

Fuente imágenes de esta portada: Shutterstock



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

Diseño: Alfredo Padilla



Síguenos en:  
*Genómicas Hoy Uacm*

Resistencia bacteriana:  
La crisis actual y por venir  
pág. 9

Una historia lanuda  
pág. 22

El mundo de los sentidos traslapados  
pág. 28

## Contenido

Publicaciones científicas recientes del PCG-UACM. pág. 2

Graduados. pág. 4

Las inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X y su diagnóstico en México. pág. 5

De nuestros colaboradores. pág. 9

Proyectos en desarrollo de estudiantes de la licenciatura en Ciencias Genómicas. pág. 13

Proyectos en desarrollo de los investigadores del PCG. pág. 19

Una historia lanuda. pág. 22

Noticias del mundo de la ciencia. pág. 24

Anuncios. pág. 27

CienciArte. pág. 28

Desde el portaobjetos. pág. 32

---



Fuente: Paul & Lindamare Ambrose

# PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG

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



Flores-Pérez A, Rincón DG, Ruiz-García E, Echavarría R, Marchat LA, **Álvarez-Sánchez E, López-Camarillo C**. Angiogenesis Analysis by In Vitro Coculture Assays in Transwell Chambers in Ovarian Cancer. *Methods Mol Biol.* 2018;1699:179-186.



Ospina-Villa JD, Dufour A, Weber C, Ramirez-Moreno E, Zamorano-Carrillo A, Guillen N, **Lopez-Camarillo C, Marchat LA**. Targeting the polyadenylation factor EhCFIm25 with RNA aptamers controls survival in *Entamoeba histolytica*. *Sci Rep.* 2018 Apr 9;8(1):5720.



García-Vázquez R, Gallardo Rincón D, Ruiz-García E, Meneses García A, Hernández De La Cruz ON, Astudillo-De La Vega H, Isla-Ortiz D, Marchat LA, Salinas-Vera YM, Carlos-Reyes Á, López-González S, Ramos-Payan R, **López-Camarillo C**. let-7d-3p is associated with apoptosis and response to neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2018 Jun;39(6):3086-3094.



Salinas-Vera YM, Marchat LA, García-Vázquez R, González de la Rosa CH, Castañeda-Saucedo E, Tito NN, Flores CP, Pérez-Plasencia C, Cruz-Colin JL, Carlos-Reyes Á, López-González JS, **Álvarez-Sánchez ME, López-Camarillo C**. Cooperative multi-targeting of signaling networks by angiomiR-204 inhibits vasculogenic mimicry in breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2018 Sep 28;432:17-27.



Valdés-Flores J, López-Rosas I, **López-Camarillo C**, Ramírez-Moreno E, Ospina-Villa JD, Marchat LA. Life and Death of mRNA Molecules in *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Jun 19;8:199. doi: 10.3389/fcimb.2018.00199. eCollection 2018.



**María Elizabeth Alvarez-Sánchez**, Laura Itzel Quintas-Granados, Laura Isabel Vázquez-Carrillo, Jonathan Puente-Rivera, Alma Villalobos-Osnaya, María Dolores Ponce-Regalado, **Minerva Camacho-Nuez**. 2018. Proteomic profile approach of effect of putrescine depletion over *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology Research.* 117: 1371-1380. doi.org/10.1007/s00436-018-5821-y.



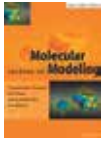
Becerril-Villanueva Enrique, Ponce-Regalado MD, Pérez-Sánchez G, Salazar-Juárez A, Arreola Rodrigo, **Álvarez-Sánchez ME**, Juárez Ortega M, Farfán-Valencia R, Hernández-Pando R, Morales-Montor J, Pavón-Romero L, Rojas-Espinosa Oscar. 2018. "Chronic infection with *Mycobacterium lepraemurium* induces alterations in the hippocampus associated with memory loss". *Scientific Reports.* Jun 13;8(1):9063. doi: 10.1038/s41598-018-27352-x.



Ruiz-García E, Guadarrama-Orozco J, Vidal-Millán S, Lino-Silva LS, **López-Camarillo C**, Astudillo-de la Vega H. Gastric cancer in Latin America. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Feb;53(2):124-129.



Rodrigo Arreola, José Luis Villalpando, Jonathan Puente-Rivera, Jorge Morales-Montor, Enrique Rudiño-Piñera, **María Elizabeth Alvarez-Sánchez**. 2018. *Trichomonas vaginalis* metalloproteinase TvMP50 is a monomeric Aminopeptidase P-like enzyme. Mol. Biotech. Jun 23. doi: 10.1007/s12033-018-0097-0.



Ospina-Villa JD, García-Contreras J, Rosas-Trigueros JL, Ramírez-Moreno E, **López-Camarillo C**, Zamora-López B, Marchat LA, Zamorano-Carrillo A. Importance of amino acids Leu135 and Tyr236 for the interaction between EhCFIm25 and RNA: a molecular dynamics simulation study. J Mol Model. 2018 Jul 12;24(8):202.

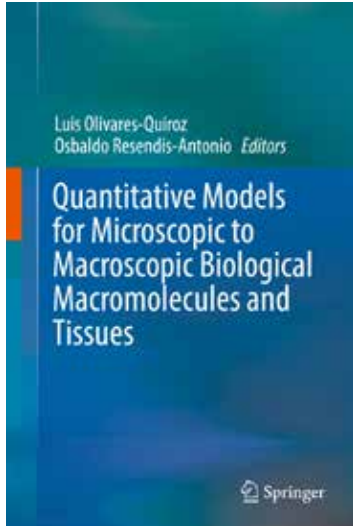


Wendy Argáez-Correa, **María E. Alvarez-Sánchez**, Víctor E. Arana-Argáez, Mario A. Ramírez-Camacho, Jazmín S. Novelo-Castilla, Tania I. Coral-Martínez, Julio C. Torres-Romero. 2018. The Role of Iron Status in the Early Progression of Metronidazole Resistance in *Trichomonas vaginalis* Under Microaerophilic Conditions. J. Eukaryotic Microbiol. Julio 2018. Jul 26. doi: 10.1111/jeu.12671.



Alma Villalobos-Osnaya, Georgina Garza-Ramos, Iris N. Serratos, César Millán-Pacheco, Arturo González-Robles, Rossana Arroyo, Laura Itzel Quintas-Granados, **Lilia López-Cánovas** and **María Elizabeth Alvarez-Sánchez**. 2018. Identification and structural characterization of a perchloric acid-soluble protein (PSP) from *Trichomonas vaginalis*. Parasitology Research. Sep 6. doi: 10.1007/s00436-018-6065-6.

## CAPÍTULOS DE LIBROS



David Alejandro de la Rosa Pérez, Carlos Omar Germán Garrido, Raúl Aragón Franco, Jose Gadú Campos Saucedo, **César López Camarillo**, **Minerva Camacho Nuez** and **María Elizabeth Alvarez Sánchez**. MicroRNAs, Gene Regulator in Prostate Cancer. 2018. In Book *Quantitative Models for Microscopic to Macroscopic Biological Macromolecules and Tissues*. Editor Luis Olivares Quiroz and Resendis-Antonio (eds). Springer International Publishing AG. In press.

Torres-Romero J.C., **Alvarez-Sánchez M.E.**, Fernández-Martin K, Alvarez-Sánchez L.C, Arana-Argáez V, Ramírez-Camacho M, Lara-Riegos J. 2018. Zinc efflux in *Trichomonas vaginalis*: *In silico* identification and expression analysis of CDF-like genes. In Book *Quantitative Models for Microscopic to Macroscopic Biological Macromolecules and Tissues*. Editor Luis Olivares Quiroz and Resendis-Antonio (eds). Springer International Publishing AG. In press.

# GRADUADOS

DESDE EL AÑO 2003 A LA FECHA, EN EL PCG-UACM SE HAN GRADUADO 70 ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y 18 DE DOCTORADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

## Maestría



**Biól. Exp. Vanessa Díaz Medina**  
27-Feb-18  
Análisis funcional de una proteína Trf-like en *E. histolytica*  
Tutora: Dra. Elisa Azuara Liceaga



**Biól. Víctor Álvarez Hernández**  
30-Ene-18  
Caracterización de la proteína TRF like I en *Entamoeba histolytica*  
Tutora: Dra. Elisa Azuara Liceaga



**I.B.I. David Alejandro De la Rosa Pérez**  
29-Ene-18  
Análisis de expresión del miR-107 en suero de pacientes mexicanos con diagnóstico de cáncer de próstata  
Tutora: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez



**Biól. Frederik Eulices García García**  
29-Ene-18  
Análisis del miR-145-5p en la respuesta patológica completa al tratamiento en cáncer de mama triple negativo  
Tutor: Dr. Mario César López Camarillo



**Biól. Mónica Izquierdo Suzán**  
29-Ene-18  
Análisis de flavivirus y alfavirus presentes en larvas de *Aedes aegypti* colectados en el estado de Morelos.  
Tutora: Dra. Martha Yocupicio Monroy



**Biól. Jorge Luis Sánchez Torres**  
16-Ene-18  
Análisis de proteómica diferencial en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica  
Tutora: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez

## Doctorado



**M. en C. Jose Luis Villalpando Aguilar**  
Agosto - 2018  
Determinar el posible mecanismo de expresión génica de mp50 de *Trichomonas vaginalis* en presencia de  $Zn^{2+}$ .  
Tutora: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez



**Yussel Fernando Pérez Navarro**  
12-Sep-18  
Evaluación de la actividad tricomonida de 3 compuestos orgánicos.  
Tutora: Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez

## Licenciatura

# Las inmunodeficiencias primarias ligadas al cromosoma X y su diagnóstico en México

D. en C. Eduardo Carrillo Tapia  
Asistente Académico del Posgrado  
en Ciencias Genómicas-UACM

La integridad del sistema inmunitario es esencial para mantener las defensas contra los organismos infecciosos o sus productos tóxicos y por tanto para la supervivencia de los individuos. Los defectos en uno o más de los componentes del sistema inmunitario puede provocar enfermedades graves, y a menudo mortales, que de manera colectiva se conocen como inmunodeficiencias<sup>1</sup>. Estas enfermedades se clasifican ampliamente en dos grupos: Inmunodeficiencias primarias e inmunodeficiencias secundarias.

Las inmunodeficiencias primarias son defectos genéticos hereditarios en uno o más componentes del sistema inmune. Los individuos afectados poseen una mayor susceptibilidad a las infecciones, prácticamente desde el nacimiento en algunos casos, sin embargo, en la literatura existen reportes de pacientes que comienzan con los síntomas clínicos en la edad adulta lo cual se considera como una forma atípica en algunos de estos padecimientos<sup>2</sup>. El segundo grupo son las inmunodeficiencias adquiridas o secundarias que se desarrollan como consecuencia de una mala nutrición, el cáncer diseminado, el tratamiento con fármacos inmunosupresores, o las infecciones de las células del sistema inmunitario por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), agente etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>3</sup>.

Las inmunodeficiencias primarias como trastornos hereditarios pueden ser adquiridas de forma

autosómica recesiva o dominante o también pueden estar asociados a una forma ligada al cromosoma X<sup>4</sup>, como ejemplo están el síndrome de Wiskott-Adrich, el síndrome de Hiper IgM ligado a X (XHIM) o la Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). Las IDPs en general son consideradas enfermedades raras, por lo que la prevalencia y la incidencia real de muchas de estos padecimientos no se conocen, y se ha sugerido por diversos autores que son más comunes de lo que se prevé, teorizando que hasta el 1% de la población mundial padece una enfermedad de este tipo y aun no lo sabe<sup>5,6</sup>. Desde la década de los 70 la Organización Mundial de la Salud ha realizado varios intentos para organizarlas y clasificarlas, y a partir de la década de los 90 dicho trabajo se lleva a cabo por la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (UISI), esta organización reportó en 2018 que existen más de 344 genes relacionados con 354 desordenes distintos<sup>6</sup>.

En el grupo de las inmunodeficiencias asociadas al cromosoma X la más común es la ALX o también conocida como agammaglobulinemia de Bruton, ya que fue descrita por primera vez por el pediatra estadounidense Ogden Bruton en 1952<sup>7</sup>. La ALX es considerada el prototipo de enfermedad para el déficit selectivo de células B<sup>7</sup>. En la mayoría de los casos, las mutaciones presentes en el gen BTK (tirosina quinasa de Bruton) son la causa de esta enfermedad, sin embargo, existen otros genes que pueden estar afectados con mutaciones como

BLNK, PIK3R1, CD79B, pues estos genes codifican para proteínas que participan en la misma vía de transducción de señales del linfocito B<sup>8</sup>.

El gen *BTK* localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq21.3), codifica para una proteína cinasa en la cual se encuentran cinco dominios (PH, TH, SH3, SH2 y SH1 o dominio catalítico, ver figura 1) característicos de las tirosina cinasas, con distintas funciones cada uno de ellos, por ejemplo el extremo amino de la proteína funciona como dominio de unión a la membrana del linfocito B, mientras que los dominios intermedios tienen capacidad de unirse a otras proteínas de la vía de señales para formar complejos proteicos, y el extremo carboxilo tiene la actividad catalítica (cinasa) de la proteína<sup>9</sup>.

Las mutaciones en el gen *BTK* producen un bloqueo en el desarrollo de las células B de la médula ósea, en las etapas de maduración independiente del antígeno, como consecuencia se encuentran muy pocas células B en sangre periférica, así como ausencia de algún isotipo o de todas las inmunoglobulinas<sup>10</sup>. En dependencia de la mutación se pueden producir diferentes niveles de expresión de la proteína *BTK* y distintos fenotipos clínicos<sup>11,12</sup>. Se pueden encontrar pacientes con el fenotipo típico que produce la ausencia total tanto de linfocitos B maduros como de inmunoglobulina, mientras que otros pacientes tienen concentraciones séricas de IgM que pueden estar cercanos al valor normal y

células B circulantes<sup>13</sup>. También se han reportado los fenotipos atípicos con ausencia total de la proteína *BTK*, lo cual ha hecho pensar en la existencia de otros mecanismos compensatorios para la ausencia de esta proteína. Además, un 10% de los pacientes con agammaglobulinemia no son portadores de mutaciones en el gen *BTK*, y aproximadamente la mitad de ellos son de sexo femenino (fenotipo ALX), correspondiéndose con una forma de transmisión autosómica recesiva de enfermedad.

En el gen *BTK* se han reportado más de 800 mutaciones a nivel mundial, el análisis del tipo de mutaciones encontradas reveló que son más frecuentes las mutaciones con cambio de aminoácidos, que otras mutaciones como los codones de paro, las inserciones o deleciones de material genético, a su vez las mutaciones que generan cambios de aminoácidos están reportadas en toda la secuencia pero es más frecuente localizarlas en la región que codifica para el dominio cinasa de la proteína<sup>14</sup>, además existen zonas de la proteína donde se encuentra un gran número de pacientes reportados a nivel mundial por ejemplo el aminoácido (aa) 28 del dominio PH, así como el aa 288 en el dominio SH2<sup>14</sup>.

A nivel nacional la prevalencia de esta enfermedad no es clara pues no existe una base de datos o registro epidemiológico que permita realizar un análisis, pero la Sociedad Europea



**Figura 1.** Representación gráfica del número de pacientes y las mutaciones reportadas a nivel mundial en el gen *BTK*. Fuente: BTK base. <http://structure.bmc.lu.se/idbase/BTKbase/>. En el eje de la X se muestran todos los aa de la secuencia proteica, mientras que en el eje Y se grafican el número de pacientes con mutaciones registradas en la página hasta el año 2018.

de Inmunodeficiencias con datos obtenidos a partir de la Sociedad Latinoamericana de inmunodeficiencias coloca a México como el tercer país con más pacientes registrados en el año 2015 solo por debajo de Argentina y Brasil. En la

**Tabla 1.** Mutaciones de BTK reportadas en pacientes mexicanos. d= delección i= inserción

Dominio de BTK	Mutaciones reportadas
PH	L111P R28H
TH	
SH3	L222P
SH2	R288Q, R288W, R288E G302R V366G dG299X321 dW381-G325 iM450+27 iG299x312
SH1	R544S R562W S578P P597L E605G D639Y R641H dN541-R544 dN540x457 iF583x597

Fuente: Cortesía del autor

tabla 1 se muestra un resumen de las mutaciones encontradas en pacientes mexicanos con ALX y reportadas en la literatura<sup>15,16,17</sup>.

Con respecto a la clínica la carencia de anticuerpos en los pacientes con ALX, provoca que estos sean propensos a contraer infecciones en distintas partes como los senos paranasales (sinusitis), los ojos (conjuntivitis), los oídos (otitis), la nariz (rinitis), los bronquios (bronquitis) o los pulmones (neumonía), infecciones gastrointestinales, especialmente las producidas por el parásito *Giardia lamblia*. Algunos de estos enfermos también sufren infecciones en la piel<sup>18</sup>.

Para realizar el diagnóstico de la enfermedad el

primer análisis debe contemplar los niveles de inmunoglobulinas presentes en suero. La gran mayoría de los enfermos de ALX poseen niveles muy bajos o inexistentes de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM), aunque pueden existir pacientes con niveles detectables de IgM o IgG. Este análisis se debe realizar después de los seis meses para evitar la interferencia de los anticuerpos maternos<sup>19</sup>. Si el nivel de inmunoglobulinas del suero es bajo o si el médico tiene sospechas de un posible diagnóstico de ALX, se debe proceder al análisis del número de células B en la sangre periférica. Un bajo porcentaje de células B (menor 2%) en la sangre es el resultado de laboratorio más característico y fiable para los pacientes con ALX. También se debe analizar la historia familiar, para determinar la existencia en la familia de algún portador de la enfermedad. El diagnóstico de ALX puede confirmarse demostrando la ausencia de la proteína BTK en monocitos o plaquetas, o mediante la detección de alguna mutación en el gen de la proteína BTK<sup>20</sup>.

Se debe destacar que el diagnóstico de los pacientes con ALX en general puede ser difícil debido a la falta de entrenamiento del personal médico de primer nivel de atención o por la falta de instalaciones e infraestructura adecuadas para llevar a cabo una prueba de laboratorio por parte de los sistemas de salud, sin embargo, suelen diagnosticarse a menudo porque los pacientes presentan infecciones inusuales como infecciones en la piel, intestinales o pulmonares las cuales suelen ser recurrentes y de evolución rápida, por otro lado también pueden presentarse debido o relacionadas con microorganismos que generalmente no son patógenos para los seres humanos, que generan procesos infecciosos de extrema gravedad y cuyo tratamiento se vuelve complejo<sup>21</sup>.

En general los médicos tratan dichas infecciones en base a los cuadros clínicos dejando de lado las causas genéticas de la enfermedad, lo que deja al paciente vulnerable deteriorando su salud, ya sea provocando discapacidad física o incluso daño orgánico permanente. Ahora bien cuando los pacientes tienen antecedentes familiares es común que se haga el diagnóstico en la infancia, sin embargo, algunos autores estiman que puede

tomar más de una década el diagnóstico acertado para diversas IDPs, cuando estos no tienen antecedentes de la enfermedad dentro de la familia, afectando la calidad de vida de los pacientes, y solo después de un diagnóstico y tratamiento correcto pueden continuar con una vida normal y productiva<sup>22</sup>.

Por lo tanto es necesario que los médicos generales y profesionales de la salud consideren no solo los antecedentes familiares, sino además algunas pruebas en el sistema inmunitario entre ellas los niveles de inmunoglobulinas, la cantidad de linfocitos B o T y también pruebas genéticas, es necesario también el contacto directo con una red de profesionales que les de soporte para un diagnóstico más certero<sup>23</sup>.

De tal manera se considera necesario desarrollar pruebas genéticas o genómicas que tengan un mayor alcance o cobertura de este tipo de padecimientos y permitan a los médicos diagnosticar desde el nacimiento o si es posible antes del mismo, las posibles enfermedades que pudieran desarrollar los infantes, así como dar un consejo genético adecuado a los padres de los pacientes en el caso de ser portadores para futuros hijos si los desean tener.

En resumen podemos decir que la ALX es una enfermedad poco conocida en nuestro medio, la cual requiere de un diagnóstico precoz. Para realizar este diagnóstico temprano es esencial tanto el entrenamiento del personal médico de primer nivel de atención, como de una adecuada historia clínica, que recoja a detalle los antecedentes familiares. Un diagnóstico y tratamiento tempranos son la clave para mejorar la calidad de vida y disminuir las comorbilidades asociadas en los pacientes de ALX.

## Referencias bibliográficas

1. Geha, R. S. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* **120**, 776–794 (2007).
2. Ozturk, C., Sutcuoglu, S., Atabay, B. & Berdeli, A. X-linked agammaglobulinemia presenting with secondary hemophagocytic syndrome: a case report. *Case Rep Med* **2013**, 742795 (2013).
3. Abbas AK., L. A. H. Inmunología Celular y Molecular. 552 (1999).
4. Al-Herz, W. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological

- societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* **5**, 162 (2014).
5. Bousfiha, A. A. et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* **33**, 1–7 (2013).
6. Picard, C. et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* **38**, 96–128 (2018).
7. Buckley, C. R. Agammaglobulinemia, by Col. Ogden C. Bruton, MC, USA, Pediatrics, 1952;9:722-728. *Pediatrics* **102**, 213–215 (1998).
8. Rothstein, T. L. & Guo, B. Receptor crosstalk: reprogramming B cell receptor signalling to an alternate pathway results in expression and secretion of the autoimmunity-associated cytokine, osteopontin. *J Intern Med* **265**, 632–643 (2009).
9. Mohamed, A. J. et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev* **228**, 58–73 (2009).
10. Kanegane, H. et al. Clinical and mutational characteristics of X-linked agammaglobulinemia and its carrier identified by flow cytometric assessment combined with genetic analysis. *J Allergy Clin Immunol* **108**, 1012–1020 (2001).
11. López-Granados, E., Pérez De Diego, R., Ferreira Cerdán, A., Fontán Casariego, G. & García Rodríguez, M. C. A genotype-phenotype correlation study in a group of 54 patients with X-linked agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* **116**, 690–697 (2005).
12. Broides, A., Yang, W. & Conley, M. E. Genotype/phenotype correlations in X-linked agammaglobulinemia. *Clin. Immunol.* **118**, 195–200 (2006).
13. Mitsui, N. et al. Mutations in Bruton's tyrosine kinase impair IgA responses. *Int J Hematol* **101**, 305–313 (2015).
14. Väliaho, J., Smith, C. I. & Vihinen, M. BTKbase: the mutation database for X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* **27**, 1209–1217 (2006).
15. Vargas-Hernández, A. et al. Consequences of two naturally occurring missense mutations in the structure and function of Bruton agammaglobulinemia tyrosine kinase. *IUBMB Life* **64**, 346–353 (2012).
16. García-García, E. et al. Clinical and mutational features of X-linked agammaglobulinemia in Mexico. *Clin Immunol* **165**, 38–44 (2016).
17. Carrillo-Tapia, E. et al. Delayed diagnosis in X-linked agammaglobulinemia and its relationship to the occurrence of mutations in BTK non-kinase domains. *Expert Rev. Clin. Immunol.* **14**, 83–93 (2018).
18. Wattanasirichaigoon, D. et al. Four novel and three recurrent mutations of the BTK gene and pathogenic effects of putative splice mutations. *J Hum Genet* **51**, 1006–1014 (2006).
19. Okocha, I. U., Hanson, C. G., Chinen, J. & Shearer, W. T. Decline of antibodies in XLA infant: when to start IVIG. *Allergy* **66**, 434–5 (2011).
20. López-Herrera, G. et al. Bruton's tyrosine kinase-an integral protein of B cell development that also has an essential role in the innate immune system. *J. Leukoc. Biol.* **95**, 243–250 (2014).
21. Rodríguez, M. C., Granados, E. L., Cerdán, A. F. & Casariego, G. F. Molecular analysis of Bruton's tyrosine kinase gene in Spain. *Hum Mutat* **18**, 84 (2001).
22. Chapel, H. et al. Primary immune deficiencies - principles of care. *Front. Immunol.* **5**, 627 (2014).
23. Modell, V. et al. Global overview of primary immunodeficiencies: a report from Jeffrey Modell Centers worldwide focused on diagnosis, treatment, and discovery. *Immunologic Research* **60**, 132–144 (2014).

## DE NUESTROS COLABORADORES:

# Resistencia bacteriana: la crisis actual y por venir

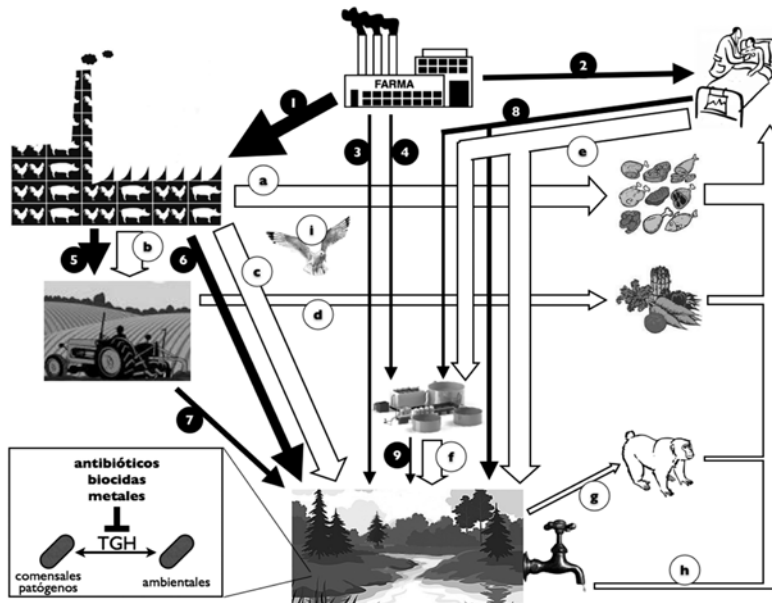
Dr. Carlos F. Amabile Cuevas  
Fundación Lusara, CDMX

Apartado Postal 8-895, 08231, CDMX, México  
Tel/Fax (55)52195855; e-mail: carlos.amabile@lusara.org

La resistencia de las bacterias a los antibióticos ha sido señalada como una de las mayores crisis actuales de salud pública. Según una proyección desarrollada para el gobierno británico en 2016 (O'Neil, 2016), las 700,000 personas que mueren al año, en este momento, por infecciones causadas por bacterias resistentes, serán 10 millones para el 2050, si no hay cambios en las tendencias de la resistencia y persiste pobre, casi nulo, el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, seguimos sin solucionar problemas elementales, como la mera definición de "resistencia". Para efectos prácticos, la resistencia *adquirida* (que distinguimos de la *intrínseca*, esto es, la que desde siempre ha mostrado una especie bacteriana a algún antibiótico) puede definirse como "el incremento en las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) del antibiótico, que conduce a falla terapéutica si el antibiótico es usado contra ese microorganismo". Así, decimos que una bacteria es "resistente" a un antibiótico, si la CIM es mayor a un "valor de corte", usualmente relacionado con la concentración *plasmática* que se alcanza con la dosis estándar de ese antibiótico. Pareciera obvio que, si una bacteria soporta las concentraciones del antibiótico en sangre, habrá falla terapéutica. Sin embargo, esa definición tiene grandes huecos. Primero, algunas bacterias pueden causar infecciones en cualquier parte del cuerpo; por ejemplo, el estafilococo dorado (*Staphylococcus aureus*), puede causar infecciones de piel, respiratorias o de hueso. Y los antibióticos alcanzan muy diferentes

concentraciones en cada tejido o fluido, de modo que un antibiótico, a la misma dosis, puede inhibir efectivamente a la bacteria en el pulmón, pero no hacerle nada a la misma bacteria en el hueso. En este caso ¿es sensible si infecta el pulmón, pero *resistente* si infecta el hueso? Segundo, la resistencia, es cierto, es un problema clínico; pero por razones que veremos enseguida, es necesario también detectarla en bacterias del ambiente, que nunca o rara vez causan infecciones. ¿Cómo aplicar el criterio de "falla terapéutica" si la bacteria no causa infecciones? Podríamos decir que una bacteria ambiental es "resistente", porque su CIM está por arriba del "valor de corte" en las patógenas pero, en realidad, pudiera ser *intrínsecamente* resistente, lo que probablemente no significaría ningún riesgo. Esa falta de definiciones ha creado grandes confusiones.

La gran mayoría de los antibióticos que usamos clínicamente, son moléculas naturales producidas por bacterias del suelo, muchas del género *Streptomyces*. El por qué producen antibióticos sigue siendo un tema polémico; pero es actualmente reconocido que *no* es para hacerle "guerra química" a otras bacterias del suelo, sino con meros propósitos de señalización (Davies y Davies, 2010). Sin embargo, resulta claro que esas bacterias, que llevan millones de años produciendo antibióticos, no lo hacen con propósitos suicidas, y que son, por tanto, resistentes a sus propios productos. Desde 1973, Julian Davies demostró



Fuente: Cortesía del autor

Antibióticos y resistencia en todos los lados: un resumen gráfico. (Los antibióticos en flechas llenas, la resistencia en flechas vacías.) Las compañías farmacéuticas producen alrededor de 100.000 toneladas de antibióticos al año en todo el mundo. La mayoría, alrededor del 70% va a agricultura y acuicultura (1), mientras que sólo el 30% de usa en humanos (2) hospitalizados o no. Algunos subproductos industriales con antibióticos activos se descargan directamente al ambiente (3) o a través de plantas de tratamiento (4). Los que se dan a animales quedan en el estiércol usado como fertilizante (5) o como residuos líquidos o sólidos descargados al ambiente (6). Los antibióticos del estiércol se filtran a suelos y aguas (7). Los pacientes también excretan antibióticos activos, que van al drenaje (8), que puede pasar o no por plantas de tratamiento. Algunos antibióticos sobreviven los procesos de las plantas, y son descargados al ambiente (9). Por el otro lado, las bacterias resistentes son seleccionadas en los animales que reciben antibióticos y contaminan la carne (a), van en el estiércol (b), o se descargan en otras formas al ambiente (c). Los vegetales crecidos en tierra fertilizada con estiércol tienen bacterias resistentes (d). Las personas liberan enormes cantidades de bacterias resistentes en las heces, que terminan en el drenaje (e). Aunque el tratamiento de aguas residuales reduce la carga bacteriana, los organismos intercambian genes y son sometidos a intensas presiones químicas en los lodos, de modo que las sobrevivientes son usualmente muy resistentes (f). Las bacterias resistentes colonizan suelos y aguas, y luego animales silvestres (g), llegando incluso al agua potable (h). Las aves (i) juegan un papel muy importante en la dispersión de bacterias resistentes. Las bacterias comensales y patógenas de humanos, cargadas de genes de resistencia y virulencia, quedan así en estrecho contacto con bacterias ambientales, que tienen sus propios genes ancestrales de resistencia (recuadro inferior izquierdo). La transferencia genética horizontal (TGH), y la presión por antibióticos, otros biocidas y metales pesados, favorece la propagación y dispersión de resistencia. (Figura originalmente publicada en *APUA Newsletter*, Vol. 34, No. 2, 2016).

que los mecanismos *bioquímicos* de resistencia en las bacterias productoras de antibióticos, son en muchas ocasiones los mismos que median la resistencia que vemos hoy en bacterias patógenas (Benveniste y Davies, 1973). Así, desde luego, la resistencia es ancestral. La notable diferencia entre el *antes* y el *después* de la “era de los antibióticos” (que inicia formalmente en 1940, con el primer uso clínico de la penicilina), es que las bacterias patógenas del *antes* eran rarísima vez resistentes a antibióticos, mientras que las aisladas *después*

son cada vez más y más resistentes. El hallazgo de Davies en 1973 fue ratificado 15 años después con técnicas moleculares, revelando la enorme semejanza entre los genes de resistencia de las bacterias patógenas y las productoras de antibióticos. Con el advenimiento de la genómica, se empezaron a buscar “genes de resistencia” en muestras de todo tipo, como el permafrost del ártico (D’Costa *et al.*, 2011), formado hace decenas de miles de años, o cavernas que han permanecido selladas por períodos aun más largos (Bhullar et

al., 2012). En esas muestras se encuentran, desde luego, auténticos genes de resistencia, por las razones descritas. Pero también se encuentran genes mal llamados “de resistencia”, que son parte habitual del genoma bacteriano y que, en las condiciones muy artificiales del laboratorio, confieren a las bacterias la habilidad de crecer en presencia de antibióticos. Así, además de la resistencia a antibióticos naturales, esos reportes de metagenómica hallan “resistencia” hasta a novedosísimos antibióticos *sintéticos*, para lo que no habría explicación. Pero son simples artefactos derivados de una mala definición de resistencia. Con todo, esos reportes se hicieron populares hace unos años, en las mejores revistas científicas del planeta; y han llegado a causar la impresión de que, como con el cambio climático, es algo que siempre ha estado ahí y que no debiera preocuparnos. Una impresión muy equivocada, en ambos casos.

Las bacterias tienen la extraordinaria habilidad para intercambiar genes, algo llamado *transferencia genética horizontal*. Pueden hacerlo simplemente expulsando DNA que puede ser tomado por otra bacteria e incorporado en su genoma (*transformación*); puede ocurrir “por accidente”, cuando un bacteriófago (que es un virus que infecta bacterias) se lleva un fragmento de DNA de la bacteria que acaba de infectar, y lo “inyecta” en una nueva bacteria (*transducción*); o puede ocurrir cuando una bacteria establece un puente celular directo con otra, y le pasa algunas fragmentos de DNA (*conjugación*) (Amábile-Cuevas, 2013). Hay decenas de variantes de cada uno de estos procesos: por ejemplo, algunas bacterias empaquetan el DNA que expulsan, en vesículas de membrana que protegen al DNA y facilitan su toma por otra bacteria. De este modo, un gen de resistencia en una bacteria puede, con facilidad, aparecer en otra sin ninguna relación filogenética. Esto explica cómo es que los genes de resistencia de las bacterias productoras han “brincado” a las patógenas; o cómo es que la resistencia a uno o varios antibióticos puede alcanzar dimensiones epidémicas dentro de un hospital. Los genes de resistencia, además, pueden reacomodarse entre plásmidos, ICE (*integrated conjugative elements*, antes llamados “transposones conjugativos”), cromosomas, etc., facilitando su movilización y expresión. Ello ocurre porque habitualmente

esos genes residen en elementos móviles como transposones, integrones y cassettes genéticos.

Una bacteria se puede volver resistente a un antibiótico porque produce una enzima que lo inactiva; o porque impide que se acumule en su interior, disminuyendo su entrada o acelerando su salida; o protegiendo el sitio al que se une el antibiótico, de modo que ya no puede ejercer su efecto; o desarrollando una vía metabólica alterna a la que el antibiótico inhibe, de modo que ya no sea afectada. Hay, literalmente, miles de genes de resistencia descritos, que afectan a virtualmente todos los antibióticos en uso clínico. Algunos de estos mecanismos confieren resistencia a uno o unos cuantos antibióticos; por ejemplo, una *penicilinasa* simple, de *S. aureus* o *Escherichia coli*, apenas protege a la bacteria de las penicilinas naturales y algunas semisintéticas. Pero otros confieren resistencia a muchos antibióticos al mismo tiempo; por ejemplo, las *carbapenemasas* “metálicas” de bacterias gramnegativas, inactivan lo mismo carbapenems, que cefalosporinas y penicilinas, anulando con un solo gen la actividad de decenas de medicamentos. Y con la habilidad de las bacterias para intercambiar estos genes, uno de ellos que haya estado por ahí, en una bacteria del ambiente, por millones de años, puede “brincar” a una bacteria capaz de colonizar el tracto digestivo de, digamos, un animal silvestre que, por mala suerte, entra en la cadena alimenticia que lo lleve a nuestra mesa, donde le transferirá la resistencia a una bacteria patógena que nos cause una infección. Esto no es una hipótesis: esto ha ocurrido y sigue ocurriendo.

¿Cómo llegamos, de la muy ocasional resistencia, a los 700,000 muertos al año? Es claro que el abuso de los antibióticos fue el factor determinante. Pero hay de abusos a abusos. Los médicos le echaban la culpa a los ignorantes *enfermos* que se auto-prescribían antibióticos, cuando éstos eran vendidos sin receta. Pero el abuso por parte de los ignorantes *médicos* es al menos igual, o muy probablemente *superior*, a la auto-prescripción, tanto en volumen, como en el tipo de antibióticos empleados. Así, se lograría mucho más mejorando la educación médica, y regulando estrictamente la *prescripción*, de lo que se lograría si, en realidad, se prohibiera la venta de antibióticos sin receta

(que, dicho sea de paso, es una patraña). Sin embargo, el uso y abuso de antibióticos para tratar infecciones en humanos, es mínimo comparado con el uso agrícola: el 70% de los antibióticos que se producen en el planeta, se les da a los animales de granja, se dispersa en cuerpos de agua destinados a piscicultura, o se rocía sobre árboles frutales (o campos de golf!). De modo que, aun si se abatiera al 100% el abuso clínico de antibióticos que, según algunos reportes, es tanto como el 50% de lo que se emplea en ese medio, en realidad se reduciría en apenas 15% el uso de antibióticos (Amábile-Cuevas, 2016). ¿Para qué le dan antibióticos a los cerdos o las gallinas, a dosis sub-terapéuticas, todos los días, mezclados en la comida? Para que crezcan *un poco más rápido* y el ganadero se ahorre algún dinero. Esos dineros son la razón primordial por la que se mueren 700,000 personas al año. Lo que abre la pregunta ética ¿es eso correcto? ¿o es adecuada la “guerra contra las drogas”, que cuesta miles de millones de pesos, y centenares de miles de vidas, para intentar -sin éxito- coartar el consumo de drogas que matan *a menos de la décima parte* de lo que mata el abuso de antibióticos? (Anomaly, 2013) Las preguntas éticas no se quedan ahí. Conforme la resistencia se agudiza, se va haciendo necesario establecer estrategias de uso racional, que pueden *restringir* el uso de ciertos antibióticos considerados cruciales. Con ello, se podría desacelerar la resistencia; pero obliga a que, en ciertos casos, se niegue o retrase el mejor tratamiento para algunos pacientes, prolongando el sufrimiento o arriesgando la vida ¿hasta dónde es eso ético? (Littmann y Viens, 2015).

¿Qué hacer, por lo pronto, para enfrentar el problema? Hace falta, primero que nada, el desarrollo de *nuevos antibióticos*. Pero mientras toda la investigación sobre medicamentos esté en manos de la industria farmacéutica, y ésta se guíe sólo por principios de libre mercado, no los habrá y, si los llegase a haber, serán muy, pero muy caros. Es necesario que la sociedad --porque los gobiernos nunca lo harán-- obligue a las compañías farmacéuticas a regresar a la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos (Amábile Cuevas, 2016). Hay formas en que ello es posible. Pero también es necesario, por un lado, prohibir efectivamente el abuso de los antibióticos,

especialmente el agrícola; y, por otro, desarrollar nuevas formas de enfrentar las infecciones bacterianas, sin esta noción de “guerra aniquilante”, que siempre fracasa. La investigación biomédica puede solucionar muchas de esas cuestiones, si se le echa a andar sin propósitos mercantiles. Pero también son necesarios cambios sociales: al menos un estudio muestra una mayor correlación entre resistencia y corrupción y mal gobierno, que entre resistencia y uso de antibióticos (Collignon *et al.*, 2015). Para los que tengan pensado estar vivos para el 2050, empezar esos cambios debiera ser prioritario, si no quieren estar entre los 10 millones de muertos al año.

## Referencias bibliográficas

- Amábile Cuevas, C.F. (2016). Society must seize control of the antibiotics crisis. *Nature* 533, 439.
- Amábile-Cuevas, C.F. (2013). Antibiotic resistance: from Darwin to Lederberg to Keynes. *Microb Drug Resist* 19, 73-87.
- Amábile-Cuevas, C.F. (2016). Antibiotics and antibiotic resistance in the environment. London, CRC Press.
- Anomaly, J. (2013). Collective action and individual choice: rethinking how we regulate narcotics and antibiotics. *J Med Ethics* 39, 721.
- Benveniste, R., y Davies, J. (1973). Aminoglycoside antibiotic-inactivating enzymes in actinomycetes similar to those present in clinical isolates of antibiotic-resistant bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 70, 2276-2280.
- Bhullar, K., Waglechner, N., Pawlowski, A., Koteva, K., Banks, E.D., Johnston, M.D., Barton, H.A., y Wright, G.D. (2012). Antibiotic resistance is prevalent in an isolated cave microbiome. *PLoS One* 7, e34953.
- Collignon, P., Athukorala, P., Senanayake, S., y Khan, F. (2015). Antimicrobial resistance: the major contribution of poor governance and corruption to this growing problem. *PLoS One* 10, e0116746.
- D'Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.W.L., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., *et al.* (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477, 457-461.
- Davies, J., y Davies, D. (2010). Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 74, 417-433.
- Littmann, J., y Viens, A.M. (2015). The ethical significance of antimicrobial resistance. *Public Health Ethics* doi: 10.1093/phe/phv025.
- O'Neil, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London, Wellcome Trust / HM Government.

# PROYECTOS EN DESARROLLO DE ESTUDIANTES DE LA LICENCIATURA EN CIENCIAS GENÓMICAS

Fuente: Alfredo Padilla



EN ESTA SECCIÓN SE RESUMEN ALGUNOS DE LOS TRABAJOS DE TESIS EXPERIMENTAL QUE DESARROLLAN ESTUDIANTES DE LA LICENCIATURA EN CIENCIAS GENÓMICAS.

## Identificación de la enolasa en el hemoparásito bovino *Babesia bigemina*

Ana Laura Luna Rodriguez

Est. de la Licenciatura en Ciencias Genómicas

Directora de Tesis: **Dra. Minerva Camacho Nuez**

Profesora Investigadora del Posgrado en Ciencias Genómicas

La Babesiosis bovina es una infección causada por protozoos del género *Babesia* que infectan los eritrocitos del ganado<sup>3</sup>. Los agentes causales de esta enfermedad son principalmente *Babesia bovis* y *Babesia bigemina*, que pertenecen al phylum apicomplexa, se transmiten a través de garrapatas del género *Rhipicephalus*<sup>2</sup> y comparten características con otros parásitos del mismo phylum que *Plasmodium spp.* En *Plasmodium*, la enzima glicolítica enolasa, se ha encontrado en diferentes ubicaciones subcelulares que desempeñan múltiples funciones y dentro de éstas, de manera relevante, que ayudan a degradar la matriz extracelular para la invasión de los ookinetos a las células del intestino medio de los mosquitos. Los resultados nos llevan a la hipótesis de que la enolasa de *B. bigemina* podría estar jugando el mismo papel. El objetivo del presente proyecto fue identificar y estudiar el gen de la enolasa de *B. bigemina*. En este trabajo, utilizando herramientas bioinformáticas, encontramos el gen putativo enolasa en el cromosoma III del genoma de *B. bigemina*, amplificamos, clonamos y secuenciamos el gen completo de la cepa Chiapas de *B. bigemina* con un tamaño de 1366 pares de bases (pb) que contiene un intrón de 37 pb, la funcionalidad del gen se evaluó mediante RT-PCR en muestras de

eritrocitos infectados, garrapatas infectadas a las 72 horas, intestinos de las garrapatas infectadas a las 48 y 72 horas, eritrocitos sanos y garrapatas no infectadas como control. Se obtuvo una proteína parcial recombinante de 37,7 KDa clonando un fragmento del gen en el vector pCold I y se expresó en la cepa *Rosetta 2 Escherichia coli*. Purificamos la proteína de la fase insoluble mediante cromatografía líquida, para poder generar anticuerpos específicos para inmunolocalizar la proteína en eritrocitos de bovino infectados. La Inmunofluorescencia Indirecta reveló que la proteína enolasa se encuentra en la pared celular del parásito dentro de los eritrocitos. Estos primeros resultados permitirán ampliar el panorama en estudios de *B. bigemina*, identificando la proteína enolasa como un nuevo factor de virulencia y podría ser un objetivo para el diseño de una futura vacuna.

La enolasa es una proteína multifuncional que se transporta a distintas regiones celulares para llevar a cabo su función, en parásitos de tipo apicomplexa como en *Plasmodium falciparum* funciona como proteasa en el intestino del mosquito para activar el plasminógeno del vector que lo transmite<sup>4</sup>. A la fecha no se ha encontrado que la enolasa tenga regiones transmembranales, se desconoce el

proceso por el cual es transportada a la superficie celular. La enolasa también media el reconocimiento del epitelio del intestino del mosquito durante la invasión<sup>1</sup>. El genoma de *B. bigemina* contiene una secuencia que codifica para el gen de la enolasa en el cromosoma III. Se aisló y secuenció el gen completo *Bbenol* el cual tiene un 99% de identidad con el que se encuentra depositado en el GenBank, se determinó que el gen se expresa en las diferentes condiciones probadas, tanto en las fases eritrocíticas como en el vector. La proteína recombinante fue reconocida por el anticuerpo específico anti tag de histidina y la proteína nativa fue reconocida por un anti-conejo FITC en eritrocitos infectados.

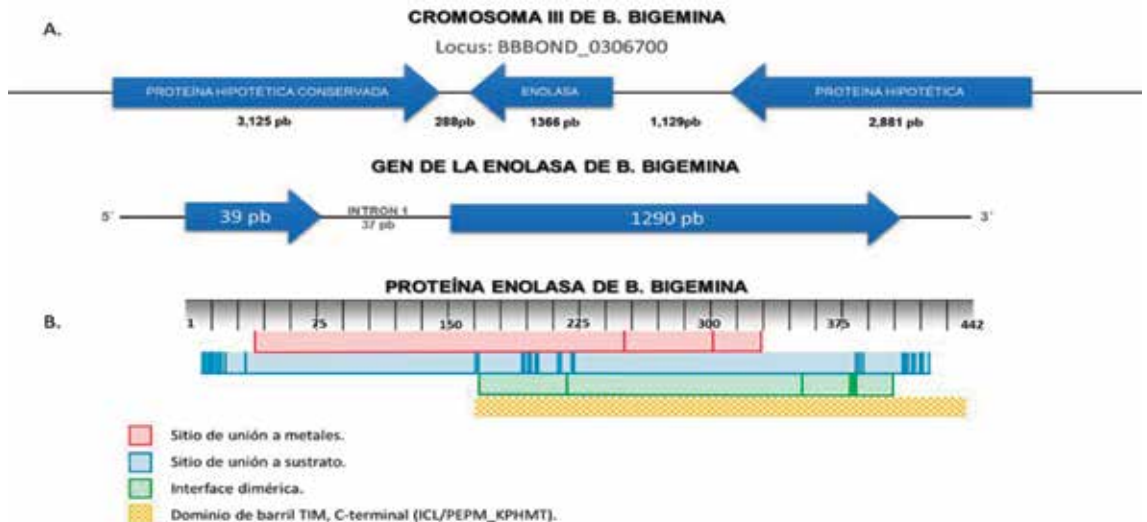
Este es el primer estudio realizado del gen y la proteína enolasa de *B. bigemina*, lo cual es relevante para análisis futuros de ésta proteína y su

importancia en el ciclo de vida de *B. bigemina*. La enolasa podría ser un nuevo factor de virulencia y blanco para desarrollar nuevos métodos de control de la enfermedad

## Referencias bibliográficas

1. Niu, Q., Liu, Z., Yu, P., Yang, J., Abdallah, M., Guan, G., Liu, G., Luo, J., Yin, H. 2015. Genetic characterization and molecular survey of *Babesia bovis*, *Babesia bigemina* and *Babesia ovata* in cattle, dairycattle and yaks in China. *Parasites & Vectors*. 8:518.
2. Mosqueda, J., Olvera-Ramírez, A., Aguilar-Tipacamú, G., & Cantó, G. 2012. Current Advances in Detection and Treatment of Babesiosis. *Current Medicinal Chemistry*. 10:1504–1518.
3. Shevade, S., Jindal, N., Dutta, S., Jarori, GK. 2013. Food vacuole associated enolase in plasmodium undergoes multiple post-translational modifications: evidence for atypical ubiquitination. *PLoS ONE* 8:e72687.
4. Glosh, A., Coppens, I., Gårdsvoll, H., Ploug, M., Jacobs, L. 2011. *Plasmodium* ookinetes coopt mammalian plasminogen to invade the mosquito midgut. *PNAS*. 41:17153-17158.

Fuente: Cortesía del autor



**Figura 1.** Análisis y localización del gen que codifica para la enolasa de *B. bigemina*. A. Esquema de la localización del gen de la enolasa en el cromosoma III de *B. bigemina*. B. Esquema de la proteína donde se señalan sitios funcionales importantes.

# Desarrollo de un método rápido y económico para la caracterización de *Klebsiella pneumoniae* mediante electroforesis de campos pulsados en minigeles

Maribel Santiago Rodríguez

Est. de la Licenciatura en Ciencias Genómicas

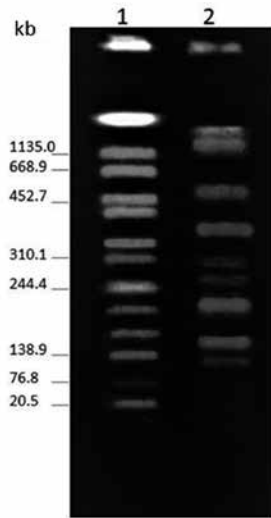
Directora de Tesis: **Dra. Dra. Lilia López Cánovas**  
Profesora Investigadora del Posgrado en Ciencias Genómicas

La *Klebsiella pneumoniae* es una de los principales agentes causales de infecciones intrahospitalarias. Esta bacteria es un patógeno oportunista para los humanos y animales que ha desarrollado multiresistencia a drogas y causa infecciones en una gran variedad de órganos y tejidos provocando brotes infecciosos intrahospitalarios y en la comunidad<sup>1</sup>. En México la incidencia de infección intrahospitalaria es de 450.000 casos anuales y la tasa de muertes por esta causa es de 32 por cada 100.000 habitantes por año, siendo la infección por *K. pneumoniae* una de las más frecuentes<sup>2</sup>. Por estas razones, se ha vuelto importante contar con métodos eficientes para el control epidemiológico de este patógeno.

Para determinar con certeza que ha ocurrido un brote infeccioso, además de evaluar la información epidemiológica relacionada con el momento y lugar de aparición del mismo, es necesario contar con evidencias de laboratorio que corroboren esos hallazgos. En la actualidad, los métodos de subtipación molecular de microorganismos son capaces de brindar esas evidencias por lo que se han convertido en herramientas indispensables para el estudio y vigilancia epidemiológica de brotes infecciosos. Estos métodos permiten determinar las diferencias genéticas entre aislados bacterianos y clasificarlos al nivel de subespecie. La determinación de las diferencias/similitudes genéticas entre dos aislados bacterianos brinda información útil para identificar la fuente de la infección y las vías de transmisión de los patógenos y por tanto guían en la toma de medidas de control de la infección. En la actualidad, la Electroforesis de Campos Pulsados (PFGE) es considerada el estándar de oro de los métodos de subtipación molecular bacteriana<sup>3</sup>, ya que en un sólo

experimento permite analizar el genoma completo de la bacteria y brindar su huella digital molecular ('*fingerprints*') (Fig. 1). Los '*fingerprints*' pueden ser obtenidos mediante PFGE debido a que este tipo de electroforesis resuelve moléculas de ADN mayores de 20 kb en forma de patrones de bandas, a través de la aplicación periódica de campos eléctricos en una y otra dirección del gel durante tiempos pre-determinados<sup>3</sup>.

Una característica de la PFGE es que requiere la preparación de ADN intacto inmovilizado de la bacteria para a continuación digerirlo con enzimas de restricción de corte poco frecuente y separar mediante la electroforesis en campos pulsados los macrofragmentos que son generados. Los protocolos optimizados para el análisis del genoma *K. pneumoniae* mediante PFGE requieren de la incubación con enzimas proteolíticas, durante 2h, de las bacterias inmovilizadas en bloques de agarosa para provocar la lisis celular y la liberación y desproteinización del ADN (1). Por otra parte, para separar los macrofragmentos de restricción del genoma de *K. pneumoniae* se reportan tiempos de electroforesis de hasta 18.5h<sup>1</sup>. Se han desarrollado protocolos no enzimáticos que solo utilizan reactivos químicos (urea y detergentes) para la obtención, en un solo paso y en los mismos tiempos que los enzimáticos, de ADN intacto de bacterias gram-negativas inmovilizadas en minibloques de agarosa<sup>4</sup>. También se han estandarizado protocolos de separación de los macrofragmentos de restricción del genoma bacteriano mediante PFGE en minigeles en solo 5h, para subtipar estas bacterias<sup>4</sup>. Sin embargo, hasta el momento no existe un protocolo para la subtipación de *K. pneumoniae* mediante PFGE en minigeles que sea rápido y poco costoso.



**Figura 1.** Patrones electroforéticos del ADN digerido con *Xba*I de *Salmonella* Braenderup (carril 1) y un aislado de *Klebsiella pneumoniae* (carril 2), obtenidos en el equipo Guefast-06 de PFGE en minigeles. Condiciones de electroforesis: 10 V/cm, 35-1 s por 5.5 h, agarosa 1.5%, TBE 0.5X, 20°C.

En este proyecto de tesis de Licenciatura nos propusimos aplicar los principios de los métodos no enzimáticos de la preparación de ADN intacto e inmovilizado de bacterias para la subtipación de aislados de *K. pneumoniae*, establecer las condiciones para la obtención en 5h de los 'fingerprints' de este microorganismo en PFGE en minigeles y utilizar estos procedimientos para caracterizar un brote intrahospitalario de este microorganismo.

Los resultados de este proyecto nos permitirán contar un método rápido y económico para la caracterización en tiempo real de brotes infecciosos de *K. pneumoniae*.

#### Referencias bibliográficas

1. Han H., Zhou H., et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013. 10:7:2720-31. <https://doi.org/10.3390/ijerph10072720>.
2. OMS. <http://www.who.int/gpsc/background/es/> Accesado 10 de Octubre 2018.
3. Goering R.V. *Infect. Genet. Evol.* 2010. 10:7:866-75. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2010.07.023>.
4. Lopez-Canovas L., Bravo L., et al. *Electrophoresis* 2006. 27:2857-2864. <https://doi.org/10.1002/elps.200500629>.

## Metalotioneinas de *Trichomonas vaginalis*

**Bryan Alexis Netzahualcoyotzi Rodríguez**  
Est. de la Licenciatura en Ciencias Genómicas

Directora de Tesis: **Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez**  
Profesora Investigadora del Posgrado en Ciencias Genómicas

La tricomoniasis es una infección de transmisión sexual que afecta al humano producida por el parásito flagelado *Trichomonas vaginalis* (Donné, 1837). *T. vaginalis* presenta dos morfologías, la de trofozoito, en forma de pera y la forma amebode, similar a la morfología de una ameba. El tamaño de *T. vaginalis* varía entre 7 y 10  $\mu\text{m}$  y es similar en muchos aspectos a otros eucariontes unicelulares.

Este parásito no posee mitocondrias, sin embargo, posee hidrogenosomas, organelos electrondensos que proporcionan la energía necesaria para la movilidad de este parásito (Petrin y cols., 1998). Esta infección tiene gran prevalencia en México, hasta la semana 41 del 2018 se reportaron 32,633 casos en mujeres y 1,427 casos en hombres (Dirección General de Epidemiología). Las mujeres

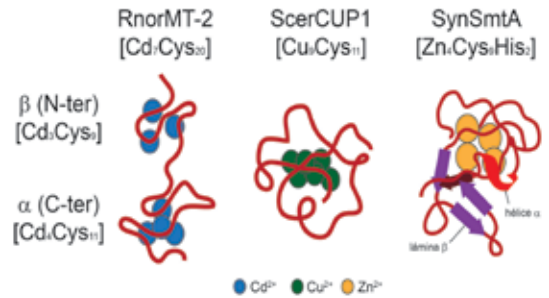
que posee tricomoniasis puede presentar síntomas tales como vaginitis, comezón en genitales, disuria, dispareunia y en el caso de los hombres se puede presentar uretritis, prostatitis, epididimitis. Los hombres son considerados como portadores de este parásito. Algunas consecuencias de padecer tricomoniasis son: partos prematuros, infantes de bajo peso al nacer y predisposición a la adquisición de cáncer cervico-uterino y mayor predisposición para adquirir el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH). Este parásito *vaginalis* se transmite de persona a persona y solo por el contacto sexual, una vez dentro del hospedero, se divide por fisión binaria (Schwebke y cols., 2004). Para que inicie y se establezca este parásito se requiere de una gran cantidad de propiedades de virulencia así como ciertos factores microambientales y la presencia de algunos cationes.

### Efecto de iones metálicos en la expresión de factores de virulencia en *T. vaginalis*

Algunos metales desempeñan funciones importantes para los seres vivos, contribuyen a la estabilización de estructuras y moléculas biológicas o incluso funcionan como cofactores de algunas enzimas, por ello es que son tan esenciales para los seres vivos, sin embargo, para que estos no sean tóxicos para el organismo se deben presentar en concentraciones bajas o en su defecto contar con mecanismo de homeostasis del catión (Amaro, 2009).

*T. vaginalis* tiene la capacidad de adaptarse a diferentes microambientes para sobrevivir y responde a cambios en su microambiente como temperatura, pH, iones metálicos y algunos otros factores que aún son desconocidos. El proteoma de este parásito es diferencial en presencia de diferentes cationes tales como hierro y zinc. El Hierro lo podemos encontrar en el microambiente del tracto urogenital femenino y al Zinc en el microambiente del tracto urogenital masculino. (Campo y cols., 2013).

De los 6 mecanismos de resistencia a metales que se conocen, al menos 3 podrían estar presentes en ciliados, por ejemplo: bioacumulación, bombeo extracelular y bioadsorción (estrella). Sin embargo, existen moléculas queladoras responsables de



**Figura 1.** Ejemplos de estructura tridimensional de metalotioneínas de distintos organismos. RnorMT-2: MT-2 de *Rattus norvegicus*, ScerCUP1: CUP1 de *Saccharomyces cerevisiae*, SynSmtA: SmtA de *Synechococcus sp.* Representación esquemática basada en la estructura tridimensional disponible en base de datos MMDB (Molecular Modeling DataBase).

la bioacumulación de metales con naturaleza peptídica y pueden ser péptidos sintetizados enzimáticamente, o proteínas codificadas genéticamente como las metalotioneínas (Amaro, 2009).

Las metalotioneínas (MT) constituyen una superfamilia de proteínas de baja masa molecular de 7-10 KDa, están conformadas por 60-68 aminoácidos (Isani, 2014), generalmente sin histidinas ni aminoácidos aromáticos en su secuencia, sin embargo, son muy ricas en residuos de cisteínas con el 23-33% de la molécula el cual le da la capacidad de inmovilizar iones metálicos, principalmente Cd, Zn o Cu. Las MTs son capaces de unir hasta 17 metales distintos, tanto monovalentes como divalentes, la cantidad de iones que unen dependerá del tipo de metal y el tipo de metalotioneína (Amaro, 2009). Además, estas proteínas al carecer de estructuras secundarias rígidas, su estructura tridimensional es adoptada en función del ion metálico al cual se unen (Isani, 2014).

Dentro del equipo de trabajo de la Dra. María Elizabeth Alvarez Sánchez se identificaron al menos 3 genes que codifican para MTs en *T. vaginalis* a través de un análisis *in-silico*. Estas MTs se nombraron como TvMT-like I, II y III, sin embargo,

de las secuencias identificadas solo se estudió a TvMT I que codifica para la proteína completa. Esta proteína presenta un dominio de la familia OATP (Organic-Anion-Transporting-Polypeptides) en su secuencia, el cual está involucrado en el transporte de aniones e incluso en el transporte de fármacos (Kallioski y cols., 2009).

También se realizó la caracterización de TvMT-I en presencia de cationes tales como Cadmio y Zinc, para ello se sintetizaron iniciadores para amplificar la secuencia completa de *tvmt-1* y determinar la expresión del transcrito en presencia de estos cationes mediante técnicas de biología molecular como: PCR semicuantitativa (RT-PCR) y PCR cuantitativa (qRT-PCR). De manera interesante los transcritos se expresaron de manera diferencial, siendo en presencia de Cadmio donde se obtenía mayor transcrito.

Para determinar la correlación de la expresión del transcrito con la abundancia de la proteína en el parásito se produjeron anticuerpos antipeptidos sintéticos contra TvMT-I en ratones Balb/C y fueron usados en ensayos de fluorescencia utilizando tricomonas cultivadas en presencia de Cadmio. Los resultados mostraron una cantidad incrementada de TvMT-I en los parásitos crecidos en presencia del catión con respecto a los parásitos control además se observó la formación de aglomerados que se relacionan con la diferencia en los niveles expresión del transcrito y de la proteína.

## Referencias bibliográficas

- Donné M.A. 1836. Animacules observes dans les matieres purulentes et le produit des secretions des organes genitaux de l'homme et de la femme. C. R. Acad. Sci. 3:385-386
- Petrin D, Delgaty K, Bhatt R y Garber G. 1998. Clinical and microbiological Aspects of *Trichomonas vaginalis*. Clinical Microbiology reviews, american Society for Microbiology. 11: 300-317
- Figueroa E, Rendón F, Puente J, Calla J, Cardenas R, Ortega J, Quintas L, Alvarez M.E, y arroyo R. 2012. The effects of enviromental factor son the virulence of *Trichomonas vaginalis*. ELSEVIER, Microbes and infection. 14: 1411-1427
- Schwebke J, y Burguess D. 2004. Trichomoniasis. Clinical Microbiology Reviews, American Society for Microbiology. 17: 794-803
- Carlton J, y cols. 2007. Draft genome sequence of the sexually transmitted pathogen *Trichomonas vaginalis*. Science. 315: 207-212
- Alvarez-Sánchez M, Avila-Gonzalez L, Becerril-Garcia C, Fattel-Facenda L, Ortega-López J, y Arroyo R. 2000. A novel cysteine proteinase (CP65) of *Trichomonas vaginalis* involved in citotoxicity. Microb Pathog. 28: 193-202
- Amaro-Torres F. 2009. La familia de las metalotioneínas en *Tetrahymena* y sus aplicaciones en el desarrollo de biosensores celulares para la detección de metales pesados. Universidad Complutense de Madrid. 15-22
- Campo N, Horváthová L, Jedelský P.L, Sedínová M, Rada P, Marcinciková M, Hrdý I, y Tachezy J. 2013. Iron-induced changes in the proteome of *Trichomonas vaginalis* hydrogenosomes. PLOS ONE. 8: 1-9
- Isani G, y Carpené E. 2014. Metallothioneins, unconventional proteins from unconventional animals: a long journey from nematodes to mammals. Journal Biomolecules. 4: 435-457
- Kallioski A, y Niemi M. 2009. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. British Journal of Pharmacology. 158: 693-705

# PROYECTOS EN DESARROLLO DE LOS INVESTIGADORES DEL PCG

## Caracterización molecular de RmVDAC, una proteína de intestino de *Rhipicephalus microplus* y su papel en la transmisión de la Babesiosis bovina

**Dra. Minerva Camacho Nuez**

Profesora Investigadora del Posgrado en Ciencias Genómicas

Las garrapatas y los patógenos que son transmitidos por éstas, repercuten de forma negativa en la salud humana y ocasionan pérdidas económicas considerables en la ganadería de los países en desarrollo. Las garrapatas son ectoparásitos hematófagos obligados que son consideradas como el vector más importante, que afecta al ganado bovino en todo el mundo.

*Rhipicephalus (Boophilus) microplus* es la especie de garrapata del ganado bovino más distribuida y económicamente la más importante en todo el mundo ya que transmite tanto hemoparásitos protozoarios del phylum Apicomplexa (*Babesia bovis* y *Babesia bigemina*) así como hemoparásitos procarióticos (*Anaplasma marginale*), estos patógenos causan la babesiosis bovina y la anaplasmosis bovina, respectivamente. La babesiosis bovina provoca severas pérdidas económicas en la ganadería en las regiones tropicales y subtropicales en todo el mundo (McCosker, 1981). En México, el 70% del total de cabezas de bovinos que existen se encuentran en zonas endémicas para el vector y el parásito. Esta enfermedad se caracteriza por anemia hemolítica, hipoxia, y alteraciones en las proteínas plasmáticas en el ganado infectado, dando como resultado una elevada morbilidad y mortalidad en los animales infectados. Los animales que se recuperan de la enfermedad van

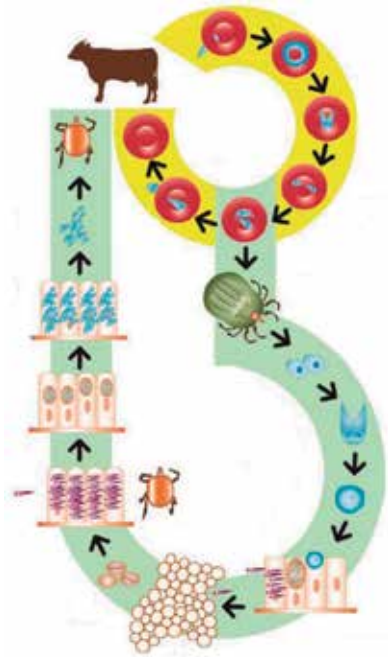
a permanecer crónicamente infectados, actuando de esta manera como reservorios para la infección de las garrapatas, lo que perpetúa al parásito en el medio ambiente (Riek, 1964). Las cuantiosas pérdidas económicas que ocasiona la babesiosis se debe no solo a la mortalidad sino también a las pérdidas en la producción de leche, carne, a abortos en las vacas preñadas y a los gastos en las medidas de control como son: el uso de acaricidas, vacunas y tratamientos terapéuticos (Bock. y col., 2004).

*Babesia* tiene que completar un ciclo complejo de desarrollo dentro de la garrapata vector para poder transmitirse y este desarrollo depende del balance que se establece entre la capacidad del vector trasmisor de establecer una respuesta de defensa contra el parásito y la habilidad del parásito de escapar de la respuesta inmune del vector (Tsuji y col., 2007).

El ciclo de vida de *Babesia* es complejo e incluye fases asexuales y sexuales en el hospedero bovino y en la garrapata, respectivamente. El desarrollo de la fase sexual de *Babesia* dentro de *R. microplus* se ve estimulado por las variaciones en la temperatura, tensión de oxígeno y otros factores presentes en el intestino de la garrapata vector. Estas condiciones inducen la formación de

gametocitos (Bock y col., 2004) los que dentro de las primeras 24h postrepleción, dan lugar a los cuerpos rayados que forman agregados multinucleados de donde emergen parásitos pareados, éstos se fusionan para dar lugar a los zigotos. Los zigotos infectan selectivamente las células digestivas del intestino de la garrapata, entre las 24 y 48 horas postrepleción, donde probablemente se multiplican pasando después a las células basófilas donde sufren una multiplicación adicional dando lugar a los quinetos a las 72 h postrepleción, los quinetos escapan a la hemolinfa de la garrapata y llegan a los ovarios de las hembras infectadas y penetran los embriones (Riek, 1963; Bock y col., 2004). Cuando las larvas eclosionan, los quinetos migran a las glándulas salivales donde se transforman en estadios multinucleados (esporogonia) y éstos se rompen para formar los esporozoítos (merozoítos pequeños haploides). Por lo tanto la superficie del epitelio del intestino de la garrapata, representa la primera barrera que los parásitos pueden o no traspasar, si logran pasar esta barrera, se distribuyen a otros órganos a través de la hemolinfa lo que permite que la garrapata infecte a su descendencia y transmita estas enfermedades a otros bovinos susceptibles.

Nuestro grupo de trabajo ha identificado por medio de herramientas de proteómica, a la porina mitocondrial VDAC de *R. microplus* (RmVDAC), que interactúa con las fases sexuales de *B. bigemina* inducidas in vitro, además aislamos y secuenciamos el gen *vdac* que codifica para esta proteína, siendo el nuestro, el primer reporte para *R. microplus* (Hernández y col, 2012). Las porinas VDAC fueron identificadas inicialmente en la membrana externa de las mitocondria en la cual forman canales, con un peso molecular de entre 30 a 35 kDa (Sorgato y Morgan., 1993). Esta proteína es la principal ruta del flujo de metabolitos entre el citoplasma y la mitocondria a través de la membrana, y se han encontrado en plantas, hongos y humanos, donde están implicados en procesos apoptóticos. Los genes que codifican para las proteínas VDAC se han secuenciado en diversos organismos eucariontes. En algunos mamíferos se han identificado genes que codifican para tres isoformas diferentes de la proteína VDAC (Rahmani y col., 1998). Los tres genes conservan una organización de las secuencias muy similar;



Fuente: Cortesía del autor

Ciclo de vida de *B. bigemina*. Tomado y modificado de: Mosqueda et. al., 2012. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (10), 1504–1518. Imagen tomada con permiso del autor

los empalmes exón/intrón son conservados; solo se observan algunas diferencias que se encuentran en las regiones no traducidas 5' y 3' del RNAm, y se expresan en diferentes tejidos celulares (Sampson y col., 1997). Actualmente se conoce que la proteína VDAC también se localiza de forma extramitocondrial (Bathori y col., 2000) en sitios tales como los microdominios de membrana en caveolas, los dominios parecidos a caveolas y los lipid rafts (Bathori y col., 2000).

Con el objetivo de determinar la función de la proteína VDAC en el proceso de infección de *B. bigemina* en la garrapata vector, nuestro grupo de trabajo se enfocó al estudio de la expresión y localización de RmVDAC en intestinos de garrapatas infectadas y no infectadas a diferentes horas postrepleción, los resultados evidenciaron una sobreexpresión estadísticamente significativa del transcrito a las 12 y 24 h post-repleción en intestinos de garrapatas infectadas comparadas con intestinos de garrapatas no infectadas. El

análisis de la expresión de RmVDAC a nivel de proteínas evidenció la sobre-expresión de esta a las 24 h post-repleción en los intestinos de garrapatas infectadas con *B. bigemina*. De manera interesante logramos determinar mediante ensayos de inmunofluorescencia por microscopía confocal, la sobre-expresión y redistribución de la proteína en células permeabilizadas del intestino de las garrapatas infectadas, a las 24 hrs post-repleción (Rodríguez E y col., 2015). Una de las funciones que se ha descrito para VDAC en la membrana externa es activar al plasminógeno (Gonzalez-Gronow y col., 2013) y se sabe que otros protozoarios como Plasmodium spp, invaden los intestinos de los mosquitos vectores a través de la interacción con el sistema fibrinolítico, específicamente el plasminógeno como parte de una compleja interacción entre el patógeno y el vector (Ghosh y col., 2011).

Los cambios observados en la expresión y distribución de RmVDAC producto de la infección indican que esta proteína juega una función relevante durante el proceso de infección de *B. bigemina* a su vector transmisor, por lo que resulta de vital importancia profundizar en los estudios moleculares de RmVDAC y evaluar el papel de esta proteína en la transmisión de *B. bigemina* por *R. microplus*.

Por lo que en nuestro grupo, en colaboración con el grupo del Dr. Juan Mosqueda de la Universidad Autónoma de Querétaro, se están desarrollando las siguientes investigaciones:

- Determinación del grado de conservación de vdc en diferentes géneros y especies de garrapata: *R. annulatus*, *R. sanguineus*, *Amblyoma americanum*
- Caracterización de la expresión de posibles isoformas proteicas de VDAC en *R. microplus* durante la infección por *B. bigemina*.
- Determinación de la localización celular de VDAC en intestinos de garrapatas *R. microplus* infectadas y no infectadas a diferentes tiempos postrepleción.
- Estudio del interactoma de VDAC a diferentes

horas postrepleción en garrapatas infectadas y no infectadas con *B. bigemina*.

-Determinación del papel de la proteína VDAC en la infección de *R. microplus* por *B. bigemina*.

## Referencias bibliográficas

- Bathori, G., Parolini I., Szabo, I., Tombola, F., Messina, A., Oliva, M., Sargiacomo, M., De, P., and Zaratti, M. (2000). Extramitochondrial porins: Facts and Hypotheses. *J. Bioenerg. Biomembr.* 32: 79-89.
- Bock R., Jackson L., De Vos A., Jorgensen W. (2004). Babesiosis of cattle. *Parasitol.* 129: s247-s269.
- Ghosh AK, Coppens I, Gårdsvoll H, Ploug M, Jacobs-Lorena M. (2011). Plasmodium ookinetes coopt mammalian plasminogen to invade the mosquito midgut. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(41):17153-8.
- Gonzalez-Gronow M, Ray R, Wang F, Pizzo SV. (2013). The voltage-dependent anion channel (VDAC) binds tissue-type plasminogen activator and promotes activation of plasminogen on the cell surface. *J Biol Chem.* 288(1):498-509.
- McCosker PJ. The global importance of babesiosis. En: Ristic M, Kreier JP (eds). *Babesiosis.* (1981). Academic, Press, New York, pp. 1-24.
- Mosqueda J, Olvera-Ramirez A, Aguilar-Tipacamu G, Canto GJ. Current advances in detection and treatment of babesiosis. 2012. *Curr Med Chem.* 19(10):1504-18.
- Rahmani Z1, Maunoury C, Siddiqui A. 1998. Isolation of a novel human voltage-dependent anion channel gene. *Eur J Hum Genet.* 6(4):337-40.
- Riek R.F. (1964). The life cycle of *Babesia bigemina* (SMITH & KILBORNE, 1983) in the tick vector *Boophilus microplus* (Canestrini). *Austr. J. Agric. Res.* 5: 802-821.
- Rodríguez-Hernández E, Mosqueda J, Alvarez-Sánchez ME, Neri AF, Mendoza-Hernández G, Camacho-Nuez M. (2012). The identification of a VDAC-like protein involved in the interaction of *Babesia bigemina* sexual stages with *Rhipicephalus microplus* midgut cells. *Vet Parasitol.* 187(3-4):538-4.
- Rodríguez-Hernández E, Mosqueda J, León-Ávila G, Castañeda-Ortiz EJ, Álvarez-Sánchez ME, Camacho AD, Ramos A, Camacho-Nuez M. 2015. RmVDAC upregulation in the midgut of *Rhipicephalus microplus*, during infection with *Babesia bigemina*. *Vet Parasitol.* 15:212(3-4):368-74.
- Sampson MJ, Lovell RS, and Craigen WJ. (1996). Isolation, characterization, and mapping of two mouse mitochondrial voltage-dependent anion channel isoforms. *Genomics.* 33, 283-288.
- Sorgato MC, Moran O. 1993. Channels in mitochondrial membranes: knowns, unknowns, and prospects for the future. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 28(2):127-71.



# UNA HISTORIA LANUDA

**M. en C. Iraiz Nuñez Olvera**  
Posgrado en Ciencias Genómicas

El mamut lanudo, mejor conocido por la ciencia como *Mammuthus primigenius* desapareció junto con la última edad de hielo.

Hoy en día los científicos pueden recoger información sobre su historia, estudiando sus restos congelados, como tejido y huesos para aislar y secuenciar su ADN. Sin embargo gracias a los avances en el estudio del ADN Mitocondrial para estudios antropológicos y evolutivos (y a unos pocos pelos) se logró rescatar la secuencia de DNA mitocondrial utilizando la antigua y lanuda cabellera del mamut. Este material genético se transfiere únicamente por línea materna, lo que abre a los científicos una forma de mirar al pasado. Los resultados de estos trabajos en distintas partes del mundo han ayudado a visualizar su adaptación evolutiva, sus rutas de migración, la diversificación y la distancia evolutiva que separa al mamut de su pariente vivo más cercano (el elefante)<sup>1</sup>.

## **Genes del mamut para adaptarse a climas extremos**

A diferencia de los elefantes actuales, que viven en hábitats cálidos y tropicales, los mamuts solían vivir en el frío extremo. Por lo cual desarrollaron una serie de adaptaciones para la vida ártica, incluyendo rasgos morfológicos como pequeñas orejas y colas para minimizar la pérdida de calor, una gruesa capa de grasa subcutánea, pelo largo y grueso y numerosas glándulas sebáceas para

aislamiento. Un equipo de investigadores identificó varios cambios genéticos que subyacen a las adaptaciones del mamut lanudo al frío extremo<sup>2</sup>. Se compararon las secuenciación genómicas de dos mamuts lanudos que murieron hace 20.000 y 60.000 años atrás con las secuencias genómicas de tres elefantes asiáticos. Estas comparaciones permitieron identificar cinco genes que se relacionaban con la sensibilidad a la temperatura (TRPM8, TRPV3, TRPV4, TRPA1, TRPM4). Se encontró que estos genes específicos de mamut estaban enriquecidos en funciones relacionadas con la biología circadiana, la piel, el desarrollo del cabello, el metabolismo de los lípidos y desarrollo adiposo. De forma particular en el gen TRPV3 del mamut se detectó una sustitución específica de aminoácidos que afectaba la termo sensibilidad del mamut hacia el frío.

## **La extinción del mamut**

Víctimas del calentamiento global después de la última glaciación (75.000 - 12 000 años) y la caza de las poblaciones humanas, la reducida población de mamuts comenzó a aislarse en zonas más pequeñas del Ártico, esta situación les condujo a tener menores opciones de apareamiento y una disminución de la variabilidad genética, por lo que las mutaciones desfavorables se hicieron más frecuentes entre la población. Según los autores de este estudio publicado en la revista científica PLoS Genetics<sup>3</sup>, la comparación del genoma de un

mamut que data hace unos 45.000 años, cuando sus poblaciones eran abundantes, con el de un mamut que vivió hace 4300 años justo antes de su extinción, reveló que el genoma de este último había acumulado mutaciones perjudiciales en su ADN. Por tanto, estos animales habían perdido muchos receptores olfativos para la detección de olores y los machos comenzaron a dejar de producir feromonas que los hacían atractivos, impactando su estado en el grupo y su reproducción. La comparación entre estos dos genomas ha dado a los investigadores una oportunidad única para ver lo que ocurre con la reserva genética cuando el tamaño de la población de una especie se reduce considerablemente. Utilizando modelos matemáticos, los genetistas fueron capaces de determinar que las diferencias entre los dos genomas de mamuts eran demasiado extremas para ser explicadas por otros factores. Estos resultados también pueden ser útiles para ayudar en los esfuerzos para preservar las especies en peligro de extinción.

### ¿Son los científicos ahora capaces de llevar el mamut a la vida?

De acuerdo con George Church, profesor de genética en Harvard, resucitar al mamut lanudo es ahora posible<sup>4</sup>. Gracias a una técnica relativamente nueva de edición del genoma llamada “CRISPR/Cas9”. Este sistema fue descubierto en un principio como un sistema de defensa bacteriano contra virus, pero ahora este sistema fue adaptado para revolucionar la ingeniería genética. De manera tal, que en la práctica es usado para *modificar, eliminar o sustituir* genes de manera exacta, por lo que no se pretende clonar un mamut en sentido estricto, sino cambiar el ADN de un elefante asiático para que pueda adquirir ciertas características del animal prehistórico, priorizando en los genes asociados con la resistencia al frío, como el pelo, el tamaño de la oreja, la grasa subcutánea y la hemoglobina,” la proteína que transporta el oxígeno por todo el cuerpo”.

George Church no es el único que trabaja en el regreso del mamut lanudo. El laboratorio de Corea del Sur Soom Biotech también está ocupándose de la cuestión<sup>5</sup>, a través de otra técnica (parecida a la empleada para clonar a Dolly la oveja). Se trata de extraer el núcleo (parte de la célula que

contiene ADN) de una célula viable de restos de mamut e introducirlo en el óvulo de un elefante asiático cuyo núcleo original se ha eliminado. Y este se implantaría dentro del útero de una madre elefante sustituta.

Podemos concluir que cada día la película de Parque Jurásico se hace más plausible, reforzando las esperanzas (y los temores) de que la resurrección de especies extintas puede ser realidad, aún quedan muchas preguntas por resolverse. Por ahora no hemos visto ningún resultado de esta investigación ya que se mantienen a nivel de laboratorio. Sin embargo, el progreso de la investigación sugiere que esto es sólo una cuestión de tiempo (y dinero). La cuestión sigue siendo si los humanos pueden tratar de manera responsable con esta técnica, o si sería mejor que el mamut permaneciera en la historia, es por ello que críticos de este ambicioso proyecto creen que *Church* debería usar sus energías para preservar animales y plantas en peligro de extinción, en lugar de traer de vuelta a los gigantes prehistóricos extintos y crear nuevos problemas o tal vez, gracias a esta importante labor de reconstrucción y secuenciación, mañana podríamos tener que revisar nuestro concepto de extinción. O tal vez no. El debate está abierto.

### Referencias bibliográficas

1. M. Thomas P. Gilbert . Intraspecific phylogenetic analysis of Siberian woolly mammoths using complete mitochondrial genomes. PNAS, June 17, 2008, vol. 105, no. 24. Pp 8327–8332
2. Vincent J. L. “Elephantid Genomes Reveal the Molecular Bases of Woolly Mammoth Adaptations to the Arctic”. Volume 12, Issue 2, p217–228, 14 July 2015
3. Rebekah L. R., Montgomery S. “Excess of genomic defects in a woolly mammoth on Wrangel island” PLoS Genetics. 2017
4. Beth Shapiro. Mammoth 2.0: will genome engineering resurrect extinct species? Genome Biology (2015) 16:228 DOI 10.1186/s13059-015-0800-4
5. Asian Scientist (2012). “S. Korean Hwang Wu-suk to Clone Extinct Woolly Mammoth.” <http://www.businessinsider.com/sooam-biotechs-is-bringing-back-the-mammoth-2015-9/> Acceso Agosto 11, 2017.
6. Wilmut I, Schnieke AE, McWhir J, Kind AJ, Campbell KH. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. Nature. 1997 Feb27;385(6619):810-3. Erratum in: Nature 1997 Mar 13;386(6621):200. PubMed PMID: 9039911.

# NOTICIAS

## del mundo de la ciencia

**El envejecimiento es visible en la forma en que las células usan la glucosa.**



Fuente: EMBL

Investigadores de EMBL y de la Universidad de Heidelberg revelan los mecanismos moleculares del envejecimiento en las células madres adultas de humanos.

El envejecimiento va más allá de las arrugas y las canas, el envejecimiento visto más profundamente conlleva a un declive funcional de las células y especialmente de las células madres. Un equipo de investigación de EMBL y de la Universidad de Heidelberg ha estudiado las características moleculares del envejecimiento en las células madres de la sangre. El descubrimiento más prominente es que el metabolismo del azúcar de estas células aumenta con la edad, un cambio similar al observado en las células cancerosas. Este cambio está acoplado con un decremento en la funcionalidad de las células madres y en la defensa inmune, resultando por ejemplo en un aumento en la susceptibilidad a las infecciones. Estos resultados fueron publicados en Nature Communications y sirven como una referencia importante para estudios posteriores sobre los mecanismos del envejecimiento en humanos.

El equipo de investigación reclutó a 59 personas saludables entre 20 y 60 años de edad. En el estudio, los investigadores examinaron todos los cambios de las proteínas, no solo en las células madres sino también en otros 5 tipos de células de la médula ósea, que funcionan como nicho de las células madres. Estos datos son por lo tanto únicos y actúan como modelo para otros sistemas de células madres.

“ Nosotros observamos en los proteomas: las colecciones de proteínas que son expresadas por cada célula y cómo ellas cambian en el tiempo” dijo Anne-Claude Gavin, líder del grupo de EMBL, quien condujo el proyecto junto a Anthony Ho, Profesor y antiguamente Jefe de hematología de la Universidad de Heidelberg. Ho: “nuestro descubrimiento más excitante es que las células madres envejecidas muestran cambios en su metabolismo y especialmente un aumento en el metabolismo de sus azúcares. Estos cambios nos recuerdan a lo que observamos en células de cáncer”.

Este aumento del metabolismo del azúcar está

relacionado con un cambio en los tipos de células sanguíneas generadas por las células madres sanguíneas. Para nuestra defensa inmunitaria, las células sanguíneas en los linajes mieloides y posteriormente granulocíticos son los soldados, mientras que los linajes linfoides representan a los comandantes. Estos últimos coordinan los esfuerzos de los linajes mieloides y los granulocitos, una categoría de glóbulos blancos, para combatir a los invasores, como las infecciones y las células cancerosas. Con el envejecimiento, el equilibrio entre la producción de estos dos linajes se distorsiona: se generan más células granulocíticas (soldados de infantería) y menos células linfoides (comandantes). Con la pérdida gradual de células linfoides funcionales, los esfuerzos de los glóbulos blancos para combatir las infecciones o reconocer las células cancerosas se reducen. El cuerpo trata de compensar esto con una mayor tasa de división celular en los linajes mieloides. Este aumento en la división celular necesita tanto combustible como bloques de construcción para el ADN, y ambos provienen de las moléculas de glucosa.

“Mientras tu cuerpo está tratando de hacer frente a este equilibrio sesgado, es más probable que se agote”, explica Gavin. “Y por lo tanto, el riesgo de un fracaso es mayor”.

“Nuestro descubrimiento implica que podríamos influir en los cambios asociados con el envejecimiento interviniendo en el metabolismo del azúcar”, dice Ho. “La inhibición controlada del

metabolismo de la glucosa podría restablecer el equilibrio entre las células mieloides y las células linfoides”.

Además, estos conjuntos raros de datos humanos servirán como una referencia importante para estudios posteriores sobre los mecanismos moleculares del envejecimiento, especialmente en estudios sobre enfermedades relacionadas con la edad. El equipo ha estado trabajando, por ejemplo, en las diferencias entre los mecanismos en el envejecimiento y los asociados con el MDS: el síndrome mielodisplásico, típicamente una enfermedad de los ancianos.

El proyecto fue una colaboración entre clínicos, experimentalistas y científicos computacionales en la Unidad de Asociación de Medicina Molecular (MMPU), establecida por EMBL y la Facultad de Medicina de la Universidad de Heidelberg. Los primeros autores del artículo son Marco L. Hennrich, espectrometista de masas en EMBL, Natalie Romanov, becaria predoctoral en bioinformática en EMBL, y Patrick Horn, biólogo celular en la Universidad de Heidelberg.

#### Referencias bibliográficas

EMBL news. [https://news.embl.de/science/ageing-is-visible-in-the-way-cells-use-glucose/?\\_ga=2.99360220.353929703.1539006287-982798622.1539006287](https://news.embl.de/science/ageing-is-visible-in-the-way-cells-use-glucose/?_ga=2.99360220.353929703.1539006287-982798622.1539006287).

Reproducido con permiso EMBL release press.

## NUEVO PROYECTO CON FINANCIAMIENTO

Referencia: **283344**

Tipo de Apoyo: **Profesor Investigador**

Título: **Caracterización molecular de RmVDAC, una proteína de intestino de *Rhipicephalus microplus* y su papel en la transmisión de la Babesiosis bovina**

Responsable: **MINERVA CAMACHO NUEZ**

Institución: **UNIVERSIDAD AUTONOMA DE LA CIUDAD DE MEXICO**

**Fondo Sectorial de Investigación para la Educación SEP-CONACYT**

**Convocatoria de Investigación Científica Básica 2016**

**Comisión del Área de Biotecnología y Ciencias Agropecuarias**

Presupuesto aprobado

\$1,801,619.00

# UACM

Universidad Autónoma  
de la Ciudad de México

Nada humano me es ajeno

POSGRADO  
EN CIENCIAS  
GENÓMICAS

# MAESTRÍA EN CIENCIAS GENÓMICAS

ÁREAS DEL CONOCIMIENTO:  
GENÓMICA DE BACTERIAS Y VIRUS  
GENÓMICA HUMANA  
GENÓMICA DE PARÁSITOS

## Convocatoria

### MAESTRÍA

#### REQUISITOS

Licenciatura afin con promedio mínimo de 8.00  
Comprensión del inglés científico

Pre registro on line: <https://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio>

Entregar la siguiente documentación:

- 1 Curriculum vitae con copia de comprobantes
- 1 copia del certificado total de estudios de licenciatura
- 1 copia del título de licenciatura
- 2 cartas de recomendación
- 1 copia del acta de nacimiento
- 1 fotografía tamaño infantil

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS: 1 de Abril al 31 de Mayo del 2019

PROCESO DE ADMISIÓN: 10 al 21 de junio del 2019

RESULTADOS FINALES: 24-28 de junio del 2019

INICIO DE CURSOS: 5 de agosto del 2019

### INFORMES

Oficina administrativa  
Posgrado en Ciencias Genómicas  
San Lorenzo, núm. 290  
col. Del Valle, México, DF.  
tel. 54 88 86 81, ext. 15313  
[posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx](mailto:posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx)  
<https://www.uacm.edu.mx/ciencias/genomicas/>  
Genómicas Hoy Uacm



### PLANTA ACADÉMICA

Dra. Ma. Elizabeth Álvarez Sánchez  
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga  
Dra. Minerva Camacho Nuez  
Dr. Mauricio Gastañón Arreola  
Dr. Mario César López Camarillo  
Dra. Lilia López Cánovas  
Dr. José de Jesús Olivares Trejo  
Dra. Martha Yocupicio Monroy  
Dra. Claudia Selene Zárate Guerra

Con registro vigente en el PNPC de CONACYT

# ANUNCIOS

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

**Se solicitan estudiantes para realizar su tesis de licenciatura y posgrado en las líneas de investigación estudio de la expresión génica y proteómica de *T. vaginalis* y miRNAs en el cáncer de próstata**

Se desarrollarán proyectos en mecanismos de regulación de la expresión génica de *T. vaginalis* mediado por poliaminas, zinc y cadmio, proyectos en expresión proteómica de la tricomonosis en hombres y proyectos en cáncer de próstata

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 Álvarez Sánchez. Tel: 54886661 Ext. 15306

Email: maria.alvarez@uacm.edu.mx

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

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

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

Email: cesar.lopez@uacm.edu.mx

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

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 75% de los créditos de la licenciatura.

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

Email: elisa.azuara@uacm.edu.mx

**Solicito estudiantes para realizarestancias de investigación, servicio social y/o tesis, desarrollando proyectos de investigación sobre: Interacción entre *Mycobacterium spp.* y los macrófagos. Epidemiología molecular de *Acinetobacter baumannii***

Requisitos: Ser alumno regular, haber cubierto el 85% o la totalidad de sus créditos y contar con un promedio mínimo de 8.0

Informes: Dr. Mauricio Castañón Arreola

Email: mauricio.castanon@uacm.edu.mx

**Se solicita estudiante interesado en desarrollar su tesis de licenciatura en la línea de investigación "respuesta intracelular de la infección por virus"**

Informes: Dra. Martha Yocupicio Tel: 54886661 Ext. 15308

Email: martha.yocupicio@uacm.edu.mx

# CIENCIAArte

## conCienciArte: El mundo de los sentidos traslapados (segunda parte, continuación)

Eduardo Flores Soto

Los tipos de sinestesia apuntan a registrar sentidos entrelazados, donde escuchar música configura la percepción de colores, o bien ver una palabra desencadena sensaciones de sabor. A su vez, un sabor podría disparar la percepción táctil en la yema de los dedos. Todo ello, puede parecernos que se trata de una alucinación, o bien de imaginación, o de evocaciones razonadas bajo modelos aprendidos. Sin embargo, los estudiosos de esta condición parten, como hemos anotado arriba, de verdaderos fenómenos perceptuales. Esto ha sido verificado de diferente manera y para diferentes situaciones sinestésicas. Por ejemplo se dice que de los inductores de sinestesia se han podido verificar los estímulos léxicos, el sonido, los visuales, la temperatura, el tacto, los olores, el dolor, la temperatura, las emociones, las personas y el orgasmo. A su vez las respuestas sinestésicas son registradas en varias modalidades como el color, principalmente, el sabor, el tacto, el sonido, el olor, el movimiento, y la temperatura. Con estas combinaciones de inductores-respuesta sinestésicos, hay autores que clasifican la sinestesia en dos grandes categorías: a) Sinestesia cognitiva, la cual es inducida por estímulos asociados a significados simbólicos, codificados, aprendidos y

como parte de la cultura, tales como los grafemas, fonemas, nombres, números, fisonomías, días de la semana, etc, y b) Sinestesia básica, la forma más perceptual desde el estímulo, que es registrado por otro canal perceptual y constituye la forma implícita de la sinestesia.

La gran mayoría de los datos experimentales sobre sinestesia se han realizado en un individuo o pequeños grupos. La frecuencia de individuos *sinéstetas* debe ser baja (algunos datos apuntan a menos del 0.1 %). No obstante, los estudios son altamente confiables gracias al desarrollo de métodos psicométricos y a modernas técnicas de resonancia magnética aplicada a las funciones del cerebro. Hay estudios en los que series de números son asociados a colores específicos, sumado a la forma misma, o incluso a imágenes estereoscópicas o separadas, e integradas a nivel cerebral con experiencias sinestésicas a posteriori. Datos que apuntan a que debe existir un locus de la forma y el color. Sin duda uno de los experimentos más reveladores sobre sinestesia básica es el estudio realizado sobre individuos a quienes se les estimuló con palabras habladas y, a través de imágenes por resonancia magnética funcional, se registró actividad en las zonas cerebrales denominadas

como V4/V8 asociadas a respuestas visuales de color. Individuos no sinestésicos que participaron como controles, a los que se les estimuló con colores, la neuroimagen mostró actividad en las mismas zonas V4 y V8, esperadas. Así, estudiosos de esta condición cada vez más dimensionada al nivel de la percepción humana y sus potenciales, han hecho pruebas más finas como en la que se discriminan grafemas concentrados, (como un número rodeado de otros números más pequeños) gracias a su percepción como fotismo (apariencias visuales observadas de color bajo una clase diferente de estímulo) el número “fantasma” es visto por el *sinésteta* pero no lo puede ver el individuo normal.

V

En estudios con un número abundante de individuos sinestésicos, se ha observado que muy pocos son artistas (2%), contrario a la idea de que esta condición perceptual abre puertas extraordinarias que son clave en sujetos creativos. Pero al parecer esta condición, no determina o al menos no propicia mundos artísticos. Sin embargo, sabemos de casos excepcionales que dan cuenta de la trascendencia de los sentidos traslapados, o interconectados o expandidos, ya que es sabido que en el mundo de la literatura y el arte, el lenguaje es un sistema de correspondencias cuyos códigos son degenerados. Esto es parte de la naturaleza de estas dos expresiones del espíritu y la mente humanas. Quién no ha sabido de la textura de los colores, aludiendo al tacto visual, o el color de un tono musical, por no hablar de toda una sinfonía del color. Desde luego, si estos sistemas son racionalizados y pertenecen al mundo cognitivo más que al perceptual, en definitiva, no obstante, sus metáforas hacen alusión directa a la sensoriedad, y parten de probables experiencias sinestésicas en la base del desarrollo mismo del lenguaje. Debíamos entonces preguntarnos sobre el simbolismo de ciertos conceptos unidos a modalidades sensoriales, que integran campos semánticos relacionados con la cultura, tales como el color de la esperanza o los días negros, o bien aquellas asociaciones perceptuales sobre palabras cuyos fonemas establecen cercanías táctiles inexplicables pero universalmente aceptadas en su código analogado, trátese, por ejemplo, de las palabras, “kiki” y “bauba” asociadas a un filo, la

primera y a un borde redondeado la segunda. De hecho la onomatopeya podría ser una forma de sinestesia de las voces y sonidos de la naturaleza que fundamentaría la base del idioma, bien, si fuésemos más arriesgados la base misma del lenguaje, donde sonido y habla dictarían su entrecruzamiento en los albores de la evolución del cerebro humano. Es posible entonces que el ingenio de esta multiplicidad de sensoriedades sobre el mundo, produzca los objetos preciosos del arte y la poesía. Si no, vayamos al gran Poeta moderno, Baudelaire, cuando dice:

*“Cuando el gran foco desciende hacia las aguas, rojas fanfarrias se alzan de todas partes; estalla en el horizonte una sangrienta armonía y el verde se empurpura ricamente. Pero bien pronto vastas sombras azules expulsan cadenciosamente a su paso la turba de los tonos anaranjados y rosados tiernos que son como el eco lejano y debilitado de la luz. Esta gran sinfonía del día, que es la eterna variación de la sinfonía de ayer, esta sucesión de melodías, en que la variedad surge siempre del infinito, este himno complicado, se llama el color. En el color encontramos la armonía, la melodía y el contrapunto.”*

Y así establece un sistema estético que alude a la sinestesia color-armonía, para elevarlas a un momento de emoción suprema en sus análisis estéticos:

*La mejor manera de saber si un cuadro es melodioso, consiste en mirarlo desde bastante lejos como para no comprender su tema ni sus líneas. Si es melodioso, tiene aun así un sentido y ha tomado desde entonces su lugar en el repertorio de recuerdos.*

*El estilo y el sentimiento en el color provienen de la elección y la elección depende del temperamento.*

*Ignoro si algún analogista ha establecido sólidamente una gama completa de los colores y de los sentimientos, pero recuerdo un pasaje de Hoffmann que expresa mi idea perfectamente, y que ha de agradar a cuantos aman sinceramente la naturaleza: “No es sólo durante el ensueño, ni en el ligero delirio que precede al sueño, sino también despierto y cuando oigo música, que encuentro una analogía y una íntima relación entre perfumes, colores y sonidos. Me parece que todas esas cosas han sido engendradas por un mismo rayo de luz, y que todas ellas deben reunirse en maravilloso concierto. Sobre todo el olor de las caléndulas, rojas y castañas produce en mi ser un mágico efecto. Me hace caer en profunda meditación y oigo entonces, como en la lejanía, los sonos profundos y graves del oboe.”*

Por su parte, un pintor al que se le adjudica el primer cuadro abstracto, Wassily Kandinsky, pudo

haber sido un *sinésteta*. El artista dijo alguna vez después de un concierto:

***“los violines los contrabajos, y muy especialmente los instrumentos de viento personificaban entonces para mí toda la fuerza de las horas del crepúsculo. Mentalmente veía todos mis colores, los tenía ente mis ojos”.***

La memoria, pareciera no tener qué ver con la condición sinestésica, al menos, en cuanto a la asociación perceptual, por ejemplo la sinestesia grafema-color, no es una asociación aprendida y memorizada, si no un evento de “dos percepciones en una”, Pero se ha documentado un caso donde el individuo ha podido desarrollar cálculos matemáticos complejos y una habilidad singular para los idiomas, su sinestesia le permite hablar de números que le resultan atractivos y bellos o bien feos. En todo caso podría recordarnos aquel personaje triste de “Funes el memorioso” en el cuento clásico de Borges. Quizás una especulación estética nos podría llevar a pensar en una concatenación de sinestesias que van dando referencia de los objetos del mundo a través de la percepción que se tiene con más de un sentido y, ante tal reiteración y expansión perceptual, la memoria abreva su origen.

¿Es entonces el fenómeno de la sinestesia una condición neurológica no común más que anormal, una forma de la plasticidad perceptual más que una enfermedad?, apuntamos a que así es. Y

volvemos a este hecho: qué significa percibir una cualidad perceptual, -integrada o no a un nivel mayor de complejidad cerebral-, cuando no ha habido estímulo correspondiente. Oiremos, veremos, sentiremos, saborearemos, u oleremos “fantasmas”, como aquella condición ampliamente documentada del “miembro fantasma” de aquel que ha sufrido una amputación. No podríamos dejar de pensar en ese fabuloso cuento de Alfonso Reyes “La mano del comandante Aranda”, cuya ficción narra cómo cobra vida propia una mano que este militar ha perdido en batalla. Desde luego las funciones y espacios en torno al actuar de la mano podrían aludir a la memoria sensorial del comandante Aranda, mismas que se habrían integrado a su cerebro ante el registro del resto de sus sentidos y a la memoria plasmada y podada por estos. El mismo Reyes cita narraciones de Maupassant y Nerval donde la mano se independiza del cuerpo y en cuya épica, desborda la realidad, que podríamos interpretar como el anhelo que registra su contraparte en el cerebro. Esta solución literaria al asunto de los apéndices fantasma y su restauración, parece adelantarse estéticamente, -si bien interpretamos-, a las explicaciones y remedios a estos casos, lo cual no es menos sorprendente. Tal es el caso de la “caja de espejos” del doctor Ramachandran, quien ideó este sistema de espejos mediante el cual el paciente amputado vería reflejado su brazo presente en el lugar del brazo amputado. El resultado sería una sensación visual de recuperación del movimiento de un “verdadero



apéndice” disminuyendo así las sensaciones negativas.

Gracias a las neurociencias hoy sabemos algo sobre el actuar de nuestro cerebro ante la inmundicia de objetos del mundo y sus estímulos. Sabemos por ejemplo que en el cerebro las conexiones neuronales viajan a 40 ciclos por segundo (40Hz), y la topología de estas interconexiones definen una porción de tiempo mínima en 12.5 milisegundos escaneando el cerebro desde su zona frontal hasta la caudal. De esa manera es sorprendente deducir que, por ejemplo, a un estímulo cuya energía tenga parámetros de frecuencia menores a esta cantidad, como lo podría ser un sonido que limitara a 12.5 mseg su frecuencia, no podríamos escucharlo. Lo anterior abre nuestro tema a las reflexiones siguientes: La respuesta eléctrica neuronal a los estímulos de los objetos exteriores se enfrenta a un límite, pero es este límite real a la percepción de otras dimensiones, qué podríamos saber sobre el despliegue de mundos enrollados y ocultados por un sistema aún no explorado del cerebro humano. Aún así debería ser sorprendente que el mundo que conocemos, que construimos, que deducimos, que modelamos, en barro y en números algebraicos, que vivimos, que soñamos, que recordamos o que presajiamos, está basado en un cruce, -aunque finito, por número de neuronas y tamaño del cerebro humano-, de información generada desde sus inicios, como la expansión fractal de un sistema complejo a partir de la combinación reiterada de los sentidos, algunos de ellos aún no definidos.

## Referencias bibliográficas

1. De Córdoba Serrano María José. ( ). La investigación científica de la Sinestesia: Aplicaciones en las didácticas generales y específicas, Proyectos de innovación para comunicación audiovisual. CDC Cuadernos de Comunicación. N°. 3, 2009, págs. 40-48. Tomado de :  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3190949>
2. El cerebro del doctor Ramachandran.  
<http://xoccam.blogspot.mx/2007/05/el-cerebro-del-doctor-ramachandran.html>
3. Matej Hochel. (2006). “La Sinestesia: sentidos sin fronteras”. Tesis. Departamento de Psicología Experimental. Facultad de Psicología, Universidad de Granada
4. Alvarez, Leefmans, F.J. (2002). La última Frontera de la Neurociencia. Letras Libres. p, 36-39.
5. Palmeri, T.J., Blake, R., Marois, R., Flanery, M.A., & Whetsell, Jr. W. (2002). The perceptual reality of synesthetic colors. *Proceedings of the National Academy of Science*, 99, 4127-4131.
6. Bullmore, E.T., Baron-Cohen, S., and Gray, J.A. (2002). Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words. *Nature Neuroscience*, 5 (4), 371-75.
7. Baudelaire, Ch. De Curiosidades Estéticas Salón de1846. 1º edición, 1961, México, Editorial Aguilar.
8. Reyes A.



Fuente: <http://www.uniradio.edu.uy/2013/11/audio-pensar-en-una-comunicacion-transformadora/>

# DESDE EL PORTA OBJETOS:

Imágenes del MicroUniverso

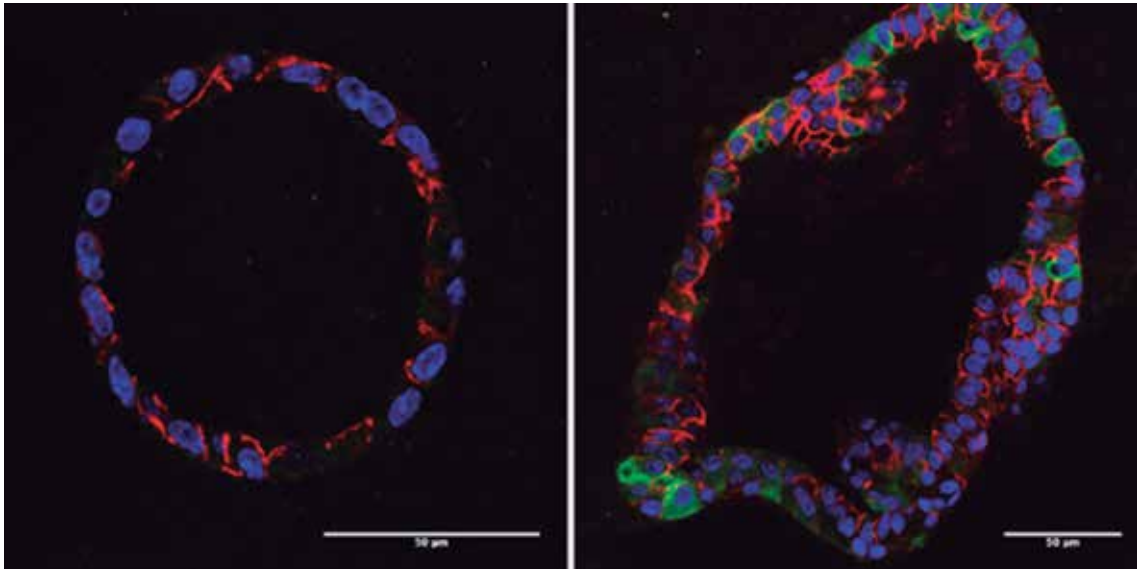


Imagen de microscopía confocal que muestra organoides cultivados a partir de células de cáncer de mama de ratón, con un elemento metabólico de lípidos (verde).

IMAGEN: Jechlinger/EMBL

[https://www.embl.de/aboutus/communication\\_outreach/media\\_relations/2017/170515\\_Jechlinger/index.html](https://www.embl.de/aboutus/communication_outreach/media_relations/2017/170515_Jechlinger/index.html)

## PLANTA ACADÉMICA

Dra. Ma. Elizabeth Álvarez Sánchez  
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga  
Dra. Minerva Camacho Nuez  
Dr. Mauricio Castañón Arreola  
Dr. Mario César López Camarillo  
Dra. Lilia López Cánovas  
Dr. Máximo Martínez Benítez  
Dr. José de Jesús Olivares Trejo  
Dra. Martha Yocupicio Monroy  
Dra. Claudia Selene Zárate Guerra

## RESPONSABLE DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dra. Minerva Camacho Nuez

## RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

Dr. Mario César López Camarillo



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

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

<http://www.uacm.edu.mx/genomicas>  
[posgradogenomicasuacm@gmail.com](mailto:posgradogenomicasuacm@gmail.com)

Publicación semestral, 1500 ejemplares.

## UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Dr. Galdino Morán López  
RECTOR

Dra. Leticia Romero Chumacero  
Coordinadora Académica

Dr. Koulsy Lamko  
Coordinación de Difusión Cultural  
y Extensión Universitaria

M. en I. Luis René Sagredo Hernández  
Coordinador del Colegio de Ciencia y Tecnología

Genómicas hoy  
Boletín semestral del Posgrado en Ciencias Genómicas UACM  
fue impresa en marzo de 2019 en el taller de impresión de la  
Universidad Autónoma de la Ciudad de México  
con un tiraje de mil quinientos ejemplares