



10 años Gaceta

ISSN 1607-6788



# Biomédicas

Marzo de 2006 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 11, No.3

## Segundo proyecto genómico en Iberoamérica

### Publica el CCG genoma completo de *R. etli* en la revista PNAS

▣ *Bacteria simbiótica del frijol que permite fijar el nitrógeno atmosférico para su aprovechamiento por la planta*

Con una inversión de alrededor de 6 millones de dólares y el trabajo de 11 investigadores mexicanos durante siete años, se completó en el Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM, la secuenciación y anotación del genoma de *Rizhobium etli*, una bacteria que se asocia simbióticamente con el frijol y permite fijar el nitrógeno del medio ambiente para convertirlo en amonio, necesario para la síntesis de proteínas vegetales y clorofila.

El trabajo, realizado por Víctor González, Rosa I. Santamaría, Patricia Bustos, Ismael Hernández-González, Arturo Medrano-Soto, Gabriel Moreno-Hagelsieb, Sarath Chandra Janga, Miguel A. Ramírez, Verónica Jiménez-Jacinto, Julio Collado-Vides y Guillermo Dávila, fue publicado el siete de marzo de este año en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS, 103:3834-3839, 2006)* de Estados Unidos y constituye el segundo de este tipo en Iberoamérica.

En conferencia de prensa, el pasado 9 de marzo, Julio Collado, Víctor González, Guillermo Dávila y Rafael Palacios, manifestaron que este proyecto permitió desarrollar la infraestructura, los recursos humanos y el conocimiento científico técnico para estar en la frontera del conocimiento de los genomas, incluyendo el humano.

En su artículo, señalan que el genoma contiene 6 millones 530 mil 228 pares de bases y está constituido por 6 plásmidos y un cromosoma, el cual es circular y representa las dos terceras partes del genoma total. El cromosoma codifica para la mayoría de las funciones necesarias para el crecimiento celular. En cambio, los plásmidos contienen algunos genes esenciales y pocas vías metabólicas completas. El plásmido p42d, contiene genes que permiten formar nódulos en la raíz de la planta y fijar el nitrógeno.

*Continúa en la página 15*

## ¿Son las bacterias organismos excepcionales o se rigen por reglas ecológicas universales?

*Valeria Souza, Ana M. Noguéz, Luis Eguiarte, Laboratorio de Evolución Molecular y Experimental, Departamento de Ecología Evolutiva, Instituto de Ecología, UNAM.*

La ecología evalúa los patrones de diversidad, distribución y abundancia de los organismos a diferentes escalas, que van desde las locales hasta las regionales, así como los procesos que determinan dichos patrones. La ecología microbiana debería, de igual forma, valorar dichos procesos y patrones en los microorganismos; no obstante, existe muchísima información sobre plantas y animales pero muy poca sobre microorganismos. Esto se debe principalmente a que su observación, caracterización y conteo no son tan



*“Las playitas”, Cuatro Ciénegas, Coahuila, es un ecosistema único en el planeta por su composición microbiana.*

fáciles como en plantas o animales.

Entender el pasado y futuro de la vida requiere de la comprensión del papel de las interacciones entre los componentes bióticos y abióticos de nuestro entorno. Considerando que las interacciones de los microorganismos con el medio ambiente comenzaron desde el origen de la vida y que a partir de entonces han moldeado nuestro planeta, para nosotros, los ecólogos bacterianos, es central contestar preguntas básicas como ¿por qué los microorganismos presentan ciertos

*Continúa en la página 14*

**Desarrollo de una prueba diagnóstica para la diarrea causada por *E. coli*... p. 7**

**Falta en la academia representación equitativa por género en la toma de decisiones... p. 13**

## ¿Cómo perciben las bacterias su alrededor?

Jorge Membrillo-Hernández, Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBm-UNAM.

Las células deben percibir y responder a sus ambientes, un proceso que requiere de la transducción de señales a través de membranas biológicas. De hecho si consideramos que las bacterias no viven normalmente en ambientes ricos en nutrientes, sino en ambientes hostiles, donde los nutrientes, los niveles de compuestos dañinos, la acidez, la temperatura, la osmolaridad (concentración de solutos), la humedad y muchas otras condiciones, cambian rápida e inesperadamente. Para sobrevivir, las células bacterianas deben monitorear constantemente las condiciones externas y ajustarse a ellas tanto en su comportamiento, como en su estructura y en su fisiología. Debido a la fuerte presión selectiva en la que se encuentran, no es de sorprender que las bacterias hayan desarrollado, a través de su evolución, sofisticados sistemas de señalización para disparar respuestas adaptativas al medio ambiente. De hecho, hoy sabemos que pueden detectar pequeñas fluctuaciones en muchas condiciones fisicoquímicas que disparan cambios en su expresión génica o en su motilidad, aumentando así sus probabilidades de sobrevivir en el medio ambiente. Pero ¿Cómo lo hacen? ¿Cómo detectan el medio ambiente? El proceso sensorial de las bacterias incluye tres etapas fundamentales aplicables a todos los sistemas sensoriales celulares: A) Detección del estímulo, B) Procesamiento de la señal, incluyendo la amplificación e integración de los estímulos captados y, C) Producción de la respuesta apropiada. Los sistemas sensoriales bacterianos son un excelente modelo para estudiar cada una de estas etapas y su descripción ha llevado a establecer principios básicos y generales sobre los mecanismos de señalización celular.

Muchas proteínas involucradas en la señalización, tanto en bacterias Gram-negativas como Gram-positivas, contienen lo que ahora se ha identificado como dominios “transmisores” y dominios “receptores” que promueven la transferencia de información entre dominios y entre proteínas. En eucariontes, se han descubierto módulos de comunicación similares, lo que podría ser parte de una estrategia fundamental general seleccionada para construir los circuitos de señalización. Los transmisores y receptores funcionan en combinación con una variedad de dominios de señales y respuestas y pueden adquirir diferentes configuraciones para construir circuitos de señalización de diversos tipos. Los circuitos más simples tienen dos componentes proteicos: 1) Un detector (“sensor”), casi siempre localizado en la membrana citoplásmica, cuya función es monitorear algún parámetro ambiental y 2) un regulador citoplásmico de respuesta adaptativa, normalmente responsable de un cambio en la expresión génica (Fig. 1). El detector casi siempre reacciona al estímulo autofosforilándose (obteniendo un grupo fosfato a partir de ATP en un residuo de histidina), para así ser entonces transferido al regulador de respuesta o

proteína efectora (regularmente un residuo aspartato) y, en su conformación fosforilada, poder inducir la respuesta al estímulo ambiental. Este “relevo de fosfatos” es un sistema ampliamente conservado en muchos organismos.

Existe otra forma de transducción de señales en las bacterias y es el caso de los segundos mensajeros. El más estudiado en *Escherichia coli* y en otras bacterias es el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), una molécula de bajo peso molecular que entre muchas otras funciones, se une al factor transcripcional CRP en la represión catabólica. Otro segundo mensajero en bacterias es el tetrafosfato de guanidina (ppGpp), molécula que

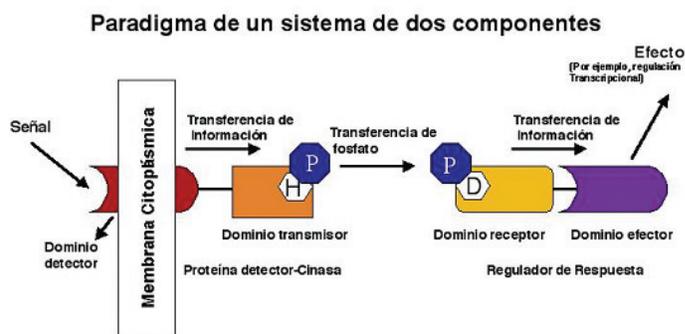


Fig. 1

se produce en respuesta a la limitación de nutrientes y a circunstancias que detienen el crecimiento bacteriano. El ppGpp se une directamente a las unidades  $\beta$  y  $\beta'$  de la RNA polimerasa y afecta a un gran número de funciones fisiológicas, principalmente la transcripción de genes relacionados con el crecimiento, con la respuesta a estrés y con la respuesta a la falta de nutrientes. En las bacterias se encuentra al menos otro segundo mensajero: el bis-(2',5')-monofosfato de guanosina cíclico (c-di-GMP). La función del c-di-GMP se ha estudiado poco; recientemente se ha reportado que es sintetizado por proteínas con actividad de diguanilato ciclasa a partir de dos moléculas de GTP y que poseen en su estructura el dominio conservado llamado GGDEF (por la conservación de estos aminoácidos en el dominio). Al c-di-GMP lo hidrolizan fosfodiesterasas que poseen el dominio EAL (por la conservación de estos aminoácidos en el dominio). Las proteínas con dominios GGDEF y EAL se distribuyen ampliamente en las bacterias y los análisis *in silico* han mostrado que las proteínas que los poseen se asocian a muchos dominios sensores. Sin embargo, aún se desconoce su papel fisiológico, lo que ha despertado un

Continúa en la página 12

## El lenguaje de las bacterias

*Gloria Soberón Chávez, Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBM.*

Es común pensar en las bacterias como células individuales y aisladas que tienen una gran capacidad para responder a señales ambientales y adaptarse (ver artículo de Jorge Membrillo en este número). Sin embargo, esta concepción es incompleta, pues todas las bacterias se comunican entre sí y muchas de sus respuestas a las condiciones ambientales las hacen de una manera coordinada, es decir como una población. Es más, si no existiera esta comunicación, no existiría un núcleo evolutivo, llámese especie, población o como se quiera.

Es pues porque se comunican las bacterias, que cuando alguien habla de una cepa de *Escherichia coli*, *Burkholderia cepacia*, *Bacillus subtilis*, *Streptomyces coelicolor* o *Pseudomonas aeruginosa* (por citar algunas) sabemos las características esenciales que cada una tiene, independientemente del lugar o el tiempo en que fueron aisladas. Es verdad que la frecuencia de transferencia horizontal de material genético entre bacterias es muy grande y por tanto pueden existir enormes diferencias genéticas entre distintos aislados de una misma “especie”, pero todos los miembros de esa especie comparten una información esencial que les permite formar una unidad evolutiva y responder coordinadamente ante su ambiente.

Bueno, pero ¿cómo es esta comunicación entre bacterias? Lo hacen mediante la producción de algunas moléculas pequeñas que al alcanzar cierta concentración umbral desencadenan una respuesta poblacional; a estas moléculas se les denomina, en algunos casos, autoinductores (AIs). Gran parte de estas moléculas son particulares de cada especie bacteriana y en muchas ocasiones cada bacteria produce más de una de estas moléculas señal.

Se conoce un gran número de respuestas poblacionales de bacterias a nivel molecular. La formación de cuerpos fructíferos (estructuras reproductoras) por *Myxococcus xanthus*, la producción de luz por bacterias luminiscentes como *Vibrio fischerii*, la transferencia de plásmidos entre cepas de *Enterococcus faecalis* o *Agrobacterium tumefaciens* o la producción de factores de virulencia por bacterias patógenas, tanto de humanos como de

vegetales, son sólo algunos ejemplos de este tipo de respuestas. A continuación describiré brevemente algunos de ellos.

*Myxococcus xanthus* es una  $\delta$ -proteobacteria del suelo que en condiciones de limitación de nutrientes se diferencia formando esporas. Cuando una población de *Myxococcus xanthus* se encuentra en condiciones de limitación de nutrientes, produce y secreta una señal molecular (una mezcla de seis aminoácidos). Como respuesta a esta señal las células se mueven concertadamente formando un cuerpo fructífero en cuya cúspide sucede la diferenciación de algunas bacterias a esporas. En este caso, las bacterias “se dicen” que tienen que agruparse y diferenciarse para contender con la escasez de nutrientes.

A la respuesta poblacional que presenta *V. fischerii* se le ha llamado sensora de quórum (RSQ). Esta  $\gamma$ -proteobacteria marina puede vivir libremente o formar simbiosis con algunas especies de peces y calamares.

*V. fischerii* coloniza el órgano del hospedero, conocido como órgano de luz, donde alcanzan una alta densidad poblacional y producen luz a través de la enzima luciferasa. Las células de *V. fischerii* detectan un aumento en el número de bacterias presentes en el órgano de luz mediante un aumento en la concentración del AIN-3 (oxo-hexanoil) homoserin lactona (3O-C6-HSL). *V. fischerii* “prende la luz” sólo cuando está asociada con los peces que las alimentan porque “siente” que alcanzó una alta densidad poblacional, a través de detectar un incremento en la concentración de 3O-C6-HSL. Si se añade esta molécula se puede hacer que la bacteria “prenda la luz”, aun cuando haya una baja densidad poblacional.

Para terminar relataré brevemente el caso de *P. aeruginosa*, bacteria con la que trabajamos en mi laboratorio. Ésta es una  $\delta$ -proteobacteria considerada ubicua, pues puede aislarse de una gran cantidad de hábitats. Además,

representa un problema de salud importante porque es un patógeno oportunista con una gran resistencia natural a antibióticos y presenta una alta tasa de morbilidad y mortalidad

**Las bacterias producen pequeñas moléculas para comunicarse. Cuando estas moléculas alcanzan una concentración umbral, desencadenan una respuesta poblacional.**



*El calamar hawaiano Euprymna scolopes, es hospedero de una población de V. fischerii, que coloniza simbióticamente su órgano emisor de luz interno. Foto: Cortesía de MJ Macfall-Nagai*

*Continúa en la página 4*

**MILLIPORE**  
Tecnología y Servicio que Agregan Valor a sus Productos

Millipore México  
Certificada ISO 9001 : 2000

MILLIPORE, S.A de C.V. Tel/fax (55) 5576 9688 Fax (55) 5576 8706 Fax Pedidos (55) 5359 4387 [www.millipore.com/mx](http://www.millipore.com/mx)

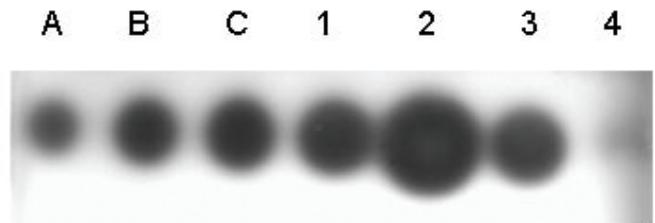
**El lenguaje de las bacterias...**  
**Viene de la página 3**

en pacientes con fibrosis quística (el padecimiento genético más frecuente en poblaciones caucásicas). Sorprendentemente tanto las bacterias aisladas de pacientes, como las del medio ambiente, tienen una gran similitud genética, conservando los factores de virulencia y los mecanismos reguladores involucrados en su expresión.

*P. aeruginosa* expresa coordinadamente una gran cantidad de factores de virulencia mediante un mecanismo similar al de *V. fischeri* (también se le llama RSQ), pero mucho más complejo, pues participan un mayor número de AIs y de proteínas reguladoras. Además, los factores de virulencia regulados por la RSQ se expresan en altas densidades poblacionales e intervienen en ellos diversos factores nutrimentales y de estrés. En mi laboratorio estamos interesados en determinar cuál es la combinación de palabras (AIs) que determina la expresión de ciertos factores de virulencia en un medio de cultivo dado. Ver figura.

Asimismo estudiamos el mecanismo molecular de la actividad de una de las proteínas reguladoras (RhIR) involucradas en esta respuesta que puede integrar varias de

estas “palabras” al interactuar con diversos AIs.



**Medición de la producción del autoinductor C4-HSL por *Pseudomonas aeruginosa* cultivada en medio mínimo con diferentes fuentes de carbono usando un bioensayo basado en *Chromobacterium violaceum*. Las muestras correspondientes a A, B y C presentan concentraciones crecientes del autoinductor puro. Las muestras presentadas de 1 a 4 corresponden al autoinductor presente en el sobrenadante de cultivos con una alta densidad de *P. aeruginosa* cultivada en medio mínimo con gluconato (1), glicerol (2), o glucosa (3 y 4) como fuentes de carbono. En la muestra presentada en el número 4 se aumentó la concentración de la fuente de nitrógeno (amonio) del medio. ☼**

## Sistemas de secreción en bacterias Gram-negativas.

Laura Camarena, Departamento de Biología Molecular y Biotecnología

La secreción de proteínas es un proceso biológico fundamental para las bacterias. Las bacterias Gram-positivas que tienen una sola membrana y con una gruesa pared celular de péptidoglicano, secretan al medio de cultivo donde crecen, una gran cantidad de metabolitos de interés industrial y médico. La producción de estos metabolitos representa a nivel mundial un mercado de mil millones de dólares. La mitad de esta producción proviene de diversas especies de *Bacillus*.

Contrariamente, durante mucho tiempo se consideró que las bacterias Gram-negativas (de doble membrana y una delgada capa de péptidoglicano) únicamente secretaban proteínas al periplasma (espacio entre las membranas interna y externa) y no al medio; sin embargo, en las últimas dos décadas el estudio de este aspecto ha cobrado tal importancia que ahora se reconocen al menos cinco diferentes tipos de sistemas de secreción, así como otros sistemas menores.

Las bacterias patógenas utilizan uno o varios de estos sistemas para llevar a cabo procesos fundamentales ligados a la virulencia. Del sistema general de secreción (*Sec*), que transporta polipéptidos del citoplasma al periplasma, dependen otros tres, denominados sistemas de secreción tipo (SST) II, IV y V. En el SST V, los polipéptidos son transportados al periplasma por *Sec* y ahí, la proteína a secretar inserta su dominio C-terminal en la membrana externa (ME) formando un poro a través del cual el dominio pasajero de la proteína alcanza el espacio extracelular. Frecuentemente estas proteínas se cortan a sí mismas, liberando el dominio pasajero al medio. El SST II es más complejo y es responsable de la secreción de toxinas y enzimas hidrolíticas. Estas proteínas son secretadas al periplasma vía *Sec*, y posteriormente son secretadas a través de la ME gracias a una estructura compuesta de 12 a 16 proteínas que constituyen su

*secretón*. Esta estructura se asocia a la membrana interna (MI) y forma en el periplasma una estructura tipo pili (pilus-like), el cual se considera que actúa como pistón para dirigir a las proteínas al exterior a través de un poro formado en la ME por una proteína de la familia de las secretinas.

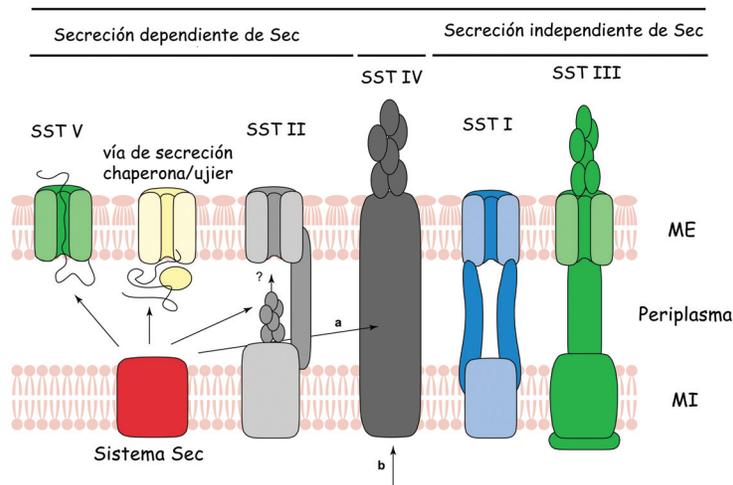
El SST IV se encuentra relacionado evolutivamente con el SST II. El sistema tipo IV es uno de los más diversos y está relacionado también con los sistemas de conjugación. Estos últimos son relevantes en la transferencia de DNA de una célula a otra, muchas veces sin importar la especie e inclusive de una bacteria a una célula eucariote. En el SST IV las proteínas pueden ser secretadas al medio o transferidas mediante un pili hacia la célula blanco, y en algunos casos es utilizado por bacterias intracelulares que secretan al citoplasma de la célula huésped proteínas que inhiben la fusión del fagosoma con el lisosoma. Asimismo, una forma de desplazamiento celular conocida como “twitching” es dependiente de la presencia de un pili tipo IV en la superficie de la bacteria. Entre los sustratos secretados por este sistema se encuentra la toxina pertussis –causante de la

tosferina– la cual requiere ser exportada al periplasma por el sistema *Sec*, para después ser dirigida al complejo de secreción tipo IV, mientras que otros sustratos son independientes de *Sec*.

Los SST I y III son independientes del sistema *Sec*. El SST I es utilizado para secretar toxinas, proteasas y lipasas, y depende de un complejo de tres proteínas, una de las cuales pertenece a la familia de los transportadores ABC (acrónimo de ATP-binding cassette). A través de este complejo las proteínas son secretadas directamente del citoplasma al espacio extracelular.

El SST III está involucrado en la formación del flagelo y en el transporte de factores de virulencia desde el citoplasma de bacterias patógenas, hasta el citoplasma de las células huésped, a través de una estructura conocida como *infectisoma*. El

Principales Sistemas de Secreción en Bacterias Gram-negativas



Reproducción de TRENDS in Microbiol. 10. Buttner, D., and Bonas, U. Port of entry - the type III secretion translocon, 186-192, 2002. Con permiso de Elsevier.

**Sistemas de secreción en bacterias Gram-negativas. En la figura se muestran los cinco sistemas de secreción más relevantes en bacterias Gram-negativas; además del sistema chaperona/ujier, el cual es considerado minoritario. Este último sistema es dependiente de Sec y consiste de una chaperona específica periplásmica y de una proteína de membrana externa (ME) conocida con el nombre de ujier. Los sistemas de secreción tipo (SST) V y II son también dependientes del sistema Sec. Por otro lado, los sustratos secretados por el SST IV pueden ser dependientes o independientes de Sec (flechas a y b, respectivamente). A excepción del SST V (representado en la figura por una proteína con un dominio simple de autotransporte), los sistemas de secreción están formados por complejos de múltiples subunidades proteicas que dan lugar a la formación de estructuras tales como: canales, pilis, anillos, filamentos, etc).**

Continúa en la página 6



Convocatoria para el ingreso a la  
Licenciatura en  
**Investigación Biomédica Básica**

Ciclo escolar 2006-2007

Registro de aspirantes con identificación y último historial académico, del 24 de abril al 24 de mayo de 2006, de 10 a 14 h.

Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Coordinación de Enseñanza  
Informes: Mtra. Ada Méndez: 5622 3148  
[www.biomédicas.unam.mx](http://www.biomédicas.unam.mx)

**Instituto de Investigaciones Biomédicas**

**Seminario Institucional**

*“Hormonal cross-communication between echinococcus multiocularis and its host during alveolar echinococcosis”*

Prof. Klaus Brehm

Institut für Hygiene und Mikrobiologie  
Universität Würzburg, Alemania.

Viernes 24 de marzo, 12:00 h. Auditorio “Francisco Alonso de Florida”

**Sistemas de secreción...**

*Viene de la página 5*

flagelo está constituido en su base por tres anillos que se forman en la MI, en la pared del péptidoglicano y en la ME. Una estructura conocida como eje atraviesa estos anillos y en la superficie celular se polimeriza la estructura conocida como gancho (55 nm de longitud) y posteriormente el filamento (5-10 μm de longitud). El sistema de exportación de las proteínas flagelares se ubica en la base del anillo que se localiza en la MI y está formado por aproximadamente 10 proteínas cuya función es transportar las subunidades de las proteínas flagelares desde el citosol hasta el extremo distal del flagelo, a través de un canal central que corre a lo largo de la estructura. El sistema de exportación incluye una ATPasa que brinda la energía para la secreción de los sustratos. Por otro lado, el *inyectisoma* está formado por una estructura de dos anillos localizados en la MI y en la ME, y una extensión extracelular en forma de aguja (80 nm de longitud). La exportación de las subunidades del *inyectisoma*, así como de los factores de virulencia, es dependiente de un complejo multiproteico localizado en la base del *inyectisoma*, el cual incluye una ATPasa. Los factores de virulencia exportados por este sistema

**Necesitamos tu aportación para continuar el Programa de Becas**



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

Necesitamos tu aportación para seguir impulsando el futuro del país.

**Actualmente apoyamos a más de 9,000 estudiantes de licenciatura**

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



FUNDACION UNAM

53 400 900 • 01 800 000 8626 Lada sin costo  
[fundunam@servidor.unam.mx](mailto:fundunam@servidor.unam.mx) [www.fundacion.unam.mx](http://www.fundacion.unam.mx)

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

son translocados a la célula blanco mediante un poro que se forma en la membrana de la célula eucarionte. Las proteínas que conforman el poro o *translocón*, forman parte de los efectores que son exportados por la bacteria. Las proteínas que conforman el flagelo y el *inyectisoma* muestran diversos grados de similitud y en muchos casos cumplen funciones equivalentes. La clara relación evolutiva entre estos sistemas ha llevado a proponer que el *inyectisoma* proviene de una duplicación ancestral de los genes flagelares, la cual se especializó posteriormente en funciones de virulencia. Asimismo, generalmente se ha aceptado que los sistemas de secreción tipo III involucrados en virulencia se han adquirido a través de transferencias horizontales.

Dado que los sistemas de secreción son fundamentales para la virulencia de los microorganismos, su comprensión plena es de importancia central tanto por sus aspectos básicos, como por su utilidad como blancos en el diseño de nuevos compuestos antibacterianos. ☘

## Hacia el desarrollo de una prueba diagnóstica para la diarrea causada por *E. coli* enteroagregativa

U. Hernández<sup>1</sup>, T. Gazarian<sup>1</sup>, K. Gazarian<sup>2</sup>, J. Villaseca<sup>1</sup>, C. Eslava<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Salud Pública, FM, UNAM; <sup>2</sup>Depto. de Biología Molecular y Biotecnología, IIBm, UNAM

**E***scherichia coli* (*E. coli*) es una de las bacterias más frecuentemente relacionadas con el síndrome diarreico. En la actualidad, su clasificación se realiza considerando los factores de virulencia, el cuadro clínico, la variedad antigénica (antígenos O:H) y sus características epidemiológicas. De tal forma es que a la fecha se conocen 6 tipos patógenos causantes de diarrea, de éstos *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) elabora dos diferentes tipos de toxinas: termolábil (Lt) y termoestable (St), ocasionando cuadros de diarrea aguda que afecta a niños menores y turistas de países no industrializados (Nataro y col., 1998). *E. coli* enteropatógena (EPEC) afecta principalmente a niños menores de un año, es responsable de un cuadro de diarrea acuosa prolongada relacionada con un proceso de adherencia y destrucción del epitelio intestinal (A/E). El grupo definido como *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) es responsable de cuadros de colitis hemorrágica y síndrome urémico hemolítico; el mecanismo de patogenicidad de estas bacterias involucra eventos de A/E y, a diferencia del grupo EPEC, producen además citotoxinas (Stx 1 y Stx 2). *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), al igual que *Shigella*, invade las células del epitelio intestinal, se reproduce en su interior y se propaga a las células contiguas. Ocasiona un cuadro de diarrea de tipo inflamatorio con presencia de moco y sangre.

Las cepas de *E. coli* enteroadherentes se agrupan como difusas (DAEC) y enteroagregativas (EAEC). Con respecto a las primeras, existe controversia en relación con su participación como patógenos del intestino. En cuanto al segundo grupo, los estudios epidemiológicos demuestran su participación en cuadros de diarrea aguda, diarrea persistente con y sin presencia de sangre y también se ha relacionado con brotes de diarrea en diferentes países del mundo. Por sus características epidemiológicas EAEC se considera como un patógeno emergente en el que se han identificado diferentes factores de virulencia (Villaseca y col., 2005).

En México las infecciones intestinales son la cuarta causa de atención médica de niños menores de un año y la primera de niños en edad preescolar (1-4 años). Aunque actualmente la

mortalidad por enfermedades diarreicas ha disminuido, la morbilidad se mantiene elevada, lo que hace del padecimiento un problema importante para la salud pública.

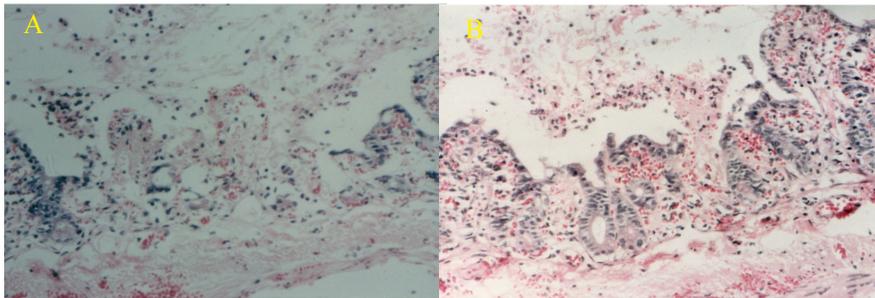
En las enfermedades diarreicas se deben considerar dos aspectos primordiales: el primero se relaciona con el diagnóstico etiológico para implementar de manera oportuna el tratamiento adecuado. El segundo, considera el desarrollo de vacunas que permitan prevenir la aparición del padecimiento.

Estudios en los que se utilizaron diferentes técnicas de biología molecular, permitieron avanzar en el conocimiento de los factores relacionados con la virulencia de EAEC. En la Facultad de Medicina de la UNAM (Eslava y col., 1998), se identificaron en cepas EAEC aisladas de casos clínicos, dos toxinas: Pet (Plasmid-encoded toxin), de 104 kDa, y Pic (Protein involved in colonization), de 116 kDa (codificada en el cromosoma), lo que fue de gran importancia para entender la patogénesis de la diarrea asociada con la infección por esta bacteria. Estas toxinas, que utilizan el sistema de secreción tipo V, forman parte de la familia

SPATEs (Serine Protease Autotransporters of Enterobacteriaceae) y poseen diferentes propiedades biológicas que se han relacionado con daño al epitelio del intestino (Figura 1) y los cuadros de diarrea característicos de la infección por EAEC (Villaseca y col., 2005). Tal situación hace necesario el desarrollo de sistemas para la

detección de dichas toxinas en forma rápida, así como la búsqueda de inmunógenos que pudieran ser protectores contra las alteraciones biológicas ocasionadas por las toxinas.

Con el propósito de profundizar tanto en el conocimiento sobre la estructura y las propiedades inmunogénicas de las toxinas Pet y Pic, como en la implementación de estrategias alternas para el control de los trastornos ocasionados por EAEC, en colaboración con el grupo de Karlen Gazarian, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, se han iniciado estudios utilizando el método *Phage Display*. Este método (Smith, 1985), permite identificar sitios inmunodominantes en proteínas, utilizando grandes bibliotecas de péptidos expresados en el fago m13, los cuales son reconocidos por anticuerpos, producidos por



**Fig. 1** Modelo de asa ligada de rata, para evaluar el daño intestinal inducido por cepas EAEC productoras de la toxina Pet. Asas de intestino de rata inoculadas con un cultivo ( $10^8$  UFC/mL), de la cepa EAEC O42 (A) y con la toxina Pet purificada, obtenida de la misma cepa (B). Se observa la presencia de hemorragia, necrosis y ulceración del epitelio, con exudado fibrino purulento.

Continúa en la página 12

Ocasionalmente por mutaciones en genes

## Debe sospecharse una inmunodeficiencia inmunitaria primaria

■ El bajo registro de estos casos indica que

Cuando un niño sufre de infecciones recurrentes y graves, es necesario considerar que padece alguna inmunodeficiencia primaria, debida a mutaciones en genes que controlan la respuesta inmunitaria.

El doctor Francisco Javier Espinosa Rosales, Jefe del servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), presentó un seminario departamental en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, en donde señaló que hay cierta resistencia del médico por indagar acerca de estos padecimientos, pero por lo menos uno de cada 500 niños nace con una inmunodeficiencia primaria, por lo que de acuerdo con sus cálculos, nacen en México 4 mil niños al año con este tipo de inmunodeficiencias. Pero además, uno de cada ocho mil recién nacidos vivos (250 por año) padece formas graves y mortales, si no se diagnostican y tratan de manera apropiada.

Al respecto, abundó que en el registro elaborado por su grupo, hasta julio de 2005, que incluye casos desde la fundación del INP y ahora del Hospital Infantil de México y del Centro Médico La Raza, únicos con registros reales de estos padecimientos, “solamente se han registrado 401 casos, lo que resulta increíble, donde nacen tantos niños y en donde haciendo números muy sencillos, debiera haber una casuística enorme, lo que significa que la mayoría de estos niños están muriendo y lo están haciendo sin haber sido diagnosticados”.

Advirtió que el niño con este tipo de inmunodeficiencia no sólo enferma de más, sino que lo hace generalmente por microorganismos poco patógenos, sufre complicaciones y se pone grave. Por ejemplo, dijo, una neumonía por *Pneumocystis carinii* hace pensar en una infección por VIH, pero si ésta se descarta, se debe pensar entonces en una inmunodeficiencia primaria. “Es común una sinusitis, pero no lo es que ocasione celulitis orbitaria o que ocurra una mastoiditis a partir de una otitis media”.

El especialista comentó que en las inmunodeficiencias primarias la historia familiar es muy importante porque permite obtener pistas para sospechar un diagnóstico de este tipo, que ocurre en varones las 2/3 partes de las ocasiones –por ser enfermedades ligadas al cromosoma X, y las mujeres al tener dos cromosomas X pueden compensar el daño en uno de ellos– Cuando se sospecha este diagnóstico es importante preguntar a la mamá si alguno (s) de sus hermanos murieron. La otra tercera parte de estas enfermedades se heredan de forma autosómica recesiva, por lo que entonces debe explorarse la endogamia, que en ocasiones es difícil de confesar, pero que ocurre frecuentemente en pueblos pequeños o en donde se percibe como normal casarse entre primos o tíos.

En los inmunodeficientes primarios se observan también graves retrasos en el crecimiento y el desarrollo, y es importante

también observar el desarrollo del tejido linfoide. “Si un niño se enferma frecuentemente, esperamos ver el tejido linfoide de la vía aérea superior hipertrofiado. Un niño que no tenga crecimientos ganglionares o que no se le vean las amígdalas es



### FUNDACIÓN MEXICANA PARA NIÑAS Y NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS, A.C.

altamente sospechoso de inmunodeficiencia primaria, porque debería tener hipertrofiado el tejido linfoide”.

#### *Análisis Clínicos sencillos permiten diagnosticar estas enfermedades*

El doctor Espinosa Rosales subrayó que con estudios sencillos se pueden diagnosticar estas enfermedades: “una buena biometría hemática puede detectar las inmunodeficiencias combinadas graves; primero, porque los pacientes enferman tempranamente y de manera muy grave, pero también porque presentan linfopenia (escasez de linfocitos). Una determinación de inmunoglobulinas también ayuda al diagnóstico, ya que casi todas las inmunodeficiencias de anticuerpos y las combinadas cursan con agammaglobulinemia” (ausencia de toda o casi toda la producción de anticuerpos). Otras pruebas que pueden ayudar al diagnóstico incluyen: determinación de la función del complemento, proliferación de linfocitos *in vitro*, análisis de la función de los neutrófilos y reacciones de hipersensibilidad retardada, así como el análisis de los linfocitos por citometría de flujo.

Precisó que la biología molecular y el diagnóstico genético, permiten saber cuál es el gen dañado y se sabe que hay más de 144 defectos diferentes descritos y registrados. Se han identificado mutaciones que afectan la diferenciación o las funciones efectoras de los linfocitos T, B, de las células NK

que controlan la respuesta inmunitaria

## ¿Por qué cuando un pequeño sufre infecciones graves y recurrentes

los pacientes no están siendo diagnosticados

(natural killer), de los fagocitos y la función del complemento. Las nuevas clasificaciones de las inmunodeficiencias primarias se basan en las moléculas defectuosas o ausentes; sin embargo, esto lo hace muy confuso para el médico, pues le cuesta trabajo pensar en estos padecimientos, de tal forma que se sigue enseñando la clasificación tradicional, que incluye defectos en la producción de anticuerpos, en la fagocitosis, en el complemento y en la respuesta inmune celular.

Apuntó la conveniencia de que el médico tenga a la mano las señales de alarma al revisar a los pacientes, entre ellas, la falta de crecimiento del niño, que se debe a que las infecciones recurrentes graves provocan que el aporte de energía sea utilizado para reparar los tejidos dañados o para el proceso de cicatrización y no para crecer.

Cuando un médico está alerta a este tipo de padecimientos y sabe que los estudios iniciales son baratos y accesibles es posible atender tempranamente a los pacientes.

La distribución de las inmunodeficiencias primarias en

pulmonar, padecen infecciones por bacterias encapsuladas, principalmente en el tracto respiratorio superior e inferior, de tal manera que presentan sinusitis u otitis perforadas de repetición y neumonías que causan daños pulmonares. Los anticuerpos son muy importantes para opsonizar a las bacterias que están encapsuladas y para algunos patógenos intestinales que requieren adherirse al epitelio.

El ponente señaló que la más severa de las deficiencias de anticuerpos es la agammaglobulinemia, que es además la forma más común de defectos de anticuerpos. Estos pacientes presentan una disminución muy severa en las gammaglobulinas en el suero —menos de 200 miligramos de IgG por decilitro— y por lo general tienen niveles indetectables de IgM e IgA asociado a la ausencia de linfocitos B y menos de dos por ciento de linfocitos B en sangre periférica. La forma más común de agammaglobulinemia es la ligada al cromosoma X, conocida como enfermedad de Bruton, en la que falla la tirosin cinasa de Bruton o BTK. Esta enzima es vital para el desarrollo del linfocito B, por lo que la falla provoca la muerte de los linfocitos B en sus etapas tempranas. Los defectos asociados con la ausencia de linfocitos B se presentan en aquellas moléculas importantes para su ontogenia.

Más adelante, el ponente indicó que el tratamiento de las inmunodeficiencias primarias graves es sumamente caro, ya que implica el trasplante de médula ósea o células hematopoyéticas de un donador histocompatible y ninguna institución puede salvar a todos ellos, por lo que se ha instituido una fundación, que inició al tratar de salvar a un paciente para el que no había sido posible encontrar un donante idéntico. La Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias, A.C., hace posible que todos los niños con este tipo de inmunodeficiencias puedan recibir el tratamiento y los trasplantes de células progenitoras. Para concluir su seminario informó que se está tratando de crear una red de médicos interesados en este tipo de padecimientos y una red de diagnóstico en todos los estados y laboratorios regionales que permitan hacer los diagnósticos fenotípico y molecular de algunas de las enfermedades. Junto con otros países

latinoamericanos, el Instituto Nacional de Pediatría está trabajando en el diagnóstico molecular de defectos de anticuerpos. Brasil realiza diagnósticos de defectos de fagocitosis, en tanto que Argentina se dedica a defectos combinados graves. La red latinoamericana permite acceso a casi todos los diagnósticos moleculares y actualmente se establecen relaciones con el grupo europeo de inmunodeficiencias, lo que permitirá ampliar el diagnóstico para inmunodeficiencias menos frecuentes.✂

(Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi)

## Señales de Alarma

- Historia familiar de muerte temprana, especialmente varones en la rama materna o endogamia.
- Falla para ganar peso y/o crecer normalmente.
- Características de las infecciones:
  - Un episodio de infección grave: meningitis, septicemia, artritis séptica.
  - Dos o más episodios de neumonía.
  - Cuatro o más otitis en el último año.
  - Dos o más sinusitis en un año.
  - Diarrea prolongada o recurrente.
  - Infecciones cutáneas con abscesos recurrentes, abscesos en otros órganos y/o estomatitis recurrente.
  - Complicaciones no habituales de infecciones “banales” (celulitis periorbitaria, mastoiditis, otorrea crónica).
- Ausencia o hipotrofia de tejido linfoide.
- Fenotipo clínico de inmunodeficiencia (DiGeorge, Cabellos plateados, Wiskott Aldrich, Ataxia Telangiectasia, etc.)
- Complicaciones por vacunas de gérmenes vivos como BCG o polio oral.
- Caída tardía del cordón umbilical (después de 30 días).

México es muy semejante a la reportada en otros países. Aproximadamente la mitad son defectos de anticuerpos; entre el 20 y 30 por ciento son defectos de fagocitosis; 15 por ciento son defectos combinados y presentan características muy particulares que pueden llevar a su diagnóstico.

Las deficiencias de anticuerpos son tratables y es posible prolongar la vida del paciente. Cuando los enfermos no son tratados, fallecen poco después de los dos años, a veces logran vivir un poco más, pero sufren daños muy severos a nivel



## Gaceta Biomédicas y sus patrocinadores



VLV Seguridad y Construcciones SA de CV



Laboratorios Grossman, S.A. de C.V.



**E**n este número queremos reconocer a nuestros patrocinadores que han hecho posible la publicación mensual de *Gaceta Biomédicas* durante una década.

Gracias a su patrocinio, *Gaceta Biomédicas* ha logrado pasar de un tiraje de mil ejemplares mensuales y ocho páginas a dos tintas, a uno de cuatro mil ejemplares y 16 páginas a todo color.

Su compromiso con la divulgación de la ciencia, principalmente aquella que se realiza en México y particularmente en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, ha permitido lograr la continuidad en una tarea con poca tradición en nuestro medio, que es la comunicación pública de la ciencia.

Por todo ello, los invitamos a renovar su compromiso y a otras empresas, organizaciones y particulares a unirse a este esfuerzo.

Aprovechamos la ocasión para agradecer especialmente al doctor Roberto Vargas, Coordinador de vinculación, su desinteresado apoyo para promover *Gaceta Biomédicas* entre los empresarios de las industrias químico-farmacéutica y alimentaria.

(Rosalba Namihira)

### Biobytes

## Los virus en el 2006

**I**niciamos el año con 38 nuevos virus informáticos producidos diariamente. Si, leyó usted bien. Cada día aparece en promedio este número de nuevos virus o nuevas variantes, por lo que resulta necesario asegurarse que su antivirus se esté actualizando todos los días.

Pero no sólo cada vez hay más nuevos virus, sino que ahora la razón del juego no es solamente fastidiar al prójimo para reírse un poco y vanagloriarse ante los amigos; ahora es un negocio. Por ejemplo, recientemente Robert Vamosi, editor del CNET Reviews, en un artículo intitulado 'Cybercrime does pay; here's how' describió el caso de Jeanson James Ancheta, que diseñó un troyano de acceso remoto (RAT por sus siglas en inglés) y con él llegó a infectar y a controlar una red (*botnet*) de 40 mil computadoras (*bots*), que en un periodo de 6 meses le produjeron 60 mil dólares.

Lo más preocupante del caso es que no se trata de la mafia ni del crimen organizado, sino de un muchacho de 20 años que trabajaba en un café Internet en California. Ancheta vivía a lo grande y el negocio le dejaba suficiente para que pudiera tener su BMW, pero lo atraparon. ¿Sin embargo, cuántos otros *botmasters* están por ahí?

¿Cómo impedir que su computadora sea secuestrada y convertida en un *bot*? Sólo las computadoras no protegidas pueden ser tomadas, así que no deje que su computadora sea vulnerable. Siga el A-B-C de la seguridad: (A)lerta. Los ciberdelincuentes nos tratan de engañar, de usar la ingeniería social para hacernos caer en sus tramas. Debemos desconfiar y estar siempre alertas, conscientes del riesgo, y no hacer click en ninguna liga si no tenemos claro lo que estamos haciendo y, aun así, es más seguro copiar la liga a la barra de direcciones del explorador. (B)lindaje. Tenga siempre su antivirus y su antiespías bien actualizado. Use firewall, pero además del de Windows use uno de los que filtra el tráfico de salida, como el de ZoneAlarm. (C)onstante mantenimiento. Su hogar virtual es su sistema operativo. Tenerlo bien parchado es el equivalente virtual de tener su casa pintada y sin goteras. Asegúrese de activar la opción de actualizaciones automáticas cuando su computadora esté encendida. Pero actualice también todos los programas que usa. Todos, porque cualquiera puede ser tomado y usado para meterle un virus a su computadora para reclutarla y convertirla en un *bot*. ☚

Jorge Limón-Lason. [jlimon@servidor.unam.mx](mailto:jlimon@servidor.unam.mx)

[www.biomedicas.unam.mx/noticias\\_gaceta.htm](http://www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm)



# Silanes

Salud con Innovación y Transparencia

## El sistema de patentes y el registro de los nuevos productos

*Ivonne Ochoa, Jorge Paniagua, Laboratorios Silanes, S.A de C.V*

El sistema de patentes ha venido lidiando con los problemas intrínsecos y exógenos generados por los promotores del mercado libre de monopolios.

Entre los problemas intrínsecos está la utilidad de la vigencia del derecho conferido así como los costos del trámite: Generalmente las patentes tienen una vigencia de 20 años contados a partir de la fecha de presentación –tal y como ocurre con la solicitud de patente internacional vía el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT)–, y un costo de 3 mil 500 dólares, más 6 mil dólares de honorarios de un bufete de abogados, que puede variar, durante los 31 meses que demora el procedimiento internacional. Posteriormente, el costo por cada una de las fases nacionales varía entre 200 y 3 mil dólares, sin contar los gastos del proceso ni los servicios de asistencia del bufete de abogados en cada uno de los países donde se pretende patentar el producto. De esta manera, proteger la patente de un medicamento para su comercialización en los 115 países miembros del PCT, puede costar alrededor de 500 mil dólares, sin incluir las tasas de mantenimiento o anualidades.

La patente es el único recurso que tienen las empresas innovadoras para recuperar su inversión y continuar investigando. (Fuente: <http://www.patents.com/cost.htm#pct>) Un fármaco en desarrollo tarda en promedio entre 10 y 15 años para llegar al paciente; además, únicamente 5 de cada 5 mil compuestos que se prueban en animales (ensayos preclínicos) llegan a probarse en humanos (ensayos clínicos). Si una empresa pretende abarcar sólo el mercado estadounidense, todo este proceso le cuesta en promedio 802 millones dólares. (Fuente: <http://phrma.org/newmedicines/newmedsdb/phases.pdf>.) No obstante, el gasto para obtener una patente, aún siendo oneroso a los ojos de un investigador independiente o de una universidad sin demasiados recursos, es incomparable con el gasto que significa obtener un certificado de la FDA.

Debido a que uno de los requisitos para obtener una patente es el de novedad universal, lo más probable es que el empresario que ha invertido en investigación y desarrollo de un medicamento haya iniciado su trámite desde el primero o segundo año de iniciados los ensayos preclínicos. Durante

el procedimiento no se impide el uso o explotación del invento con registro previo, por lo que el trámite de patente no es la verdadera limitante para comenzar a obtener los beneficios de algo que se ha creado y sí protege a quienes están invirtiendo en el desarrollo de medicamentos. Sin embargo, para incursionar en ciertos mercados internacionales, las empresas que han invertido enormemente en el posicionamiento de los productos sólo cuentan con cinco años de protección por patente para explotar el medicamento ya que requiere de la autorización previa de la FDA, lo cual en muchas ocasiones demora varios años.

Hoy en día, los 20 años de vigencia de una patente están resultando insuficientes para incentivar la investigación, pero más que un mal cálculo del sistema de protección por patentes, esta insuficiencia es el resultado de una serie de factores que dificultan llegar a la etapa de comercialización de un fármaco con un periodo largo de protección efectivo, sobre todo en países como Estados Unidos o Japón.

Entre los problemas exógenos están, por ejemplo, los opositores al tratado CAFTA entre los Estados Unidos y 5 países centroamericanos, quienes se unen a los opositores del sistema de patentes que pretenden minimizar la vigencia, o incluso desvirtuar todo el sistema. En realidad, el tratado CAFTA pretende evitar la explotación durante cinco años de los medicamentos genéricos, como un intento por extender el monopolio, pero es una situación paralela al sistema de patentes; (Fuente: <http://www.cptech.org/ip/health/trade/cafta/>).

Por otro lado, los opositores al sistema argumentan que existen patentes que reclaman conocimiento tradicional; sin embargo, este conocimiento no es patentable por sí mismo, más sí lo es, siempre y cuando se derive de él una aplicación industrial que goce de novedad y que no sea obvia al estado de la técnica, es decir, que exista un paso inventivo.

A pesar de estas dificultades, la comunidad no debe perder la visión de que el sistema de patentes debe ser aprovechado para lo que es, por lo que los esfuerzos debieran dirigirse a mejorar y perfeccionar el sistema para el beneficio de la sociedad.⌘

**Cómo perciben las bacterias...****Viene de la página 2**

creciente interés entre los microbiólogos. El bis-(2',5')-monofosfato de guanosina cíclico (c-di-GMP) es un dinucleótido cíclico que consiste en dos residuos de riboguanosina unidos por enlaces 2'-5' fosfodiéster que forman una estructura cíclica. El c-di-GMP se identificó inicialmente como un activador alostérico de la enzima celulosa sintasa (CS) en la bacteria productora de celulosa *Acetobacter xylinum*, ya que incrementa la actividad de la síntesis de este polímero de manera específica. La enzima encargada de sintetizar c-di-GMP es la proteína diguanilato ciclasa (DGC) y la proteína que lo degrada tiene actividad de fosfodiesterasa (PDEA). Recientemente se ha reportado que el c-di-GMP está implicado en otros procesos celulares bacterianos como son la formación de biopelículas, la motilidad y la virulencia, entre otros.

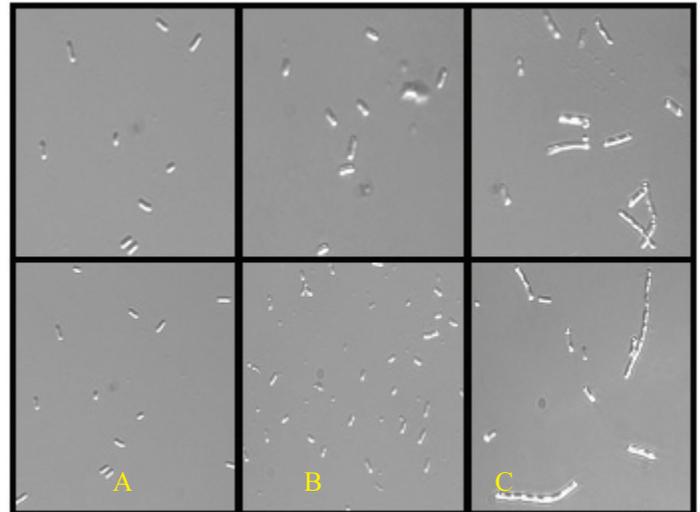
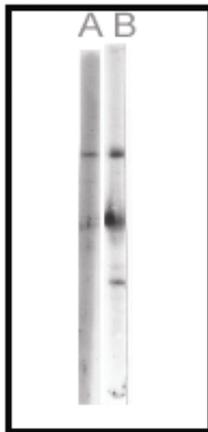
En nuestro laboratorio hemos abierto una línea de investigación para entender cuáles son los efectos del c-di-GMP en *E. coli*. Nuestros primeros hallazgos nos permiten señalar que cuando existen altos niveles de c-di-GMP, ocurre un cambio sustantivo en la membrana celular, lo que es consistente con cambios en las propiedades de adhesión y motilidad de la bacteria (Méndez-Ortiz *et al.*, *J. Biol. Chem.*; Fig.2). El entendimiento de los procesos de detección y transducción de señales constituye un reto que nos llevará a tener un panorama más amplio de cómo las bacterias detectan el ambiente a su alrededor. ☞

**Hacia el desarrollo de una prueba...****Viene de la página 7**

pacientes, contra los patógenos o sus productos. El fago que despliega en su superficie el péptido es seleccionado por el anticuerpo. Éste se clona y amplifica, pudiéndose identificar, de manera rápida, los péptidos que mimetizan los epítomos (mimótopos) inmunodominantes (Gazarian K., 2005). Estos péptidos pueden sustituir a los epítomos originales y emplearse como antígenos y/o inmunógenos para la generación de métodos para diagnóstico y vacunas.

En el ensayo se utilizaron anticuerpos IgG de niños infectados naturalmente con EAEC, que presentaron cuadros severos de diarrea que inclusive ocasionaron su muerte, y de conejos inmunizados con Pet, purificada en el laboratorio. Con los anticuerpos se realizó la búsqueda de péptidos, que mimetizaran alguna o algunas regiones inmunodominantes de la proteína. Posteriormente, con los fagos seleccionados que presentaban las secuencias se

**Fig. 2 Western blot para evaluar la reactividad del suero de ratones inmunizados con fagos que expresan el péptido (P Q P X K), seleccionado por IgG de un niño infectado con EAEC. El péptido mimetiza un sitio inmunodominante de la toxina Pet (A) que es compartido por Pic (B).**



**Fig. 2. Microscopia óptica de células de *Escherichia coli* con diferentes niveles de c-di-GMP. A) Niveles bajos B) Niveles intermedios y C) altos niveles de c-di-GMP. La elongación y agregación de células es evidente con el aumento en este segundo mensajero (Foto cortesía de Marcela Méndez, IIBm.)**

inmunizaron ratones C57BL y con el suero de éstos se analizó la respuesta contra Pet, Pic y EspC (SPATE secretada por EPEC) (Figura 2). Con los anticuerpos obtenidos se ha iniciado la estandarización de un método para la detección directa de Pet en las heces de niños infectados con EAEC. Al respecto, se determinó que los anticuerpos detectan hasta 0.5 µg de toxina con una dilución de 1:400 del suero de ratón. Se está analizando el empleo de anticuerpos para realizar la inhibición de algunas de las actividades biológicas identificadas en Pet, lo que podría ser útil para evaluar el empleo de los mimótopos como inmunógenos que induzcan protección contra el efecto de la toxina. ☞

**REFERENCIAS**

- Eslava, C.**, F. Navarro-García, J. R. Czczulin, I. R. Henderson, A. Cravioto, and J. P. Nataro. Pet, an autotransporter enterotoxin from enteroaggregative *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 66: 3155–3163, 1998.
- Nataro, J.P.** and J.B. Kaper. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 11:142-201, 1998.
- Villaseca J.M.**, U. Hernández, T.R. Sainz-Espuñes, C. Rosario and C. Eslava. Enteroaggregative *Escherichia coli* an emergent pathogen with different virulence properties. *Infect Immun.* 47:134 - 153, 2005
- Smith G.P.** Filamentous fusion phage: expression vector that display cloned antigens on the virion surface. *Science.* 228:1315-1317, 1985
- K. Gazarian.** Drug Design and Discovery via High Throughput Screening of Phage-Displayed Protein-Peptide Libraries. In: "Frontiers of Drug Design and Discovery" (G.Galdwell, B.A. Springer, Atta-ur-Rahman(Eds.), Bentham Science Publisher, USA v.1, pp. 29-67, 2005.

## Inicia el Programa de Fortalecimiento Académico para las Mujeres Universitarias

## Falta en la academia representación equitativa por género en la toma de decisiones: Clorinda Arias

○ *Busca disminuir la desigualdad en la participación de la mujer en las áreas de físico-matemáticas y las ingenierías y apoyar el ingreso de las universitarias al SNI*

Con el propósito de disminuir la desigualdad existente en la participación de la mujer en las áreas de físico-matemáticas y de las ingenierías, e impulsar el ingreso de las universitarias al Sistema Nacional de Investigadores (SNI), el Rector de la UNAM, Juan Ramón de la Fuente, anunció el inicio del “Programa de Fortalecimiento Académico para las Mujeres Universitarias”.

Durante la ceremonia para celebrar el Día Internacional de la Mujer, en el que se reconoció a 77 destacadas académicas de los subsistemas de la Investigación Científica y Humanidades, el Rector subrayó que prevalece un rezago de la participación de las mujeres en algunas áreas del conocimiento: en 2005 la contribución de la UNAM al SNI fue del 20 por ciento de mujeres en las áreas de Físico-Matemáticas e Ingenierías, en contraste con el 80 por ciento de hombres; en el área Químico-Biológica, el porcentaje fue de 41 por ciento del sexo femenino, contra el 42 por ciento de varones, al igual que en Ciencias de la Salud, mientras que en Humanidades y Artes, hay un equilibrio con el 52 por ciento de mujeres. En cuanto a los Premios Nacionales en Ciencias y Artes, de 1945 a 2004, en Lingüística y Literatura se otorgaron a mujeres cuatro distinciones de un total de 48; en el campo de las Bellas Artes, de 1946 a 2004, fueron tres de 60, y en Tecnología y Diseño, de 1976 a 2004, dos de 38.

El programa dado a conocer en la ocasión incluye tres componentes: 1) el apoyo a las universitarias de todas las áreas del conocimiento, candidatas al Sistema Nacional de Investigadores, a fin de que puedan contar con recursos suficientes para la realización de sus proyectos de investigación que les permita avanzar en el “arduo proceso de evaluación”. 2) Un subprograma coordinado por la DGAPA consistente en becas y estímulos para alumnas regulares con un promedio mínimo de 8.5 que cursen los tres últimos semestres de las licenciaturas de Física, Matemáticas e Ingenierías, que no formen parte de un programa de becas institucionales y que participen

en un programa de inducción al posgrado y, 3) La incorporación como profesoras o investigadoras asociadas “C” a las alumnas regulares y graduadas de doctorado en las mismas áreas, durante los dos últimos años.

La doctora Clorinda Arias, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, tuvo a su cargo el discurso a nombre de las universitarias reconocidas, manifestando que “hoy, 8 de marzo de 2006, somos testigos del acoso brutal y misógino contra la defensora de los derechos humanos de mujeres y periodista Lydia Cacho; todavía no se resuelven los asesinatos de mujeres en Ciudad Juárez, todavía hoy, hay innumerables muestras de la violencia doméstica; de la falta de equidad en salarios, de oportunidades y de empleos para la mujer en muchos ámbitos”.

Asimismo, destacó que si bien las mujeres en los diversos ámbitos universitarios, entre los que se incluyen a las Ciencias y las Humanidades, se han ido abriendo paso con éxito, existen todavía condiciones en el mundo de la academia que impiden su pleno desarrollo, como por ejemplo, una falta de representación equitativa por género en los puestos que incluyen la toma de decisiones

Sobre el particular, el Rector coincidió en señalar que subsiste la participación femenina minoritaria en puestos de gestión y toma de decisiones en el sistema de enseñanza superior en México: “continúan las barreras institucionales y culturales, implícitas y explícitas. Por ello, aceptar y reconocer esta problemática, investigar sus causas, medir su impacto en la sociedad y realizar acciones encaminadas a su resolución significa cumplir con un imperativo ético y enriquecer nuestra vida académica. Necesitamos incrementar la presencia de las mujeres en la toma de decisiones, en la Academia, las asociaciones gremiales, el Colegio Nacional, la Junta de Gobierno y pronto, esta Institución va a necesitar una Rectora”, puntualizó.✂

(Rosalba Namihira)



*El Rector de la UNAM felicita a Clorinda Arias al concluir su discurso a nombre de las galardonadas. (Foto: Marco Mijares)*

*¿Son las bacterias organismos excepcionales...  
Viene de la página 1*

patrones de distribución y abundancia en un tiempo determinado? y ¿cuáles son los procesos que determinan dichos patrones?

Afortunadamente, gracias al descubrimiento de nuevas técnicas moleculares, se ha abierto una gama de posibilidades para el análisis de la distribución y función bacteriana. Estas nuevas técnicas, a diferencia de los métodos tradicionales, no requieren del cultivo de microorganismos, y los que pueden observarse microscópicamente *in situ* pueden analizarse con estas metodologías, lo que nos permite tener una idea de la complejidad de una comunidad.

Las técnicas moleculares más utilizadas en el estudio de la diversidad bacteriana son aquellas que analizan las secuencias de DNA de diferentes genes, en particular, la del gen que codifica para la subunidad pequeña (SSU) de los ribosomas (16S para procariontes y 5S o 18S para eucariontes). La SSU se encuentra en bacterias, archaeas y eucariontes, por lo que un solo ensayo permitiría la estimación de comunidades completas de forma directamente comparable. La SSU tiene además la ventaja de que posee regiones altamente conservadas y otras con variación considerable en su secuencia. Debido a estas tasas de evolución diferencial se pueden establecer relaciones en diferentes niveles jerárquicos. La estimación de la diversidad microbiana en las comunidades es actualmente uno de los retos y objetivos más ampliamente perseguidos por la ecología microbiana.

*Patrones en comunidades bacterianas:  
¿excepcionales o comunes?*

Los datos ecológicos sobre microorganismos aún son escasos y esto ha generado especulaciones diversas sobre la posibilidad de que los microorganismos sean organismos de excepción. Más aún, debido a su carácter unicelular, tamaño reducido y extraordinaria abundancia, ha persistido la idea de



*Cuatro Ciénegas, Coahuila, es un ecosistema relictivo, donde las bacterias y no las plantas son la base de la cadena alimenticia.*



que las bacterias carecen de restricciones para su dispersión y por tanto de barreras geográficas o patrones de distribución, y que por razones puramente estadísticas presentan altas tasas de migración y bajas tasas de especiación y extinción. Los pocos datos existentes han generado un fuerte debate en cuanto a la universalidad de las reglas ecológicas, esto es, si los microorganismos se distribuyen y organizan de manera similar o si siguen las mismas “reglas” o principios ecológicos que los macroorganismos, como plantas y animales. Esta discusión es extraordinariamente relevante pues, como hemos mencionado,

hoy en día los principios y reglas ecológicas se han fundado en observaciones hechas en macroorganismos y el hecho de que los microorganismos pudieran ser distintos implicaría que más de dos terceras partes de la vida en la Tierra se rige por “otros principios ecológicos”. Nosotros consideramos que, dado que los mecanismos evolutivos operan universalmente en nuestro planeta, los microorganismos deben regirse por los mismos principios que los macroorganismos. De cualquier manera, los resultados que se

obtengan con las herramientas moleculares actuales nos



*Tapete microbiano*

Fotos: Dr. Luis Eguiarte

permitirán comparar la ecología del mundo macroscópico con el microscópico y evaluar la universalidad de las reglas ecológicas. ☼



**Vi-Cell**

Viabilidad Celular



**Centrifugación de Alto Rendimiento**

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

- Glicoproteínas
- Carbohidratos
- DNA
- Caracterización Molecular

**Electroforesis Capilar P/ACE MDQ**



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

**Publica el CCG el genoma completo...  
 Viene de la página 1**

La comparación de su secuencia con la de otros organismos, muestra que *R. etli* tiene más elementos con capacidad de replicación autónoma (replicones) que cualquier otra bacteria simbiótica fijadora de nitrógeno secuenciada hasta ahora. Regiones del cromosoma de *R. etli* muestran los mismos genes y el mismo orden que en otras especies (sintenia) como son *Sinorhizobium meliloti*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Brucella melitensis* y en menor medida con los cromosomas de *Mesorhizobium loti* y *Bradyrhizobium japonicum*.

El genoma de *R. etli* codifica para 6 mil 34 proteínas y su comparación con otras dos Rhizobiacea: *S. meliloti* y *A. tumefaciens*, indica que entre las tres tienen 10 mil 877 proteínas diferentes, de las cuales el 23.3 por ciento son compartidas por las tres especies, un 14.4 por ciento están presentes sólo en dos de ellas y el resto son únicas para cada una en un 18, 21 y 16 por ciento, respectivamente. Entre las proteínas compartidas por *R. etli* y *S. meliloti* hay varias que participan en la simbiosis y la producción de enzimas.

Los autores consideran que en la evolución de esta bacteria, la pérdida de DNA, las duplicaciones y las adquisiciones, así como los rearrreglos genómicos, han jugado un papel importante. Por ejemplo, el plásmido p42d que contiene los genes que permiten establecer la simbiosis con la planta y el plásmido p42a pudieron haber sido adquiridos por la bacteria en algún momento durante su evolución.

Víctor González explicó que la secuencia es un continuo de letras que representan el orden de las bases nitrogenadas en la doble hélice de DNA. Una vez obtenida de manera completa, se analiza mediante programas informáticos para definir cuántos y cuáles genes la integran, dónde comienza su lectura y dónde termina, para qué proteína codifican, a qué otros genes conocidos se parecen, cuáles son sus señales reguladoras, etcétera. A este proceso se le denomina “anotación”, y permite hacer un catálogo pormenorizado de todos los elementos que constituyen el genoma de una especie particular.

Guillermo Dávila subrayó que *R. etli* es muy importante para la agricultura por su capacidad para formar nódulos en la raíz de algunas leguminosas y fijar nitrógeno atmosférico que la planta requiere permitiéndole crecer en terrenos pobres de nitrógeno. La producción industrial de fertilizantes que aportan este elemento a la planta (nitrogenados), es costosa y requiere de mucha energía, por lo que realizar este proceso de manera natural reduce, además de los costos, los problemas ecológicos. El CCG ya ha patentado un biofertilizante a partir de *R. etli* que permite obtener frijol de mejor calidad, y con la secuencia genómica de este microorganismo “estamos mejor preparados para hacer diseños racionales de fertilizantes biológicos con potencial para tener impacto en la agricultura”, aseguró.

A partir de este proyecto, liderado por los doctores Collado,

*Continúa en la página 16*

*Publica el CCG la secuencia completa...*

*Viene de la página 15*

Dávila, Jaime Mora y Palacios, se podrán secuenciar varios organismos, pues se formaron recursos humanos en el área de secuenciación y análisis informático, que constituyen la base para genómica funcional y se dará una nueva dinámica a la investigación en esta área, “quizá la más importante en este siglo en la biología, que repercutirá en el desarrollo de la vida humana, al proporcionar una base para un estudio más completo y coherente de las enfermedades, e incidir en la salud pública, la sociología, la medicina forense, y en aspectos éticos y jurídicos, entre otros”, señaló Palacios, e indicó que el CCG cuenta ya con tres generaciones de estudiantes en la licenciatura en Ciencias Genómicas, única en su género en América Latina y una de las pocas que actualmente existen a nivel internacional.

Cabe señalar que los fondos para el desarrollo de esta investigación fueron obtenidos de la UNAM, el CONACYT y la Fundación “Gonzalo Río Arronte”. ❧

*(Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi)*

## *Universidad Nacional Autónoma de México*

*Dr. Juan Ramón de la Fuente*

*Rector*

*Lic. Enrique Del Val*

*Secretario General*

*Mtro. Daniel Barrera*

*Secretario Administrativo*

*Dr. René Drucker*

*Coordinador de la Investigación Científica*

*Dr. Juan Pedro Laclette*

*Director del IIBm*

*Gaceta*

## **Biomédicas**

*Rosalba Namihira / Directora*

*Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi / Editores*

*Sonia Olguín / Reportera*

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

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, e-mail: [namihira@biomedicas.unam.mx](mailto:namihira@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. □

**Desde la Dirección**

## **Acapulco en el futuro biomédico**

**H**ace poco más de dos años y medio, el doctor Marco Antonio Terán Porcayo me propuso la creación de una unidad periférica de Biomédicas en el seno del Instituto Estatal de Cancerología “Dr. Arturo Beltrán Ortega”, situado en Acapulco, Guerrero. En ese entonces hablamos de la necesidad de reunir una masa crítica de investigadores para garantizar la viabilidad del proyecto. La lógica es muy sencilla; un número pequeño de investigadores trabajando en Acapulco se encontrarían muy aislados.

Desde entonces el proyecto creció, hasta convertirse en un Centro de Investigación Biomédica en Cáncer, formado por una docena de grupos de investigación del más alto nivel. Un proyecto de esta magnitud requiere la participación de varias instituciones, por lo que juntos, convocamos entonces a nuevos socios. Cabe mencionar, que los doctores René Drucker, Coordinador de la Investigación Científica, José Narro, director de la Facultad de Medicina, Arturo Menchaca, director del Instituto de Física y Alejandro Mohar, director del Instituto Nacional de Cancerología, inmediatamente manifestaron su decisión de sumarse al proyecto. Desde hace año y medio hemos venido trabajando conjuntamente para definir los detalles del proyecto, tanto en sus aspectos de relación con el hospital, personal científico, infraestructura, equipamiento, como en los de docencia y formación de recursos humanos. Hace algunos meses, esta formidable alianza interinstitucional se concretó con la firma de un convenio de colaboración, que será ampliado para la operación del centro.

El proyecto propone la creación de un centro de investigación multidisciplinaria al servicio de la atención de los pacientes cancerosos del instituto estatal. Se pretende crear un modelo de cómo la investigación sirve eficazmente a las necesidades de atención médica en la región. El personal estará conformado por investigadores básicos, biomédicos y clínicos de las instituciones participantes.

Para la investigación, el centro contará con modernos laboratorios, biblioteca, bioterio, y otros servicios (cuartos fríos, cuartos oscuros y equipos institucionales). También contará con aulas, en donde residirán los programas de posgrado (afiliados a los actuales posgrados de la UNAM). Es decir, que el Centro de Investigación Biomédica en Cáncer, ofrecerá maestrías y doctorados del más alto nivel en México.

El pasado 16 de marzo se realizó una ceremonia presidida por el Gobernador de Guerrero y el Secretario General de la UNAM, para celebrar el inicio de los trabajos de construcción, que serán concluidos en quince meses. ❧

*Juan Pedro Laclette*