

Gaceta Biomédicas

ISSN 1607-6788



Noviembre de 2005 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 10, No.11

Para Luis Alonso Herrera, de Biomédicas, la Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos en el área de Ciencias Naturales,



El Rector entregó la Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos a Luis Alonso Herrera Montalvo

Al señalar que hoy, luego de haber caminado por un sendero difícil y complicado, que para algunos mostraba signos alarmantes –y no faltó quien dijera, irreversibles–, el Rector de la UNAM, Juan Ramón de la Fuente, manifestó que la Universidad, con el trabajo de líderes y de muchos más que se han sumado a esta tarea colectiva, se sitúa hoy como una de las mejores del mundo y como la mejor institución que este país ha creado a lo largo de su historia. Durante la ceremonia de entrega de premios Universidad Nacional a Jóvenes Académicos y Universidad Nacional en Investigación, Docencia, Innovación, Arquitectura y Diseño, Creación Artística y Extensión de la Cultura, De la Fuente se mostró satisfecho de nuestra casa de estudios como una universidad orgullosamente pública, orgullosamente laica, que entiende a su país y que entiende el papel de su país en este mundo cada vez más interdependiente; como la primera en

Continúa en la página 2

Mejor Artículo, Mejor Tesis Doctoral y Mejor Técnico Académico en Biomédicas, durante el 2004

Angélica Zepeda, Jesús Chimal y Gonzálo Acero, ganadores de los Premios Silanes

Por sexta ocasión se entregó el *Premio Silanes* al mejor artículo y a la mejor tesis doctoral elaboradas durante el año en Biomédicas. Asimismo, por tercera ocasión se distinguió con este premio al mejor técnico académico. Los galardones, que respaldan a la investigación científica de alta calidad y son patrocinados por la empresa farmacéutica mexicana *Laboratorios Silanes*, fueron en el 2004, para Jesús Chimal, del Departamento de Biología Celular y Fisiología; Angélica Zepeda –tutorada por la doctora Clorinda Arias, del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental–, y para Gonzálo Acero, del departamento de Inmunología, respectivamente.

El artículo ganador fue “Coordination of Chondrocyte differentiation and joint formation by $\alpha 5\beta 1$ integrin in the

Continúa en la página 7



Angélica Zepeda, Jesús Chimal, Clorinda Arias, Gonzálo Acero y Juan López de Silanes, durante la entrega de los premios

El HapMap y otras iniciativas para el mapeo de genes asociados a rasgos complejos...p.3
Atacando el problema del diagnóstico de la tuberculosis.....p. 5

*La distinción Universidad Nacional para jóvenes Académicos...
Viene de la página 1*

México y pionera en muchos países del mundo en defender en su legislación y en su quehacer cotidiano la libertad de cátedra e investigación, porque sabe claramente que es en la pluralidad y en la diversidad, donde radica buena parte de su riqueza y de su fortaleza.

Al resaltar las cualidades de la UNAM, aseguró que ésta se niega a subordinarse a los principios de lucro mayor o de las economías en boga, y sabe que, tan importante es la ciencia básica, como las humanidades clásicas, las ciencias sociales y la creación artística; entiende verdaderamente el valor del conocimiento y las posibilidades de México, “país al que se debe en la medida en que a ese conocimiento se le dé cada vez una mayor jerarquía en el análisis de nuestros problemas y en la toma de decisiones para resolverlos”.

El Rector manifestó el reconocimiento de esta casa de estudios a quienes representan a lo mejor en distintas disciplinas, en edades, sin distinción alguna de género, ideología u origen étnico o social e independientemente de sus creencias íntimas y privadas, que al estructurarse en una verdadera comunidad se potencia.

El legado que todos ustedes construyen cotidianamente, dijo, es lo mejor que podemos ofrecerles a los jóvenes y lo mejor que podemos darle a nuestro país. Siempre con ese compromiso colectivo al que nos convoca cotidianamente la Universidad. “Compartimos los mismos principios, valores, objetivos, porque encontramos en nuestras diferencias y en nuestra diversidad una forma de complementarnos y de enriquecernos, de rectificar ante la verdad contundente del otro, ante el argumento más inteligente, ante el planteamiento más persuasivo, y todo ello en

su conjunto es lo que nos da esta enorme posibilidad.

Luis Alonso Herrera Montalvo, investigador de Biomédicas, recibió la Distinción Universidad Nacional a Jóvenes Académicos en el área de Investigación en Ciencias Naturales.

El galardonado, quien es el investigador más joven del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, dirige el laboratorio en la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, establecida de manera conjunta por los Institutos Nacional de Cancerología e Investigaciones Biomédicas, en donde estudia la respuesta al daño celular inducido por la exposición a agentes genotóxicos.

Ha publicado numerosos artículos en revistas como el *International Journal of Oncology*, *Trends in Parasitology* y *Mutation Research*, los que han sido referidos en 260 ocasiones.

Cuenta también con seis capítulos en libros, uno de ellos en el *Advanced Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*, una de las publicaciones más importantes en gastroenterología.

Es Investigador Nacional nivel II, miembro numerario de las Academias Nacional de Medicina y Mexicana de Ciencias.

Una de sus dos líneas de investigación, le ha llevado a proponer la hipótesis de que durante la cisticercosis por *T. solium*, el parásito, puede inducir inestabilidad cromosómica en las células somáticas de los individuos infectados, lo que incrementaría el riesgo para desarrollar enfermedades con un componente genético importante, como el cáncer. Actualmente está interesado en validar una técnica que puede ser de gran ayuda para la identificación de personas expuestas a la cisticercosis. *(Rosalba Namihira)*

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Ramón de la Fuente
Rector

Lic. Enrique Del Val
Secretario General

Mtro. Daniel Barrera
Secretario Administrativo

Dr. René Drucker

Coordinador de la Investigación Científica

Dr. Juan Pedro Laclette
Director del IIBM

Gaceta Biomédicas

Rosalba Namihira
Directora

Rosalba Namihira y
Edmundo Lamoyi

Editores

Sonia Olguín
Reportera

GACETA BIOMÉDICAS, órgano informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBM. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Oficinas: Planta baja del Edificio B del IIBM, Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5616- 0524. Impresión: Editoriales de México, S.A. de C.V. (División Comercial) Chimalpopoca 38, Col. Obrera, C.P. 06800, México, D.F. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 001911/97 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Editores: Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi. Tiraje de 4 mil ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm Responsable de la edición electrónica: Jorge Limón-Lason.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, e-mail: namihira@servidor.unam.mx. Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. □



Nuevas herramientas para identificar genes responsables de enfermedades comunes

El HapMap en el contexto de otras iniciativas para el mapeo de genes asociados a rasgos complejos

En el número del 27 de Octubre de la Revista *Nature*, se publicaron los resultados de la primera fase del proyecto HapMap, conducido por el Consorcio Internacional en el que participan cerca de 200 científicos en Universidades públicas y privadas de Japón, China, Canadá, Nigeria, Gran Bretaña y Estados Unidos, un modelo similar al utilizado para la realización del proyecto Genoma Humano.

La primera fase del proyecto HapMap consistió en analizar la frecuencia de alrededor de un millón de SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido) en individuos de cuatro poblaciones humanas. El proyecto HapMap definió que la gran mayoría de los polimorfismos estudiados están presentes en las cuatro poblaciones analizadas y que grupos de SNPs se heredan dentro de segmentos cromosómicos definidos por eventos de recombinación de entre 30 y 60 kb. Así, los individuos de Nigeria presentaron bloques de haplotipos más pequeños que los presentes en los individuos caucásicos, por tratarse, los primeros, de una población más antigua en donde ha ocurrido un número mayor de eventos de recombinación. Los SNPs que son comunes a todas las poblaciones humanas son los más antiguos, mientras que aquellos particulares de ciertas poblaciones se generaron probablemente de manera más reciente. De acuerdo a lo reportado en el HapMap, sólo una fracción de los polimorfismos estudiados resultaron ser exclusivos de las distintas poblaciones analizadas. Por ejemplo, del total de los SNPs analizados (1×10^6) sólo 21 estuvieron presentes en los sujetos de Utah, pero no en los de Japón o China.

En el diseño del proyecto llama la atención el número relativamente pequeño de muestras analizadas, así como sus características. Se incluyeron 90 individuos de Nigeria, 90 de Utah, 45 de Beijing y 44 de Tokio, todas poblaciones con poca diversidad genética. Mientras que los primeros dos grupos comprendieron núcleos familiares o tríos (padre, madre e hijo), las muestras analizadas de Japón y China corresponden a individuos no relacionados. El analizar núcleos familiares permitió identificar el origen parental de los polimorfismos y con ello establecer posibles diferencias en la frecuencia de eventos de

recombinación entre los cromosomas de origen materno y paterno.

El HapMap promete ser una herramienta que acelerará la identificación de los genes que condicionan el desarrollo de distintas enfermedades comunes como la diabetes, la hipertensión arterial, el cáncer, distintos trastornos autoinmunes y neurosiquiátricos entre otros. La información generada de este proyecto permitirá la selección del número mínimo útil de polimorfismos en estrategias de asociación genómica. Esto es,

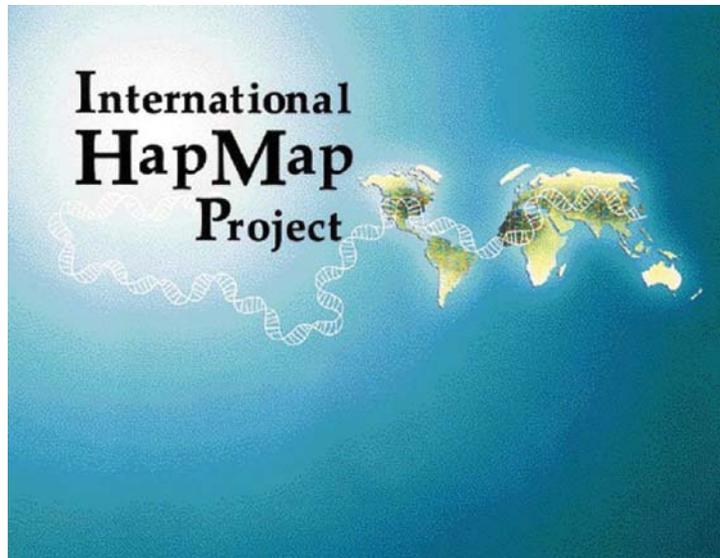
se dispone ya de la información de los polimorfismos representativos de los distintos bloques o haplotipos a lo largo del genoma para buscar su posible asociación a distintos rasgos patológicos. Esta estrategia empieza a ser utilizada por distintos grupos alrededor del mundo por su acceso público y a la fecha el primer ejemplo del potencial de esta herramienta es la identificación de variantes de secuencia en el gen CFH como alelos de riesgo para el desarrollo de degeneración macular dependiente de edad, el padecimiento más fre-

cuente causal de ceguera en el adulto mayor, trabajo publicado en la revista *Science* en Abril de este mismo año (*Science* 15;308: 385-389,2005).

¿Cómo se compara el proyecto HapMap con otras iniciativas paralelas que buscan facilitar la identificación de los genes de susceptibilidad asociadas al desarrollo de enfermedades comunes, tales como el proyecto Genome Japan o la estrategia de “admixture mapping”?

Para responder esta pregunta, es necesario considerar dos hipótesis alternativas para explicar el origen genético de las enfermedades comunes. Una de ellas establece que estas enfermedades son el resultado de la combinación de variantes alélicas comunes en distintos genes, cada una de las cuales tiene un efecto pequeño y aditivo en la susceptibilidad al desarrollo de ciertas enfermedades. La otra, por el contrario, postula que las enfermedades comunes resultan de la combinación de variantes de secuencia “raras” o poco frecuentes, pero con repercusión funcional. Existe información en la literatura que

Continúa en la página 4



*El HapMap en el contexto...
Viene de la página 3*

apoya ambas hipótesis y por tanto, es posible que tanto variantes genéticas comunes como variantes raras participen en la susceptibilidad a distintas enfermedades.

En este sentido, el consorcio HapMap ha establecido la frecuencia de alrededor de un millón de polimorfismos comunes. Por tanto, el uso de esta información aplicada a estudios de asociación genómica resultaría en la identificación de las variantes comunes asociadas a distintas enfermedades, no siendo una estrategia que permita identificar variantes particulares. Sin embargo, también existe evidencia que sustenta que el efecto de las variantes raras pudiera ser mayor que el de las variantes comunes y por lo tanto ser potencialmente más útil

cuando se busque su aplicación con fines predictivos. Tal es el caso del papel de las variantes "raras" de los genes ABCA1 y ApoA-I que participan en la modulación de los

niveles de HDL, una lipoproteína asociada con la protección al desarrollo de la enfermedad cardiovascular (*Science* 305:869-872, 2004). La iniciativa apoyada por el gobierno japonés, denominada "el proyecto del Milenio" es una estrategia alterna que permite identificar estas variantes raras. Esta consistió en la búsqueda intencionada de los polimorfismos presentes en población japonesa a través de secuenciar directamente segmentos genómicos con gran abundancia génica, particularmente aquéllas donde hubiera genes candidatos para distintas enfermedades comunes en alrededor de 120 individuos. El resultado de este esfuerzo fue un catálogo de alrededor de 200 mil SNPs presentes en la población japonesa. Esta estrategia tiene la ventaja de que al resecuenciar directamente segmentos genómicos completos, se identifican tanto variantes comunes, como variantes particulares o propias de ciertas poblaciones. Esta información, al igual que la información obtenida por el consorcio Interacional del HapMap, está disponible en <http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp>.

La información derivada del proyecto del milenio (por ejemplo, Genome Japan) ha sido ya utilizada exitosamente para el escrutinio completo del genoma en estudios de asociación caso-control. Por ejemplo, utilizando información de cerca de 80 mil SNPs presentes en la población japonesa, se identificó recientemente el gen ELMO1, como un gen de susceptibilidad al desarrollo de nefropatía diabética en esta población (*Diabetes* 54:1171-1178, 2005). Vale la pena resaltar el hecho que aún contando con este acervo de información, la estrategia de tamizaje genómico no fue capaz de identificar todos los genes

que participan en la susceptibilidad al desarrollo de daño renal en pacientes diabéticos, ya que se trata de un rasgo complejo (por ejemplo, poligénico).

Por tanto, es posible suponer que la aplicación de la información derivada tanto del HapMap como por el proyecto del Milenio en Japón permitirá identificar algunos de los genes que participan en el desarrollo de enfermedades comunes, aunque probablemente se necesitará desarrollar otras estrategias metodológicas para diseccionar otros genes de este tipo, entre las cuales está la conocida como "admixture mapping".

¿Es posible que la población mexicana sea "única" en cuanto a su estructura étnica que no siga el mismo patrón de haplotipos

identificado a través del proyecto del HapMap internacional?

La propuesta anunciada por el Inmegen consiste en analizar inicialmente, entre 100 mil y

500 mil de los polimorfismos incluidos en el proyecto HapMap en alrededor de 500 individuos no relacionados de la población mestiza mexicana, obtenidos de cinco estados de la República. El diseño en este caso propone analizar un grupo de individuos con una diversidad genética mucho mayor que los incluidos en el proyecto HapMap, y permitirá identificar variantes comunes a las poblaciones ya estudiadas. Se espera que el proyecto, junto con otras herramientas, favorezca el desarrollo de la Medicina Genómica en México, y a la vez promueva la formación de recursos humanos en este campo.

No se tiene la certeza de que el HapMap en mestizos mexicanos tenga diferencias relevantes con respecto a las reportadas entre las poblaciones analizadas por el Consorcio Internacional. Estudios previos señalan que la composición étnica de la población mestiza mexicana actual resulta de una mezcla de poblaciones Españolas-Europeas (50-60%), Amerindia (37-49%) y Africana (1-3%) (*Am J Hum Biol*.14:257-263, 2002). Así, el estudio de los SNPs conocidos como parte de la propuesta del Inmegen, identificará el componente español-europeo y africano de la población mexicana. Sin embargo, la identificación de posibles SNPs propios de nuestra población requerirá de una estrategia similar a la del Proyecto del Milenio, secuenciando segmentos cromosómicos con una alta densidad de genes, particularmente analizando distintas poblaciones Amerindias de nuestro país.

Por otra parte, evidencia epidemiológica y genética apunta a que las poblaciones con mezcla amerindia tienen una mayor



Continúa en la página 14

Premio León Bialik

Atacando el problema del diagnóstico de la tuberculosis

El pasado siete de noviembre, Jorge M. Valencia, Luz María López Marín y Karen Manoutcharian, de Biomédicas, recibieron el Premio Universitario “León Bialik” a la Innovación Tecnológica 2005, por su investigación “Identificación de *Mycobacterium tuberculosis*”.

El Premio fue entregado durante una ceremonia presidida por el exrector José Sarukhán, quien instituyó el premio hace diez años.

La investigación objeto del Premio forma parte del trabajo de tesis de licenciatura de Jorge M. Valencia, desarrollado bajo la tutoría de la doctora López Marín y la co-tutoría de Karen Manoutcharian. A continuación, la presentación de los autores.

Identificación de *M. tuberculosis*

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas que mayor número de muertes causa, tanto a nivel mundial como en nuestro país, y ataca principalmente a individuos en edad productiva, con el consecuente impacto económico y social.

El padecimiento es ocasionado por *M. tuberculosis*, bacteria aerobia de crecimiento lento (su periodo de replicación es de unas 24 horas, en contraste con 20 minutos para microorganismos como *Escherichia coli*). La enfermedad es generalmente pulmonar, y sus principales síntomas son tos persistente, hemoptisis (sangre en el esputo), pérdida de peso y cansancio. Al toser, un enfermo sin tratamiento antifímico expelle bacterias que al ser respiradas provocan la infección de otros individuos. Si un individuo infectado tiene un sistema inmune sano, dicha infección no

provocará enfermedad alguna puesto que los bacilos estarán contenidos en un granuloma. A esta condición se le llama tuberculosis latente. Sin embargo, si sus defensas disminuyen, la bacteria es capaz de diseminarse y causar la enfermedad

pulmonar llamada tuberculosis activa, que es un padecimiento crónico y muy contagioso. Diversas causas pueden originar la supresión del sistema inmune, entre ellas la desnutrición. Es por ello que la tuberculosis ha sido siempre un indicador de la pobreza y calidad de vida de una nación. Pero el factor de mayor correlación con la tuberculosis es actualmente la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La inmunosupresión originada por esta infección se ha correlacionado con un aumento vertiginoso en el número de casos de tuberculosis en todo el mundo, originando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara a la tuberculosis una “emergencia mundial” desde 1993. Tal situación no había sido considerada nunca antes para una enfermedad.

Actualmente, reducir el número de individuos infectados con *M. tuberculosis* es una de las metas contempladas en la Declaración del Milenio.

Se estima que cada individuo con tuberculosis activa sin tratamiento contagia entre 10 y 15 personas cada año. De acuerdo con la OMS, un tercio de la población mundial se encuentra infectada con *M. tuberculosis*, y aunque sólo un 10 por ciento de las personas infectadas desarrollarán la enfermedad activa, el padecimiento causa actualmente cinco mil muertes diarias.

El diagnóstico de la tuberculosis ha sido uno de los factores

Continúa en la página 6



Jorge M. Valencia, José Sarukhán, Karen Manoutcharian y Luz María López, luego de recibir el Premio.

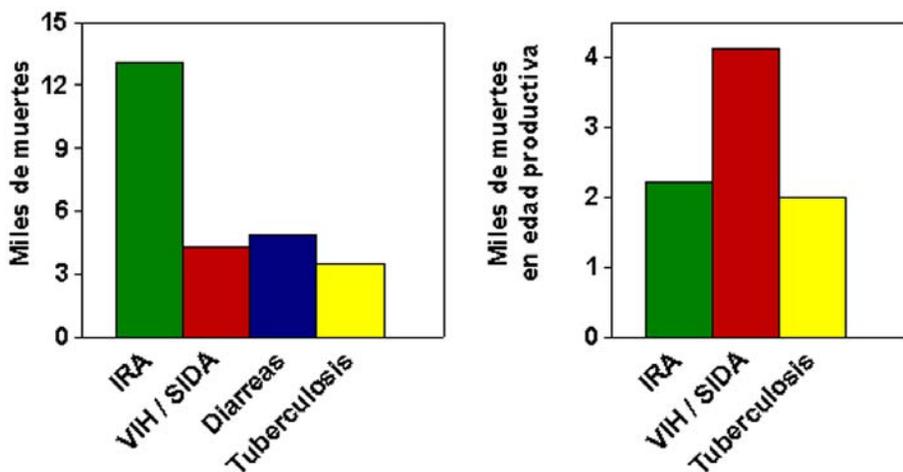


Fig. 1 Mortalidad reportada en 2001 a causa de las principales enfermedades infecciosas en México. IRA, Infecciones respiratorias agudas; VIH/SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida relacionada con el virus de inmunodeficiencia humano

El diagnóstico de la tuberculosis ha sido uno de los factores

**DEFENSORÍA DE LOS
DERECHOS
UNIVERSITARIOS**

**Académicos
y
Estudiantes:**

**La Defensoría
hace valer sus derechos**

Emergencias 24 hrs. al 55 - 28 - 74 - 81
Lunes a Viernes
9:00 - 14:00 y 17:00 - 19:00 hrs.

Edificio "D", nivel rampa frente a *Universum*
Circuito Exterior, Ciudad Universitaria
Estacionamiento 4

Telefonos: 5622-62-20 al 22 Fax: 5606-50-70
ddu@servidor.unam.mx

*Atacando el problema del...
Viene de la página 5*

que limitan el control de la epidemia. En la gran mayoría de los casos, la tuberculosis es una enfermedad curable, sin embargo su diagnóstico suele ser tardío y los métodos tradicionales de diagnóstico son difícilmente aplicables en poblaciones amplias. El método más común para detectar tuberculosis activa es realizar un frotis de esputo para buscar la bacteria al microscopio luego de una tinción específica. Pero como esta técnica es poco sensible (se detectan de 3 a 7 casos por cada 10 enfermos), frecuentemente debe recurrirse al cultivo de *M. tuberculosis*, lo cual dura varias semanas y requiere de infraestructura muy costosa. Debido al carácter altamente contagioso de la enfermedad, el contar con un método de diagnóstico rápido es fundamental para reducir la epidemia. Desde hace décadas, se ha contemplado el uso del inmunodiagnóstico como una alternativa rápida y de costo accesible. Este método se basa, por ejemplo, en la evidencia de reacción entre componentes del bacilo y anticuerpos presentes en el suero de un enfermo. No obstante, obtener dichos componentes a partir de cultivos de la bacteria para luego utilizarlos como reactivos de inmunodiagnóstico resulta una tarea ardua, prolongada y que presenta un riesgo biológico elevado. Si bien algunos componentes del bacilo pueden ser obtenidos por tecnología recombinante o ser simulados por péptidos sintéticos, muchos de los componentes idóneos para diagnóstico son productos genéticos secundarios (polisacáridos, glicolípidos) o son proteínas cuyo reconocimiento por anticuerpos involucra epítomos conformacionales (secuencias de aminoácidos no lineales, no deducibles a partir de una estructura primaria).

Para paliar estos problemas, nuestro grupo ha investigado la efectividad de reactivos extraídos a partir de micobacterias menos patógenas y de rápido crecimiento, como *M. fortuitum* (1), tanto para su uso directo en diagnóstico como para inducir

**Instituto de
Investigaciones
Biomédicas**

Seminario Institucional

**“Señales moleculares involucradas en el
desarrollo del linfocito T: diferenciación y
migración”**

Gloria Soldevila

Departamento de Inmunología, IIBm.

**Viernes 25 de noviembre, 12:00 h.,
auditorio “Francisco Alonso de Florida”**

la formación de anticuerpos, los cuales representarían también reactivos de diagnóstico útiles. Asimismo, nuestro trabajo se ha enfocado en buscar el reemplazo de componentes diversos de *M. tuberculosis* por péptidos expresados en la envoltura de fagos filamentosos M13. Se sabe que estos péptidos son capaces de mimetizar fragmentos proteicos lineales o no lineales, así como compuestos no proteicos como polisacáridos y glicolípidos. Hasta ahora, nuestro trabajo ha consistido en identificar péptidos que mimeticen componentes de *M. tuberculosis* a partir de bibliotecas peptídicas ya disponibles comercialmente. Hemos identificado 12 péptidos que mimetizan un lipoglicano de pared celular de *Mycobacterium*, el lipoarabinomano o LAM (2), y 8 péptidos que mimetizan una proteína (3). Gracias a que hemos establecido colaboración con grupos de expertos en tuberculosis, como la doctora Clara Espitia de este Instituto y el doctor César González Bonilla, del Hospital de Infectología del Centro Médico “La Raza”, realizamos actualmente la evaluación de estos péptidos (llamados mimótopos) para su uso como reactivos de diagnóstico en tuberculosis pulmonar. ☘ *(Luz María López Marín)*

Referencias:

1. Segura Salinas E., Hermida C., Acero G., Palma J.P., Manoutcharian K., Gevorkian G. y López Marín L. M. “Antígenos no proteicos para el inmunodiagnóstico de la tuberculosis: importancia, problemas y nuevos planteamientos”. En: J. P. Paniagua Solís et al. (Editores); Segunda Reunión de Diagnósticos de enfermedades infecciosas emergentes, perspectivas para su diagnóstico oportuno. Laboratorios Silanes, S. A. de C. V., México, D. F., pp. 24-33, 2005.
2. Gevorkian, G., Acero, G., Segura, E., Palma, J. P., Espitia, C., Manoutcharian, K. and López Marín, L. M. “Peptide mimotopes of *Mycobacterium tuberculosis* carbohydrate immunodeterminants”. *Biochem. J.* **387**: 411-417. 2005.
3. Valencia Delgadillo, J. M. “Identificación de mimótopos del antígeno 85 de *Mycobacterium tuberculosis*”. Tesis de Licenciatura. Fac. de Ciencias. 2004.

MILLIPORE

Como Empresa Certificada ISO 9001 - 2000 reforzamos nuestro compromiso con usted



MILLIPORE, S.A. DE C.V. Tel. (55) 5576 9688 FAX (55) 5576 8706

www.millipore.com.mx

Angélica Zepeda, Jesús Chimal y Gonzalo Acero...
Viene de la página 1

developing appendicular skeleton”, publicado en agosto de 2004 en la revista *Development* (131:4735-42:2004).

De entre 14 tesis, la mejor fue “Modificaciones bioquímico-funcionales en la corteza visual del gato, como resultado de una lesión isquémica focal cortical”.

El jurado calificador estuvo compuesto por los investigadores externos: Kaethe Willms, Gonzalo Martínez de la Escalera, Annie Pardo, Agustín López Munguía y Jaime Mas.

En cuanto al Técnico Académico, fue seleccionado por el Consejo Interno de Biomédicas.

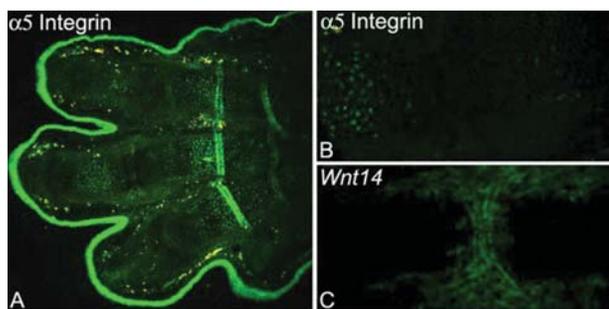
La investigación motivo del premio al mejor artículo aborda los cambios moleculares que ocurren durante la diferenciación y formación de los cartílagos y las articulaciones durante el desarrollo embrionario. El doctor Chimal ha caracterizado los

genes y las moléculas que intervienen en estos procesos. En particular, ha dilucidado el efecto de los inhibidores de la integrina

$\alpha 5 \beta 1$ y de la proteína morfogénica de hueso (BMP) en la formación de las articulaciones. Lo que ha encontrado es que el destino celular hacia articulación o cartílago está determinado por la ausencia o presencia de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ en los condrocitos.

El trabajo, del que son coautores David Garcíadiego-Cázares, Carlos Rosales y Masaru Katoh, ha ganado otras distinciones, como son los Premios “Jorge Rosenkranz” en Investigación Básica y el del Congreso de Carteles “Lino Díaz de León”.

Por su parte, la doctora Angélica Zepeda, quien el año pasado obtuvo también el “Premio Silanes” al mejor artículo del año, describió



El inicio de la formación de las articulaciones depende de la expresión del factor de crecimiento WNT14, esto coincide con la desaparición de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ en estas zonas. En A) se observa la expresión de la integrina $\alpha 5$ en una extremidad fetal de ratón. En B) se muestra una amplificación del recuadro amarillo de A), aquí es clara la expresión negativa de la integrina $\alpha 5$ en la articulación que coincide con la expresión de Wnt14 en la futura articulación C).

Continúa en la página 13

Seminario Institucional del Dr. Benjamín Podbilewicz

Mecanismos y consecuencias de la fusión celular en el desarrollo animal

La fusión de células individuales de manera permanente es esencial para la formación de algunos tejidos somáticos en metazoarios. Ejemplos de ello lo constituyen la fusión de células musculares y osteoclastos, además de la formación de la placenta, que nutre y protege al feto en desarrollo.

La fusión celular implica la unión de las membranas citoplásmicas de dos o más células, así como de sus citoplasmas, formando células multinucleadas, denominados sincicios. Este fenómeno sólo ocurre en circunstancias especiales y se acepta generalmente que requiere de proteínas específicas (proteínas de fusión), que se expresan en la membrana celular.



Benjamín Podbilewicz

El mecanismo de la fusión de membranas fue inicialmente descrito por Michael M. Koslov y validado recientemente, e involucra la deformación de las membranas y la fusión de la capa lipídica exterior (intermediario o hemifusión), seguido de la formación de un poro y su expansión para generar una fusión completa. La naturaleza química de los lípidos de las monocapas proximales y distales es crucial en este proceso. Se postula que las proteínas de fusión, tales como las que participan en la formación de vesículas intracelulares y las proteínas virales, inducen la aproximación estrecha de las membranas y causan deformaciones locales que minimizan los efectos repulsivos entre ellas¹.

Benjamín Podbilewicz, del Instituto Tecnológico Technion de Israel, ha estudiado la proteína mediadora de fusión celular durante la morfogénesis de *Caenorhabditis elegans*, un nemátodo de vida libre, que constituye un modelo ideal para la caracterización detallada de los procesos de fusión que tienen lugar “in vivo”, ya que se conoce su genética, su desarrollo y la secuencia de su genoma².

Durante el seminario institucional “Mecanismos de fusión celular durante el desarrollo animal”, Podbilewicz señaló que en estado adulto, el gusano mide 1 mm de largo y posee un número fijo de núcleos, de los cuales una tercera parte se encuentra en sincicios generados por 300

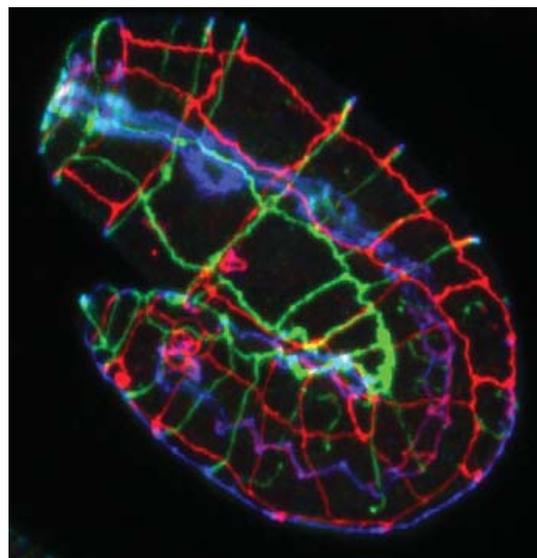
eventos de fusión somática durante el desarrollo. En células de la epidermis del embrión, la fusión epitelial genera sincicios que contienen 2, 6 y 23 núcleos.

El investigador, determinó, mediante microscopía confocal, que la cinética de la fusión consta de dos fases: un periodo *lag* (microfusión) y otro de fusión completa (desaparición de las membranas). La evaluación de la cinética de la fusión a diferentes temperaturas, arrojó resultados que indican cambios conformacionales en moléculas de la membrana celular.

La búsqueda de gusanos mutantes con defectos en las fusiones celulares, condujo a la obtención de una mutación denominada *eff-1* (epitelial fusion failure one). Como resultado de esta mutación, el gusano adulto es infértil, tiene defectos de motilidad y su elongación se inhibe en 50 por ciento. Las células que no se fusionan migran anormalmente provocando aberraciones morfológicas en diversos órganos, incluyendo la vulva (órgano de apareamiento y de deposición de huevos), la faringe y la cutícula. Las mutaciones en el gen *eff-1* bloquean el proceso de fusión, indicando que es esencial para iniciarlo.

Con el uso de mutantes sensibles a la temperatura y la posibilidad de detener el proceso a nueve grados centígrados, se pudo corroborar que *eff-1* se requiere para el inicio de la fusión de células (microfusión) y para la expansión de los poros intercelulares de 20 a 100 nm de diámetro.

Mediante la obtención de gusanos transgénicos con un gen *eff-1* unido a un promotor sensible a temperatura, se pudo inducir la expresión de *eff-1* en todas las células del embrión de *C. elegans*, es decir, su expresión



Extensas estructuras sinciciales en la epidermis de *C. elegans* visibles mediante la tinción de moléculas de adhesión de la membrana celular.

ectópica. En este caso, la fusión de todas las células de los gusanos normales y mutantes, observada por la difusión de

Continúa en la página 14

Fusión celular en la infección por VIH

Leonor Huerta y Carlos Larralde, Departamento de Inmunología, IIBm

La fusión célula-célula es un evento conspicuo asociado a una variedad de procesos biológicos y patológicos, tales como la morfogénesis de la placenta y el músculo, la fusión óvulo-espermatozoide, las infecciones virales y la

cerebro y el tejido linfático de individuos infectados. Aunque el origen de estas células no se conoce, se ha sugerido que pueden derivarse de la fusión de macrófagos, células dendríticas y linfocitos. Una observación intrigante relacionada con el posible impacto de la fusión celular en la infección por el VIH, fue el hallazgo de que la presencia de virus inductores de sincicios (capaces de utilizar la molécula CXCR4 como correceptor) en la sangre de los pacientes, se asocia y probablemente anticipa, una aceleración en la velocidad de pérdida de linfocitos CD4+ y la progresión a SIDA. Se ha sugerido que la fusión celular podría contribuir a la inmunodeficiencia, provocando la muerte por apoptosis de las células fusionadas, por la facilitación de la transmisión intercelular del patógeno, o bien funcionando como reservorios virales fuera del alcance de anticuerpos neutralizantes. Se ha propuesto también que la fusión entre células infectadas favorecería la producción de virus recombinantes con nuevas potencialidades patogénicas. Es concebible que a esta lista se puedan añadir otros posibles efectos, como la adquisición de nuevas propiedades biológicas por las células fusionadas (con efectos sobre tejidos circundantes) o la contención efectiva de la replicación viral en el interior de los sincicios.

Los detalles del mecanismo de fusión de membranas inducido por el VIH han sido ampliamente descritos y consisten en una serie de cambios conformacionales de las proteínas de fusión de la envoltura viral (gp120/gp41), producidas por su interacción con receptores celulares. La unión de gp120 con el receptor

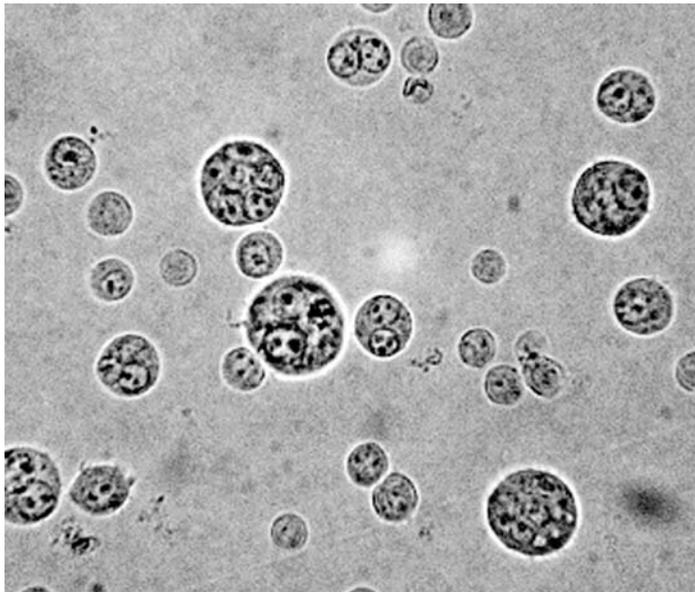


Fig. 1. Células multinucleadas (sincicios) producidas "in vitro" por la fusión entre células linfoides humanas CD4+ y células que expresan las proteínas de fusión del VIH.

inflamación granulomatosa. Las células fusionadas (sincicios) frecuentemente muestran fenotipos que difieren substancialmente del de las células no fusionadas que le dieron origen. Mientras que algunos sincicios viven por corto tiempo, otros pueden persistir por tiempos largos produciendo efectos insospechados, tales como la regeneración de tejidos después de la fusión de células de la médula ósea con células somáticas¹, o la producción de factores solubles que favorecen el reclutamiento de mioblastos hacia los miotubos en la formación del músculo². Estos ejemplos ilustran tanto el alcance de la plasticidad celular, como el potencial de nuevos enfoques terapéuticos basados en la fusión celular.

Muchos virus con envoltura poseen proteínas que les confieren la habilidad para fusionarse con la membrana de las células huésped y por lo tanto para introducir su material genético en el citoplasma. La expresión de la proteína de fusión viral en la membrana citoplásmica, confiere a las células infectadas la capacidad de adherirse y fusionarse con las células vecinas *in vitro*, formando células gigantes multinucleadas. En el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se desconoce la frecuencia de la fusión celular *in vivo*, aunque se ha detectado la presencia de células multinucleadas que presentan replicación viral activa en el

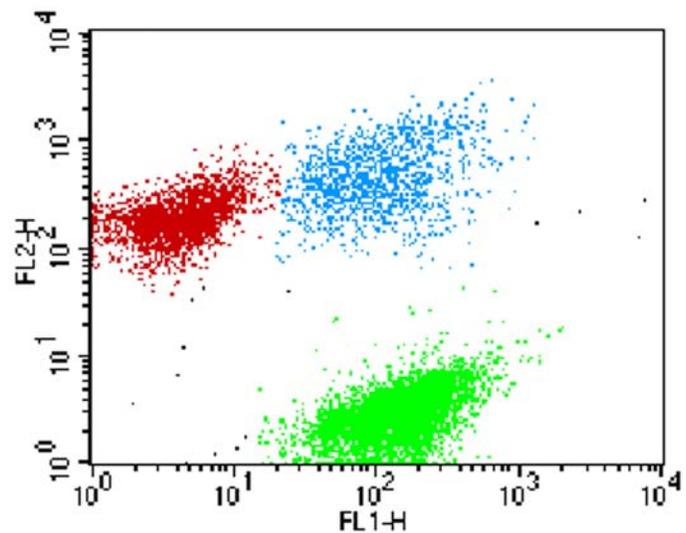


Fig. 2. Análisis de la fusión celular por citometría de flujo. Los sincicios se muestran en azul.

CD4, favorece la interacción subsiguiente de gp120 con una proteína de la familia de los receptores para quimiocinas

Continúa en la página 12



Vi-Cell Viabilidad Celular



Centrifugación de Alto Rendimiento

- Separaciones subcelulares rápidas
- Fuerzas hasta de 110,500 x g
- Tubos de 38.5 ml y 15 ml.

- Glicoproteínas
- Carbohidratos
- DNA
- Caracterización Molecular

Electroforesis Capilar P/ACE MDQ



Beckman Coulter de México, S.A. de C.V.
 Av. Popocatepetl N° 396,
 Col. General Anaya,
 México, D.F. CP 03340
<http://www.beckmancoulter.com>
mearzate@beckman.com
 Tel: 5605-7770 ext. 302
 Fax: 5605-7427



3^{ER.}

CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE MEDICINA TROPICAL

7 al 10 de diciembre de 2005

Acapulco, Guerrero

Fecha límite para entrega de resúmenes, 31 de octubre

formatos en ssnt.biomedicas.unam.mx





Salud con Innovación y Transparencia

Prueba rápida para el diagnóstico oportuno de cisticercosis activa

Uribe L¹, Harrison L², Parkhouse M³, Toledo A⁴, Fleury A⁵, Sciutto E⁴, Olguín A¹, Paniagua J¹

¹Laboratorios Silanes S.A. de C.V., ² University of Edinburgh, ³ Gulbenkian Institute for Sciences, ⁴ Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, ⁵ Instituto nacional de neurología y Neurocirugía.

La cisticercosis es una infección causada por la forma larvaria del parásito *Taenia solium*. Se adquiere por la ingestión de huevos de *T. solium* expulsados por los portadores del parásito en su fase adulta que contaminan el medio ambiente incluyendo alimentos y verduras regadas con aguas contaminadas. El inadecuado procesamiento de heces fecales aunado a malos hábitos higiénicos y deficientes condiciones de vivienda y educación promueven esta parasitosis (3). El hombre es hospedero definitivo y la complicación clínica más severa es la neurocisticercosis (NCC). La cisticercosis es endémica en países en vías de desarrollo de América Latina, Asia y África y en México representa un problema de salud pública (1). En los últimos años ha aumentado progresivamente el reporte de casos en países desarrollados como Estados Unidos como consecuencia de las migraciones (2).



El cuadro clínico es inespecífico, y puede involucrar la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas: crisis convulsivas de inicio tardío, cefalea, mareos, nerviosismo, deterioro mental, parálisis, alteración de la agudeza visual, presencia de nódulos subcutáneos, mialgias, debilidad muscular e hipertensión intracraneal (4).

El diagnóstico se realiza mediante estudios de neuroimagen (tomografía axial y resonancia magnética nuclear) que permiten la identificación/ubicación de cisticercos en el cerebro y determinación de su estadio (cisticercos vesiculares, calcificados). Los estudios inmunológicos (ELISA, Inmunoblot) diseñados con la finalidad de identificar la presencia de anticuerpos y de antígenos de *T. solium* apoyan el diagnóstico. Desafortunadamente las pruebas de neuroimagen tienen un costo elevado y son difícilmente accesibles para los pacientes que viven en la mayoría de las áreas endémicas rurales (1,5), además se realizan una vez que el paciente ha presentado complicaciones clínicas severas como la epilepsia de inicio

tardío. Por otro lado, las pruebas inmunológicas ofrecen la posibilidad de un diagnóstico simple y accesible. Sin embargo, existen pocas pruebas en el mercado y la más utilizada se basa en la detección de anticuerpos utilizando antígenos del parásito semipurificados y es de difícil ejecución y alto costo para un ensayo serológico. Los ensayos que se basan en la detección de anticuerpos presentan además la limitante de no discriminar entre una infección reciente y una infección o contactos previos con el parásito.

Debido a esto, **Laboratorios Silanes** ha desarrollado un sistema para el diagnóstico rápido de cisticercosis activa.

Este sistema de diagnóstico se basa en el principio de inmunocromatografía de flujo lateral y utiliza anticuerpos conjugados a oro como reveladores. Las pruebas preliminares indican que los prototipos desarrollados discriminan entre una infección activa y una infección resuelta, ya que en ellos se detecta un producto de secreción/excreción del parásito (6) presente en las muestras humanas de suero o líquido cefalorraquídeo. Los prototipos desarrollados han sido sometidos a pruebas de estabilidad acelerada para determinar su vida media y de anaquel y se ha observado que son productos estables y funcionales cuando las condiciones de almacenamiento se encuentran entre 4 y 30 °C.

Los prototipos se encuentran en fase de evaluación clínica y con ellos se espera obtener un producto que cubra las necesidades para el diagnóstico oportuno de este padecimiento.☞

Bibliografía.

1. Immunology Letters (2000), 71:13-17.
2. Ong, S, Talan, D, Moran, G, Mower, W, et al. Emerging Infectious Diseases(2002),8(6):608-613.
3. World Health Organization (2002). Fifty-Fifth World Health Assembly. A55/23
4. Veterinary Parasitology (1998), 1414: 1-10.
5. Parasite Immunology (1989), 11:351-370.

Fusión celular en la infección...

Viene de la página 9

(usualmente CCR5 y CXCR4), induciendo la conformación activa de gp41, cuyo extremo hidrofóbico se inserta en la membrana celular blanco. La desestabilización de la membrana y la energía libre asociada a los cambios conformacionales permiten la fusión de las membranas. El proceso es modulado por una variedad de componentes celulares, tales como proteínas de adhesión, glicoesfíngolípidos de membrana y, probablemente, factores de señalización intracelular asociados a procesos de polarización y motilidad.

En contraste con el nivel del conocimiento actual sobre el mecanismo molecular de la fusión, se conoce muy poco acerca de los factores que influyen en la formación de sincicios y su papel en la patogénesis del SIDA. Un planteamiento básico es que el destino de las células fusionadas dependerá en gran medida del tipo de células reclutadas, de la proporción relativa de diferentes células en el sincicio y del estado fisiológico de las mismas. Diferencias en estos parámetros generarían productos de fusión cuantitativa y cualitativamente variables.

En el departamento de Inmunología del IBBm, se ha diseñado una estrategia experimental para abordar este problema, basada en el uso de líneas celulares linfocíticas humanas transfectadas con un gen que codifica para las proteínas de fusión de una variante del VIH-1 altamente fusogénica (células Env⁺). En cocultivo con células blanco portadoras del receptor CD4, la fusión celular se manifiesta en pocas horas con la formación de células gigantes multinucleadas. El análisis cuantitativo de la fusión se efectúa mediante la tinción previa de las células con colorantes lipofílicos fluorescentes (rojo para las células Env⁺ y verde para las células CD4⁺). Una vez que la fusión ha tenido lugar, todas las células en el cocultivo son analizadas por citometría de flujo, de modo que es posible cuantificar la proporción de células fusionadas (partículas con fluorescencia doble), así como la proporción de las células no fusionadas de cada tipo (partículas de un solo color) en la población total ³ (Fig. 2). El uso de herramientas metodológicas adicionales permite comprobar que los contenidos citoplasmáticos se mezclan en las partículas con fluorescencia doble, distinguir entre la señal producida por células agregadas de aquella debida a las células fusionadas, así como estimar la proporción en que ambos tipos celulares se reclutan en los sincicios. El análisis por citometría de flujo facilita asimismo el estudio de las características funcionales de las poblaciones celulares (fusionadas y no fusionadas) mediante el uso de marcadores fluorescentes adicionales. La fusión medida por este

procedimiento es sensible a anticuerpos monoclonales y policlonales anti-CD4, anti-gp120 y al péptido T-20, inhibidor de la infección por el VIH. Dado que la cuantificación de la fusión celular es objetiva y automática, este sistema es útil para explorar y caracterizar el efecto de compuestos capaces de inhibir la fusión mediada por las proteínas de la envoltura viral.

Utilizando el método desarrollado en nuestro laboratorio, se observó que el efecto del suero de individuos seropositivos al VIH sobre la fusión celular se relaciona significativamente

En estadios asintomáticos, prevalecen anticuerpos inhibidores de la fusión (principalmente de tipo IgG) que disminuyen cuando los individuos presentan SIDA

con indicadores clínicos de la infección. En estadios asintomáticos, prevalecen anticuerpos inhibidores de la fusión (principalmente de tipo IgG) que disminuyen cuando los individuos presentan SIDA. En este último periodo,

una fracción de los sueros tuvo un efecto promotor de la fusión, actividad relacionada principalmente con anticuerpos tipo IgM⁴. Estas observaciones son consistentes con la hipótesis de un papel protector de los anticuerpos inhibidores de la fusión celular y plantean la posibilidad de que la concentración relativa de anticuerpos inhibidores y promotores de la misma, determine el grado neto de la fusión celular *in vivo* y, consecuentemente, su influencia sobre el curso de la infección. El efecto del suero sobre la fusión celular podría utilizarse como un indicador diagnóstico y pronóstico en el manejo clínico de los individuos con infección por el VIH-1. Asimismo, la identificación de los antígenos involucrados en la inhibición y la promoción de la fusión puede conducir al diseño de estrategias para prevenir o controlar la progresión de la enfermedad interfiriendo con la fusión celular mediada por las proteínas virales.

En este proyecto, apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) y la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGPA), participan Leonor Huerta, Edmundo Lamoyi, Luis Enrique Soto, Guillermo Gómez, Nayali A. López, Evelyn Rivera, Guadalupe Sandoval y Carlos Larralde. ☞

Referencias:

- 1) Ogle BM, Cascalho M, y Platt JL. 2005. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(7):567-75.
- 2) Horsley V, Jansen KM, Mills ST y Pavlath GK. 2003. *Cell* 113: 483-494.
- 3) Huerta L, Lamoyi E, Baez-Saldana A, Larralde C. *Cytometry*. 47:100-6, 2002
- 4) Huerta L, Gomez-Icazbalceta G, Soto-Ramirez L, Viveros-Rogel M, Rodriguez R, Fuentes L, Lamoyi E, Larralde C. *J Gen Virol*. 86:1961-6, 2005

Windows cumple 20 años



En noviembre de 1985 apareció Windows. Era un “ambiente operativo” basado en DOS, el sistema operativo que se usaba entonces. Compartía con DOS su limitación de uso de memoria: no más de 640 Kb. Hacia ventanas, pero estas no se sobrelapaban, pero podía usarse en una máquina de diskettes. Windows 2.0 salió en 1987, y ya se sobrelapaban las ventanas y tenía iconos. Windows 386 salió junto con Windows 2.0, y podía usar la memoria disponible en una máquina con procesador 386 para emular múltiples sesiones de 640 Kb. de memoria, logrando una multitarea eficiente y un uso completo de la memoria. En 1990 salió Windows 3.0, que ya resolvía la limitación de 640 Kb. de memoria y hacia que Windows realmente fuera útil y se empezara a vender como pan caliente. En 1992 salió Windows 3.1 y vendió 3 millones de copias en los primeros dos meses, trayendo consigo estabilidad

Angélica Zepeda, Jesús Chimal y Gonzalo Acero...

Viene de la página 7

en su tesis las modificaciones bioquímico-funcionales en la corteza visual, luego de una lesión en dicha área.

Su trabajo indaga aspectos relacionados con la plasticidad cerebral, luego de lesiones isquémicas en esa región que afectan la percepción visual.

Zepeda ha observado que si bien se da un proceso de cicatrización, ciertos grupos celulares crecen y se expanden hacia el área silente contribuyendo a la reorganización de las funciones. Esta reorganización de procesos anatómicos y neuroquímicos permite que grupos de neuronas preexistentes se reconecten y reorganicen su forma de comunicarse en términos de los receptores y neurotransmisores para reestablecer funciones perdidas y lograr que la visión vuelva a ser “normal”. Hay una reorganización muy clara a nivel de la estructura celular de las zonas colindantes a la lesión y las proteínas de crecimiento dendrítico y axónico relacionadas con la organización celular en dichas áreas se modifican a lo largo del tiempo.

Su investigación la inició en 1998, en colaboración con el Instituto Max Planck de neurobiología, en Alemania, en donde realizó parte de su tesis doctoral.

Por su parte, Gonzalo Acero se distinguió durante el 2004 por su destacada participación en el trabajo de investigación del laboratorio de la doctora Goar Gevorkian.

Durante la ceremonia, el Vicepresidente

y, con la versión 3.11, capacidades de red.

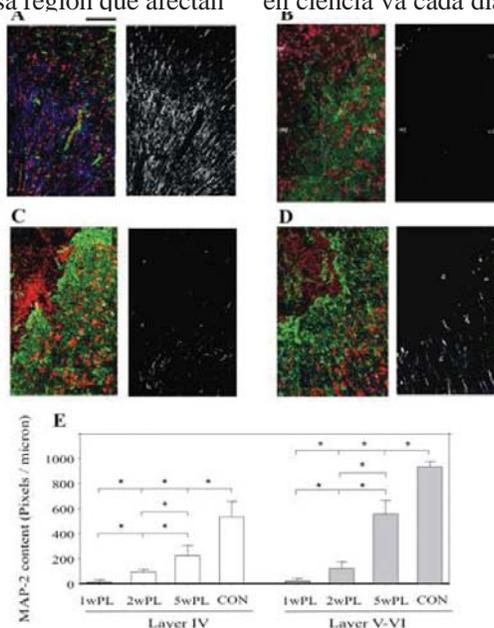
En 1995 aparece Windows 95, la primera versión que ya era un verdadero sistema operativo, y que incorporaba el protocolo TCP-IP. Red Biomédicas rápidamente migra a Windows 95. En 1998 aparece Windows 98, y al año siguiente su 2ª edición, versión que todavía usan mas de la mitad de las computadoras de Biomédicas, y Windows NT 4.0. Las versiones NT son de 32 bits puros, mientras que las versiones 9x son híbridos de 16/32 bits. Ambas líneas se unirían en el año 2000, pero en lugar de eso aparecieron Windows 2000 y ME. Fue hasta octubre del 2001 cuando se unificaron ambas líneas en Windows XP: la Home Edition y la Profesional son el resultado.

Lea más sobre este tema, y acerca de mi propia experiencia con Windows en esta misma columna en gaceta.biomedicas.unam.mx. ☞ **Jorge Limón-Lason.**
jlimon@biomedicas.unam.mx

de *Laboratorios Silanes*, Juan López de Silanes, manifestó su beneplácito por el trabajo desempeñado en Biomédicas, que implica un gran esfuerzo y la profundidad a la que se tiene que trabajar en ciencia va cada día en aumento.

“El hecho de que la calidad del trabajo mejore, es un mérito del Instituto y la participación de Silanes es sencillamente estar de acuerdo en que debe trabajarse en la solución de problemas de manera teórica y práctica”.

A su vez, el director de Biomédicas, Juan Pedro Laclette, señaló que Silanes tiene una vocación muy clara para invertir en desarrollos tecnológicos en alianza con varios institutos y centros de investigación. Ahora que se habla del lugar que ocupa la UNAM entre las 100 mejores del mundo, dijo, pues “Silanes ya se había dado cuenta de esto y por eso ha invertido en Biomédicas”. Actualmente, se trabaja en un procedimiento diagnóstico para tuberculosis, un adyuvante para vacunas, que podría tener relevancia en asuntos como el de la gripe aviar, así como en la obtención de una vacuna contra cisticercosis porcina. Igualmente agradeció a esta empresa el donativo recientemente otorgado por cuatro millones de pesos, que permitirá mejorar sustancialmente la planta de escalamiento industrial del Instituto, para la fabricación de reactivos biológicos. ☞



Incremento de fibras inmunopositivas a MAP-2 dentro del área de gliosis que rodea el centro de la lesión isquémica en la corteza visual del gato. En rojo: núcleos; en verde: proteína fibrilar ácida glial (GFAP); en azul MAP-2. En las imágenes en blanco y negro se representa el canal azul aislado y procesado en escala de grises. A) control; B) 1 semana post-lesión; C) 2 semanas post-lesión; D) 5 semanas post-lesión. En E) se representa la densidad óptica referente al contenido de MAP-2 en diferentes capas de la corteza visual: lamina cortical IV (barras blancas), laminas V y VI (barras grises). Cada barra representa el promedio \pm ES (n=3) medida en un área de 2 x 5 mm adyacente a la lesión.

El HapMap en el contexto

Viene de la página 4

prevalencia de enfermedades complejas como la diabetes mellitus comparadas por ejemplo, con las poblaciones Europeas. Una hipótesis plausible es que las poblaciones amerindias tienen una mayor frecuencia de alelos de susceptibilidad para distintas enfermedades comunes y que la alta prevalencia de diabetes, en grupos como los Mexico-Americanos, pudiera explicarse por una combinación entre una mayor frecuencia de alelos de riesgo propio de las poblaciones amerindias, aunado a cambios relativamente recientes en el estilo de vida como la adquisición de hábitos sedentarios y cambios radicales en la composición de la dieta.

Si esta hipótesis es correcta, identificar los genes de susceptibilidad para distintas enfermedades comunes en la población mexicana podría facilitarse si se contara con información de polimorfismos genéticos propios de las distintas poblaciones indígenas de México.

Mecanismos y consecuencias de la fusión...

Viene de la página 8

proteínas solubles fluorescentes en todo el embrión, demostró que la expresión de *eff-1* es suficiente para inducir la fusión de las células *in vivo*.

El papel fundamental de la regulación de *eff-1* en la morfogénesis se determinó a través del estudio de algunos factores de transcripción que regulan la fusión tanto temporal como espacialmente (*ceh-16* y *lin-39/ceh20*, relacionados con genes que contienen homeodominios en *Drosophila* y seres humanos). La inactivación de estos factores con RNA de interferencia, mostró que su efecto se ejerce a través de la represión del gen *eff-1*.

El conocimiento detallado de las divisiones celulares en cada paso de la morfogénesis de *C. elegans*, hizo factible la producción de gusanos cuyo organismo es un mosaico génico de expresión de *eff-1*. Analizando células adyacentes que contenían o no el gen *eff-1*, se pudo establecer que es necesaria su expresión en las dos células involucradas en la fusión; así, es probable que la fusión requiera la formación de un complejo fusogénico, resultado de la interacción de las proteínas codificadas por *eff-1* que se encuentran en las membranas de ambas células

El gen *eff-1* codifica para una familia de proteínas conservada en nemátodos, generada por el procesamiento alternativo del RNA mensajero. El ectodominio de las isoformas membranales, combina características de las proteínas de fusión virales Clase I y Clase II. Posee un dominio análogo al péptido de fusión de proteínas virales como la hemaglutinina del virus de la influenza (HA2) y gp41 VIH. Sin embargo, a diferencia de éstas, el posible péptido de fusión no es terminal sino interno. Los productos de *eff-1* también carecen de una región helicoidal precursora de un complejo fusogénico similar al de estos virus. Estas últimas características lo hacen más cercano a la proteína de fusión E del flavivirus de la encefalitis centroeuropea (TBE).

Identificar los genes de susceptibilidad para distintas enfermedades comunes en la población mexicana podría facilitarse si se contara con información de polimorfismos genéticos propios de las distintas poblaciones indígenas de México

En síntesis, la posibilidad de aplicar las distintas herramientas disponibles para la identificación de genes de susceptibilidad asociados a enfermedades comunes en la población mexicana, requerirá del trabajo de investigadores en México que tengan acceso a la infraestructura necesaria y la experiencia para la realización de estudios de escaneo genómico. El papel de la UNAM en este sentido vuelve a ser muy relevante. El Centro de Ciencias Genómicas (CCG) no solo reúne a buena parte de los científicos mexicanos con tradición en investigación genómica en México, sino alberga también la licenciatura en Ciencias Genómicas que forma ya a la tercera generación de estudiantes orientados en el manejo y empleo óptimo de las herramientas genómicas existentes. Por lo tanto, interacción Inmegen –CCG contribuirá de manera muy importante a la consolidación y desarrollo de la medicina genómica en nuestro país. ☘

El doctor Podbilewicz sostuvo, con base en estos experimentos, que la fusión celular es necesaria para una correcta organogénesis, debido al menos a dos eventos principales: 1) la limitación de vías potenciales de migración, ya que las células que no se fusionan migran formando extensiones epiteliales aberrantes, y 2) la determinación del destino celular, ya que las células cercanas a la vulva, que en animales normales se fusionan, en la mutante responden a estímulos de diferenciación produciendo una vulva ectópica no funcional. Por otra parte, la fusión celular no parece asociarse al bloqueo de la proliferación en *C. elegans*, puesto que las células que no se fusionan en la mutante tampoco proliferan. Mencionó también un papel de la fusión celular en posibles eventos de redistribución de membranas asociada a la elongación de *C. elegans*, la cual estaría determinada tanto por la síntesis de nuevos componentes membranales, como por el reciclamiento de las membranas provenientes de las zonas de fusión (hipótesis fusomorfogénica). De esta manera, los estudios *in vivo* durante el desarrollo de *C. elegans* han permitido avanzar en la comprensión de los mecanismos y el papel de la fusión celular en funciones complejas

El conocimiento de estos mecanismos de fusión celular es muy importante porque ésta ocurre también en infecciones crónicas y procesos inflamatorios debidos a agentes diversos (bacterias, virus y cuerpos extraños), en donde se observa la formación de células gigantes multinucleadas. Asimismo, recientemente se ha demostrado un papel de la fusión celular en la transdiferenciación inducida por células madre *in vivo*. ☘

Referencias:

1. Kozlovsky Y. and Kozlov Michael M. 2002. Stalk model of membrane fusion: solution of energy crisis. *Biophys. J.* 82, (2):882-895.
2. Shemer G. and Podbilewicz B. 2003. The story of cell fusion: big lessons from little worms. *BioEssays* 25:672-682.

Premian trabajo de análisis proteómico de *Trypanosoma cruzi* en el Primer Simposio de Espectrometría de masas.

Trabajo de María Luisa Martínez Velasco y Bertha Espinoza del Departamento de Inmunología del IIBm.

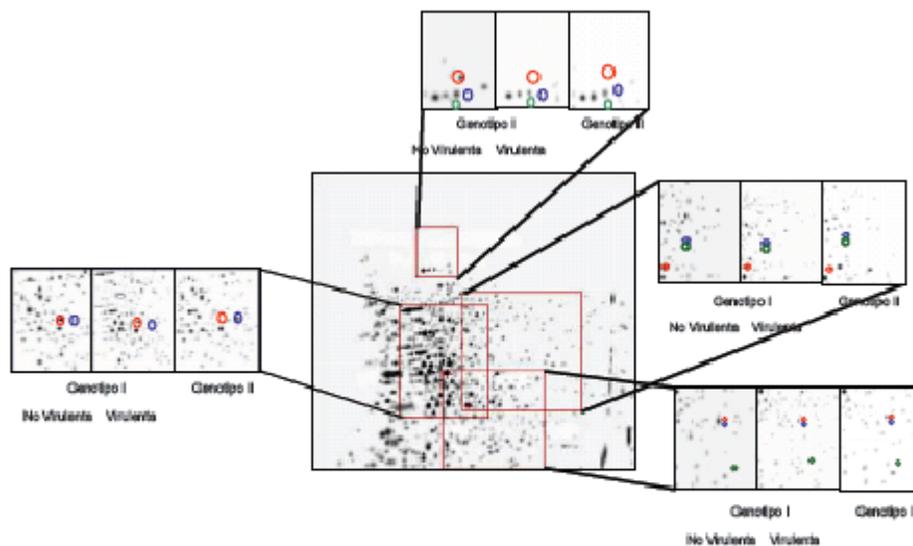
La Sociedad Mexicana de Proteómica, para celebrar su fundación, organizó el Primer Simposio Mexicano de Espectrometría de Masas, Proteómica Celular y Molecular que se llevó a cabo del 19 al 22 de octubre. El simposio tuvo como principal objetivo la creación de una red nacional de investigadores que tengan interés o trabajen en investigación proteómica, además de divulgar temas de actualidad en el área de espectrometría de masas de macromoléculas, perspectivas globales de la exploración genómica, proteómica y bioinformática en el contexto de los sistemas biológicos. Para ello se contó con la presencia de ponentes nacionales e internacionales, entre ellos A. Burlingame, de la Universidad de California, Martha Vestling de la Universidad de Wisconsin, Catherine Fenselau de la Universidad de Maryland, entre muchos otros, además de investigadores nacionales como Lourival Possani del Instituto de Biotecnología, Humberto Lanz del Instituto Nacional de Salud Pública y Sergio Encarnación, del Centro de Ciencias Genómicas.

En total se contó con la presencia de 20 invitados extranjeros, lo que dio realce al Simposio, ya que permitió conocer aplicaciones de técnicas como la electroforesis bidimensional, la cromatografía de líquidos, la espectrometría de masas, MALDI-TOF, además de la aplicación de las herramientas bioinformáticas con que se cuenta en el área.

Una parte fundamental fue la sesión de carteles, presentados por asistentes de todo el país, provenientes de instituciones como los Institutos de Investigaciones Biomédicas, Biotecnología, Química, Fisiología Celular, la Facultad de Medicina y los Centros de Ciencias Genómicas y Ciencias Físicas de la UNAM, las Universidades de Colima, Chihuahua, Guanajuato, Autónoma

de la Ciudad de México, del Estado de Morelos, San Luis Potosí y el Cinvestav del IPN, entre otras. Esta sesión tuvo una gran importancia, ya que permitió conocer los trabajos relacionados con la proteómica que se realizan en el país, así como las estrategias con que son enfrentados los problemas en esta nueva área del conocimiento. Un jurado internacional conformado por Martha Vestling, Mario Sergio Palma del Instituto de Biociencias, UNE-SP, Brasil, Juan Antonio López, de la Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III de España y Lázaro Betancourt, del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, seleccionó a los dos mejores carteles

presentados. El cartel ganador del primer lugar fue el titulado “Análisis comparativo del proteoma de tres cepas mexicanas de *Trypanosoma cruzi*. Identificación de proteínas antigénicas” de Ma. Luisa Martínez, Ignacio Martínez y Bertha Espinoza, del Departamento de Inmunología, del Instituto de Investigaciones Biomédicas, mientras que el cartel presentado por



Parte del trabajo ganador del 1er. Lugar de carteles en el Simposio de Espectrometría de Masas. Mapa proteómico del parásito *T. cruzi*, agente causal de la enfermedad de Chagas. La imagen central corresponde a un gel representativo. Los recuadros son zonas amplificadas donde se observa la expresión diferencial proteica entre las cepas de diferentes genotipos analizadas. En los diferentes círculos de color se observan detalles de la expresión diferencial de proteínas entre las tres cepas analizadas.

Guadalupe Ayala del Cinvestav Irapuato, titulado “Proteomic of external membrana vesicles from *Helicobacter pylori*” fue merecedor del segundo lugar.

El trabajo ganador es el resultado del esfuerzo del grupo de investigación dirigido por la Dra. Bertha Espinoza del Laboratorio de tripanosomiasis, por poner a punto esta metodología con el fin de realizar los mapas proteómicos del parásito *T. cruzi* en sus diferentes estadios morfológicos y realizar estudios comparativos entre cepas mexicanas que presentan características genéticas y biológicas diferentes. Al cabo de varios años de trabajar en esta área se ha logrado reunir la infraestructura

Continúa en la página 16

Premian trabajo de análisis...
Viene de la página 15



básica necesaria para realizar estos análisis, que en la actualidad se han ampliado al estudio de otros estadios de desarrollo de *T. cruzi*, además del análisis de otros parásitos de importancia como *Leishmania mexicana*.

Para finalizar el simposio, se llevó a cabo la mesa redonda "Perspectivas de la proteómica en México", con la participación del Cesar Batista, presidente de la Sociedad, Alicia

Chagolla, del Cinvestav Irapuato, Gerardo Jiménez, del INMEGEN y Mario Palma, de Brasil, con la finalidad de conocer la situación del país en investigación proteómica, proponer planes para el futuro de esta rama de la ciencia y conocer la experiencia de Brasil en la creación de una red similar en ese país.

Este simposio fue sólo el primer paso, pero es necesario seguir trabajando en colaboración para lograr los objetivos planteados por esta nueva sociedad científica, es por ello que ya se planea el segundo simposio a realizarse en Irapuato en 2007. ☘

Desde la Dirección Las mejores universidades del mundo

El posicionamiento que la UNAM ha logrado en los últimos años bajo la conducción del Rector Juan Ramón de la Fuente es verdaderamente notable. Del conflicto estudiantil de 1999 la UNAM emergió con una serie de cuestionamientos acerca de su calidad docente y científica, de su organización interna, así como de su pertinencia institucional y social.

Sin embargo, en los pasados cinco años, el número de reconocimientos nacionales e internacionales extendidos a la UNAM como institución, a los miembros de su personal académico, a sus autoridades, y a sus estudiantes, han mejorado considerablemente la percepción social sobre nuestra máxima casa de estudios. Uno de esos reconocimientos informado a los medios hace un par de semanas, es la inclusión de la UNAM dentro de las cien mejores universidades del mundo, y la mejor entre las universidades de Ibero América. La agencia británica que llevó a cabo la clasificación (The Times Higher Education Supplement) tomó en cuenta una serie de indicadores que incluyen datos de productividad científica, conocimiento sobre las universidades por parte de académicos de todo el mundo, opiniones de empleadores de los egresados, entre otros.

Conviene hacer notar que en el año 2005 la UNAM remontó casi cien lugares con respecto a la posición que se le había asignado el año anterior. Lo que significa que los parámetros de la clasificación están todavía siendo modificados año con año. En mi opinión, el lugar 95 que nos asignan, todavía representa una subvaloración para la UNAM, que mejorará substancialmente si se toman en cuenta indicadores de la trascendencia que cada universidad tiene sobre su entorno social. En este terreno es donde nuestra Universidad adquiere una talla que pocas tienen, si es que alguna otra la tiene.

Independientemente del lugar que nos asignen en una clasificación dada, debemos ganar conciencia de la estatura de nuestra institución. Se trata de una de las grandes universidades del mundo, con una historia diferente a las universidades que ocupan los primeros lugares en la clasificación. La UNAM es una universidad de masas, prácticamente gratuita, que ha funcionado como uno de los principales mecanismos de movilidad social en nuestro país, defensora de un ámbito para la libertad de pensamiento y generadora de otras instituciones educativas, científicas y culturales. Valoremos pues lo que somos y tenemos quienes trabajamos para la UNAM. Pongamos cada día nuestro mejor esfuerzo por conservarla y mejorarla. ☘

Juan Pedro Laclette

Necesitamos tu aportación para continuar el Programa de Becas



Cada día, más estudiantes de alto nivel académico y bajos recursos económicos reciben el apoyo del Programa de Becas evitándose así su deserción escolar.

Necesitamos tu aportación para seguir impulsando el futuro del país.

Actualmente apoyamos a más de 9,000 estudiantes de licenciatura

Aportaciones deducibles de impuestos		Recibes un distintivo
MENSUAL	ANUAL	
\$ 42	\$ 500	PUMA (metálico)
\$ 125	\$ 1500	AZUL (plata)
\$ 250	\$ 3000	ORO (oro)
\$ 500	\$ 6000 ó más	AZUL Y ORO (oro y zafiro)



FUNDACION
UNAM

53 400 900 • 01 800 000 8626 Lada sin costo

fundunam@servidor.unam.mx www.fundacion.unam.mx

Si tienes algo que agradecer, es tiempo de Dar... ¡AFILIATE!