciencia son actualizadas en el momento de su publicación.

• **Estudiantes.** Poco a poco se ha estado reuniendo información sobre nuestros estudiantes que nos permite conocer más sobre su perfil, proyecto e inquietudes.

• **Anuncios.** Se publican las solicitudes de los profesores para que estudiantes de licenciatura y Posgrado colaboren en sus proyectos.

• **Marcadores.** Es una novedosa modalidad en la que se contabiliza mes con mes la popularidad de los espacios dentro del sitio así como la cantidad de visitas desde direcciones IP de servidores externos.

Haznos llegar tus comentarios y correcciones, así como tu información e imágenes al correo de Sollange Archer: sarcher@prodigy.net.mx

PARTICIPACIÓN DEL PCG

en el 2º Seminario Permanente de Investigación del Colegio de Ciencia y Tecnología



Imagen: [www.http://universidadysociedad.universiabiogs.net](http://universidadysociedad.universiabiogs.net)

COMO PARTE DE LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS INVESTIGACIONES DESARROLLADAS EN EL POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS, EL PASADO 26-27 DE ABRIL LOS ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y DOCTORADO PARTICIPARON POR SEGUNDO AÑO CONSECUTIVO EN EL 2º SEMINARIO PERMANENTE DE INVESTIGACIÓN (SPI-CyT 2010) CON UN TOTAL DE 16 TRABAJOS, LO QUE REPRESENTÓ EL 44% DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS EN ESTE EVENTO.

- Berta Carvajal Gámez, Laura Vázquez Carrillo, Rossana Arroyo, Elizabeth Álvarez Sánchez. Estudio de las posibles modificaciones postraduccionales de TveIF-5A en *Trichomonas vaginalis*.
- Laura I. Quintas Granados, Laura Vázquez Carrillo, Rossana Arroyo, Elizabeth Álvarez Sánchez. Inmunoproteómica de la Tricomonosis en el hombre.
- Roberto Ramírez Mendoza, Rosa M. del Ángel, Selene Zarate, Martha Yocupicio Monroy. Identificación de secuencias activadoras de RIG-1 en las regiones no traducidas del dengue.
- Bertha Carvajal Gámez, Rossana Arroyo, Elizabeth Álvarez Sánchez. Efecto de las poliaminas en tvcp de *Trichomonas vaginalis*.
- Claudia Dorantes Torres, Jimena Balli Garza, Guillermo Mendoza Hernández, Mauricio Castañón Arreola. Identificación de proteínas reconocidas por el suero de sujetos sanos en el proteoma de *M.bovis* BCG
- Manuel Escalera Cueto, Rosa M. del Ángel, Martha Yocupicio. Efecto de los *miRNAs* de humano en el ciclo replicativo del virus dengue.
- Elba Rodríguez Hernández, Juan Mosqueda, Elizabeth Álvarez Sánchez, Alonso Falcón, Alberto Ramos, Guillermo Mendoza, Minerva Camacho Nuez. Análisis proteómico de la integración de fases sexuales de *Babesia bigemina* y células del intestino de su vector transmisor *Boophilus microplus*.
- Selene Zárate Guerra, Elisa Azuara Liceaga, Helios Cárdenas. Caracterización de una proteína EhMybS-HAKF en *Entamoeba histolytica*.
- Jorge A. Barros Payan, Mauricio Castañón Arreola, Rogelio Hernández Pando. Presencia de microbacterias en estado latente en muestras de tejido pulmonar y extrapulmonar de humano
- Areli Cruz Castañeda, Javier Hernández Sánchez, Elisa Azuara Liceaga, Mavil López Casamichana, José de J. Olivares Trejo. Análisis de las proteínas Ehhmbp26 y Ehhmbp45 en la adquisición de hierro de *Entamoeba histolytica* que unen hemina.
- Christian Sánchez, Areli Cruz, Javier Hernández, Ma. Teresa Núñez, José Olivares. Regulación de la expresión de los genes Ehhmbp26 y Ehhmbp45 de *Entamoeba histolytica* por la presencia de hemoglobina humana.
- Miguel A. Carrizo Chávez, Marco A. González López, José de J. Olivares Trejo. Identificación de la proteína FrpB1 de *Helicobacter pylori* y su participación en la adquisición de hierro
- Marco A. González López, José J. Olivares Trejo. Identificación de Proteínas de membrana de *Helicobacter pylori* que unen hemoglobina humana.

• Cesar López-Camarillo, Itzel López Rosas, Olga N. Hernández de la Cruz, Laurence A. Marchat. Localización celular de proteínas de degradación de RNAs mensajeros en *Entamoeba histolytica*.

• Cesar López-Camarillo, Itzel López Rosas, Olga N. Hernández de la Cruz, Laurence A. Marchat, Esther Orozco. EhPC4 ¿una nueva proteína de unión al ADN que regula la expresión de genes en *Entamoeba histolytica*?

• Cesar López-Camarillo, Miguel A. Fonseca Sánchez, Elizabeth Álvarez Sánchez, Sergio Rodríguez Cuevas, Guillermo Mendoza, Alfredo Hidalgo Miranda, Valeria Quintanar. Análisis proteómico de biopsias de cáncer de mama identifica a la proteína *glioxalasa 1* como un posible marcador tumoral.



ANUNCIOS

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

■ **Solicito estudiantes para realizar su tesis de licenciatura, servicio social y/o en proyectos relacionados con el parásito *Entamoeba histolytica*.**

Requisitos. Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar con al menos el 75% de los créditos de la licenciatura. Informes. Dra. Elisa Azuara, Posgrado en Ciencias Genómicas. Tel 58-50-19-01 ext 15302. Email: elisa.azuara@uacm.edu.mx

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

Se otorgarán 2 becas inmediatas. Se desarrollarán proyectos de investigación específicamente el análisis funcional de microRNAs y análisis proteómico de biopsias de carcinomas mamarios. Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura con promedio general mayor a 8.0. Informes: Dr. César López-Camarillo. Tel: 58-50-19-01, ext. 15307 y 15312. Email: cesar.lopez@uacm.edu.mx

■ **Se solicitan estudiantes para realizar su tesis de licenciatura y posgrado en el estudio de la expresión génica y proteómica de *T. vaginalis*.**

Se desarrollaran proyectos en mecanismos de regulación de la expresión génica de *T. vaginalis* mediado por poliaminas así como proyectos en expresión proteómica de la tricomonosis en hombres. Requisitos: Estar inscrito en una

institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura y con promedio general no menor a 8.0. Informes: Dra.Elizabeth Alvarez Sánchez. PCG. Tel: 36912000 ext. 15306. Email: elizabethalvarezsanchez@yahoo.com.mx

■ **Se solicita estudiante interesado en desarrollar su tesis de licenciatura en la línea de investigación "Respuesta Intracelular a la Infección por Virus".** Informes: Dra. Martha Yocupicio. PCG. Tel: 3691 2000 ext. 15308. Email: martha_ym@yahoo.com.mx

■ **Solicito estudiantes de licenciatura y posgrado para tesis en evolución y Dinámica de virus de RNA.**

Se desarrollarán proyectos sobre los mecanismos moleculares de la evolución de poblaciones virales y su interacción con el hospedero. Requisitos para tesista de licenciatura: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura y con promedio general no menor a 8.0. Posibilidad de beca. Informes: Dra. Selene Zárate Guerra. Profesora Investigadora del PCG. Tel: 58-50-19-01 ext 15318. Email: selenezarate@gmail.com



¿CÓMO SOBREVIVE EL *Mycobacterium sp.* en la célula hospedera?



Imagen: <http://pic.njau.edu.cn>

LA ESPECIE RESPONSABLE DE LOS CASOS NUEVOS DE TUBERCULOSIS EN HUMANOS ES *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*, AUNQUE CABE MENCIONAR QUE A NIVEL CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y PATOLÓGICO NO SE PUEDE DISTINGUIR DE LA ENFERMEDAD CAUSADA POR *M. BOVIS*.

Existen reportes donde se considera que *M. bovis* puede ocasionar la enfermedad en humanos aunque principalmente infecta a animales. En Estados Unidos se estima que el 0.1% de los casos de tuberculosis en humanos son ocasionados por *M. bovis*, y el porcentaje aumenta al 10% en América Latina. En México se calcula que por lo menos el 8% de los casos de tuberculosis humana pueden ser atribuidos a *M. bovis* [1]. Por el contrario, la tuberculosis bovina es una enfermedad infecciosa, cuyo el agente etiológico es *M. bovis* y se considera a los rumiantes reservorio de este microorganismo junto con otras especies silvestres. La presentación de la enfermedad en humanos se asocia a factores de riesgo como son coinfección con HIV (virus de inmunodeficiencia humana), fondo genético, grado de vacunación, nivel socioeconómico y exposición por profesión.

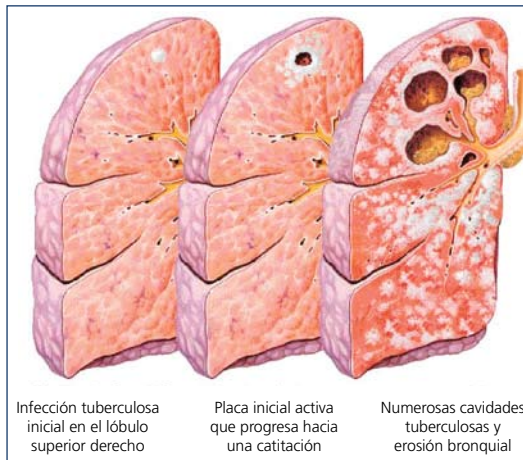
Las micobacterias utilizan diferentes mecanismos para permanecer dentro del macrófago (MØ), su principal célula hospedera. En su superficie, la bacteria presenta múltiples moléculas que se van a unir a los receptores de manosa, receptores del complemento y a la fracción constante de las inmunoglobulinas (Fc), entre otros [2]. Una vez dentro del MØ, la micobacteria utiliza diversos mecanismos para inhibir la fusión del fagosoma con el lisosoma, uno de ellos es la retención de las moléculas que regulan el tráfico del endosoma y su maduración, como es el caso de Rab5, el cual se considera un marcador de fagosoma temprano y su presencia excluye a Rab7 que se asocia a fagosoma tardío, con lo cual se impide la maduración del fagosoma [3]. La acidificación de la vesícula endosomal se evita mediante la exclusión de la ATPasa

vacuolar, convirtiéndose en un nicho adecuado para la supervivencia del microorganismo. Así mismo, la proteína de cubrimiento que contiene aspartato y triptofano (TACO, por sus siglas en inglés), parece participar en este evento, ya que solo se observa la retención de esta proteína en los MØ infectados con micobacterias virulentas [4]. A estos mecanismos se asocia la acción del componente bacteriano lipoarabinomana, ya que se conoce su participación en el arresto de la maduración de vacuolas fagosomales con micobacterias patógenas [5].

Otro mecanismo empleado por estas bacterias para permanecer en el MØ es la resistencia a la acción de los intermediarios reactivos de nitrógeno (RNI). Se sugiere que los productos de los genes *noxR1* y *noxR3* del bacilo son los responsables de la inhibición de los RNI, aunque se desconoce la vía por la cual se lleva a cabo esta acción [6]. Durante su vida intracelular y sobre todo, durante la infección latente, se observa la expresión de *aceA*, que codifica para la enzima isocitrato liasa. Esta enzima forma parte del ciclo del glioxilato y es utilizada por el microorganismo para aprovechar los ácidos grasos que se encuentran en las células eucariotas, y de esta manera permanecer por periodos largos de latencia [7].

Las micobacterias patógenas son capaces de sobrevivir y replicarse dentro del MØ, por lo cual se postula que la modulación del mecanismo de apoptosis puede contribuir a la persistencia de la bacteria dentro de la célula. Generalmente se considera a la apoptosis como un posible mecanismo involucrado en la inmunidad innata del hospedero contra patógenos intracelulares cuyo ob-

jetivo es contrarrestar la infección, inicialmente se postuló que este fenómeno estaba asociado con la disminución de la viabilidad bacteriana, lo cual fue relacionado con la actividad de los receptores purinérgicos P2X7, sin embargo este efecto parece restringirse solamente a condiciones in vitro [8]. Se ha reportado que *M. avium* serovariedad 4, induce apoptosis en MØ y dicho evento previene la diseminación de la infección al secuestrar a la micobacteria en cuerpos apoptóticos que posteriormente son fagocitados por MØ activados no infectados que van a destruir al patógeno[9].



La tuberculosis es una grave infección contagiosa que afecta primariamente a los pulmones (pero puede extenderse a otros órganos), causada por una micobacteria (*Mycobacterium tuberculosis*) que está en el aire, y que puede causar la muerte.

Una característica de las especies patógenas del complejo *Mycobacterium tuberculosis* es la inducción de muerte celular programada (MCP), la cual depende de la presencia de bacterias vivas [4, 10], y de la dosis infectante, aunque también se ha descrito que algunos de sus componentes proteicos pueden inducirla [11] y otros como la superóxido dismutasa, y la lipoarabinomanana (LAM), contribuyen a la inhibición de la apoptosis [5, 10]. Así mismo induce la fosforilación de Bad (miembro proapoptótico de la familia Bcl-2), mediante una vía dependiente de la cinasa 3 fosfatidil inositol/cinasa treonina serina (PI-3K/Akt). De igual forma, la lipoproteína de 19 kDa de *M. tuberculosis* es un inductor de la apoptosis en macrófagos y monocitos en etapa temprana de la infección.

En el caso de *M. tuberculosis* se ha observado que la inducción de apoptosis en MØ alveolares de humanos es dependiente de la virulencia de la cepa, y se da por la vía de activación de caspasas.

La resistencia del hospedero a la infección por micobacterias también parece estar relacionada a la inducción o inhibición de la apoptosis. Los macrófagos murinos que presentan el alelo resistente del *Nramp1*, además de producir una mayor cantidad de de óxido nítrico y TNF- α , presentan un mayor índice de MCP que los macrófagos susceptibles (*Nramp1*-). Sin embargo, en el caso de los

MØ bovinos, *M. bovis* induce cambios morfológicos característicos a MCP, acompañados de la pérdida del potencial de membrana externa de la mitocondria, pero sin la activación de las caspasas. En este caso, al perderse el potencial de membrana se da la salida de el factor de inducción de apoptosis (AIF), el cual es una proteína que tiene la función de oxidoreductasa, sin embargo, una vez que es liberada al citosol se transloca al núcleo, donde participa en la condensación de cromatina y fragmentación de ADN [10].

Referencias

1. Cosivi, O., et al., Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerg Infect Dis*, 1998. 4(1): p. 59-70.
2. Meena, L.S. and Rajni, Survival mechanisms of pathogenic *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *FEBS J*. 277(11): p. 2416-27.
3. Via, L.E., et al., Arrest of mycobacterial phagosome maturation is caused by a block in vesicle fusion between stages controlled by rab5 and rab7. *J Biol Chem*, 1997. 272(20): p. 13326-31.
4. Keane, J., H.G. Remold, and H. Kornfeld, Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol*, 2000. 164(4): p. 2016-20.
5. Guenin-Mace, L., R. Simeone, and C. Demangel, Lipids of pathogenic *Mycobacteria*: contributions to virulence and host immune suppression. *Transbound Emerg Dis*, 2009. 56(6-7): p. 255-68.
6. Ehrt, S. and D. Schnappinger, Mycobacterial survival strategies in the phagosome: defence against host stresses. *Cell Microbiol*, 2009. 11(8): p. 1170-8.
7. McKinney, J.D., et al., Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 735-8.
8. Myers, A.J., et al., The purinergic P2X7 receptor is not required for control of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Infect Immun*, 2005. 73(5): p. 3192-5.
9. Fratazzi, C., et al., Programmed cell death of *Mycobacterium avium* serovar 4-infected human macrophages prevents the mycobacteria from spreading and induces mycobacterial growth inhibition by freshly added, uninfected macrophages. *J Immunol*, 1997. 158(9): p. 4320-7.
10. Vega-Manriquez, X., et al., Apoptosis-inducing factor participation in bovine macrophage *Mycobacterium bovis*-induced caspase-independent cell death. *Infect Immun*, 2007. 75(3): p. 1223-8.
11. Ciarrella, A., et al., Induction of apoptosis and release of interleukin-1 beta by cell wall-associated 19-kDa lipoprotein during the course of mycobacterial infection. *J Infect Dis*, 2004. 190(6): p. 1167-76.



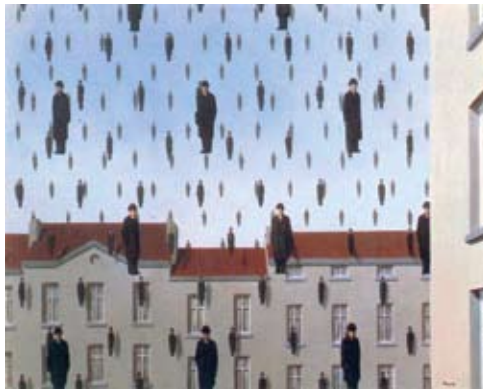
CIENCIArte

Ensayo un poema ingrávigo



M. en C. Eduardo Flores
Profesor Investigador de la UACM
Estudiante de Doctorado del PCG

Le recordé a ella la conocida prueba para aclarar quien es quien ante la gravedad. El orgullo malicioso de trascender la imaginación con una ley universal. De acuerdo con la pregunta de qué es lo que pesa más, si un kilo de plomo o un kilo de plumas. Ejercicio éste utilizado para maravillar a los niños, detonar ignorancias y deshacer mitos. Luego avance con una variante en la que pregunté qué cae más rápido, una piedra o una pluma. Insensato, aguante con equilibrio la tontería. Busqué entonces transformar mi pregunta a la experiencia del laboratorio, que hace tantos años me dejó atónito. Eliminado el aire de un gran tubo de cristal, suficientemente macizo para no sucumbir a la presión exterior, vi una vez caer al mismo tiempo estos dos objetos memorables. Ella sabía que la demostración tenía más anécdota que descripción científica y aún así me reveló el vacío que habría funcionado en tal experimento. Llegamos entonces a enunciar esa ley hermosa de la gravitación universal, que, suele verse atenuada por la percepción humana. Todos los cuerpos, dijimos, caen a la misma velocidad por efecto de la fuerza de la gravedad, siempre y cuando no haya otra fuerza que interfiera en su más pura caída libre. Ella dijo que el aire podía ser esa fuerza enmascaradora. Y en efecto, ese cuerpo ligero como la pluma de un ave suele retardarse en su caída, en un juego de invisibles fuerzas que le alientan a sostenerse suspendida. Pero tarde o temprano caerá por una ley inquebrantable.

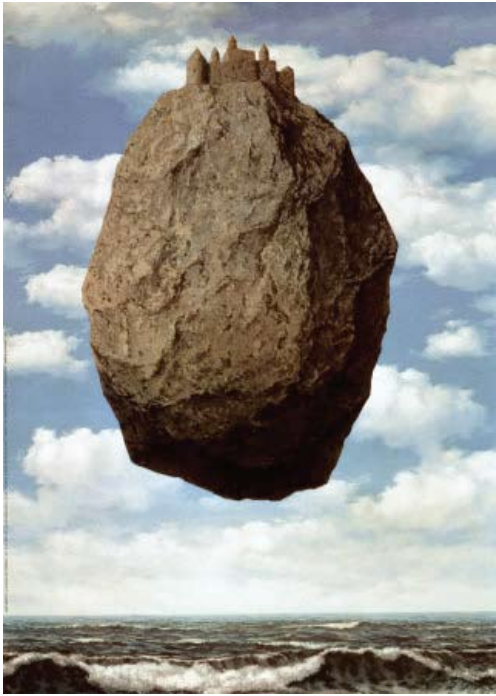


Magritte, *Gioconda*, 1953

Imagen: <http://quearte.blogspot.com>

Sin embargo, la a sincronía de este fenómeno invierte el tiempo mental del fenómeno para dotar al sueño de la sensación humana. Me detuve un poco en esta simplicidad de pensamiento. Todo cuanto en el planeta tierra existe está unido a él por esta amorosa fuerza, desde los mares y sus abismos, hasta sus picos más altos; lo mismo el animal de tierra que el ave airosa, lo están los pies del hombre y su cabeza, las flores y los altos árboles, sus

raíces. En fin, todo se detiene en su centro. Aún así, de dónde entonces proviene el sueño, la ingravidez, y nuestra admiración como lo dijo Machado por "el amor a lo que vuela", así sea el viaje intra-espacial de la mosca delirante. La gravedad, cuya fuerza, - según la física clásica no deja escapar de su centro salvo la luz y, todo aquello que en propulsión al centro del cerebro del hombre lanza en desafío concreto al espacio exterior-, es como una invisible cuerda que hace caer a destiempo a las sustancias, que otras fuerzas desafían con el arte de un vector contradictorio. La gravedad está ahí con su nueve punto ocho metros por segundo al cuadrado constantemente ejerciendo su universalidad sobre piedras y sueños, mares y verbos, voces y atmósferas, gritos y cielos, animales y plantas, moscas, aves y cuerpos. Más sin embargo, testarudos son los seres de la biosfera y sus alas, y sus plumas, y sus ojos y su bruma. Descienden a deshoras, entre capas, entre tiempos muy diversos,



Magritte, *El castillo de los Pirineos*, 1959

entre nubes como lluvia, entre sueños coloidales como gases, entre aviones miméticos de las aves, entre la vida de las percepciones, aquella de alejarnos del suelo para volar, para suspendernos en el espacio sin caer muy pronto, antes de sentir el vértigo de una dimensión no aprendida. Sin la gravedad flotaríamos eternamente, nos sentiríamos en la luna, pero sólo entonces quizás, confeccionados sin la noción de la gravedad, con genes ingrátidos, desearíamos caer. Como el sueño inverso de saber qué se siente tocar, no el cielo, sino el suelo. Volver al terreno de donde no caímos, entonces quizás la ley de la ingravitación universal podría comprobarse desprendiendo de la tierra los abismos y soñando entre nubes con el centro de la tierra sin el vértigo. Después, consideré que la aventura humana está sujeta a una ley universal, que por extraño que parezca sólo la palabra, o la imaginación de esa palabra, puede vulnerar su integridad, reproduciendo universos que podrían ser extensión de dicha ley o antítesis de la condición humana.

- Eduardo Flores Soto

CODIGOS

Hay en los trazos de la mente
Una estructura *de novo*
La experiencia es transcripción
De mensajes
Los códigos tenían una correspondencia
Que no sabíamos
La línea existía informe
deforme
conforme
Con forma sin sentido escalado
Sin percepción
La línea es movimiento contenido
Abstracción del movimiento
Otros movimientos coordinados
Concentrados de mil hombres
de mil memorias
de mil líneas
De mil movimientos errados
Exactamente errados
Concretos correctos
De mil trazos memorizados
perdidos y
encontrados
De historia
De sangre
De herencia genética
De locura
De lucidez
De parálisis
De capacitancia
De genes genios y
genes graves
-formas lineales
líneas formales
informes puntuales
puntos informales-

¡Una línea como esta! :



- Eduardo Flores Soto

DESDE EL PORTA OBJETOS:

Imágenes del MicroUniverso



Mycobacterium smegmatis

La imagen muestra a *M. smegmatis* formando un biofilm sobre una superficie líquida. La identificación de los genes y mecanismos involucrados en la formación de biofilms es importante, debido a que las bacterias en los biofilms son tolerantes a la mayoría de los antibióticos.

La infección por *M. tuberculosis* puede persistir sin ser detectada clínicamente (tuberculosis latente), los biofilms pueden representar un mecanismo importante por el cual el bacilo puede protegerse de la acción de los fármacos.

Créditos: Imagen: Anil Ojha, Tom Harper, Graham Hatfull. HMMI.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Esther Orozco Orozco

RECTORA

Facundo González Bárcenas

Coordinador Académico

Nora Isabel Huerta Guajardo

**Coordinación de Difusión Cultural
y Extensión Universitaria**

Carlos Ruano

Coordinador del Colegio de Ciencia y Tecnología

Genómicas hoy

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas UACM
fué impresa en diciembre de 2010 en el taller de impresión de la Universidad
Autónoma de la Ciudad de México
con un tiraje de dos mil quinientos ejemplares



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

Diseño: Sollange Archer