



Gaceta Biomédicas



UNAM
La Universidad
de la Nación

Noviembre
de 2017

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Año 22 Número 11
ISSN 1607-6788



Nueva Unidad de Investigación de la UNAM en el Instituto Nacional de Cardiología

Pág. 3

Julio César Carrero recibe
Estímulo a Investigaciones
Médicas "Miguel Alemán Valdés"

Pág. 6

Desarrollo y Evaluación
de vacunas

Pág. 12



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomeli Vanegas

Secretario Administrativo

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Patricia Ostrosky Shejet



Directora y Editora

Lic. Sonia Olguin García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Corrector de Estilo

Juan Francisco Rodríguez

Reportera

Keninseb García Rojo

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 Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 22, número 11. 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 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 30 de noviembre de 2017 en los talleres de Impresionesrep, S. A. de C. V. Anastasio Bustamante No. 5, Col. Los Reyes, C. P. 08620. Delegación Iztacalco. Ciudad de México.

Información disponible en:

http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Cualquier comentario o información, diríjase a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: 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. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

AÑO 22 NÚMERO 11 NOVIEMBRE, 2017

3

NUEVA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA UNAM EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA



6

JULIO CÉSAR CARRERO RECIBE ESTÍMULO A INVESTIGACIONES MÉDICAS "MIGUEL ALEMÁN VALDÉS"



8

LOS MATRACES NO SON COMO LOS PINTAN



10

XXXI CÁTEDRA DE SALUD "MIGUEL ALEMÁN VALDÉS"



12

DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE VACUNAS



16

TRABAJANDO REMOTAMENTE: RDP VS VPN



EN PORTADA



Los representantes de la Secretaría de Salud, la Facultad de Medicina, el INCICH, Biomédicas y la UNAM en la develación de la placa.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



O a través de este enlace: www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Defensoría de los Derechos Universitarios

Estamos para atenderte, orientarte e intervenir a favor de los derechos universitarios, de estudiantes y personal académico.

www.ddu.unam.mx
ddu@unam.mx

Teléfonos: 5622-6220 y 21, 5528-7481
Lunes a Viernes
9:00 a 15:00 y de 17:00 a 20:00



Los integrantes del presidium de izquierda a derecha: los doctores Germán Fajardo, Enrique Graue, José Narro, Marco Antonio Martínez y Patricia Ostrosky.

Nueva Unidad de Investigación de la UNAM en el Instituto Nacional de Cardiología

Sonia Olguin García

En la ceremonia inaugural, el doctor Marco Antonio Martínez Ríos, director general del Instituto Nacional de Cardiología, dijo que “ante los retos demográficos, epidemiológicos y el alto costo de la atención médica, especialmente de la cardiología, que requieren acciones creativas e innovadoras, la UNAM y la Secretaría de Salud se unieron al compromiso de buscar soluciones para salvaguardar el obligado derecho a la salud de nuestra población; el resultado es la Unidad de Investigación Traslacional UNAM-Instituto Nacional de Cardiología, que permitirá la vinculación de investigadores con

Continúa pág. 4>

visión innovadora con profesionales que trabajan cotidianamente en el campo de la salud y que conocen las necesidades y los retos que conlleva la atención de los pacientes”.

La unidad, que cuenta con seis laboratorios distribuidos en tres pisos y cubre 1250 metros cuadrados, estará a cargo de la Facultad de Medicina, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y del propio Instituto de Cardiología. Cuenta con áreas de recepción, consulta clínica, de estudios electrofisiológicos, y ultracongeladores en la planta baja, así como un área de cultivo de tejidos y un bioterio de pequeñas especies. De acuerdo con el doctor Martínez Ríos, en estas instalaciones trabajarán más de sesenta investigadores con el objetivo de fortalecer la investigación traslacional, crear conocimiento y anticipar soluciones a los retos de salud.

Informó que con fondos de la Universidad Nacional y de la Comisión Nacional de los Institutos Nacionales de Salud se hizo la transformación de la Casa de las Hermanas del Verbo Encarnado en laboratorios. Con esta Unidad, “el Instituto automáticamente suma diez más a sus 108 miembros del SNI, y dos más a los SNI 3”.

Por su parte, el rector de la UNAM, doctor Enrique Graue Wiechers, para referirse a cómo debe ser la investigación, citó al doctor Ignacio Chávez, quien consideraba que “en materia de investigación necesitamos fomentar el espíritu inquieto del que busca y avanza, del que no se conforma con verdades hechas, sino que intenta encontrar las suyas; ya que no hay enseñanza que se renueve sin investigación”. Investigar y enseñar, dijo, son acciones que se alimentan en un círculo virtuoso; se aprende

para saber y se investiga para aprender, y ésa es también la misión de nuestra Universidad.

Añadió: “Estamos aquí para celebrar que la Universidad puede servir a la nación, y que en esta ocasión lo hace con un pilar de los Institutos Nacionales de Salud, porque el Instituto Nacional de Cardiología ha sabido combinar con virtuosismo la atención médica de excelencia, la enseñanza y la investigación”. Recordó que fue en sus laboratorios de bioquímica, fisiología y farmacología donde surgieron los cimientos de las escuelas mexicanas de patología, inmunología, nefrología y reumatología.

Señaló que hoy las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de mortalidad en México, y es un tema complejo en donde intervienen factores genéticos, nutricionales, biológicos y sociales; “el gran reto que tiene por



Los doctores Norma Bobadilla y Gerardo Gamba (Izquierda y derecha) con los doctores Jonatan Barrera y María Chávez (en el centro), quienes forman parte de la nueva unidad de investigación representando al IIB.

delante el Instituto es reinventar periódicamente su investigación para dar respuesta a los complejos mecanismos que inciden en la aparición y el desarrollo de esas patologías”.

La Unidad de Investigación Traslacional tendrá dos laboratorios de la Facultad de Medicina, tres laboratorios del Instituto de Investigaciones Biomédicas y la Unidad de Prevención del Instituto Nacional de Cardiología. Se han establecido seis líneas de investigación, que van desde la tecnología en biomarcadores hasta el desarrollo de ensayos clínicos en animales.

El rector de la UNAM consideró que esta Unidad representa una oportunidad para vincular la investigación básica con la resolución de problemas clínicos, y también la oportunidad de sumarse a la iniciativa del Consorcio Nacional de Investigación de Medicina Traslacional e

Innovación promovida por la secretaría de Salud, el CONACyT y la UNAM.

Posteriormente, el secretario de Salud, José Narro Robles, mencionó que México está hecho de instituciones y “tan somos un país de instituciones que nuestra Universidad es heredera de una trayectoria que supera cuatro siglos y medio, y en el área de la salud contamos con instituciones como el Hospital Civil de Guadalajara o el Hospital de Jesús, que fue el primer hospital de América; por ello tenemos la obligación de cuidarlas y hacerlas más fuertes”.

Esta Unidad, dijo, es un paso más para fortalecer la salud de nuestra población, para fortalecer el desarrollo de conocimiento original, para sumar la ciencia básica y la ciencia clínica, para formar recursos humanos y para traducir ese conocimiento en beneficio para nuestra población. [f](#)

"Investigar y enseñar, son acciones que se alimentan en un círculo virtuoso, se aprende para saber y se investiga para aprender".

Doctor Enrique Graue



Recorrido por las instalaciones de la nueva unidad.



Julio César Carrero recibe uno de los Estímulos a Investigaciones Médicas “Miguel Alemán Valdés”

Keninseb García

Por sus aportaciones al conocimiento y potencial para la clínica, 35 investigadores de la Universidad Nacional Autónoma de México, el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN (Cinvestav) y las Secretarías de Salud de la Ciudad de México y del Gobierno Federal, entre ellos el doctor Julio César Carrero Sánchez del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB), recibieron los Estímulos a Investigaciones Médicas “Miguel Alemán Valdés”.

Los trabajos merecedores de los estímulos, que se otorgan para aportar una semilla que estimule la continuidad de investigaciones en curso, abordan desde padecimientos crónicos como la diabetes, enfermedad metabólica, obesidad y cáncer; enfermedades virales y parasitarias; padecimientos autoinmunes como la esclerosis múltiple, o neurodegenerativos, como la enfermedad de Parkinson o la de Alzheimer, hasta enfermedades psiquiátricas.

En la ceremonia de entrega de los estímulos celebrada en la Biblioteca Mexicana de la Fundación Miguel Alemán, el doctor Adolfo Martínez Palomo, coordinador del Programa de Salud de dicha fundación, dijo que actualmente los investigadores en nuestro país tienen que lidiar con un aumento brutal de la burocracia para financiar sus proyectos, así como la desconfianza hacia ellos, por lo que este reconocimiento busca romper con esa inercia.

En su oportunidad, el doctor Ricardo Félix Grijalva, del departamento de Biología Celular del Cinvestav, en representación del jurado calificador, dijo que a lo largo de los años los estímulos “se han ido consolidando como un ejemplo y baluarte de solidaridad y generosidad filantrópica al servicio del progreso y desarrollo de las ciencias médicas en nuestro país”.

Dijo que en esta convocatoria se registraron 141 candidaturas, todas fueron evaluadas con base en criterios objetivos de calidad y viabilidad, así como en su grado de novedad, originalidad, relevancia, aplicabilidad y su adecuación a los objetivos.

El integrante del jurado calificador destacó que la variedad de métodos científicos de las distintas propuestas sometidas da cuenta de la riqueza de la producción intelectual científica que existe hoy en día en nuestro país.

En representación de los investigadores galardonados, la doctora Martha Espinosa Cantellano, del departamento de Infección y Patogénesis Molecular del Cinvestav, destacó la importancia del esfuerzo conjunto de la Fundación Miguel Alemán y las instituciones participantes para apoyar los proyectos y los invitó a continuarlos, pues recordó que más de cien propuestas no pudieron ser apoyadas, lo cual es un reflejo de la enorme incertidumbre que enfrentan los investigadores ante los grandes recortes que ha sufrido el financiamiento de la ciencia. Además agradeció el voto de confianza que se deposita en ellos.

La investigadora afirmó que “es el carácter el que nos mantiene luchando por lo que nos apasiona, por una necesidad de descubrir los secretos de la naturaleza, por un deseo de que el conocimiento sirva para detener las enfermedades de manera temprana o entender el curso patológico que las caracteriza, desarrollar nuevos fármacos para combatir las e implementar nuevas medidas para prevenirlas. Es el carácter el que no permite que nuestro rumbo se desvíe, a pesar de las carencias y de la burocracia crecientes que envuelve nuestro quehacer cotidiano”.

Por su parte, el doctor José Mustre de León, director general del Cinvestav, consideró que los estímulos son un componente muy importante del Programa de Salud junto con la Cátedra Miguel Alemán, porque tienen un efecto inmediato en el trabajo de los investigadores.

Asimismo, destacó que es muy poco común que en el país se cuente con fundaciones filantrópicas que apoyen directamente a la ciencia, y dijo que ésa es una diferencia importante frente a los países que tienen aparatos científicos y economías más desarrolladas que la nuestra, por lo que la labor de la Fundación Miguel Alemán es crucial.

En su oportunidad, el doctor Jaime Martuscelli, del IIB y coordinador de Asesores de la Rectoría de la UNAM, llamó a seguir sumando instituciones de salud y seguridad social al programa de estímulos, que ya agrupa a cuatro instituciones que apoyan y concursan con propuestas sólidas.

Destacó que la Universidad Nacional y la Secretaría de Salud Federal contribuyeron con 53 y 57 propuestas respectivamente, que representan 78 por ciento del total de las candidaturas; de la UNAM participaron trece dependencias, cuatro de ellas ubicadas fuera del área metropolitana, y 11 candidaturas provinieron de los Institutos Nacionales de Salud, lo que habla del prestigio alcanzado por los estímulos que otorga la Fundación.

Finalmente, el doctor Alejandro Carrillo Castro, director general de la Fundación, mencionó que varios de los beneficiarios de este estímulo han llegado a ser secretarios de Salud, rectores de la Universidad, investigadores destacados en nuestro sistema de salud y en instituciones en el extranjero.

Afirmó que el esfuerzo de la Fundación y las cuatro instituciones que copar-

trocian los estímulos (UNAM, Cinvestav, Secretarías de Salud de la CDMX y del Gobierno Federal) demuestra que a través de acciones pequeñas pero significativas de varios sectores de la sociedad se puede construir “lo que queremos que sea el México del presente”.

El trabajo premiado del doctor Julio César Carrero del IIB consistió en una propuesta sobre la evaluación del papel de las trampas extracelulares de DNA del neutrófilo humano (NETs, por sus siglas en inglés) durante la infección con *Entamoeba histolytica*, el parásito protozoario causante de la amibiasis. Esta enfermedad se mantiene aún como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en nuestro país, sobre todo en las áreas rurales y en población con escasos recursos. El doctor Carrero reportó por vez primera recientemente en la revista *PlosOne*, la capacidad de la amiba de inducir la formación de NETs, así como la identificación de una de las moléculas de superficie del parásito que las induce. Las NETs se han propuesto

como un novedoso mecanismo de inmunidad innata que ayuda a contener la diseminación de los patógenos, sobre todo de virus y bacterias; sin embargo, el conocimiento sobre su papel en infecciones parasitarias es aún incipiente. Además, en ciertas condiciones, las NETs se han propuesto que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad y daño tisular. En el proyecto el doctor Carrero se propone evaluar los receptores y vías celulares implicadas en la formación de NETs inducidas por las amibas, así como determinar si su formación es dependiente de la patogenicidad y virulencia del parásito y, finalmente, demostrar su formación en modelos *in vivo* y su participación en protección o patogénesis durante la enfermedad. Esto último es de suma relevancia en el campo de la amibiasis, pues el papel del neutrófilo durante la infección es motivo aún de controversia con algunos grupos, sugiriendo que son importantes en la protección y otros, por el contrario, sugiriendo que podrían contribuir al daño tisular característico de esta enfermedad. [f](#)



Doctor Julio César Carrero.
Fotografías: Keniseb García Rojo

Los matraces no son como los pintan, una visión desde los fenómenos de transferencia

Keninseb García



Los matraces son la herramienta más usada en biotecnología, sin embargo se ha tomado a la ligera que algunas modificaciones en cuanto al volumen de llenado y nominal, la agitación, geometría del matraz y hasta la marca pueden influir en las características reológicas del medio de cultivo, en la productividad (del producto en específico) y la reproducibilidad de los cultivos, afirmó el doctor Mauricio Trujillo, del Departamento Biología Molecular y Biotecnología del IIB.

En su participación en el ciclo de seminarios “Tópicos en Ciencias Biomédicas”, organizados por la comisión de docencia del Instituto, el doctor Mauricio Trujillo, responsable de la Unidad de Bioprocesos, dijo que la mayor parte de la investi-

gación biotecnológica se realiza en matraces, debido a que son baratos, de fácil manejo y es posible hacer muchos experimentos a la vez; además permiten mantener las condiciones nutricionales y ambientales, y hacer selección de cepas.

Mencionó que se ha estimado que al año cada compañía biotecnológica debe realizar de 10 mil a 100 mil experimentos en matraces, antes de seleccionar una clona y poder pasar al biorreactor para la producción a nivel industrial, sin embargo no hay informes sobre cómo la geometría de los matraces puede afectar la producción, por ejemplo en proteínas recombinantes.

El investigador de Biomédicas, explicó que cualquier sistema biotecnológico o cualquier reacción química depende siempre de los modos de transferencia de momentum, energía y masa, relacionados

con los fenómenos físicos de viscosidad, calor y difusión, respectivamente.

Indicó que en los matraces, el momentum y la masa no pueden ir separados, ya que la agitación es necesaria para la transferencia de masa, porque así se logra que los nutrientes lleguen al microorganismo. Uno de los nutrientes más importantes es el oxígeno, que se encuentra en la parte superficial del matraz y al pasar de la fase gaseosa a la líquida para llegar al microorganismo, en conjunto con una fuente de carbono, permite que se realicen las rutas biosintéticas y el trabajo fisiológico del microorganismo.

En la agitación orbital, en la que el medio de cultivo se mueve cerca de las paredes del matraz en un patrón periódico rotatorio, generando fuerza centrífuga, el movimiento y la transferencia de energía están determinados por el área de contacto entre el líquido y el área de fricción, que es la pared interna del matraz, mientras que la transferencia de masa (principalmente oxígeno) depende de la pared húmeda expuesta al aire circundante.

Mencionó que los tapones, que pueden ser de algodón, fibra de vidrio o papel fil-

tro, pueden provocar problemas para la transferencia, debido a que la densidad del material con que están hechos puede tener efecto en la entrada de oxígeno para alimentar el cultivo y la salida de dióxido de carbono, ya que entre más apretado esté el tapón disminuye el coeficiente de difusión y comienza a acumularse CO₂ al interior.

El doctor Trujillo comentó que otro factor que afecta la transferencia de oxígeno al interior de los matraces es el volumen de llenado, pues se ha visto que la altura del líquido va aumentando a medida que aumenta la velocidad de agitación a diferentes volúmenes; es decir que al cambiar la altura cambia la superficie o el área en la que va a estar el líquido en contacto con el aire para lograr la transferencia de oxígeno al interior del matraz.

Al aumentar la velocidad de agitación también aumenta la cantidad de energía que se le entrega al matraz y cambia diferencialmente conforme se va llenando y esto afecta la transferencia de masa y la cantidad de energía que se le entrega al sistema, lo cual podría afectar los procesos metabólicos al interior del matraz.

Dijo que los cambios en la viscosidad también provocan un aumento en la cantidad de energía que se le entrega al líquido a la misma velocidad de agitación cuando aumenta la viscosidad en matraces convencionales agitados de manera orbital.

Dijo que el diámetro de agitación de las incubadoras orbitales también es un factor a considerar, pues comentó que las de una pulgada entregan una cantidad máxima de energía a un fluido de 150 ó 160 revoluciones por minuto, pero en una agitadora de 2 pulgadas la potencia puede seguir subiendo.

El investigador también presentó ejemplos de trabajos de su grupo en los que han observado que pequeñas diferencias en la geometría de los matraces y en la velocidad de agitación puede afectar las cinéticas de crecimiento de los microorganismos.

Primero evaluaron la producción de la proteína recombinante APA de *Mycobacterium tuberculosis* en tres condiciones de cultivo diferentes, para proporcionar diferentes condiciones de cizallamiento y oxigenación: un matraz convencional, uno con baffles y uno con resorte de acero inoxidable para romper los filamentos de la bacteria *Streptomyces lividans* en donde se produce.

Encontraron que con los matraces convencionales se producían *pellets* o agregados de mayor tamaño, en comparación con los baffleados y con resorte, sin embargo, aunque, la biomasa total crecía de la misma manera, la producción de la proteína recombinante era mayor en los segundos.

El investigador señaló que la proteína que produce *Streptomyces lividans* está glicosilada, es decir, que se le adicionan carbohidratos, como las manosas en cuatro sitios de unión posibles, y en uno de ellos se encontró que en los cultivos realizados en matraces convencionales sólo se adherían hasta dos manosas mientras que en matraces baffleados y con resorte se adherían hasta 6 manosas, lo cual es relevante porque la cantidad de manosas adheridas a la proteína puede generar una respuesta inmune diferente.

Para averiguar por qué al usar cierto tipo de matraz se observaban esas diferencias en la productividad de la proteína recombinante y en la cantidad de manosas adheridas al péptido, realizaron estudios de respirometría, en los que se mide el consumo de oxígeno de los microorganismos, y encontraron que la velocidad de transferencia de oxígeno era mucho más baja en los cultivos de los matraces convencionales y se estaba generando una mayor cantidad de dióxido de carbono, lo cual indicaba cambios en el metabolismo que podrían estar afectando todo el sistema de producción de la proteína recombinante, como el exporte de la proteína y su manosilación, aunque el microorganismo crecía de manera similar a los otros cultivos.

Posteriormente midieron la cantidad de energía que se le entrega al sistema para mover el fluido durante la etapa de crecimiento exponencial y observaron que en los matraces baffleados la potencia era más alta que en los matraces con resorte y que en los matraces convencionales, pero en las etapas finales del cultivo la potencia disminuía en estos matraces y aumentaba en los matraces convencionales, lo cual se explicaba, porque en estos últimos se observó un aumento de la viscosidad.

También observaron que en los matraces convencionales los agregados tenían mayor tamaño conforme avanzaba el tiempo de cultivo y al final, disminuía ligeramente, pero en el caso de los matraces baffleados y los matraces con resorte la diferencia en el crecimiento de los agregados desde el inicio hasta el final no era significativa.

Si este comportamiento diferencial dependía de la cantidad de energía que se le entregaba al matraz, tal vez sería necesario agitar el convencional con la misma fuerza que los baffleados y los de resorte; para probarlo los integrantes del grupo del doctor Trujillo realizaron un experimento en el que lograron alcanzar la misma potencia por unidad de volumen pero en condiciones diferentes (reduciendo el volumen de llenado y aumentando la velocidad de agitación) y observaron que el microorganismo tenía velocidades de respiración diferentes en comparación con los otros dos tipos de matraz.

“No sólo es un asunto de la cantidad de energía total del sistema, sino es la hidrodinámica al interior del matraz la que puede estar afectando la respuesta fisiológica y la respuesta bioquímica del cultivo”, explica el investigador.

Para tratar de entender qué estaba pasando, en colaboración con los doctores Gabriel Ascanio y María Soledad Córdoba del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico, y Roberto Zenit del Instituto de Materiales de la UNAM, se diseñó un sistema con una agitadora orbital, cámaras de alta velocidad y un arreglo de láseres, para poder observar el flujo al interior del matraz, y encontraron que los matraces tienen perfiles de velocidad del fluido diferentes, así como de turbulencia al interior, pues en los convencionales la velocidad es mucho mayor en la pared que en los matraces con baffle o con resorte.

“Solamente poner cualquier elemento al interior de un matraz afecta radicalmente, tanto las intensidades de turbulencia, como la transferencia de masa y eso obviamente tendrá efectos o repercusiones sobre el cultivo”, destacó, además dijo que estos resultados muestran que selección de una clona o de una cepa puede ser afectada por la agitación.

Finalmente, en cuanto a la agitación acústica, que es una tecnología en la que el líquido oscila en una sola dimensión con un movimiento axial a través de resonancia acústica de baja frecuencia, el investigador y sus colaboradores han observado al medir el coeficiente de transferencia de masa en los matraces, que se puede transferir tres veces más oxígeno que de manera orbital, lo cual permite un mayor crecimiento de los cultivos, aunque la producción de proteína recombinante se mantiene constante. 

XXXI Cátedra de Salud “Miguel Alemán Valdés” Cisticercosis: ¿qué ha cambiado en cuatro décadas?

Keninseb García

El cambio crucial que permitió tener un mejor entendimiento de la cisticercosis ocurrió en los años ochenta, cuando comenzó a aceptarse que no hay un solo tipo de cisticercosis, sino que hay muchos diferentes, entre los que se pueden mencionar la cisticercosis viable, calcificada, intraparenquimal y extraparenquimal, afirmó el doctor Héctor Hugo García Lescano, del Grupo de Trabajo sobre Cisticercosis de Perú, galardonado con la XXXI Cátedra de Salud “Miguel Alemán Valdés”.

El investigador peruano recibió la distinción —que otorga la Fundación Miguel Alemán, a través de su Programa de Salud, a investigadores clínicos del más alto prestigio con el fin de que compartan su conocimiento y experiencia en las disciplinas de su especialidad con sus colegas mexicanos— por sus aportaciones en el campo de la cisticercosis por *Taenia solium*, entre las que destaca su participación en la clasificación de la neurocisticercosis, campañas para el control del padecimiento, ensayos de vacunación y pruebas diagnósticas.

En la conferencia ofrecida en el Auditorio “Alfonso Escobar Izquierdo” del Instituto de Investigaciones Biomédicas, mencionó que la cisticercosis es la principal causa de epilepsia de origen tardío en países en desarrollo; indicó que se presenta en regiones pobres, donde la crianza de cerdos se realiza en condiciones de escaso saneamiento.

De acuerdo con el ponente, a pesar de que la contaminación en la carne de cerdo producida en el medio rural puede ser visible, ésta sigue circulando y produciendo teniasis, porque las personas ya no tienen acceso a otras fuentes de abastecimiento del producto y porque no tienen conocimiento de que la ingestión de la carne contaminada puede tener consecuencias graves.

El profesor del departamento de Microbiología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia explicó que cuando una persona ingiere carne con cisticercos cruda o mal cocida, el parásito se libera en el intestino humano, se cuelga de la mucosa intestinal y empieza a desarrollarse el gusano adulto, cuyo cuerpo está formado por unidades llamadas proglótides, cada una de las cuales puede contener entre 30 y 60 mil huevos, lo que hace que su capacidad infectiva sea muy alta.

Dijo que la cisticercosis no es una enfermedad reciente, pues se cuenta con referencias

desde los griegos y hay publicaciones científicas muy detalladas sobre neurocisticercosis desde finales del siglo XIX sobre todo en Alemania e Inglaterra; agregó que desde entonces ya se sabía que causaba epilepsia e hipertensión intracraneal, pero la única manera de determinar que las personas tenían el padecimiento era identificando al parásito por cirugía o necropsia.

El director de la Unidad de Cisticercosis en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en Lima señaló que sólo se han realizado investigaciones sistemáticas de cisticercosis en Inglaterra, a comienzos del siglo XX, y en México, en la segunda mitad de ese siglo. Destacó que ha habido una gran cantidad de aportaciones de investigadores mexicanos en diferentes aspectos, como la temprana prueba de fijación de complemento, desarrollada por Dionisio Nieto, la descripción de la patología por Alfonso Escobar y Francisco Escobedo, la descripción de la radiología de la neurocisticercosis por Jesús Rodríguez Carbajal e Ignacio Madrazo, las contribuciones de Carlos Larralde y Ana Flisser en el área de inmunología, los estudios de Kaethe Willms y Juan Pedro Laclette sobre biología de la tenia adulta y del cisticerco, el entendimiento del mecanismo de transmisión de la taeniasis/cisticercosis por Ana Flisser, Elsa Sarti, Silvia Díaz y Aline Aluja, el desarrollo de vacunas por Edda Sciuotto y la secuenciación del genoma del parásito liderado por Juan Pedro Laclette, por mencionar algunos.

Clasificación de la neurocisticercosis

Dijo que hay dos escenarios en la cisticercosis: en el primero, el cisticerco está rodeado por el parénquima cerebral, es detectado por el sistema inmune y puede ser destruido o calcificado, pero esto puede llevar muchos años; los pacientes en esta situación tienen epilepsia y una evolución benigna. También puede haber un ambiente altamente inflamatorio, en el que la barrera hematoencefálica se rompe y se forma un edema; hay una respuesta inflamatoria del hospedero para matar al parásito y colapsarlo en un nódulo inflamatorio, luego desaparece y queda una cicatriz calcificada.

El otro escenario ocurre cuando el cisticerco está fuera del parénquima, hay bloqueo de líquido cefalorraquídeo, hipertensión intracraneal y respuesta inflamatoria muy agresiva; en estos casos el problema

no es la epilepsia, sino la hipertensión intracraneal; este tipo de cisticercosis fue llamada cisticercosis subaracnoidea o “racemosa”.

Cuando se observa la cisticercosis que había en México hace 30 años, o la que hay en Perú, África y el sur de China, se encuentran muchos pacientes con cisticercos viable, 20 ó 30 por ciento con cisticercosis subaracnoidea y algunos pacientes teniásicos, pero en los niños hay un perfil diferente, porque se observa principalmente un granuloma y casi no hay cisticercosis quística múltiple ni subaracnoidea.

Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico de la neurocisticercosis, dijo que se realiza por imagenología (tomografía, introducida en la década de 1970, y resonancia magnética desde los ochenta) o por serología; para el diagnóstico no es tan relevante saber si el paciente tiene anticuerpos, sino si tiene parásitos en el cerebro, cuántos son, su tamaño y ubicación, o qué sucederá si se administran antiparasitarios.

También está el diagnóstico serológico a través de Western blot, introducida en 1989, con una especificidad un poco más alta para la detección de anticuerpos que cualquiera de las otras pruebas, detecta anticuerpos contra siete antígenos específicos, y en pacientes que tienen más de un cisticerco vivo, su sensibilidad es casi absoluta. Pero si el cisticerco se ubica en el parénquima, la sensibilidad baja a 60 ó 70 por ciento.

Destacó que el paciente que contagia es el teniásico y no el cisticercoso, por lo que para buscar contagio hay que buscar la tenia; al respecto se ha desarrollado una prueba de coproantígeno, que consiste en una prueba de ELISA en heces que es mucho más sensible para detectar la tenia que la microscopía, pero esta prueba sólo está disponible para grupos de investigación y no para la clínica.

Tratamiento

De acuerdo con el doctor García Lescano, hasta 1978 no había un fármaco para eliminar al cisticerco, solamente había esteroides para desinflamar, cirugía y necropsia; pero en 1979 los mexicanos Manuel Chavarría, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, y Clemente Robles, de la Facultad de Medicina, publicaron el primer reporte de un caso clínico de neurocisticercosis tratado periódicamente con praziquantel; sin embargo, en algunos otros casos el tratamiento con este fármaco no tuvo buenos resultados, debido que la respuesta inflamatoria y el edema pueden ser muy graves.

Mencionó que a partir de esto se llegó al consenso de que la respuesta inflamatoria se exacerba en la muerte del parásito, la

cual se desencadena más rápidamente por la respuesta al tratamiento antiparasitario, por lo que en el tratamiento de la cisticercosis no sólo es importante eliminar al cisticerco, sino contener la inflamación.

El grupo del doctor García Lescano evaluó si la eliminación del cisticerco era realmente beneficiosa para el paciente, y para ello comparó un grupo de pacientes que tenían cisticercos parenquimales y epilepsia y recibían tratamiento antiepiléptico, al que adicionaron tratamiento antiparasitario y esteroides, con otro grupo al que se le dio un placebo, con la intención de saber si el parásito moría sin recibir tratamiento, y si su eliminación con el antiparasitario resultaba en menos crisis epilépticas a largo plazo.

Los comités de ética rechazaron el protocolo, en parte porque proponían el uso del antiparasitario albendazol, que no había sido probado en población humana, y porque incluía un grupo no-tratado, pero posteriormente los comités comprendieron que en ese momento se pasaba por una etapa en la que no se tenía claro cuál era mejor y el estudio pudo llevarse a cabo.

El doctor García Lescano y sus colaboradores observaron que en el grupo tratado se eliminó 60 por ciento de los parásitos y en el grupo no-tratado sólo se eliminó 13 por ciento, lo que mostró que el cisticerco no se exterminaba en el corto plazo sin un fármaco. También observaron que los pacientes que había recibido el antiparasitario tenían más crisis convulsivas durante el primer mes, porque había mayor inflamación en el cerebro.

Para el ponente, éste es un asunto espinoso, pues en general el tratamiento con antiparasitarios parece ser beneficioso en la mayoría de los tipos de neurocisticercosis, pero es necesario definir el tipo de enfermedad y las características del paciente; además, dijo que el tratamiento antiparasitario nunca debe considerarse una prioridad, primero se debe compensar al paciente, controlar la hipertensión intracraneal y la epilepsia, y después decidir si se administra o no.

En la agenda pendiente, dijo, queda por discutir la duración del tratamiento antiparasitario, las indicaciones y dosis del tratamiento con esteroides, así como la conveniencia de combinar varios fármacos. Hasta el momento se ha acordado un régimen de doble antiparasitario con esteroides.

De acuerdo con el ponente, por más de veinte años la discusión se ha centrado en si se debe eliminar o no al parásito, pero considero que se debería reorientar hacia qué se debe hacer con los parásitos muertos, pues se ha encontrado que la mitad de los pacientes con cisticercos calcificados que convulsionan tienen edema y no se sabe qué es lo que causa inflamación: si es la crisis epiléptica que rompe la barre-

ra, libera albúmina y causa inflamación o las proteínas del parásito en la matriz de calcio que se exponen al sistema inmune, provocan una reacción inflamatoria y eso lleva a la convulsión; tampoco se sabe si el tratamiento con esteroides pueda reducir el edema más rápidamente y ser beneficioso en el largo plazo.

Control de la cisticercosis

Destacó que en México se ha transitado de una situación en la que había una gran prevalencia de cisticercosis a una con pocos casos que se ubican en regiones rurales alejadas de las grandes ciudades. Esto se ha logrado a través el establecimiento de una norma técnica, el desarrollo de campañas de control, investigación, etc.; pero hay otros países donde aún no se consiguen esas condiciones.

En 2003, el Grupo de Trabajo sobre Cisticercosis de Perú presentó un proyecto para eliminar la cisticercosis en dicho país a la Fundación Bill y Melinda Gates, en el que se desarrolla un modelo que puede contribuir a erradicar la enfermedad en otras partes del mundo, el cual recibió un apoyo de 15 millones de dólares para realizarlo en siete años.

A decir del ponente, el proyecto, desarrollado en Tumbes, al norte de Perú, reunió características únicas, porque fue el primero procedente de un país en desarrollo en recibir apoyo de la Fundación, el primero que tenía un componente importante de investigación y que fue financiado por más de tres años.

Explicó que en la región de Tumbes, que tiene entre 70 mil y 80 mil habitantes en 107 comunidades rurales, se presentan de tres a 10 veces más crisis epilépticas y 30 por ciento de ellas son atribuibles a cisticercosis.

Un equipo de 180 especialistas de la región, dirigidos por el doctor Guillermo González, de República Dominicana, probó una estrategia que combinaba herramientas como detección de antígenos en heces, diagnóstico serológico de teniasis, detección de antígeno sérico, aplicación de oxfendazol, una vacuna para uso en cerdos, mejores tratamientos para la teniasis, análisis y modelamiento matemático, y al cabo de un año encontraron que en 104 de los 107 pueblos no había transmisión de cisticercosis. Estos resultados se publicaron en *The New England Journal of Medicine*¹.

Un año después regresaron a monitorear algunas comunidades y en casi dos tercios de ellas no encontraron evidencias de que hubiera nuevamente transmisión de la enfermedad. Advirtió que para evitar la transmisión es necesario mantener y ampliar la estrategia de eliminación, pero este trabajo probó que es posible eliminarla.

El Grupo de Trabajo sobre Cisticercosis de Perú, que está integrado por investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Facultad de Medicina Veterinaria de la Univer-

sidad Nacional Mayor de San Marcos, Johns Hopkins School of Public Health y Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos, ha logrado enviar a más de veinte estudiantes a hacer posgrado en el extranjero, la mayoría de los cuales han regresado a Perú, creado su grupo de investigación en cisticercosis y están consiguiendo su propio financiamiento.

Actualmente los investigadores están trabajando en diagnósticos específicos, tratando de mejorar el control, en estudios doble ciego para tratamiento de cisticercosis subaracnoidea, estudios de genotipificación del gusano, gracias a los cuales se han podido diferenciar áreas dentro de una misma región, y de epileptogénesis, así como el desarrollo de nuevos modelos animales para seguir respondiendo preguntas en el futuro.

Como resultado de este trabajo también se ha montado una Unidad para Estudios en Animales Medianos, nivel de bioseguridad II, y están a punto de inaugurar un centro de estudios clínicos, con el objetivo de que los pacientes comprendan que la investigación biomédica no significa “utilizarlos de cobayo, sino darles todas las ventajas que los últimos desarrollos pueden proveerles”.

“Lo que ha cambiado en esta últimas 4 décadas es brutal: la cisticercosis que vemos ahora y cómo la vemos es completamente diferente de lo que se veía hace 40 años y de los que se pensaba entonces”, finalizó. 

1) García HH, Gonzalez AE, Tsang VC, O'Neal SE, Llanos-Zavalaga F, Gonzalez G, Romero J, Rodriguez S, Moyano LM, Ayvar V, Diaz A, Hightower A, Craig PS, Lightowers MW, Gauci CG, Leontsini E, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in Peru. Elimination of *Taenia solium* Transmission in Northern Peru. *N Engl J Med* 2016; 374(24):2335-44.



Dr. Héctor Hugo García Lescano

Desarrollo y evaluación de vacunas

Keninseb García



Doctores Gladis Frago, Leticia Moreno y Mauricio Rodríguez.
Fotografías: Keninseb García Rojo

En el simposio “Desarrollo y evaluación de vacunas”, organizado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas y las Facultades de Medicina y de Medicina Veterinaria y Zootecnia, se presentaron los trabajos de dos grupos de investigación universitarios que han llevado al descubrimiento de dos moléculas que tienen propiedades inmunogénicas y adyuvantes, la protoxina Cry1Ac, en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, y el péptido GK1, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas; además se habló de los retos y oportunidades de los estudios clínicos para el desarrollo de vacunas.

La protoxina Cry1Ac de *Bacillus thuringiensis*, un adyuvante vacunal efectivo.

El grupo de la doctora Leticia Moreno, de la Unidad de Investigación en Biomedicina de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, descubrió que la protoxina y la toxina Cry1Ac de *Bacillus thuringiensis*

son inmunogénicas y adyuvantes a nivel de las mucosas, pues tienen la capacidad de activar a los macrófagos y activar las vías de MAP cinasas, además de que el receptor HSP70 de superficie participa en los efectos de activación que ésta induce.

En el simposio, la doctora Moreno explicó que la mayoría de los agentes infecciosos ingresan al organismo a través de las mucosas, por lo cual es necesario diseñar estrategias que estimulen en ellas la respuesta inmune.

Mencionó que inducir la respuesta inmune en mucosas no es sencillo, ya que en estos tejidos la inmunidad está altamente regulada porque se encuentran expuestos a una gran variedad de antígenos de la dieta o de la microbiota; es por ello que se han implementado estrategias para tratar de inducirla, como los sistemas de entrega de antígenos y el uso de adyuvantes, de los cuales se cuenta con pocos a nivel de estos teji-

dos y tienen riesgo de toxicidad y de estabilidad, aunado a su elevado costo de producción.

El grupo de la doctora Moreno ha evaluado la actividad inmunopotenciadora de la protoxina Cry1Ac y han propuesto que podría ser un buen candidato como adyuvante porque es un inmunógeno seguro para mamíferos debido a que es muy estable, presenta alta resistencia a la proteólisis, su producción tiene un bajo costo y se consideraba que no es tóxica para los animales vertebrados.

Han encontrado evidencias de que esta proteína es inmunogénica cuando se administra por diferentes rutas y que es capaz de inducir respuestas significativas de anticuerpos en diferentes mucosas, así como cuando se administra junto con antígenos de diferente naturaleza, (proteínicos o polisacáridos), por lo cual se ha evaluado su potencial como adyuvante en diferentes modelos de infección.

El grupo de investigación ha desarrollado diversos modelos de infección, como el de la ameba *Naegleria fowleri* en ratones, en el que observó que la inmunización incrementa la protección ante el reto con amebas virulentas, sobre todo por la vía intranasal; este efecto se debe a la capacidad de la proteína de incrementar la producción de anticuerpos IgA e IgG.

También se probó el efecto adyuvante de Cry1Ac en un modelo de infección por *Brucella abortus* y se observó que la administración de la proteína por vía intranasal acompañada de una cepa vacunal atenuada de la bacteria provocaba una reducción significativa de la carga bacteriana y un incremento en la respuesta proliferativa de linfocitos T CD8 y de células productoras de IFN- γ .

En vista de que Cry1Ac también podía provocar respuestas citotóxicas y Th1, que son necesarias para lograr la inmunidad antitumoral, el grupo de la doctora Moreno decidió evaluar la capacidad de la protoxina (molécula completa) y de la toxina de funcionar como adyuvante antitumoral en un modelo de cáncer de mama inducido con células 4T1, mediante dos esquemas de inmunización; uno corto con administración de una dosis cada tres días, y otro largo en el que se administraba cada siete y después se inocularon las células tumorales.

En el esquema corto encontraron una reducción del crecimiento tumoral en los grupos coadministrados con lisados tumorales así como en los que recibieron lisados de la toxina Cry1Ac en comparación con los grupos que no fueron vacunados; en el esquema largo se inhibió completamente el crecimiento tumoral en los animales tratados con la protoxina más los lisados.

A partir de estos resultados han concluido que la Cry1Ac tiene actividad inmunogénica y adyuvante a nivel sistémico y de las mucosas, también puede funcionar para incrementar la protección en diferentes modelos de infección e incluso puede tener potencial para incrementar la profilaxis antitumoral, pero faltaba identificar el mecanismo que produce estos efectos.

De acuerdo con la ponente, la mayoría de los adyuvantes tienen la capacidad de activar a las células presentadoras de antígeno incrementando la expresión de moléculas coestimuladoras como B7.1 y B7.2 (también conocidas como CD80 y CD86), así como la producción de citocinas, por lo que decidieron evaluar si la proteína

Cry1Ac tenía la capacidad de activar a macrófagos.

En experimentos *in vivo* se observó que tanto por la vía intraperitoneal como por la intranasal la proteína era capaz de incrementar la activación de macrófagos en el peritoneo, ganglio mesentérico y a nivel intrapulmonar de forma significativa.

Por otra parte, para saber cuáles eran algunas de las vías que podían estar participando, primero inhibieron algunos de los efectos de la activación de las MAP cinasas ERK, p38 y JNK, como la expresión de moléculas coestimuladoras y la producción de citocinas, y observaron que el incremento significativo de la expresión de CD80 y CD86 se podía inhibir al usar el tratamiento y que el inhibidor de p38 reprimía la sobreproducción de citocinas y quimiocinas.

De acuerdo con la investigadora, la activación de MAP cinasas se realiza normalmente a través de receptores y esta fue la razón por la que su grupo se enfocó en detectar la posible existencia de receptores para la toxina y protoxina en macrófagos.

Descubrieron que varios de los receptores a los que se unía Cry1Ac pertenecían a la familia de las proteínas de choque térmico (HSP, por sus siglas en inglés); los investigadores encontraron que uno de esos receptores es la proteína HSP70 que se expresa en la superficie de los macrófagos, el cual participa en el reclutamiento de macrófagos a la cavidad peritoneal que induce Cry1Ac, pero todavía falta por identificar otros receptores en macrófagos.

Desarrollo de un nuevo adyuvante para potenciar la vacuna de influenza

El grupo de la doctora Gladis Frago, del departamento de Inmunología del IIB, se interesó hace varios años en desarrollar una vacuna contra la cisticercosis, que afecta al humano y al cerdo. Como resultado de ese trabajo identificaron un péptido procedente de una proteína del cisticerco y descubrieron sus propiedades adyuvantes en la vacuna de influenza.

Inicialmente identificaron una proteína en el cisticerco de *Taenia crassiceps* y en su extremo amino terminal encontraron una secuencia que resultó ser altamente antigénica a la que denominaron GK1, que es un péptido de 18 aminoácidos rico en prolina.

La doctora Frago y sus colaboradores encontraron que cuando inmuniza-

ban ratones sólo con el péptido se inducía un cierto grado de protección, lo cual llamó su atención pues no era común que un péptido de tan sólo 18 aminoácidos poseyera dicha capacidad protectora y se preguntaron qué otras características podría tener.

Intentaron mejorar la capacidad protectora del péptido acoplándolo a proteínas virales, pero observaron que cuando lo utilizaban para inmunizar en el modelo murino de cisticercosis el grado de protección era menor que cuando se usaba el péptido solo.

Entre otras de sus propiedades, encontraron que el péptido era capaz de inducir la proliferación de células CD4 y CD19 en bazo y en órganos linfoides secundarios como las placas de Peyer y los nódulos linfáticos mesentéricos, acompañado de la expresión de IFN- γ , lo cual llamó más su atención pues se sabe que esto es inducido por varios adyuvantes.

Por ello el grupo se propuso averiguar si GK1 podría funcionar como un adyuvante que activa las células de la respuesta innata como macrófagos o dendríticas y junto con la vacuna es capaz de elevar de manera más rápida y eficiente la respuesta inmune contra el antígeno vacunal.

Decidieron probarlo como adyuvante de la vacuna de influenza, enfermedad que se presenta principalmente en niños pequeños, ancianos y en un grupo de población intermedio que padece enfermedades crónicas degenerativas. La ponente explicó que las vacunas de la influenza son poco inmunogénicas en la población de la tercera edad, porque no es capaz de producir anticuerpos al mismo nivel que los produce la población joven, lo cual tiene que ver con el envejecimiento del sistema inmune.

Al probarlo en un modelo de ratones de 18 meses de edad (la cual puede ser comparable con individuos de más de 80 años) a los que se inmunizó con la vacuna Fluzone que se usa desde hace varios años en la población mexicana, observaron que los niveles de anticuerpos que producen los ratones a los que se administró sólo con la vacuna son menores comparados con los que se les dio la vacuna con el péptido GK1, además encontraron que había proliferación de linfocitos CD3 específicos para el virus de influenza e incremento de IFN- γ y



Doctora Gladis Fragozo

TNF α , que son características del uso de moléculas adyuvantes.

En los pulmones de los animales que habían sido inmunizados con la vacuna de influenza hallaron que se formaba un edema y el espacio intra alveolar era muy grande, pero esto no se presentaba en los que habían recibido la vacuna con el péptido, lo cual indicaba que además de incrementar la capacidad de producir anticuerpos se trataba de un péptido inmunomodulador.

La capacidad de GK1 de producir anticuerpos administrado con la vacuna de influenza es mayor que la de otros adyuvantes aprobados para uso humano con la vacuna de influenza como el MF59 y el hidróxido de aluminio, que está aprobado por la FDA de Estados Unidos (Food and Drug Administration), además son muy similares a los que se observan con el AS03.

En la vacuna que se utiliza en cerdos, pero esta vez expresado en forma de fago, observaron mayores niveles de anticuerpos que cuando se administraba la vacuna sin adyuvante. Con esto comprobaron que la forma sintética de GK1 o expresado en fago podía funcionar como un adyuvante adecuado para la vacuna de influenza.

Los investigadores encontraron que desde etapas muy tempranas, alrededor de los 15 minutos, GK1 ya se encontraba dentro de células presentadoras de antígenos: en macrófagos peritoneales de ratones observaron que las vías de quimiocinas, de MAP cinasas, de TLR, IL-1 y del receptor de células B, entre otras, se activaban tempranamente, pero muchas de ellas se apagaban 18 horas des-

pués, lo cual indicaba que esta respuesta que podría ser muy inflamatoria no se sostenía sino que se apagaba conforme pasaba el tiempo.

La doctora Fragozo explicó que los adyuvantes no generan por sí mismos una respuesta sino que la potencian hacia un fenotipo u otro en un ambiente inmunológico, y eso fue lo que observaron en GK1 al cultivar macrófagos con él y añadir IFN- γ para favorecer un efecto proinflamatorio o uno antiinflamatorio con IL-4, pues en los cultivos con IFN- γ se incrementaba la expresión de receptores o de marcadores asociados a macrófagos M1, mientras que en IL-4 la expresión de macrófagos M2, lo cual confirma que GK1 funciona como un adyuvante de antígeno porque no puede inducir cualquiera de los dos tipos de respuesta, sino que la potencia dependiendo de la naturaleza del antígeno.

Agregó que debido a que encontraron que el péptido está activando vías de señalización de las MAP cinasas, GK1 podría estarse asociando a un receptor tipo TLR.

Por último, la investigadora mencionó que la molécula cuenta con patentes a nivel nacional e internacional y ya se hicieron los estudios preclínicos correspondientes en la Unidad de Investigación Preclínica de la Facultad de Química (UNIPREC), que está autorizada por la Cofepris (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), y en el Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB, los cuales mostraron que el péptido no es tóxico ni mutagénico, también se realizaron estudios de estabilidad.

Actualmente están a punto de iniciar los estudios clínicos de inocuidad y para poder determinar si se puede proponer el uso de GK1 como un adyuvante del tratamiento de cáncer de pulmón, los cuales se llevarán a cabo en el laboratorio del doctor Oscar Arrieta del Instituto Nacional de Cancerología, debido a que el grupo de la doctora Fragozo encontró hace varios años que el péptido tiene además propiedades antitumorales en un modelo de melanoma murino, y que es capaz de disminuir la carga metastásica e incrementar la supervivencia de los animales en otro modelo de cáncer de mama.

Estudios clínicos de vacunas.

Retos y oportunidades

En su participación el doctor Mauricio Rodríguez Álvarez, de la Facultad de Medicina, afirmó que en la actualidad se vive un momento importante en el desarrollo histórico de las vacunas, pues se tiene el mayor número de ellas de uso humano; actualmente hay en el mercado más de 30 vacunas para prevenir principalmente enfermedades infecciosas, y se ha cuantificado más que nunca el beneficio de las vacunas desde diferentes aspectos, como la prevención de enfermedades, la disminución de la carga de enfermedad, la disminución de hospitalizaciones, etc.

Mencionó que las vacunas se están posicionando cada vez más como un producto altamente lucrativo, ya que el año pasado este mercado reportó ganancias por alrededor de 52 mil millones de dólares, que representan 50 veces el PIB de México en 2016; en este campo destacan dos de ellas: la vacuna contra neumococo de un solo productor, que genera alrededor de 7 mil millones de dólares al año, y la vacuna de influenza, que genera alrededor de 3 mil millones de dólares.

El investigador dijo que las vacunas son elaboradas principalmente por la industria farmacéutica y en ciertas etapas hay participación de los gobiernos a través de las universidades y los centros de investigación; destacó que en los últimos años se han integrado agrupaciones internacionales de ONGs, gobiernos, asociaciones filantrópicas que trabajan para poder llevar productos al mercado como la vacuna contra la malaria, que ya fue aprobada, y próximamente la vacuna contra la tuberculosis de la organización sin fines de lucro AERAS.



Doctor Mauricio Rodríguez

Los principales productores del mundo están trabajando en más de 30 vacunas contra diversos padecimientos y destacó que entre las exigencias que se le hacen a las nuevas vacunas es que eviten o disminuyan la gravedad de la enfermedad, que eviten contagios; que sean seguras, inmunogénicas, efectivas, resistentes y accesibles.

Para asegurar todas estas características, dijo que se tiene que pasar por el tamiz de los estudios clínicos, que es el cuello de botella de los productos en desarrollo; añadió que pueden pasar hasta 15 años desde que se descubre una molécula candidato en el laboratorio, se realizan los estudios que confirman que es un producto potencialmente útil para ser evaluado clínicamente, se demuestra en la clínica que funciona y que puede ser producido a grandes cantidades por la industria.

Dijo que recientemente ha cobrado auge un abordaje que se denomina vacunología reversa con el cual se puede lograr la identificación de un antígeno a partir de una secuencia genética, en lugar de partir de la respuesta inmune y con base en eso proponer una molécula sintética o recombinante como inmunógeno, lo cual ha reducido los tiempos del proceso de desarrollo de una vacuna de manera importante.

Se refirió a los resultados de una revisión realizada por un grupo de investigadores holandeses en la que se muestra que en el desarrollo de una vacuna se necesitan alrededor de 200 a 900 millones de dólares para completar las fases preclínicas, clínicas y llegar hasta el registro del producto, también

hicieron un análisis de la probabilidad que tiene un producto de llegar exitosamente a las fases clínicas y encontraron que ni siquiera cuando se obtiene el registro sanitario existe la garantía de que el producto pueda tener el éxito necesario para recuperar la inversión, lo cual habla de la complejidad del desarrollo de las vacunas.

En cuanto a las fases de desarrollo de un producto, dijo que la fase preclínica está estandarizada, después se realizan los estudios fase I con un grupo pequeño de personas y duran algunas semanas, posteriormente los fase II que duran algunos meses e incluyen a cientos de personas, los fase III que deben incluir miles de ellas y los fase IV que se realizan cuando el producto ya está aprobado en el mercado y se tiene que vigilar su uso en la población abierta.

Destacó que para todas las autoridades regulatorias el estándar más alto para evaluar a una vacuna son estudios clínicos controlados; los cuales tienen que cumplir con un marco regulatorio muy complicado para garantizar el desarrollo de un producto seguro y efectivo, desde el punto de vista ético, pues se tiene que evaluar por los comités de los sitios donde se va a desarrollar la investigación y seguir estándares internacionales para cada uno de los pasos.

De acuerdo con el doctor Rodríguez, el registro de los estudios clínicos en los que se están evaluando vacunas para prevenir o tratar alguna enfermedad que existe en Estados Unidos reporta que actualmente se llevan a cabo alrededor de 5 mil 800 en los últimos 5 años, de los cuales alrededor de 2 mil

corresponden a fase I, mil 385 a fase II, mil 44 a fase III, 640 de fase IV, 700 no explican; de ellos 64 se realizan en México o participan investigadores mexicanos.

La mayoría de estos estudios son multicéntricos e involucran instituciones de varios países con adecuaciones regionales, sobre diversos padecimientos, como los cerca de 800 estudios sobre influenza y 180 de vacunas contra VIH, por mencionar algunos.

Mencionó que los retos que hay en el campo de los estudios clínicos en vacunas tienen que ver con aspectos del diseño, bioética, factibilidad, logísticos y resultados, por ejemplo la eficacia, principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, ruta de administración, dosis, uso, estandarización y escalamiento de las metodologías, factibilidad económica, endemicidad de la enfermedad, competencia con otros estudios, interpretación, extrapolación y aplicación práctica de los resultados.

El investigador de la Facultad de Medicina destacó el nivel de la investigación básica sobre vacunas que se está realizando en México, que se refleja en el aporte de conocimientos muy sólidos, en publicaciones importantes y ha merecido varios premios, al igual que la investigación clínica, pues se cuenta con infraestructura para investigación a todos los niveles de los estudios, un marco regulatorio bien establecido que es vigilado por la autoridad nacional reconocida por la OMS, hay presencia de las grandes industrias que realizan estudios clínicos en el país y empresas nacionales que los realizan con buenos resultados, y se cuenta con una parte logística bien desarrollada.

Además, dijo, los grandes actores de la industria farmacéutica (*Big Pharma*) están realizando estudios clínicos importantes en México y el uso de las vacunas está muy consolidado.

Entre las propuestas para apoyar el desarrollo de vacunas en México dijo que se deben otorgar estímulos *ad hoc* para estudios clínicos, reconocimientos de responsabilidad social corporativa como productividad científica, establecer una tabla de prioridades regulatorias para trámites expeditos, fortalecer la vinculación de los centros de investigación con las universidades, y la industria, y revisar la agenda nacional de investigación aplicada para definir las prioridades del país. 

Trabajando remotamente: RDP vs VPN

Omar Rangel Rivera
Sección de Cómputo

Cada vez es más sencillo conectarse remotamente a una computadora, dispositivo móvil o red corporativa. El Protocolo de Escritorio Remoto (RDP) y la Red Privada Virtual (VPN) son tecnologías que comúnmente se utilizan para este tipo de conexiones, ya sea de forma nativa como una función inherente del sistema operativo, o bien a través de una aplicación de terceros. Dichas tecnologías, aunque parecen cumplir el mismo objetivo, tienen una diferencia fundamental que nos facilitará el decidir cuál es la que necesitamos utilizar, y ésta radica en el equipo donde se realizará el procesamiento de la información.

RDP

Una conexión de escritorio remoto nos permite trabajar en un equipo que se encuentra en una ubicación física distinta a donde nosotros nos encontramos, tal y como si estuviéramos sentados frente a esa computadora; dependiendo de la aplicación que utilicemos, tendremos más o menos funciones para interactuar con el equipo remoto. Esta tecnología es ideal cuando necesitamos usar información o aplicaciones que sólo se encuentran en el equipo remoto. Otra razón muy importante para utilizar RDP es que necesitemos aprovechar la capacidad de cómputo del equipo remoto, ya que, como se mencionó anteriormente, lo que hacemos es usar esa computadora remotamente; el equipo desde el que nos conectamos deberá tener una buena conexión a internet para enlazarse al equipo remoto, pero no requiere avanzadas características de hardware; es por eso que la mayoría de las aplicaciones recientes para RDP se pueden ejecutar incluso desde dispositivos móviles. Su uso más común se da en el soporte técnico remoto; a través de RDP es posible atender muchas de las fallas más comunes en los sistemas sin

necesidad de acudir físicamente al sitio donde se encuentra el equipo que se desea revisar.

Algunas de las aplicaciones más comunes de RDP son: TeamViewer, LogMeIn, join.me, etc.

VPN

Una red privada virtual (VPN) es una conexión tipo “túnel” que parte de o atraviesa redes públicas o en Internet y accede a una red privada utilizando protocolos de cifrado/descifrado de punto a punto, de tal forma que si la información fuera interceptada no sea legible para quien no debería. Esta tecnología es de gran utilidad cuando se requiere acceder a recursos o privilegios de una red remota; por ejemplo, unidades de almacenamiento en red, recursos bibliográficos y de internet, etc. Otros usos igualmente importantes están ligados a la seguridad de la información; cuando nos encontramos conectados a una red pública o de baja confianza, como redes inalámbricas abiertas, de hoteles o aeropuertos, y necesitamos consultar información confidencial como banca en línea, es recomendable establecer una conexión VPN a una red segura. La VPN también es utilizada para anonimizar la navegación por internet y para acceder a recursos limitados por el país de conexión. A diferencia de RDP, la VPN utiliza los recursos de cómputo del equipo local, ya que la conexión sólo nos permite acceder a la red remota.

Algunas de las aplicaciones más comunes para VPN son: OpenVPN, TunnelBear, ExpressVPN, etc.

Ambas tecnologías se han simplificado de manera significativa, y las aplicaciones que las implementan son muy fáciles de utilizar y mayormente gratuitas, sólo resta definir cuál se adecúa a nuestras necesidades de conexión remota. 

