



## Los vasos sanguíneos promueven la migración de los neuroblastos

Las células troncales adultas cerebrales poseen un potencial de diferenciación restringido

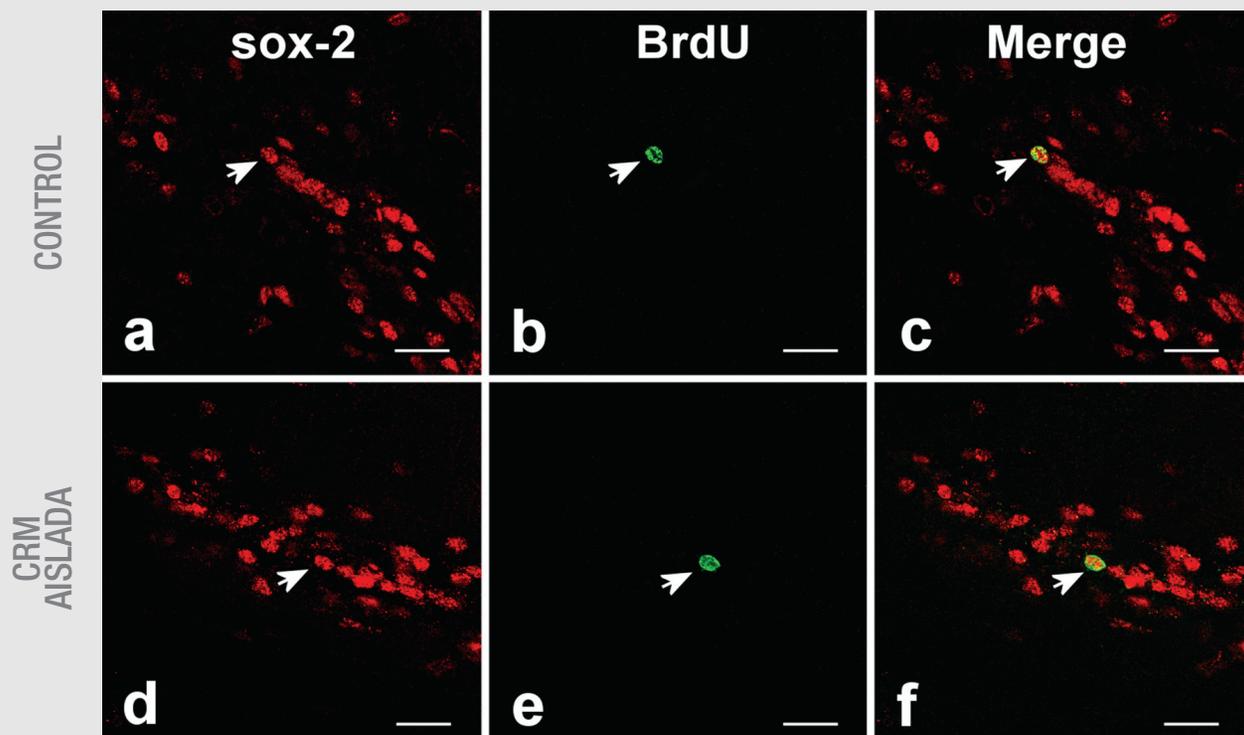
Investigaciones realizadas como parte del proyecto IMPULSA-02 de la UNAM titulado "Células Troncales Adultas, Regeneración Neuronal y Enfermedad de Parkinson" iniciado hace tres años, sugieren que los neuroblastos utilizan a los vasos sanguíneos como guías para poder migrar hacia determinados destinos, declaró el doctor Gabriel Gutiérrez Ospina,

coordinador del proyecto e investigador del Departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas. En el proyecto también participan los doctores Esperanza Meléndez, Alfonso Varela y Luis Covarrubias de los Institutos de Investigaciones Biomédicas, Neurobiología y Biotecnología de la UNAM, respectivamente.

El especialista explicó que en el núcleo caudado se integra información de diversas áreas cerebrales que permite concertar la ejecución motora voluntaria. En los enfermos que sufren enfermedad de Parkinson, las neuronas de una de las áreas que envía información al núcleo caudado denominada sustancia *nigra*, mueren

...continúa en la página 4

### CORRIENTE ROSTRAL MIGRATORIA



Para demostrar la presencia de células troncales en la corriente rostral migratoria (CRM) ésta se aisló, *in vivo*, del resto del telencéfalo. La figura muestra secciones sagitales teñidas para la doble inmunocitoquímica BrdU/Sox-2 (que en conjunto son marcadores de células troncales), obtenidas 90 días después de la última inyección de BrdU y 108 días después del separación de la CRM. Adviértase la co-localización de ambos marcadores tanto en los animales control como en aquellos con la CRM aislada (c, f; escala 20µm) *foto: Julieta Mendoza*

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Dr. José Narro Robles  
**Rector**  
Dr. Sergio M. Alcocer  
Martínez de Castro  
**Secretario General**  
Mtro. Juan José Pérez Castañeda  
**Secretario Administrativo**  
Dr. Carlos Arámburo de la Hoz  
**Coordinador de la Investigación  
Científica**  
Dra. Gloria Soberón Chávez  
**Directora del IIB**



**GACETA BIOMÉDICAS**

Sonia Olguin  
**Directora y Editora**  
Edmundo Lamoyi  
**Editor Científico**  
Pável Álvarez  
**Reportero**  
Iván Álvarez  
**Diseño**

*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 IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622 8901. Año 13, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Tiraje de 4 mil 500 ejemplares en papel bond blanco de 90g. Este número se terminó de imprimir el 30 de agosto de 2008 en los talleres de Navegantes de la Comunicación Gráfica S.A. de C.V. Pascual Ortíz Rubio 40, Col. San Simón Ticumac, C.P. 03660, México, D.F. Información disponible en: [www.biomedicas.unam.mx/noticias\\_gaceta.htm](http://www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm). Responsable de la edición electrónica: Laura Cáceres. Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@biomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@biomedicas.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.

# COMUNIDAD BIOMÉDICA

## De la Secretaría Académica

Nuevamente desde la Secretaría Académica, aprovecho este espacio para hacerles partícipes de ciertas novedades dentro del Instituto:

Recientemente se han incorporado al Instituto nuevos colaboradores y algunos miembros que ya estaban aquí realizarán otras funciones. Como les comenté la doctora Gloria Soberón en días pasados, el doctor Gabriel Gutiérrez está apoyando en la Secretaría Técnica con muy buenos resultados. David Rico y Omar Rangel se incorporaron al Área de Cómputo y junto con Wendy Escobar, Marcos Martínez y Leopoldo Mora, atenderán las solicitudes de servicio que realicen a través de la página correspondiente. Por cierto, nuevamente y me disculpo por ello, pasarán por sus laboratorios y oficinas a recabar información de sus computadoras y nodos con el objeto de elaborar un inventario completo, el cual no existe aunque parezca increíble.

A partir del primero de septiembre ingresará Martha Carrasco Fuentes al área de Vinculación bajo la supervisión del doctor Gutiérrez Ospina. Martha es experta en patentes, por lo que en caso de que tengan alguna duda o interés en este campo o de vinculación no duden en ponerse en contacto con ella.

Aprovecho también este espacio para invitarlos a que asistan a los seminarios, no sólo los institucionales sino también a los departamentales. Esta es una de las actividades más importantes para los investigadores y técnicos y en especial para los estudiantes. Aprender es una actividad básica para todos, conocer nuevas metodologías, establecer contacto con otros investigadores, son algunas de las ventajas que tenemos al escuchar los seminarios. No habría una formación completa de un estudiante si no se le enseña a participar en estas actividades.

Recientemente tuvimos el honor de contar con los doctores Ruy Pérez Tamayo, José Luis Díaz, Diego Valadés y Rafael Pérez Taylor como participantes de la mesa redonda "La vida, la salud y la muerte" con muy escasa participación de la comunidad, lo que es una lástima ya que en verdad fue muy interesante oírlos disertar sobre estos temas, que aunque inusuales no dejan de llamar la atención. Con su presencia y sus preguntas o comentarios se habría enriquecido esta mesa.

Por último quiero reiterarles que estoy a su disposición en la oficina de la Secretaría Académica y para poder atenderlos adecuadamente estaré asistiendo a la sede del Circuito Escolar los días martes y jueves de 10:30 a 12:30 horas para tratar los asuntos en los que ustedes tengan interés.

Doctora María Elena Flores C.  
Secretaria Académica

# CONTENIDO

- |   |  |
|---|--|
| <p><b>1</b> Los vasos sanguíneos promueven la migración de los neuroblastos<br/><i>Sonia Olguin</i></p> <p><b>2</b> COMUNIDAD BIOMÉDICA De la Secretaría Académica<br/><i>Maria Elena Flores</i></p> <p><b>5</b> Silanes / Colecciones de anticuerpos recombinantes humanos<br/><i>Teresa Mata y Jorge Paniagua</i></p> <p><b>6</b> Inyectisoma, potente arma de <i>E. coli</i> enteropatógena<br/><i>Pável Álvarez</i></p> <p><b>7</b> Nuevos estudios sobre medicamentos antirretrovirales<br/><i>Pável Álvarez</i></p> | <p><b>8</b> La Investigación Translacional<br/><i>Gloria Soberón, directora del IIB</i></p> <p><b>12</b> XVII Conferencia Internacional sobre el Sida 2008<br/><i>Sonia Olguin y Pável Álvarez</i></p> <p><b>14</b> Biología y Patogénesis del VIH<br/><i>Edmundo Lamoyi y Sonia Olguin</i></p> <p><b>16</b> Red Biomédica <i>Software</i> ilegal<br/><i>Omar Rangel</i></p> |
|---|--|



## Soluciones Integrales para el Mundo de la Investigación

### Genómica



**Gene Expression Profiler (GeXP)**  
Solución Integral en Genómica:

- Secuenciación
- Expresión Genética Multiplex
- Análisis de Fragmentos
- Identificación de SNP's
- AFLP
- Detección de Heterocigotos
- Análisis de Mutaciones

### Automatización



**Manejadores de Líquidos Biomek®**

- Purificación de Ác. Nucleicos
- Preparación reacciones PCR
- Ensayos enzimáticos
- Identificación por código de barras



**Lectores de Placas DTX**

- Absorbancia
- Fluorescencia
- Luminiscencia

### Proteómica



**Caracterización de proteínas por electroforesis capilar PA800**

Peso Molecular, Isoelectrofoque, Glicosilación, Pureza de IgG's.

Acoplamiento a Espectrometría de Masas

**Fraccionamiento de proteínas PF-2D**  
Perfil proteico en 2 dimensiones (isoelectrofoque y peso molecular)

**Espectrofotometría DU800**

### Centrifugación



**Ultracentrifugación**  
Optima™ MAX-XP (1,019,000 x g)

**Alta Velocidad**  
Series Avanti®

**Centrifugas de mesa**  
Series Allegra®

**Microcentrifugación**  
Microfuge®



**CONTACTO**  
Dra. Ma. Elena Arzate  
Beckman-Coulter de México  
Tel.: (55) 91 83 28 56 / 01-800-008-9800  
mearzate@beckman.com

## Los vasos sanguíneos promueven la migración de los neuroblastos ...viene de la portada

por razones aún poco conocidas, lo cual priva al núcleo caudado de dopamina. Esta condición provoca un desequilibrio en el balance neuroquímico del núcleo caudado, lo que a su vez conduce a la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad tales como los temblores y los problemas de iniciación y término de movimiento.

El investigador mencionó que el objetivo principal de este trabajo multidisciplinario era desarrollar una terapia celular para aliviar los síntomas de la enfermedad de Parkinson a través de la reconstrucción de la vía nerviosa que se degenera en los cerebros de pacientes con esta enfermedad.

En este contexto, el grupo de investigación encabezado por los doctores Meléndez y Gutiérrez Ospina se ha enfocado a estudiar los mecanismos que controlan la migración de los precursores de las neuronas denominados neuroblastos, con el objetivo de diseñar procedimientos que permitan redirigir su migración hacia la sustancia *nigra*.

Después de tres años de trabajo, los investigadores han observado que hay una familia de moléculas involucradas en este proceso de migración. Estas moléculas proteicas conocidas como semaforinas, parecen actuar en forma indirecta a través de regular los patrones de vascularización a lo largo de las rutas de migración. En el artículo **Semaphorin-3A and its receptor neuropilin-1 are predominantly expressed in endothelial cells along the rostral migratory stream of young and adult mice** publicado en la revista *Cell and Tissue Research* (333:175, 2008), la doctora Meléndez y colaboradores sugieren que los neuroblastos usan como guías a los vasos sanguíneos para poder migrar hacia determinados destinos, por lo que difícilmente se logrará que las células migren hacia las zonas lesionadas si no hay un lecho vascular propicio. En la publicación se destaca que en las enfermedades neurodegenerativas los problemas vasculares son frecuentes y aparentemente anteceden a la enfermedad; "ésto pudiera explicar la inhabilidad de los cerebros afectados para autorepararse, aunque sus zonas de generación de nuevas neuronas pudiesen estar presentes y activas". Es por ello, que ahora el grupo de investigación se abocará a evaluar si los vasos sanguíneos en un cerebro senil pierden sus habilidades para guiar a las neuronas nuevas hacia zonas lesionadas.

La segunda línea de investigación desarrollada en el laboratorio del doctor Gutiérrez Ospina por la doctora Julieta Mendoza Torreblanca, indagó sobre la capacidad de diferenciación que poseen los neuroblastos derivados de una de las zonas neurogénicas presentes en el cerebro adulto. En el artículo **The rostral migratory stream is a neurogenic niche that predominantly engenders periglomerular cells: in vivo evidence in the adult rat brain** publicado en *Neuroscience Research*. (60:289, 2008) los investigadores universitarios describen la existencia de un nicho neurogénico adicional a los dos descritos hasta el momento. Este nuevo nicho se localiza en la llamada corriente rostral migratoria, la cual se había concebido como una de las rutas de migración de las poblaciones de neuroblastos en su camino hacia el bulbo olfatorio. El trabajo realizado por la doctora Mendoza Torreblanca y colaboradores muestra además, que los neuroblastos que nacen en la nueva zona neurogénica dan origen predominantemente a neuronas conocidas como periglomerulares en el bulbo olfatorio. Estos hallazgos y otros publicados a lo largo de los últimos años sugieren que los neuroblastos generados en las distintas zonas neurogénicas del cerebro adulto están comprometidos para dar origen a linajes neuronales específicos, por lo que su uso para el tratamiento general de enfermedades neurodegenerativas es limitado. Un camino que podría salvar este obstáculo

sería la reprogramación genética, vertiente de investigación que se ha iniciado en el laboratorio del doctor Luis Covarrubias.

Debido a lo anterior, el doctor Gabriel Gutiérrez considera que una alternativa a las limitaciones que enfrenta el proyecto es la de regresar a los viejos paradigmas del trasplante pero ahora utilizando células embrionarias, tal y como la ha empezado a hacer el grupo del doctor Covarrubias.

Finalmente, Gutiérrez Ospina comentó que uno de los retos que los miembros del equipo IMPULSA-02 tienen en el futuro inmediato se relaciona con las limitaciones del modelo animal utilizado. "En los ratones lesionados de la sustancia *nigra* partimos de un cerebro que se encontraba en buenas condiciones. Esto no ocurre así en el humano". De hecho en éste último, en un alto porcentaje de los pacientes, el cerebro que sufre la enfermedad de Parkinson es senil y posiblemente está alterado, por lo que su microambiente podría no favorecer la supervivencia de los neuroblastos transplantados. Esta posibilidad es apoyada por el hecho de que neuronas transplantadas a cerebros enfermos muestran rasgos morfológicos característicos de la patología años después.

Así, parece que la cura de las enfermedades neurodegenerativas más comunes basada en el uso de células troncales requiere de mayor investigación y de un entendimiento de las bases celulares que conducen a las mismas.  **Sonia Olguin**



## DEFENSORÍA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

Académicos y estudiantes:

La defensoría hace valer sus derechos  
Emergencias 24 horas, al teléfono 55-28-74-81  
Lunes a viernes de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 19:00 hrs.  
Edificio "D" nivel rampa, frente a Universum,  
Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4

Teléfonos: 56226220 al 22, fax: 50065070  
ddu@servidor.unam.mx



## Colecciones de anticuerpos recombinantes humanos

Teresa mata y Jorge Paniagua  
Biotecnología Farmacéutica,  
Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

El desarrollo tecnológico para la generación de anticuerpos recombinantes humanos con fines de profilaxia o terapéutica ha sido sorprendente en los últimos años; estas tecnologías han buscado disminuir la inmunogenicidad de los anticuerpos monoclonales murinos aprobados por las agencias reguladoras de Estados Unidos y Europa para uso en humanos.

Los métodos "display" (despliegue en fagos) para la exposición de proteínas permiten la selección de anticuerpos recombinantes bajo condiciones *in vitro* a partir de bancos (colecciones) génicos. La diversidad, afinidad y especificidad de los anticuerpos terapéuticos en ocasiones es superior a las obtenidas por el sistema inmune *in vivo*; <sup>1-4</sup>, donde la diversidad natural de anticuerpos resultado de rearrreglos de DNA, ensamblaje de segmentos diferentes y la mutación somática, se estima en  $10^7$  clonas.<sup>3</sup>

El proceso para la construcción de bancos inmunes, no inmunes o sintéticos, implica la clonación de los segmentos de DNA que codifican para las regiones variables de las cadenas pesadas (VH) y ligeras (VL) de los anticuerpos a partir de DNA o RNA mensajero; las regiones variables se unen por medio de un segmento conector y se induce la expresión de estas moléculas como fragmentos variables de cadena sencilla scFv o fragmentos de anticuerpo Fab que son los formatos más comunes de las colecciones. Se pueden emplear diversas fuentes para la obtención del DNA humano codificante como lo son: linfocitos B de sangre periférica, médula ósea, bazo, ganglios linfáticos.

La expresión de los fragmentos de anticuerpos para su posterior selección se puede hacer en la superficies de virus bacterianos (display), en células como bacterias, levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) o incluso se ha probado la expresión en células embrionarias de riñón (293 T).<sup>2-4</sup> Existen otras alternativas que no están limitadas por la eficiencia de transformación del sistema y que por lo tanto generarían una diversidad mayor como lo son el despliegue en ribosomas, mRNA, DNA, donde incluso se registran repertorios de  $10^{12}$  clonas.<sup>3</sup> Los métodos de selección y caracterización de las clonas positivas al antígeno de interés se hacen mediante métodos como ELISA o inmunofluorescencia.

Cuando los anticuerpos seleccionados no tienen la afinidad requerida pueden ser

sometidos a procesos de mutación y selección (evolución dirigida) para incrementar su unión al antígeno (afinidad mejorada); a la fecha la metodología más empleada es el despliegue en fagos.

El camino entre el descubrimiento de un nuevo anticuerpo terapéutico y su aprobación para su uso clínico es muy largo, debido a que hay que trabajar en el proceso de escalamiento del sistema de expresión, formulación, estudios de farmacocinética y sobre todo demostrar que es seguro y eficaz para administrarse en humanos a través de estudios clínicos. Un caso exitoso de comercialización de un anticuerpo obtenido a través del despliegue en fagos es HUMIRA™ (adalimumab), monoclonal humano IgG1, específico del factor de necrosis tumoral (TNF) empleado para el tratamiento de trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide y artritis psoriásica, aprobado el 31 de diciembre del 2002 por la Food and Drug Administration (FDA) y el 8 de septiembre del 2003 por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés).<sup>4-6</sup>

Laboratorios Silanes como parte de su proceso de innovación de medicamentos tiene un área para el desarrollo de líneas de productos de anticuerpos dirigidos a nichos específicos y enfermedades desatendidas. Silanes diversifica su plataforma tecnológica de producción de fragmentos de anticuerpos neutralizantes  $F(ab')_2$  de origen equino para ampliar la gama de productos que ofrece e incorpora nuevas plataformas tecnológicas para la producción de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de otras especies animales o de humano y trata de incidir en un mercado estimado en 21.9 miles de millones de dólares en el 2007.<sup>7</sup>

#### Referencias:

- 1.- Almagro J.C. y Fransson J. 2008. Humanization of antibodies. *Front Biosci.* 1(13):1619-1633
- 2.- Mondon P., Dubreuil O., Bouayadi K. y Kharrat H. 2008. Human antibody libraries: a race to engineer and explore a larger diversity. *Front Biosci.* 1(13):1117-29.
- 3.- Wang M. y He M. 2007. The rapid discovery of engineered antibodies. *IDrugs.* 10(8):562-5.
- 4.- Filpula D. 2007. Antibody engineering and modification technologies. *Biomol Eng.* 24(2):201-15.
- 5.- FDA <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/adalabb123102LB.pdf>
- 6.- EMA <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/11149506en.pdf>
- 7.- Informe Therapeutic Monoclonal Antibodies report 2008-2023. Visiongain Intelligence. [www.visiongain.com](http://www.visiongain.com)

# Inyectisoma, potente arma de *E. coli* enteropatógena

Su ataque es la principal causa de muerte por diarrea en niños menores de cinco años

**E**l Informe Sobre la Salud en el Mundo del año 2005 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 1.8 millones de muertes de niños al año, principalmente en países en vías desarrollo por causa de diarreas agudas, debido en su mayoría a alimentos y agua contaminados.

Uno de los tipos más nocivos de bacterias transmitidas por la vía fecal-oral es la cepa *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC, por sus siglas en inglés), la cual inyecta en la célula intestinal una serie de proteínas llamadas efectores de virulencia, explicó la doctora Bertha González Pedrajo, investigadora del Departamento de Genética Molecular del Instituto de Fisiología Celular.

La doctora González Pedrajo, comentó que su grupo de investigación está interesado en el estudio a nivel molecular de dicho agente causal de la diarrea, al dictar el seminario "El inyectisoma de *Escherichia coli* enteropatógena: un arma bacteriana", señaló que en México entre el 30 y el 40 por ciento de los casos de diarrea en menores de dos años se deben a esta bacteria.

Al hablar sobre el proceso de infección señaló que para provocar una lesión histopatológica denominada de adherencia y eliminación (AE), la bacteria se adhiere al enterocito e inyecta los efectores de virulencia en la célula intestinal usando el sistema de secreción de proteínas tipo III (SST3) que funciona como una jeringa molecular para inyectar proteínas que originan la enfermedad; a esta estructura macromolecular se le ha denominado recientemente inyectisoma. Los efectores de virulencia, dijo, atraviesan tres diferentes membranas para llegar al interior de la célula intestinal.

En el auditorio del Instituto de Fisiología Celular, la doctora González Pedrajo indicó que los efectores promueven la destrucción de las microvellosidades del epitelio intestinal y desencadenan la activación de distintas vías de señalización, reorganizando el citoesqueleto de la célula hospedera a través de la polimerización de actina y otras proteínas por debajo del sitio de adhesión bacteriana. A su vez, algunos

efectores pueden llegar a la mitocondria interfiriendo con sus funciones energéticas, o bien, pueden bloquear el ciclo celular, alterar las uniones estrechas intercelulares, etcétera, por lo que el SST3 se convierte en un arma bacteriana.

Con respecto a las características del inyectisoma de EPEC, la investigadora explicó que éste lo conforman un complejo basal con proteínas en la región membranal, periplásmica y citosólica, así como una sección extracelular formada por una aguja y el filamento EspA.

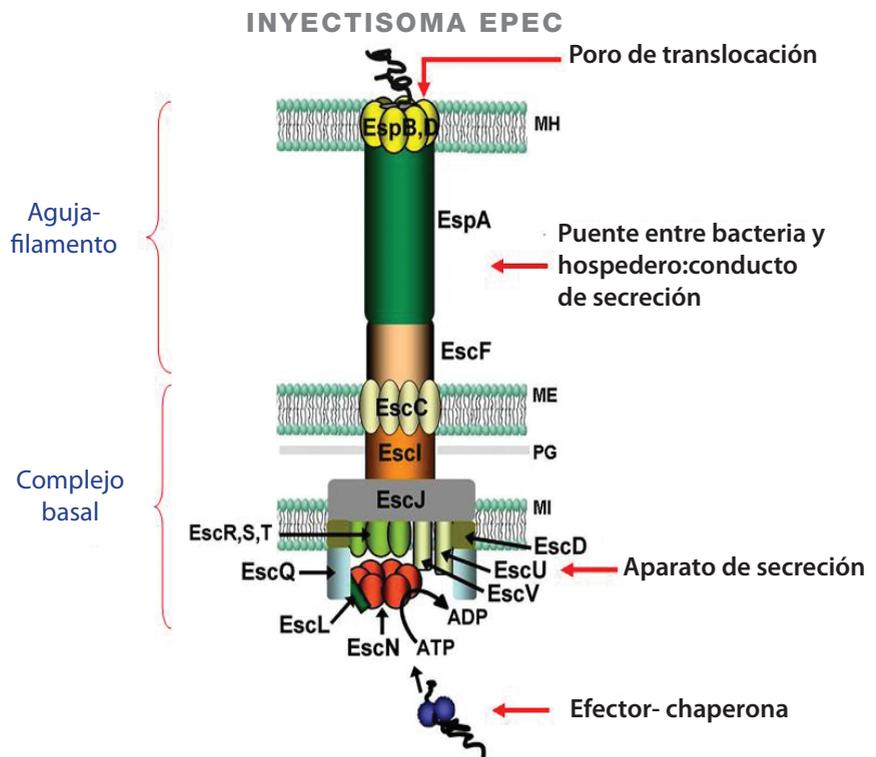
En el complejo basal se localiza el aparato de secreción, compuesto por proteínas que están ampliamente conservadas entre los diferentes patógenos, y se encarga de reconocer a las proteínas que serán secretadas.

Explicó que por ser EPEC un patógeno extracelular, el filamento EspA sirve como puente y conducto de secreción para conectar

a la bacteria con la célula eucarionte. Durante la infección, en el extremo distal del filamento se localizan dos proteínas que forman un poro en la membrana de la célula hospedera a través del cual salen los efectores.

Finalmente, la investigadora explicó los resultados obtenidos por su grupo en el estudio de dos enzimas que participan en el correcto ensamblaje y funcionamiento del inyectisoma: la ATPasa y una transglicosilasa lítica. La ATPasa participa en el reconocimiento de los efectores que serán secretados y provee la energía necesaria para el desplegamiento y secreción del efector, así como para la disociación de la chaperona que lo acompaña. Por su parte, la transglicosilasa lítica se encarga de digerir la pared celular para que el inyectisoma se pueda ensamblar de forma eficiente.

Pável Álvarez



Cortesía de la doctora Bertha González Pedrajo

# Nuevos estudios sobre medicamentos antirretrovirales

**E**xisten cinco clases de antirretrovirales disponibles en la actualidad:

- Los inhibidores nucleosídicos de la retrotranscriptasa o transcriptasa reversa, los cuales bloquean la reproducción del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) interfiriendo con ésta enzima esencial para este proceso. Cuando el VIH infecta una célula, genera una copia de su código genético dentro del ADN de la célula. De esta manera la célula queda “programada” para crear nuevas copias del VIH. El material genético del VIH es ARN por lo que el virus debe “convertir” su ARN en ADN. Para que este proceso se lleve a cabo es necesaria la enzima retrotranscriptasa.
- Los inhibidores de la retrotranscriptasa que no son análogos de nucleósidos (IN-NTR), también conocidos como “análogos no-nucleosídicos” o simplemente “no-nucleosídicos”.
- Los inhibidores de proteasa (IP) que bloquean el funcionamiento de la proteasa que es esencial para la multiplicación del VIH, ya que esta enzima es la encargada de cortar la multiproteína precursora de la cápside viral.
- Los inhibidores de la entrada que impiden el acceso del VIH a las células. Existen dos inhibidores de la entrada aprobados por la FDA, un inhibidor de la fusión y un antagonista del correceptor CCR5.
- Los inhibidores de la integrasa, que impiden que el ADN del VIH se integre en el de las células humanas para comenzar a reproducirse.

En la sesión “Los agentes retrovirales más nuevos” en el marco de la XVII Conferencia Internacional sobre el Sida 2008, un grupo de

investigadores provenientes de centros e instituciones de salud que destinan esfuerzos para diseñar nuevas estrategias antirretrovirales dio a conocer los protocolos de investigación en los que se incluye el uso de fármacos que impiden que el VIH se propague.

El doctor Marty Markowitz, investigador del Aaron Diamond AIDS Research Center, en su ponencia “La eficacia antiviral de raltegravir como parte de la terapia antirretroviral combinada en el tratamiento de pacientes infectados por VIH-1: datos de 96 semanas”, indicó que raltegravir es un potente inhibidor de la integrasa. El fármaco fabricado por Merck Laboratories es también conocido como MK-0518.

Indicó que raltegravir se empleó en un protocolo con 160 pacientes a los que se les suministró el fármaco en combinación con otros dos medicamentos, tenofovir y lamivudina (3TC) y se comparó con efavirenz (EFV) combinado con 3TC y tenofovir.

Los resultados del estudio arrojaron que a las 96 semanas el raltegravir demostró un efecto antirretroviral sostenido. Alrededor de 84 por ciento de los pacientes tenían cargas virales menores al nivel de detección. El fármaco fue bien tolerado y además no afectó los niveles de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos.

Por su parte, Juan Sierra Madero del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y profesor de la Facultad de Medicina de la UNAM, hizo referencia a un estudio cuyo objetivo fue comparar la eficacia de efavirenz o DMP-266 frente a la combinación lopinavir–ritonavir (LPV/r) más AZT y 3TC en 189 pacientes mexicanos con menos de 200 linfocitos CD4+ por milímetro cúbico de sangre. EFV es un inhibidor no nucleosídico de la retrotranscriptasa y está indicado en asociación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH-1. Sierra Madero indicó que se trató de un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico. EFV resultó más eficaz que LPV/r en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada.

Durante su ponencia Susan Cox, jefa de Desarrollo de la compañía Avexa, empresa australiana dedicada al descubrimiento y a la creación de anti-infecciosos para el tratamiento de enfermedades contagiosas como el sida, habló de “El perfil de seguridad de apricitabin (ATC) durante 24 semanas de dosificación en pacientes infectados con VIH-1”.

La investigadora señaló que el apricitabin es un nuevo análogo de desoxicidina que funciona como inhibidor nucleosídico de la retrotranscriptasa, el cual produce una buena respuesta en los pacientes que son resistentes a otros inhibidores similares de la transcriptasa. Además ATC tiene muy baja toxicidad mitocondrial, hepática y en médula ósea.

Destacó que se realizó un estudio durante 24 semanas donde se suministró ATC a 201 pacientes tratados previamente con terapias antirretrovirales. Los resultados del estudio mostraron que apricitabin es seguro y muy bien tolerado en combinación con otros antirretrovirales. “El perfil de seguridad de ATC es tan bueno como el de 3TC”, afirmó Cox.

Finalmente, la experta destacó que al suministrar el fármaco a los pacientes no se manifestaron casos de neuropatía periférica, mielotoxicidad, toxicidad hepática, ni aumento de lactato, lípidos, lipasa, ni se observó pancreatitis o toxicidad renal.

## ¿DAÑAN LOS ANTIRRETROVIRALES A LAS CÉLULAS DEL CEREBRO?

En la Universidad de Hawai se llevan a cabo investigaciones en células cerebrales, las cuales sugieren una explicación del porqué la prevalencia de demencia relacionada con el VIH continúa siendo alta a pesar de los avances en la terapia antirretroviral. Los investigadores encontraron cambios genéticos y funcionales en las mitocondrias de neuronas corticales de humanos expuestas a los antirretrovirales zidovudina (AZT), 3TC y lopinavir/ritonavir (inhibidores de la proteasa).



Pável Álvarez

# LA INVESTIGACIÓN TRANSLACIONAL

Gloria Soberón  
Instituto de Investigaciones Biomédicas

Los avances de la medicina deben estar indisolublemente vinculados a la investigación y en el pasado lo han estado en gran medida. Sin embargo, actualmente se vive a nivel mundial una crisis en este sentido, ya que se han obtenido resultados espectaculares en la llamada investigación básica, pero el impacto de estos avances en el conocimiento no se han “traducido” en un efecto positivo de magnitudes similares en el cuidado de la salud. Esto se debe a que a pesar de que la profesionalización de la labor de investigación, y la inversión de gran cantidad de recursos en la investigación por algunos gobiernos han sido muy exitosas, la infraestructura y el personal capacitado para “traducir” estos descubrimientos en tratamientos que puedan ser aplicados en los pacientes se desarrolló hasta hace poco. Asimismo, la separación entre la investigación básica y el cuidado de la salud ha generado problemas serios, y representa un obstáculo para el propio desarrollo de la investigación, ya que hay problemas que sólo pueden ser abordados mediante una estrecha interdisciplina entre los investigadores biomédicos y el personal dedicado al cuidado de la salud. La investigación que se lleva a cabo en esta interfase se ha llamado en inglés “translational research”, ya que tiene como objetivo la “traducción” de los nuevos conocimientos a tratamientos útiles en la clínica, así como el uso de los

resultados clínicos para potenciar la investigación. No se trata de un flujo de información unidireccional, sino de un verdadero diálogo, mediante el cual ambas partes potencian sus logros, es una verdadera sinergia.

Por otra parte, para que la “investigación translacional” pueda tener éxito es fundamental la participación de la industria en este proceso. Así pues, es muy importante estrechar los vínculos entre la academia y la industria de modo que la “traducción” entre los descubrimientos y su aplicación en la clínica sea eficiente. La industria es parte esencial de la llamada “investigación translacional”.

## EL CASO DE ESTADOS UNIDOS Y OTROS PAÍSES DESARROLLADOS

En Estados Unidos la investigación biomédica ha tenido un desarrollo impresionante en las últimas décadas, principalmente dentro de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), pero se ha abierto una brecha cada vez más grande entre la investigación básica y la investigación clínica. Las investigaciones básicas se llevan a cabo en los laboratorios dirigidos por investigadores con el grado de doctor y sólo en una proporción muy baja participan médicos. En 1970, de los cerca de tres mil donativos que dio el NIH alrededor de 30 por ciento eran dirigidos por médicos, pero en 2005 se otorgaron alrededor de ocho mil 500 donativos, de los cuales sólo el 17 por ciento fueron dirigidos por médicos.

Ante la preocupación de que los avances en la investigación básica no se acompañaban de avances similares en nuevos tratamientos, en el año 2000, el Instituto de Medicina de Estados Unidos organizó una serie de reuniones para analizar el problema. A partir de esta evaluación se llegó a la conclusión de que existía tanto un bloqueo entre la generación de conocimiento y su aplicación, así como una limitación para que tratamientos que ya habían probado su efectividad fueran aplicados. Algunos de los puntos que causan esta desvinculación son:

- Los investigadores son evaluados por la publicación de sus resultados, sin importar si éstos se aplican o no en la clínica, por ello actualmente existe un riesgo de que la carrera de los investigadores se vea afectada si se invierte mucho tiempo en procesos como la obtención de patentes y la transferencia de tecnología.
- La evaluación de la “investigación translacional” es muy difícil, ya que la salida al mercado de un nuevo fármaco, por ejemplo, puede durar muchos años. El número de patentes desarrolladas, pruebas clínicas o colaboraciones con la industria producto de una investigación, no necesariamente refleja el éxito en la aplicación de un nuevo tratamiento en la clínica.
- La obtención de fondos públicos para la investigación no considera prioritaria a la investigación que tiene como objetivo un tratamiento o cura.
- Los investigadores no conocen cuáles son las verdaderas necesidades médicas.

Ante esta situación, cuando Elias Zerhouni en el año 2002 inició su gestión como director de los NIH, llevó a cabo una consulta para establecer estrategias que permitieran cerrar la brecha entre la investigación y la aplicación clínica. En 2003, los NIH anunciaron la creación de un consorcio de 60 centros dedicados a hacer la “traducción” entre la investigación básica y la clínica, llamados *Clinical and Translational Science Centers* (CTSC) que estarían funcionando en el 2012 con un presupuesto de 500 millones de dólares anuales. Estos centros darán apoyo con los asuntos legales, patentes y pruebas clínicas a los investigadores que tengan trabajo que pueda ser “traducido” a la aplicación clínica. Sin embargo, a los CTSC sólo se les asignará entre el uno y dos por ciento del presupuesto de los NIH (29,500 millones de dólares) y no se sabe aún qué tan efectiva será su labor.

El desarrollo de los CTSC en Estados Unidos es la iniciativa más importante dentro de los esfuerzos nacionales para “trasladar” la investigación a la clínica, pero en otros países europeos, entre ellos el Reino Unido, se han



Laboratorio del IIB

empezado a desarrollar programas apoyados por el gobierno en el área de la investigación translacional a través de la formación de organismos similares a los CTSC.

### OBSTÁCULOS PARA LA APLICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN LA CLÍNICA: EJEMPLOS RECIENTES

El tratamiento de un tipo de cáncer de pulmón mediante un compuesto llamado gefitinib, mostró que cuando se hacía un promedio de la sobrevida de los pacientes no se veía un efecto significativo. Investigaciones posteriores mostraron que este compuesto tenía gran efectividad sólo en las personas que presentaban una mutación en el receptor del factor del crecimiento epidérmico, que es la proteína blanco del compuesto. Este resultado no podía ser previsto por los estudios con animales de laboratorio, pero el análisis de los resultados de las pruebas clínicas llevó al desarrollo de un tratamiento muy efectivo para cierto grupo de pacientes.

Algunos bebés que presentaban la inmunodeficiencia severa ligada al cromosoma X (bebés burbuja) fueron tratados con éxito mediante terapia génica al insertarles el gen IL2RG mediante un retrovirus. Sin embargo, se encontró que una proporción baja, pero significativa de los bebés desarrollaban leucemia. Esto se debe a que el retrovirus tiene preferencia por insertarse cerca de regiones que pueden transformar a las células en cancerosas al ser expresadas a partir del propio virus. Actualmente se están buscando variantes del virus que no tengan este peligroso efecto secundario.

El candidato a vacuna contra el VIH desarrollado por Merck llegó a la fase clínica 2 con cierto optimismo de la comunidad que estudia el sida, ya que se trataba de un mecanismo novedoso que estimula las células T, a diferencia de otras vacunas que estimulan las B. Estas pruebas fueron detenidas cuando se comprobó que algunos de los participantes se volvían más sensibles a la infección por VIH que los sujetos sin tratar. Ahora se sabe que existe una correlación entre ser varón



no-circuncidado y tener inmunidad previa contra el adenovirus que se usó en la vacuna y presentar un aumento a la infección por el VIH después de la vacunación, pero aún se desconoce el mecanismo por el cual se aumenta la sensibilidad al VIH.

En todos estos casos es necesario comunicar a los investigadores “básicos” los resultados de la aplicación de las nuevas metodologías en los pacientes, para así entender el fenómeno que se presenta en las personas y poder implementar soluciones que permitan el desarrollo de nuevos tratamientos médicos. Como se puede apreciar en estos ejemplos, la “investigación translacional” debe ser un verdadero diálogo entre las partes, no es suficiente aumentar el desarrollo de investigaciones básicas con el objetivo de tratar problemas médicos.

### BIOMÉDICAS Y EL SECTOR SALUD

El Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) en sus inicios realizaba investigación principalmente orientada hacia la fisiología y la biología celular. En años subsecuentes, se diversificaron notablemente las líneas de investigación con un énfasis claramente molecular en su metodología. Hoy, la investigación en el Instituto es disciplinariamente heterogénea. En su diversidad se reconoce una clara vocación temática relacionada con la biología humana, en especial con el estudio de la enfermedad.

Con el objeto de vincularse con el sector salud, y desarrollar el puente entre la investigación básica y la clínica, el IIB ha

establecido Unidades Académicas Periféricas en los Institutos Nacionales de Pediatría (de 1980 a la fecha), Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” (1981-1995), de Enfermedades Respiratorias (1982-1993), de Cancerología (1986 a la fecha), de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (1991-2000), de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (de 1995 a la fecha), de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (1995-2003) y con la Secretaría de Salud del Distrito Federal (2000-2007).

La implementación de tratamientos que benefician a la población mexicana sólo puede realizarse mediante un vínculo estrecho entre la investigación de nuestros problemas médicos con los involucrados en el tratamiento de la salud en el país. Asimismo, es importante la participación estrecha de la industria en este proceso, factor que hemos tratado de impulsar en Biomédicas, no sólo en las Unidades Periféricas en el sector salud, sino en todo el instituto.

Las Unidades Periféricas son estructuras académicas del Instituto que realizan trabajo de investigación fuera del campus universitario. El número del personal académico y administrativo de estas Unidades, así como su nivel y experiencia son congruentes con las actividades a su cargo.

A continuación presento brevemente algunos de los puntos sobresalientes de estas Unidades Periféricas para ilustrar el beneficio de la implementación de la “investigación translacional” en instituciones nacionales.

### UNIDAD DE GENÉTICA DE LA NUTRICIÓN (UGN) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

El principal logro de esta unidad y uno de los principales de Biomédicas es sin duda el establecimiento en 1988 del Programa Nacional de Tamiz Neonatal, con sede en la UGN, que en los siguientes años se extendió a todas las entidades federativas de la República. Se estima que actualmente hay más de dos mil-



Cristina Fernández

foto: archivo

Actualmente dos grupos conforman esta Unidad. El grupo del doctor Antonio Velázquez cuyos temas de trabajo son la evolución biológica de los nutrientes, en particular la vitamina biotina, como reguladores de la expresión genética y el estudio sobre enfermedades metabólicas hereditarias. El otro grupo es el de la doctora Cristina Fernández Mejía, el cual desarrolla el proyecto: Regulación de la expresión de genes pancreáticos por nutrientes y hormonas y sus implicaciones en la diabetes mellitus tipo 2.

### UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN CÁNCER (UIBC), INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

La ubicación de la UIBC dentro del Instituto Nacional de Cancerología, el centro de referencia y órgano rector del cáncer en México, promueve que sus investigadores entren en mayor contacto con la problemática

clínica que representa esta enfermedad que es un grave problema de salud pública en nuestro país, lo que representa una extraordinaria oportunidad para los investigadores básicos y clínicos de realizar trabajos de investigación multidisciplinarios en el área oncológica, con enfoques tanto básico como translacional.

Los cinco grupos de investigación del IIB que forman parte de la UIBC son:

El del doctor Alfonso Dueñas González, quien dedica sus esfuerzos a la terapia epigenética del cáncer y al estudio del ADN circulante. Como producto del trabajo del doctor Dueñas se ha desarrollado un fármaco que con gran efectividad y bajo costo se usa para potenciar el efecto de la quimioterapia en distintos carcinomas. Actualmente su estudio se encuentra en fase clínica 2 y en proceso de ser patentado en un numeroso grupo de países.

El grupo del doctor Luis Alonso Herrera Montalvo, que estudia a la S-adenosilmetionina como un posible blanco para la acción de agentes xenobióticos.

El grupo dirigido por el doctor Alejandro Mohar Betancourt que estudia la relación entre las infecciones y el cáncer. Marcadores pronósticos y predictivos en cáncer de mama es el otro tema de trabajo de este grupo.



Luis Alonso Herrera

foto: Sonia Olguin

El grupo del doctor Alejandro García Carrancá que aborda en su investigación a los virus del papiloma humano (VPH), las células madres y el cáncer.

Por último, el de la doctora Marcela Lizano, quien trabaja en la epidemiología molecular del VPH.



Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer

foto: archivo

## UNIDADES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”:

### 1. UNIDAD DE FISIOLÓGÍA MOLECULAR

Dos de los grupos más productivos de Biomédicas integran esta Unidad.

La doctora Norma Bobadilla tiene como tema de trabajo la Fisiología Renal, uno de sus proyectos principales lo constituye el estudio de la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

La Fisiología Molecular de los cotransportadores de sal, receptores diuréticos en riñón y su relevancia en la hipertensión arterial es el campo de trabajo del doctor Gerardo Gamba Ayala.

### 2. UNIDAD DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA GENÓMICA

Uno de los grupos de investigación más consolidados en el estudio de la diabetes

en México es el de la doctora María Teresa Tusié Luna, cuyo proyecto es: “Búsqueda de los genes implicados en la susceptibilidad y el desarrollo de enfermedades genéticas comunes: Diabetes mellitus tipo 2 y distintas dislipidemias asociadas al desarrollo de la aterosclerosis”. El grupo encabezado por la doctora Tusié interacciona con investigadores del INCMNSZ para formar la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica.

### 3. UNIDAD DE BIOQUÍMICA

El doctor Alejandro Zentella Dehesa se incorporó al IIB para fundar la Unidad Periférica de Bioquímica del INCMNSZ, estudiando principalmente la apoptosis, así como la activación endotelial y la reacción inflamatoria. Dentro del INCMNSZ está reforzando el área de oncología.



Gerardo Gamba

foto: archivo

## PROYECTOS DE VINCULACION EN PROCESO

Está en curso el reestablecimiento de una Unidad Periférica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en colaboración con la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, para el estudio del papel de la inflamación en diversas neuropatologías.

Recientemente se estableció un acuerdo de colaboración con el Instituto Nacional de Medicina Genómica. Dentro de las acciones que se realizan para estrechar los vínculos entre ambas instituciones destacan la realización de seminarios conjuntos, la participación de estudiantes de licenciatura y posgrado en cursos que se imparten en los dos institutos, la realización de estancias de investigación y el acceso al uso de instalaciones y metodologías.

En el año 2007, el IIB obtuvo un donativo de CONACYT, junto con los Instituto de Biotecnología y Fisiología Celular de la UNAM para desarrollar un laboratorio de Enfermedades Emergentes. Asimismo, está en evaluación el desarrollo de un proyecto en colaboración con el Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades (CENAVECE) de la Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, dependiente de la Secretaría de Salud y el Instituto de Biotecnología, para el desarrollo de un centro de excelencia para el estudio de enfermedades infecciosas emergentes.

\*Ponencia presentada por la doctora Gloria Soberón durante el Segundo Congreso Nacional de Médicos Mexicanos en el que se le rindió un homenaje al doctor Hugo Aréchiga, quien a lo largo de su vida trabajó activamente para que los lazos entre la investigación y la clínica se estrecharan.



Unidad Periférica de Bioquímica

foto: archivo

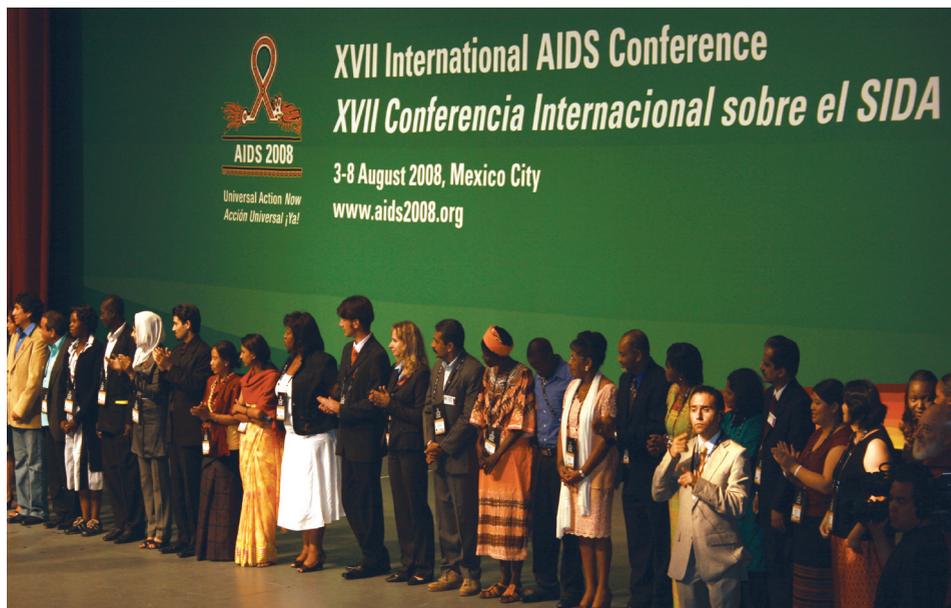
# XVII Conferencia Internacional sobre el **Sida** 2008

En reconocimiento a la política que ha implementado en la lucha contra el sida, México es el primer país latinoamericano al que se le otorga la sede de esta Conferencia convocada por la Sociedad Internacional de Sida (IAS, por sus siglas en inglés), la cual fue realizada del 3 al 8 de agosto. Este evento es considerado foro mundial de discusión, en el que se pugna por alcanzar antes del año 2010, el acceso universal a la prevención, tratamiento, cuidado y apoyo de personas que viven con VIH-sida y por la eliminación del estigma y la discriminación en individuos que padecen esta enfermedad.

En la XVII Conferencia Internacional cuyo lema distintivo fue: Acción universal ¡Ya!, participaron cerca de 23 mil personas provenientes de los cinco continentes y organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), el Programa Mundial de Alimentos (PMA), el Consejo Internacional de Organizaciones con Trabajo en Sida (ICASO), la YWCA Mundial así como la Red Asiática de Reducción de Daño (AHRN) y agrupaciones sociales independientes como la Red Global de Personas Viviendo con VIH-Sida (GNP+), la Comunidad Internacional de Mujeres Viviendo con VIH-Sida (ICW, por sus siglas en inglés), entre otras.

## ACCESO UNIVERSAL A LOS TRATAMIENTOS, CAMPAÑAS PREVENTIVAS EN CONTRA DEL VIH-SIDA Y LA ELIMINACIÓN DE LA DISCRIMINACIÓN, LAS PRIORIDADES

Durante la ceremonia de apertura de la Conferencia, Ban Kin-Moon, secretario general de la Organización de las Naciones Unidas, reconoció que a la mayor parte de los países les falta un largo camino por recorrer para conseguir el acceso universal a la prevención, el tratamiento, la consejería, así como el apoyo en relación con el VIH antes del 2010.



Representantes de las naciones participantes en la Conferencia

foto: Sonia Olguin

Dijo que los resultados de la lucha contra el sida tendrán consecuencias en todas las iniciativas para reducir la pobreza, la mortalidad infantil, en poner freno a la propagación de la malaria y la tuberculosis, en mejorar la nutrición y la salud materna, así como en fortalecer los sistemas de salud.

Ban Kin-Moon indicó que para dar batalla al sida se necesita financiamiento sostenido y a largo plazo debido a que “a medida que aumente el número de personas que se someten a tratamiento y por ende vivan más tiempo, los presupuestos tendrán que incrementarse de manera considerable en los próximos años, y en los países más afectados los donantes deberán proporcionar la mayoría de los recursos”, sostuvo.

El presidente de México, Felipe Calderón Hinojosa, anunció que a partir de ahora todos los antirretrovirales serán proporcionados de manera gratuita por el sistema de salud pública y las diversas instituciones de seguridad social. Además, advirtió que a fin de lograr precios más competitivos en retrovirales, el gobierno federal decidió eliminar el requisito de planta para que laboratorios

de otras naciones puedan distribuir y comercializar medicamentos en México.

Calderón Hinojosa destacó que durante su administración se ha fortalecido la atención médica y hospitalaria que reciben las personas con VIH. Dijo que en 2007, el gobierno federal destinó más de 262 millones de dólares para atención médica y casi 80 millones de dólares en medidas de prevención. “Este año el gobierno de México destina un presupuesto de más de 300 millones de dólares para fortalecer las políticas de atención al VIH-sida”, afirmó.

En su mensaje de bienvenida, el doctor Pedro Cahn, director de la IAS, señaló que América Latina y el Caribe sufren las consecuencias de la epidemia de SIDA en el contexto de la pobreza y la marginación, “dos millones de personas que viven con el VIH en esta región, no deben ser excluidas de nuestra agenda global compartida”, destacó.

El doctor Cahn afirmó que el papel central de la Conferencia es desafiar a los gobiernos a cumplir con sus obligaciones morales y políticas en materia de VIH-sida, debido a que en los últimos meses ha habido una creciente ola de



## AIDS 2008

### XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE

### Mexico City, 3-8 August

oposición para aumentar los recursos dedicados a la investigación entorno a la epidemia.

En su mensaje, el doctor Cahn señaló que la construcción de clínicas, laboratorios, la capacitación de los trabajadores de área de la salud y el trabajo con los responsables de salud en programas de VIH, implica el fortalecimiento de los sistemas de salud.

Posteriormente, el doctor Luis Soto Ramírez, copresidente de la XVII Conferencia Internacional sobre el Sida 2008 y jefe de la Unidad de Virología Molecular del Departamento de Enfermedades Infecciosas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", se pronunció por hacer llegar los medicamentos a todos los necesitados, sin importar credo, raza, o estrato social. No obstante, aclaró que los medicamentos por sí solos no solucionan el problema, por ende se requieren laboratorios, trabajadores del sector salud y sistemas de salud sólidos que puedan apoyar las necesidades de las personas infectadas con VIH en América Latina y el Caribe.

Por su parte, el secretario de Salud de México, José Ángel Córdoba Villalobos, dijo que para el control de la epidemia se requiere la eliminación del estigma, la discriminación y la homofobia, y se pronunció por eliminar los prejuicios y la exclusión de personas que tienen VIH.

Al mismo tiempo hizo un llamado a la industria farmacéutica a favor de una responsabilidad social compartida, "porque el alto costo, es uno de los mayores obstáculos para el acceso universal a la terapia antirretroviral en nuestras naciones", declaró.

Posteriormente, la doctora María Teresa Fernández de la Vega, vicepresidenta del Gobierno Español, indicó que en África subsahariana vive una décima parte de la población mundial en la cual se concentran 84 por ciento de los adultos con VIH, 85 por ciento de los niños y niñas con esta enfermedad y 75 por ciento de los fallecimientos.

Aseguró que la posibilidad de transmisión de sida de madre a hijo en los países con

menos recursos es 25 veces mayor que en aquellos que tienen más, ya que sólo 10 por ciento de las mujeres tienen acceso a los servicios de salud.

Informó que en las dos últimas décadas, la esperanza de vida de un enfermo de sida en los países de renta media y alta ha aumentado entre 15 y 24 años, casi exactamente el mismo número de años que ha retrocedido la esperanza de vida en los países de menor renta.

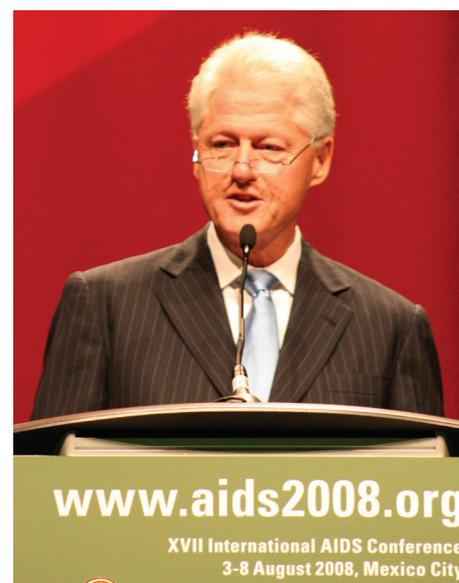
La ministra española dijo que el sida no sólo es un problema de salud sino también de desarrollo, de justicia social, de equidad e instó a seguir progresando en la investigación para la vacuna, y continuar extendiendo el acceso a los antirretrovirales.

#### LA MUJER, DOBLEMENTE AFECTADA POR EL SIDA

En esta Conferencia Internacional, participaron diversas personalidades reconocidas por su acciones para combatir esta epidemia, como el ex presidente de Estados Unidos, William Clinton, quien ha destacado por su labor de promoción y movilización para acelerar una respuesta global contra el VIH-sida.

Clinton explicó que el acceso universal a los tratamientos, prevención y servicios de apoyo, está obstaculizado no sólo por las condiciones económicas sino también por una diseminada y persistente inequidad de género. Las mujeres ya llevan una carga excesiva de la epidemia por ser las proveedoras de cuidados y la discriminación no tiene por que agregarse a esa carga. "Por eso he decidido apoyar la iniciativa de varios países de crear una nueva agencia de la ONU para la mujer", anunció.

Consideró que para combatir el VIH-sida el tratamiento y la prevención deben ir de la mano. "Actualmente existe evidencia de que el tratamiento por sí mismo es una herramienta para la prevención, ya que reduce la tasa de transmisión entre adultos y casi elimina la transmisión de madre a hijo durante el embarazo, pues esa posibilidad es de sólo dos por ciento donde hay disponibilidad de tratamiento.



William Clinton

foto: Sonia Olguin

El ex mandatario mostró su preocupación porque a más de 20 años del inicio de la epidemia, 80 por ciento de la gente que tiene VIH no conoce su estado serológico y puede transmitir el virus a otra persona.

La Fundación que lleva el nombre del ex presidente norteamericano está proporcionando medicamentos a 1.4 millones de personas con VIH-sida en el mundo. "Gracias a la colaboración de los donadores cada tratamiento tiene un costo anual de 120 dólares" comentó.

Clinton reconoció el trabajo del doctor Julio Frenk como secretario de Salud para el combate del VIH-sida y el liderazgo regional de México con su programa de acceso a los medicamentos antirretrovirales.



Sonia Olguin y Pável Álvarez

# Biología y Patogénesis del VIH

El doctor Guido Silvestri de la Escuela de Medicina de la University of Pennsylvania realizó un resumen general de los avances en el área de la biología y la patogénesis del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) presentados durante la XVII International AIDS Conference 2008. Dada la enorme cantidad de información, el doctor Silvestri decidió agrupar lo más sobresaliente en cuatro temas principales: El estudio de la transmisión del VIH, de importancia para la generación de estrategias preventivas efectivas, en particular microbicidas y vacunas; los progresos en el conocimiento de los factores celulares y genéticos que restringen la infección, lo cual puede conducir a la identificación de “blancos” para la terapia antirretroviral; la investigación sobre vacunas y por último, las investigaciones acerca de la interacción entre el virus y el sistema inmunitario del huésped.



Guido Silvestri  
Foto: [www.med.upenn.edu](http://www.med.upenn.edu)

## LA TRANSMISIÓN DEL VIH

Silvestri seleccionó tres contribuciones en este tema. La primera fue la de Eric Hunter, profesor de la Emory University, quien ya había descrito anteriormente que durante la transmisión del VIH en parejas heterosexuales estables, a pesar de que en el donador existía una población de virus muy diversa, los virus que se encuentran en el receptor poco tiempo después de su seroconversión representaban en general un sólo tipo de los del donador. Hunter



Victor Garcia  
Foto: [www.utsouthwestern.edu/images](http://www.utsouthwestern.edu/images)

puso de manifiesto que este fenómeno es menos pronunciado cuando la transmisión ocurre entre parejas promiscuas que entre monógamas; es decir, los receptores recientemente infectados de esta manera tienen múltiples variantes genéticas del VIH. Destacó el posible papel de las infecciones de transmisión sexual y la inflamación de la mucosa en favorecer este tipo de infección por VIH, menos restringida genéticamente, ya que la inflamación aumentaría la accesibilidad del virus a las células “blanco”. Este trabajo, dijo Silvestri, tiene muchas implicaciones para las vacunas y microbicidas.

La segunda presentación fue la del doctor Víctor Garcia Martínez de la University of Texas Southwestern y el doctor Kish-Catalone de DeSales University, desarrollaron nuevos modelos animales (principalmente ratones) a los que se les ha injertado células y tejidos del sistema inmune de origen humano, los cuales podrían ser muy útiles para examinar la transmisión del VIH y determinar la eficacia de microbicidas.

La tercera contribución en esta área fue la del doctor C. Petropoulos, quien caracterizó la transmisión de los virus que usan el correceptor CXCR4 y cuya aparición en los pacientes con infección crónica se asocia a

progresión acelerada de la enfermedad. Este estudio es importante en opinión de Silvestri, ya que a pesar de que sólo una minoría de los virus transmitidos inicialmente requieren CXCR4 como correceptor se debe pensar en la posibilidad de que se conviertan en un problema al usar microbicidas para virus con tropismo para el correceptor CCR5.

## FACTORES CELULARES Y GENÉTICOS QUE RESTRINGEN LA INFECCIÓN

Silvestri hizo referencia a la ponencia del doctor Mario Stevenson de la Universidad de Massachusetts, quien hizo un recuento de lo aprendido en años recientes sobre los factores de restricción del hospedero y resaltó el descubrimiento de un factor que ancla al virus en la membrana celular y por lo tanto impide su



K. T. Jeang  
Foto: [www.scbasociety.org](http://www.scbasociety.org)

liberación y la diseminación del VIH.

El doctor K. T. Jeang de National Institutes of Health de Estados Unidos (NIH) puso de manifiesto la complejidad de las interacciones moleculares entre el VIH y las células huésped. Él utilizó una biblioteca de shRNA para identificar los genes que limitan la replicación del VIH en las células, lo cual puede ser de gran importancia para el de-



## AIDS 2008

### XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE

### Mexico City, 3-8 August

sarrollo de terapias.

Silvestri resaltó el modelo del doctor O. Perez del Laboratorio de Tom Hope en Chicago, en el que utilizan virus con doble fluorescencia, en los que el núcleo está marcado con proteína verde fluorescente (GFP) y la membrana está marcada con proteína fluorescente cereza. Estos virus con doble fluorescencia son muy útiles para estudiar el proceso de liberación del genoma viral al citoplasma celular. Para Silvestri, entender este proceso es importante no sólo para diseñar compuestos antivirales específicos, sino también para comprender la interacción entre las células dendríticas y las células T y la manera en que los virus captados por las células dendríticas son presentados a las células T.

#### INVESTIGACIÓN SOBRE VACUNAS CONTRA EL VIH

Silvestri resaltó la contribución de los doctores Weiner y Boyer de University of Pennsylvania, ya que han mejorado significativamente la inmunogenicidad de las vacunas de ADN mediante el uso de electroporación y la adición de adyuvantes, en particular citocinas o quimiocinas; sin embargo, Silvestri considera que los esfuerzos para hacer una vacuna contra el SIDA no se materializarán hasta entender mejor la interacción entre el virus y el sistema inmunitario del hospedero y en particular la correlación entre inmunidad contra la infección y la progresión de la enfermedad.

En este sentido, el doctor H. Streeck, del laboratorio del doctor M. Altfeld (Partners AIDS Research Center/ Harvard Medical School) describió la especificidad de las respuestas de las células T CD8+ que aparecen durante la infección primaria con VIH y que se correlacionan con un mejor control de la replicación del virus durante la infección crónica; por ello Silvestri consideró importante seguir estudiando a los "controladores de elite", individuos infectados con el VIH que a pesar de no recibir terapia antirretroviral, de manera espontánea pueden controlar la replicación viral y permanecer sanos. Para explicar qué es lo que determina éste fenotipo propuso tres posibilidades: que el virus es intrínsecamente

menos apto; que hay factores que bloquean la replicación del virus a nivel de las células individuales o bien que se debe al tipo de control del sistema inmune del hospedero sobre la replicación del virus.

Silvestri enfatizó que es necesario comprender plenamente la complicada interacción entre el VIH y el sistema inmunitario del hospedero para lograr producir una vacuna contra el sida y tomar en cuenta que el VIH es un virus que se replica en células T CD4+ activadas, y que si una vacuna terapéutica o profiláctica induce una nueva respuesta inmune existe el riesgo intrínseco de activar las células T CD4+ y, por tanto, la replicación del virus. Silvestri mencionó también el trabajo de Andrea Lisco del laboratorio del doctor L. Margolis de los NIH, en el cual utilizando fragmentos de tejido linfóide humano infectados con VIH se investigó *in vitro* el papel patogénico de la activación inmune crónica y su relación con la progresión de la enfermedad.

Por su parte, T. Gaufin del laboratorio de Cristina Apetrei de Tulane National Primate Research Center investigó el efecto de la eliminación de linfocitos B CD20+ en monos verdes africanos, animales hospederos naturales del SIV pero en los que la infección no progresa a sida, a pesar del alto nivel de replicación del virus. Gaufin mostró que los monos sin linfocitos CD20+ no produjeron anticuerpos contra el SIV; sin embargo, no se observaron cambios importantes en la replicación del virus, lo que sugiere que en estos monos, la falta de progresión hacia la enfermedad no está relacionada con una fuerte o eficaz respuesta inmune humoral. Este trabajo tiene muchas implicaciones para el

desarrollo de una vacuna contra el sida.

#### INTERACCIÓN ENTRE EL VIH Y EL SISTEMA INMUNITARIO

En esta Conferencia también se discutió sobre el papel de las co-infecciones y el punto culminante de esa sesión fue la presentación del doctor Jake Stapleton de The University of Iowa, quien describió el papel del virus GBV-C de la hepatitis en la protección contra el VIH para la progresión de la enfermedad en individuos co-infectados. La comprensión del mecanismo subyacente en esta acción de GBV-C tiene implicaciones importantes para la terapia de la infección por el VIH.

Por último, hubo dos charlas sobre el concepto del agotamiento de la respuesta de las células T como un factor de progresión de la enfermedad durante la infección por el VIH. La primera fue en relación con la molécula PD-1, recientemente identificada como un marcador de superficie de células T con daños funcionales. El doctor Joseph Conrad de Vanderbilt University indicó que la expresión de PD-1 es más pronunciada en las células CD8+ dominantes en la respuesta específica contra el VIH, y que tienen defectos funcionales como son: una propensión a la apoptosis y producción disminuida de citocinas.

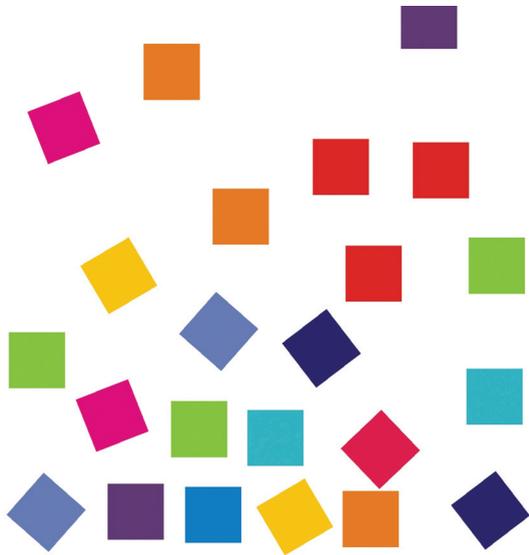
Finalmente, Silvestri comentó la ponencia de Marion Addo de Partners AIDS Research Center/ Harvard Medical School, quien presentó el papel de una nueva molécula, Tim-3, que también parece ser un marcador de agotamiento de las células T durante la infección por el VIH.

Los resúmenes y ponencias de las otras áreas abordadas durante esta conferencia (Investigación Clínica; Tratamiento y Cuidado; Epidemiología, Prevención e Investigación en Prevención; Ciencias Sociales, Conductuales y Económicas, así como Políticas y Ciencia Política) pueden consultarse en la página [www.kaisernetwork.org/aids2008](http://www.kaisernetwork.org/aids2008).

*Traducido y adaptado del Rapporteur Summary Session del 8 de agosto de 2008 de la página [www.kaisernetwork.org/aids2008](http://www.kaisernetwork.org/aids2008)*



Edmundo Lamoyi y Sonia Olguin



**trec**  **avo**  
C U R S O  
**BASES BIOLÓGICAS DE LA CONDUCTA**  
Del 16 al 19 de octubre de 2008

Informes en: [www.uatx.mx](http://www.uatx.mx) | (012446) 4 65 27 00 ext. 1801  
[lettita2@yahoo.com](mailto:lettita2@yahoo.com) | 10(01246) 4 62 15 57  
[mencjra@hotmail.com](mailto:mencjra@hotmail.com)



# Red Biomédica

## Software ilegal

**¿Q**ué debe entenderse por *software* ilegal? Podemos definirlo como aquel que es utilizado, reproducido, distribuido, comercializado o transformado sin la previa autorización del titular de los derechos de propiedad intelectual del programa en cuestión.

En la actualidad, el uso de programas de computadora es una necesidad fundamental para cualquier tipo de actividad que involucre manejo de información, no importando el formato en el que ésta se presente: texto, imagen, audio o video.

Sin embargo, el uso de programas ilegales desafortunadamente es una práctica muy extendida en nuestro país, e incluso es promovida con base en el argumento del ahorro en dinero que supone el adquirir ilegalmente el *software*, en lugar de comprar las correspondientes licencias originales. Además, no se toman en cuenta los diversos problemas que puede causar dicha utilización ilegal a su equipo e incluso a la infraestructura de telecomunicaciones a la que se conecta, estos problemas a largo plazo, pueden llegar a ser superiores al pretendido ahorro. Gran parte de los virus de computadora, la falta de asistencia técnica

y los problemas de compatibilidad de *software*, son sólo algunas consecuencias de la presencia del *software* ilegal en los equipos.

### ¿Por qué es un riesgo?

Quizá en su computadora personal se ejecute *software* ilegal y usted no lo sabe, independientemente de esto, la presencia de programas sin licencia en un equipo puede tener repercusiones incluso legales en algunos países. Por otra parte, quizá esté utilizando un mantenimiento técnico no garantizado que ponga en riesgo la seguridad de su entorno informático, ya sea por la falta de código de protección o por la presencia de código malintencionado.

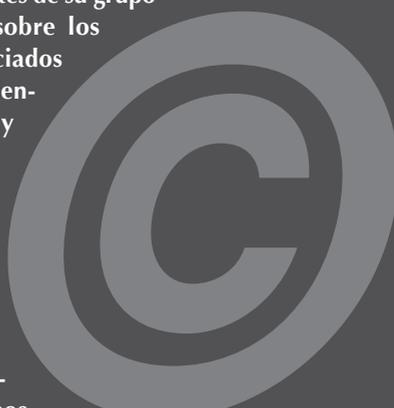
### ¿Qué puede hacer?

Si quiere saber si en su equipo o grupo de trabajo se utiliza *software* ilegal, puede implementar lo siguiente:

1. Realice una auditoría de los programas. Elabore un registro de sus equipos y el *software* que se ejecuta en cada uno. Indique si dispone de las licencias y los certificados de autenticidad de todos los programas que utiliza.

2. Solucione los problemas que pudieran presentarse.

Si descubre que en sus equipos se ha instalado *software* ilegal o se ejecutan programas cuya autenticidad no se puede confirmar, reemplácelos por legales o libre, que cuenten con el mantenimiento y actualizaciones de los fabricantes.

3. Establezca un reglamento referente al uso de programas legales. Informe a los integrantes de su grupo de trabajo sobre los riesgos asociados al equipamiento ilegal y haga saber que no se tolerará su uso. Siga registrando las compras o actualizaciones de *software* en la lista que creó para la auditoría. 

Omar Rangel/Sección de Cómputo