



# Biomédicas

Mayo de 2006 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 11, No.5

## Asume Juan Pedro Laclette la presidencia de la Academia Mexicana de Ciencias para el periodo 2006-2008

**A**l asumir la Presidencia de la Academia Mexicana de Ciencias para el periodo 2006-2008, el pasado 28 de abril, Juan Pedro Laclette, director de Biomédicas, se comprometió a realizar una labor de convencimiento ante las autoridades gubernamentales, actuales y futuras para lograr que la investigación y el desarrollo sean adoptados en una verdadera política de Estado y sean reconocidos y aprovechados como un bien social. “Una política sostenida en inversión pública y privada en investigación y desarrollo, mejora la educación, impulsa la mano de obra y estimula el surgimiento de nuevas tecnologías y productos; en otras palabras, genera prosperidad”.

Al hablar sobre la situación de la ciencia, la tecnología, la innovación y la competitividad nacionales, manifestó que “nos encontramos en una etapa considerablemente incierta para el desarrollo científico y tecnológico de México”, al final de un sexenio que despertó grandes expectativas, pero cuya realidad resultó muy pobre y con campañas presidenciales

“caracterizadas por un pragmatismo beligerante” en las que el tema de la inversión en investigación y desarrollo como un motor para el crecimiento nacional no se ha privilegiado.

En esta circunstancia, dijo, “veo a la comunidad científica dedicando su esfuerzo a labores de conservación y sobrevivencia, pero limitada para impulsar significativamente el desarrollo nacional a través de la innovación educativa y tecnológica”. Ante ello, puntualizó, “estoy obligado a sopesar las opciones de futuro, pero no por ello a disminuir nuestra labor de convencimiento”. Asimismo, consideró “verdaderamente ingenuo y demostradamente impráctico” pensar que el camino al desarrollo de México radica en una sola verdad, y llamó a establecer compromisos que permitan sumar los impulsos de diferentes grupos, partidos y sectores de la sociedad y el gobierno.



*Juan Pedro Laclette entregó los premios Weizman, durante la ceremonia en la que asumió la Presidencia de la AMC.*

Informó que en los próximos tres meses presentará a la membresía de la AMC, el plan de trabajo, una vez que sea

*Continúa en la página 14*

## Rafael Palacios ingresa a la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos

**L**a Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos (NAS) anunció la elección de 72 nuevos miembros y 18 asociados extranjeros de 16 países en reconocimiento a sus distinguidas aportaciones en investigación original. Entre estos últimos se encuentra Rafael Palacios de la Lama, investigador del Centro de Ciencias Genómicas, antes Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno, del que fue cofundador y director.

La elección tuvo lugar durante su 143 sesión anual, el pasado abril. La elección es considerada como uno de los más altos honores en la ciencia y las ingenierías de ese país y del mundo.

La NAS cuenta con 2 mil 13 miembros activos, mientras que los asociados extranjeros, suman 371.

La Academia Nacional de Ciencias es una organización privada de científicos e ingenieros dedicada al fomento de la ciencia y su uso para el bienestar general. Fue establecida en 1863 mediante un acta del Congreso Norteamericano firmada por Abraham Lincoln, y que designa a la Academia como asesor oficial del Gobierno Federal bajo requerimiento de éste y en cualquier asunto de ciencia o tecnología. En 1916 se incorporó el Consejo Nacional de Investigación; en 1964, la Academia

*Continúa en la página 15*

**Espermatogonias de testículos adultos: nueva fuente de células troncales...p.3**

**¿Es la herencia importante en la tuberculosis?.....p. 7**



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

## Simbiosis microbiana en la producción de aroma a tabaco

Sergio Sánchez, Departamento de Biología Molecular y Biotecnología

La industria de sabores y aromas se ha convertido en una parte muy importante de la industria química. Los aditivos que proporcionan aroma son compuestos químicos muy utilizados en la fabricación de cosméticos, productos de limpieza, perfumes y alimentos. Tradicionalmente los aromas han sido extraídos de las plantas, proceso que resulta por demás costoso o bien son obtenidos por síntesis química. Una alternativa interesante para su producción la representan los procesos microbianos o enzimáticos, considerados dentro de la normatividad de la FDA como naturales. Algunos aromas como el del té, las uvas y las rosas, se encuentran constituidos por norisoprenoides como la  $\alpha$ -  $\beta$ -ionona. Estos son compuestos de 13 átomos de carbono que pueden ser obtenidos de la ruptura oxidativa de carotenoides como la luteína ( $\beta$ , $\epsilon$ -caroten-3,3'-diol) y la zeaxantina. El tabaco es una planta rica en luteína la cual se degrada durante el proceso de curado del tabaco en compuestos característicos del perfil del aroma. Mediante un proceso de deshidratación y secado, la luteína del tabaco se transforma en  $\beta$ -ionona, 7,8-dihidro- $\beta$ -ionona y 7,8-dihidro- $\beta$ -ionol, compuestos importantes y característicos de su aroma. Dicho proceso se lleva a cabo en un periodo de 60 a 90 días.

En nuestro laboratorio se aisló un sistema microbiano mixto, compuesto por dos microorganismos (*Paenibacillus amylolyticus* y *Trichosporon asahii*), capaz de producir un aroma a tabaco a

partir de luteína como fuente de carbono. Los microorganismos mencionados no producen aroma cuando se emplean de manera independiente y requieren de la presencia de luteína para producirlo. Los productos finales de la bioconversión fueron identificados como  $\beta$ -ionona, 7,8-dihidro- $\beta$ -ionol, 7,8-dihidro- $\beta$ -ionona y 3-hidroxi- $\beta$ -ionona (Sanchez-Contreras, et. al. Bioconversion of lutein to products with aroma. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 54: 528-534, 2000). Estos resultados permitieron proponer la primera ruta de degradación de luteína. Al evaluar el papel de cada microorganismo en el proceso de bioconversión se encontró que *T. asahii* es capaz de llevar a cabo la ruptura oxidativa de luteína para producir  $\beta$ -ionona. No obstante, la concentración de luteína que puede emplearse es muy baja debido a que la levadura es muy sensible al producto generado ( $\beta$ -ionona). Se ha reportado que  $\beta$ -ionona resulta tóxica para las levaduras debido a que inhibe la transferencia de electrones al O<sub>2</sub> en el complejo IV de su cadena respiratoria. La segunda parte del proceso es llevada a cabo por *P. amylolyticus* que es el único microorganismo capaz de crecer en concentraciones relativamente altas de  $\beta$ -ionona y de reducirla para dar lugar a los compuestos responsables del aroma. Este microorganismo fue capaz de reducir al norisoprenoide  $\beta$ -ionona en los compuestos presentes en el perfil del aroma a tabaco (Maldonado-Robledo, G., et.al. Production of tobacco aroma from lutein. Specific role of

Continúa en la página 16

## Espermatogonias de testículos adultos: nueva fuente de células troncales

*Horacio Merchant Larios, Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBm.*



**Horacio Merchant**

(K. Guan et al. *Nature* **440**, 1199-1203, 2006) quienes lograron demostrar que las espermatogonias de ratones adultos conservan la capacidad para diferenciarse en diversos tipos celulares.

En contraste con las ovogonias en los ovarios fetales, las espermatogonias de los testículos se mantienen proliferando hasta la muerte del individuo. En condiciones normales, la función de las espermatogonias progenitoras, es la producción de espermatozoides mediante el proceso de espermatogénesis. El “nicho” tisular donde se lleva a cabo la espermatogénesis son los tubos seminíferos, constituidos por células germinales en diversas etapas de maduración y las células de Sertoli que las sustentan. Además del contacto físico, las espermatogonias requieren de múltiples factores elaborados por las células de Sertoli para la diferenciación de espermatozoides. De manera que hasta ahora, no ha sido posible reproducir el proceso completo de espermatogénesis a partir de espermatogonias aisladas *in vitro*. En la literatura existen varios estudios que reportan la proliferación *in vitro* de espermatogonias aisladas; sin embargo, su mantenimiento es limitado y pronto mueren por apoptosis.

Aprovechando la tecnología de ratones transgénicos, K. Guan y colaboradores (11 autores: coreanos, chinos y alemanes), desarrollaron un protocolo que permitió demostrar la presencia de células troncales multipotentes entre las espermatogonias aisladas de ratones adultos.

El gen *Stra8* se expresa en las espermatogonias antes de iniciarse el proceso de espermatogénesis. Empleando el promotor del gen *Stra8* acoplado al gen de la proteína verde fluorescente (PVF), los autores generaron ratones transgénicos en cuyos testículos las espermatogonias expresan la PVF de manera específica. Además de ser detectadas con facilidad mediante el microscopio de fluorescencia también es posible separarlas con el citofluorómetro de flujo (FACS). Al cruzar los ratones *Stra8*-PVF con ratones transgénicos Rosa26 que expresan la enzima LacZ en todas sus células, obtuvieron dobles transgénicos con células marcadas

susceptibles de ser separadas e identificadas por sus marcadores celulares correspondientes.

Al cultivar las células (somáticas y germinales) obtenidas de los testículos de ratones dobles transgénicos (*Stra8*-PVF x LacZ), los investigadores lograron en dos semanas poblaciones celulares enriquecidas con espermatogonias “verdes”. A continuación, con el equipo FACS separaron las células verdes y las sometieron a diversos procedimientos encaminados a estudiar su plasticidad. Tres de esos procesos demostraron la enorme potencialidad de las espermatogonias aisladas con el protocolo implementado por los autores: 1) Al cultivarlas en condiciones estándar establecidas para el mantenimiento de células troncales embrionarias, los investigadores demostraron que las espermatogonias son capaces de generar derivados celulares de las tres capas embrionarias: ectodermo, mesodermo y endodermo. Es decir se obtuvieron células diferenciadas de músculo cardíaco, músculo esquelético, neuronas, vasos sanguíneos, etcétera. 2) Los experimentos *in vivo*, demostraron que las espermatogonias verdes fluorescentes

**En los testículos de ratones adultos existen células troncales multipotentes capaces de originar todos los tipos celulares del organismo**

inyectadas en los tubos seminíferos de ratones privados de sus propias espermatogonias, fueron capaces de colonizar los tubos y llevar a cabo el proceso de espermatogénesis. 3) Aún más, al microinyectar espermatogonias verdes en la cavidad de blastocistos (embriones preimplantados), se desarrollaron em-

briones quiméricos cuyos tejidos mostraron células con el marcador verde en casi todos los órganos, incluidas las gónadas. Al nacer, algunos ratones quiméricos contenían células germinales verdes, con lo cual quedó demostrada la enorme potencialidad de las espermatogonias del ratón y la eficiencia del procedimiento empleado.

Por primera vez queda demostrado que en los testículos de ratones adultos existen células troncales multipotentes capaces de originar todos los tipos celulares del organismo. Sin embargo, queda todavía un largo camino antes de que un protocolo similar pueda desarrollarse para su aplicación en la medicina regenerativa para seres humanos. Primero hay que demostrar que en los tubos seminíferos del hombre también existen espermatogonias troncales multipotentes. Por obvias razones, no se pueden generar individuos transgénicos para experimentar, por lo que habría que intentar identificarlas en biopsias de testículo, técnica por demás muy invasiva. Otra limitante es que si se tiene éxito en la identificación de espermatogonias troncales, su empleo para terapia regenerativa sólo será posible en pacientes del sexo masculino. No obstante, algunos reportes del año pasado pregonan haber identificado células madre en ovarios de ratonas y de mujeres, tal vez...☞

## Modulación y mecanismos de evasión de la respuesta inmune por *M. tuberculosis*

La comprensión de elementos que participan en la virulencia de *Mycobacterium tuberculosis* es fundamental para el desarrollo de nuevas herramientas para el control de la tuberculosis, declaró Erika Segura del Instituto de Investigaciones Biomédicas.

Durante su presentación titulada “Modulación de la respuesta Inmune por lípidos de *Mycobacterium tuberculosis*”, durante el simposio *Fronteras del conocimiento en tuberculosis y otras micobacteriosis*, explicó que la capacidad patogénica de las micobacterias depende de múltiples factores, lo que dificulta su conocimiento; sin embargo, diversos trabajos de investigación han reportado que los glicolípidos de la pared celular de las micobacterias son capaces de alterar la respuesta inmune del huésped, por ello el grupo de investigación de Luz María López Marín, está interesado en definir cuáles y de qué manera determinados glicolípidos de *M. tuberculosis* son capaces de modular la respuesta protectora en células de mamíferos.

El equipo ha encontrado dos nuevos lípidos glicosilados que son capaces de inhibir, en ratones y en seres humanos, la proliferación de linfocitos T, activadores y reguladores del sistema inmune.

Uno de los lípidos es una trealosa di-O-acilada, molécula previamente propuesta como reactivo para inmunodiagnóstico. Este lípido es capaz de inhibir, *in vitro*, la secreción de citocinas tipo Th1 y Th2. A fin de comprender los mecanismos involucrados en este fenómeno, en colaboración con el grupo de Alejandro Zentella, están estudiando si este compuesto afecta señales intracelulares que pudieran alterar la expresión de factores transcripcionales involucrados en la producción de citocinas.

Por otra parte, el doctor Rogelio Hernández Pando del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, expuso la importancia del conocimiento de la apoptosis de macrófagos y células Th1 para entender la tuberculosis, pues explicó que en etapas tempranas, este fenómeno es un indicador de que el sistema inmune está tratando de controlar la infección por *M. tuberculosis*, convirtiéndose posteriormente en un mecanismo de evasión de la respuesta inmune.

Para estudiar el papel de la apoptosis de macrófagos y células Th1 en la tuberculosis, el doctor Hernández Pando ha utilizado un modelo que consiste en la infección por vía intratraqueal de

ratones singénicos Balb/c con la cepa virulenta H37 Rv a fin de generar en los animales una enfermedad progresiva, para posteriormente analizarlos desde el punto de vista histológico e inmunohistoquímico.

El investigador explicó que al analizar los pulmones de los animales infectados se observa la presencia de macrófagos activados que durante la fase temprana de la enfermedad participan de manera importante en el control de la infección. Cuando la enfermedad entra a la fase progresiva, los macrófagos cambian importantemente su morfología y se convierten en macrófagos espumosos o vacuolados, que son deficientes para producir citocinas proinflamatorias, pero muy eficientes para producir citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras como el TGF $\beta$ .

Por el contrario, señaló que la apoptosis de células Th1 (fundamentales en la protección contra *M. tuberculosis*) es menor en etapas tempranas de la infección y aumenta conforme la enfermedad avanza.

El doctor Hernández comparó la apoptosis de macrófagos causada por la cepa hipervirulenta Beijing (mata a los animales en sólo cuatro semanas, produciéndoles 12 veces más carga

bacilar) y la provocada por la cepa H37Rv, y observó que la cepa hipervirulenta produce menos apoptosis.

Añadió que hay alta apoptosis en macrófagos activados en etapas tempranas, pero en la fase progresiva el sistema inmune empieza a perder la batalla y los macrófagos se llenan de bacterias por lo que empiezan a expresar Bcl2, que evita que se dé la apoptosis. Lo anterior, dijo, denota que ésta puede ser un mecanismo de eliminación de células infectadas y bacterias en etapas tempranas y de eliminación de pocas bacterias en etapas tardías.

En cuanto a la población de células Th1 dijo que del día cero al día 20 de la infección, la cantidad de células apoptóticas CD4<sup>+</sup> y Th1 es muy baja, pero cuando hay una enfermedad progresiva aumenta, lo cual provoca una disminución en la producción de interferón gamma (IFN $\gamma$ ) y, en consecuencia, el avance de la enfermedad.

Por medio de microscopia confocal, el doctor Hernández Pando pudo comprobar que los macrófagos vacuolados no únicamente son resistentes a la apoptosis sino que también inducen la apoptosis en células Th1 y consecuentemente eliminan la actividad protectora de estas células. ❁ (Sonia Olguín)



Participantes en el Simposio “Tuberculosis y otras micobacteriosis”

## Micobacterias: de estudios de origen evolutivo al planteamiento de nuevas estrategias para su control

Luz María López Marín, Departamento de Inmunología, IIBm

Las conferencias magistrales del simposio "Tuberculosis y otras micobacteriosis", el 7 y 8 de marzo pasados, estuvieron a cargo de 4 destacados científicos en el área de la micobacteriología, los doctores Stewart T. Cole, del Instituto Pasteur de París, Francia; Jean-Jacques Fournié, del Institut National de la Santé et de la Recherche Medicale de Toulouse, Francia; Howard Takiff, del Instituto Venezolano de Investigaciones de Caracas, Venezuela y, Ricardo Tascón, del National Institute for Medical Research de Londres, Reino Unido. Los trabajos de estos investigadores van de la genómica y la genética de micobacterias a la respuesta inmune en tuberculosis, sobre los cuales presentamos un breve comentario a continuación.

### Genómica de *Mycobacterium*

Las micobacterias son organismos muy antiguos. Se han encontrado restos de ADN específico de *M. tuberculosis* en momias egipcias que datan de hace miles de años, y se especula que ancestros de este género bacteriano fueron los responsables de infecciones en macrópodos existentes durante el Plioceno (predecesores de los canguros), cuyos fósiles muestran deformaciones típicas de infecciones micobacterianas. Anteriormente a la secuenciación de genomas micobacterianos, se pensaba que la tuberculosis humana habría tenido su origen en la enfermedad de bovinos, al ser transmitida al hombre luego de la domesticación del ganado, hace unos 10 mil a 15 mil años. Sin embargo, con datos de secuencias y mediante estudios de genómica comparativa realizados por el doctor Stewart T. Cole, se sabe ahora que las micobacterias responsables de la tuberculosis en humanos y en bovinos provienen de un ancestro común, que habría divergido hace 15 mil a 20 mil años, y que *M. tuberculosis* provendría de una clona más antigua aún que *M. bovis*. El doctor Cole dirige estudios de secuenciación y genómica en micobacterias y reportó recientemente la secuencia de *M. leprae*, micobacteria causante de la lepra. En su conferencia, titulada "Genómica y el origen de la lepra", mostró las características del genoma de este bacilo, que es francamente distinto al bacilo tuberculoso y que produce una enfermedad igualmente diferente. *M. leprae* es la única especie de su género que no ha podido ser cultivada en cultivos axénicos. Tiene una predilección por infectar células de Schwann, por lo que el individuo con lepra presenta una destrucción de su tejido nervioso periférico.

Comparado con *M. tuberculosis*, *M. leprae* contiene un genoma que ha sufrido la delección de mil 500 genes. Pero por otra parte, más de mil 116 de sus mil 605 genes son pseudogenes, es decir, secuencias que presentan homología

con otros genes, pero que no son funcionales. *M. leprae* es entonces un organismo que ha sufrido una importante evolución reductiva, dando lugar a un genoma sin redundancia de genes funcionales e increíblemente estable. Así, gracias a la escasa abundancia de polimorfismos de un solo nucleótido en el genoma de *M. leprae* (SNP's), el doctor Cole pudo agrupar cepas aisladas de todo el mundo en 4 diferentes tipos y deducir, de acuerdo con los patrones de mutaciones, dónde se originó la lepra y cómo posteriormente fue dispersada en el mundo entero.<sup>1</sup> Con sus estudios se puso en evidencia, por ejemplo, cómo fenómenos de migración y colonialismo llevaron la lepra de Europa a Norteamérica, mientras que la trata de esclavos africanos habría sido el origen de esta enfermedad en Brasil y en el Caribe.

Los estudios de genómica comparativa del doctor Cole han permitido dilucidar nuevos panoramas evolutivos en el género *Mycobacterium*, así como indicar el origen de transmisión de enfermedades entre distintas poblaciones o entre humanos y animales. Por otro lado, la información que ha proveído sobre los genomas de *Mycobacterium* ha hecho posible la identificación de genes asociados con virulencia, así como de marcadores específicos para el diagnóstico de enfermedades micobacterianas o para la tipificación de aislados en estudios epidemiológicos.

### Antígenos de micobacterias y estrategias de vacunación

Ricardo Tascón dictó la conferencia "Respuesta de células dendríticas a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*", en donde presentó hallazgos recientes que su grupo ha obtenido con este tipo de células, principales presentadoras de antígeno para la activación de los linfocitos T. El grupo del doctor Tascón ha encontrado que si vacuna ratones utilizando células dendríticas previamente infectadas con mutantes auxotróficas (crecidas en un medio de cultivo con nutrimentos especiales que no producen) de *M. tuberculosis*, la protección conferida es superior a la obtenida con la vacuna de uso actual: el bacilo de Calmette-Guérin o BCG, que es una cepa atenuada de *M. bovis*.<sup>2</sup> Cabe mencionar que hasta ahora, ninguna estrategia de vacunación/inmunización ha podido superar, en diferentes modelos de infección, a la vacuna mencionada, probablemente por el gran desconocimiento que aún se tiene sobre la relación de la micobacteria con el sistema inmune.

### Respuesta inmune inducida por antígenos no proteicos

Jean-Jacques Fournié, uno de los pocos expertos en respuesta inmune inducida por antígenos no proteicos, presentó sus investigaciones sobre la activación de los linfocitos T gamma-

Continúa en la página 10

## En busca de nuevas estrategias contra *M. tuberculosis*

*Raúl Mancilla, Departamento de Inmunología, IIBm.*

Desde hace varios años nuestro grupo ha venido realizando investigaciones en diversos aspectos de la tuberculosis, un campo de gran importancia actual. Esta infección ha mostrado ser de muy difícil control, ya que la vacunación con BCG y el desarrollo de fármacos antituberculosos no han mostrado la eficacia esperada. Así mismo se han incrementado mucho las cepas resistentes a múltiples antibióticos. Por lo anterior se hace necesario plantear nuevas estrategias que se basen en un mejor conocimiento a nivel básico de la patogenia de la tuberculosis.

En los últimos tiempos nuestras investigaciones se han enfocado a la biología celular de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Este campo es de gran relevancia pues el bacilo de la tuberculosis utiliza al macrófago como su célula hospedera, lo que es paradójico pues es la célula más capacitada para contener con microbios. El bacilo ha desarrollado mecanismos complejos para afectar al macrófago en su capacidad bactericida.

Por lo anterior en nuestro laboratorio hemos venido desarrollando investigaciones dirigidas a entender mejor algunos de los eventos que conducen al establecimiento de la infección intracelular por el bacilo.

Las líneas que seguimos son las siguientes:

### *Identificación de adhesinas de micobacterias involucradas en la fagocitosis del bacilo de la tuberculosis.*

Las adhesinas son moléculas presentes en la superficie de los microbios intracelulares con capacidad para interactuar con receptores macrofágicos del bacilo. En estas investigaciones hemos logrado identificar varias proteínas micobacterianas con función de adhesina como son las proteínas de estrés calórico de 70 kDa, y dos glicolipoproteínas de 38 y 19 kDa. Con esta última adhesina hemos concluido estudios que muestran que promueve la fagocitosis a través del receptor de manosa.

Actualmente analizamos otras proteínas para conocer su papel en la fagocitosis. Además del interés científico básico en la interacción bacteria-célula, existe el interés práctico de probar a las adhesinas como posibles vacunas moleculares.

### *Activación de macrófagos por glicoproteínas de M. tuberculosis.*

En este proyecto investigamos el papel de las glicoproteínas en la activación de macrófagos. El interés radica en que estas moléculas, por poseer carbohidratos, son biológicamente muy activas. Estamos investigando los receptores a los cuales se unen, en especial deseamos investigar su interacción con el receptor de manosa, con la fracción lectina de C3 y con la lectina de tipo C (DC-SIGN) de los macrófagos, así como las consecuencias de esta interacción. En particular deseamos conocer las citocinas que se producen, si hay fusión fagolisosomal, la producción de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, con el fin investigar si la fagocitosis vía glicoproteínas induce un ambiente permisivo para el bacilo al interior del macrófago.

### *Inducción de apoptosis de macrófagos por lipoproteínas de M. tuberculosis:*

Recientemente se ha observado que el bacilo de la tuberculosis es capaz de manipular los programas de muerte de su célula hospedera: el macrófago. Las consecuencias de este fenómeno se desconocen pero podrían ser relevantes en el curso de la infección. En nuestro laboratorio hemos estado investigando si hay proteínas micobacterianas capaces de inducir apoptosis. Hemos demostrado recientemente que las lipoproteínas inducen apoptosis a través de los receptores de muerte CD95 y del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR). Actualmente realizamos estudios para conocer el papel de los receptores Toll en este proceso así como las caspasas y otras moléculas de interés en el proceso de muerte celular programada. ☘

## Biobytes

### Aparece una nueva clase de computadoras

Hace poco tiempo, Microsoft lanzó una iniciativa en el Proyecto *Origami* que propuso una nueva clase de computadoras, a las que ahora se les llama UMPC (por Ultra Mobile Personal Computer). Se trata de máquinas ultraportátiles de tamaño intermedio entre los PDA's y las laptops, pero capaces de correr Windows XP. La primera computadora que cumple con estas especificaciones acaba de ser lanzada al mercado por Samsung.

La Q1 es una UMPC que mide 15 x 20 cm. y corre a 900 MHz. No tiene teclado, pero su pantalla es sensible al tacto y se puede escribir con una pluma. Sin embargo, el precio es alto (mil 500 dólares en EUA) y la vida media de las baterías es demasiado corta, así que mas vale esperar a que aparezcan una mayor oferta de UMPCs. Sin embargo, yo pienso que una

máquina ultraportátil es una buena idea, ya que hace más sencillo poder siempre traerla con nosotros. En realidad se trata de una Tablet PC pequeña, pero con pantalla sensible para usarla con las puntas de los dedos, pues es incómodo tener que sacar la pluma para hacer cualquier cosa.

Yo uso regularmente una Tablet PC, y aunque realmente ya no escribo con la pluma porque el reconocimiento de texto en español es torpe, la encuentro muy útil precisamente por lo pequeña y ligera que es sin teclado, y tengo varios teclados USB (muy económicos) que se le pueden conectar para usarla cómodamente, y con un monitor externo se convierte en una computadora de escritorio muy práctica. Así es que estaré pendiente para cuando las UMPCs aparezcan con fuerza en el mercado. ☘ [jlimon@biomedicas.unam.mx](mailto:jlimon@biomedicas.unam.mx)

## ¿Es la herencia importante en la tuberculosis?

*Raúl Mancilla, Departamento de Inmunología, IIBm.*

Además de los factores del medio ambiente y de la virulencia del agente infeccioso, la estructura genética del individuo es importante en la susceptibilidad o resistencia a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La identificación de un fenotipo resistente ha sido quizás el primer indicio para considerar la existencia de factores genéticos en la tuberculosis. Es bien sabido que no todos los individuos expuestos a un foco de contagio adquieren la infección y, en contraste, hay grupos étnicos altamente vulnerables a la TB; ejemplos de ello son los esquimales de Norteamérica y los indios Yanomami que habitan la amazonia, en Brasil. Un ejemplo trágico ocurrió en Alemania en 1929, cuando 249 niños fueron accidentalmente inyectados con una cepa viva de *M. tuberculosis* lo que resultó en la muerte de sólo 76 de ellos. Estas observaciones muestran que algunos individuos están dotados con un sistema inmune innato y/o adquirido altamente eficaces para controlar la infección micobacteriana.

En la actualidad, se han identificado trastornos mendelianos que se asocian a una alta susceptibilidad a la infección en general, incluyendo la infección con micobacterias patógenas y saprófitas. Algunos ejemplos son: la inmunodeficiencia combinada severa, la enfermedad granulomatosa crónica y las inmunodeficiencias primarias:

en estas condiciones hay defectos que impiden la generación de una respuesta eficiente por parte de los linfocitos T.

En la respuesta inmune innata a la TB, la activación del macrófago por la micobacteria es muy importante, ya que se induce la síntesis de interleucina 12 (IL-12); citocina, que activa la producción de Interferón gama (IFN- $\gamma$ ) por los linfocitos T; esta última es sin duda la citocina más importante en la respuesta inmunoprotectora en contra de *M. tuberculosis*, ya que aumenta la capacidad micobactericida del macrófago infectado. Recientemente se han identificado trastornos hereditarios mendelianos en los cuales el eje IL-12/IFN- $\gamma$  es disfuncional. Se han detectado mutaciones en genes que codifican receptores macrófágicos para el IFN- $\gamma$ . Así mismo, se han identificado mutaciones en los genes que codifican la subunidad p40 de IL-12. Además, la infección por micobacterias se asocia a mutaciones en receptores para IL-12 y de STAT1 en linfocitos T. El denominador común de estos trastornos hereditarios, que generalmente son de tipo autosómico recesivo, es la ausencia de los mecanismos efectores que modula IFN- $\gamma$ , lo que incapacita al macrófago para contender con micobacterias, tanto patógenas, como saprófitas.

Hay algunos estudios que involucran a moléculas del Complejo principal de Histocompatibilidad (MHC por sus siglas

en inglés) en la TB. El interés radica en el hecho que las moléculas de este complejo presentan péptidos antigénicos a linfocitos T, lo que resulta en su activación. Se han caracterizado algunas asociaciones de moléculas del MHC y tuberculosis. En ciertas regiones se ha observado que el antígeno leucocitario humano DR2 (HLA-DR2) es muy frecuente en pacientes con tuberculosis. Estudios más recientes con métodos de tipificación del DNA han venido a demostrar una asociación entre DRB1\*1501 (un alelo de DR2) y TB pulmonar en India y México (Teran-Escandon D y col., 1999); sin embargo, el estudio de la herencia en la susceptibilidad o resistencia a la TB adquirió mucho interés a partir de las observaciones de Skamene y su grupo. Estos investigadores identificaron cepas murinas altamente resistentes o muy susceptibles a la infección con micobacterias, particularmente con *M. bovis*/BCG. Las bases genéticas de la resistencia se mapearon a un locus que codifica un gen en el cromosoma uno del ratón denominado *nramp1*. Este gen es responsable de la producción de la denominada “proteína macrófágica asociada a resistencia natural” (NRAMP1). Se ha

demonstrado que esta proteína es un transportador transmembranal de hierro que se expresa en la membrana endosomal de macrófagos. Se desconocen los mecanismos por los que NRAMP1 confiere protección; se ha sugerido que

priva de hierro a la bacteria, que favorece la producción de radicales libres de oxígeno y que induce la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico. Este último efecto sería de la mayor relevancia, ya que el principal factor micobactericida es el óxido nítrico. En nuestro laboratorio hemos hecho estudios que muestran que en granulomas tuberculosos, que son reacciones protectoras, se coexpresan en macrófagos NRAMP1 y la sintasa de óxido nítrico, sugiriendo su participación en mecanismos efectores. En cepas murinas susceptibles, la proteína NRAMP1 presenta una mutación puntual que la hace disfuncional. En seres humanos se han identificado varios polimorfismos de NRAMP1 que se asocian a una susceptibilidad aumentada a la TB.

En conclusión, las observaciones anteriores sugieren que en la resistencia o susceptibilidad a la infección por *M. tuberculosis* participan múltiples genes que están involucrados en las diversas fases de la respuesta inmune innata y adquirida a la infección micobacteriana. Dada la gran actividad que se está dando en este campo de la investigación, es previsible que en el futuro cercano se habrá de avanzar mucho en el conocimiento de los factores genéticos de relevancia en la TB, conocimiento que podría ser útil para diseñar estrategias en la lucha para controlar esta infección.⌘

***Se han identificado trastornos mendelianos que se asocian a una alta susceptibilidad a la infección en general, incluyendo la infección con micobacterias patógenas y saprófitas***

## Por una ciencia mexicana comprometida con la búsqueda de la verdad, a

Primero que nada, agradezco su presencia en esta ceremonia de inicio del cuadragésimo séptimo año académico, en la que ingresa un grupo de brillantes académicos y se entregan los premios Weissman, Weissmann-Kahn y los premios a las mejores tesis doctorales en ciencias sociales y humanidades, en esta ceremonia en la que además, se renueva el Consejo Directivo de la AMC. Enhorabuena a los nuevos académicos y a los premiados el día de hoy. Con respecto al consejo directivo, tendré la fortuna de verme acompañado durante los próximos dos años por un distinguido grupo de colegas: los doctores Rosaura Ruiz, José Franco y Carmen Serra Puche, quienes resultaron electos en la votación más copiosa en la historia de nuestra organización y el Dr. Osvaldo Mutchinick a quien he designado como segundo secretario. En contraste con los resultados de elecciones políticas recientes en diferentes entidades federativas, que muestran una decreciente participación ciudadana, las pasadas elecciones de la AMC tuvieron una participación de nuestra comunidad superior al 70%. Además, el presente consejo directivo muestra una composición balanceada de capacidades en las llamadas ciencias duras, en las ciencias sociales y en las humanidades, así como un perfecto equilibrio de género, lo que garantiza una visión amplia e incluyente de las cuestiones que nos atañen como organización vocera de la comunidad científica mexicana. No puedo dejar de hacer notar, que por primera vez, en las pasadas elecciones, la membresía eligió a una mujer para ocupar la vicepresidencia, la Dra. Rosaura Ruiz, quien será nuestra siguiente presidenta a partir del año 2008. Esto, estimados colegas es sin duda un signo de la madurez que ha alcanzado nuestra academia.

Doctor Octavio Paredes, deja usted una labor difícil de emular para darle a la AMC una voz en los medios y una creciente presencia de los temas científicos y tecnológicos en la agenda política nacional.

Sin embargo, con el apoyo de este espléndido consejo directivo, estoy seguro que estaremos a la altura de las circunstancias que demanda el complejo escenario que vive nuestro país.

Me parece inescapable referirme al escenario nacional, puesto que nos encontramos en una etapa considerablemente incierta para el desarrollo científico y tecnológico de México. Nos acercamos al final de un sexenio que despertó grandes expectativas, con la aprobación de la Ley de Ciencia y Tecnología y del acuerdo legislativo para invertir el 1 por ciento del producto interno bruto en investigación, desarrollo e innovación. La realidad resultó muy pobre, puesto que la inversión no sólo no aumentó, sino que disminuyó considerablemente. Es cierto que el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología mantuvo los programas de becas para posgrado y que creció el número de miembros del Sistema Nacional de Investigadores, sin embargo,

los fondos sectoriales y mixtos, así como los estímulos fiscales a las empresas, no significaron un incremento de recursos frescos para la investigación. Por otro lado, en la vorágine de las campañas presidenciales de nuestros días, caracterizadas por un pragmatismo beligerante en la conquista de las preferencias electorales, ninguno de los candidatos con probabilidad de ganar la elección, ha privilegiado el tema de la inversión en investigación y desarrollo como un motor para el crecimiento nacional. Vivimos pues, una etapa considerablemente incierta para el desarrollo científico y tecnológico de México.

En esta circunstancia, la comunidad científica se encuentra en un estado de inanición, en espera de tiempos mejores. Yo veo a la comunidad científica dedicando su esfuerzo a labores de conservación y sobrevivencia, pero limitada para impulsar significativamente el desarrollo nacional a través de la innovación educativa y tecnológica. De



*Salvador Martínez de la Rocca, Ricardo Tapia, José Luis durante la toma de posesión del penúltimo.*

prolongarse esta situación de inanición, se producirán daños quizá irreversibles en nuestra infraestructura humana y física, en detrimento de la capacidad de respuesta ante una eventual mejoría en el financiamiento.

Por eso, al asumir la presidencia de la AMC estoy obligado a sopesar las opciones de futuro, pero no por ello, a disminuir nuestra labor de convencimiento ante las autoridades gubernamentales, actuales y futuras, para lograr que la investigación y el desarrollo sean adoptados en una verdadera política de estado, para lograr que la investigación y el desarrollo, sean reconocidos y aprovechados como un bien social. En este sentido, no han sido suficientes los ejemplos de países como España, Corea del Sur, China, India o Brasil, por mencionar solo unos cuantos, que gracias en parte a su inversión en ciencia y tecnología, avanzan con paso acelerado en un proceso de desarrollo sostenido y sostenible.

Si bien su tamaño es todavía insuficiente, Yo veo a la comunidad científica mexicana como un motor principal para lograr que nuestro país vuele hacia su desarrollo. Usando una metáfora accesible, la investigación y el desarrollo son como

## El asumir la Presidencia de la AMC

# Así como de la prosperidad y del bienestar de la sociedad que la sustenta

un avión que corre por la pista. Si se le administra suficiente combustible, nuestro avión alcanzará la velocidad para despegar y volar. Pero si no se le administra suficiente combustible, de nada servirá una pista larguísima; podremos correr y correr por años sin lograr la velocidad de despegue que nos permita volar.

“Competitividad” es un concepto clave de nuestro tiempo. México ha visto disminuida su competitividad en los pasados años, en detrimento de las posibilidades de crecimiento económico. La competitividad se logra cuando la investigación

y el desarrollo se ligan con la innovación (otro concepto clave). Para ello, se requiere involucrar a las empresas junto con el Estado en la inversión. De acuerdo con el “Objetivo de Lisboa” que lleva su nombre por ser un acuerdo definido en esa ciudad, y que se aplica a todos los países de la Comunidad Económica Europea, para el 2010 los países miembros deberán

alcanzar una inversión en Investigación, Desarrollo e Innovación de un 3 por ciento del PIB. Para ello, el Estado contribuye con uno por ciento y la industria con dos por ciento. En Estados Unidos de América, que invierten casi 2.5 por ciento del PIB en investigación y desarrollo, la situación es muy similar, con más del 70 por ciento de la inversión proveniente de las empresas.

Si bien es cierto que esta meta nos parece inalcanzable en el corto plazo, sí marca con toda claridad la dirección a seguir, para superar el estancamiento de nuestra competitividad nacional. Una política sostenida de inversión pública y privada en investigación y desarrollo, mejora la educación, impulsa la mano de obra y estimula el surgimiento de nuevas tecnologías y productos; en otras palabras, genera prosperidad.

La obligación del Estado para invertir en investigación y desarrollo es insoslayable. La tendencia actual a la baja debe revertirse con una inversión creciente año con año. Por ello, la AMC continuará su labor de convencimiento ante las personas que toman las decisiones, para lograr el incremento de la inversión pública en investigación y desarrollo. Al mismo tiempo, se debe cuidar la inversión de las empresas, promovida a través

de estímulos fiscales, para asegurar que esos recursos se utilicen efectivamente en apoyo de la investigación.

Un compromiso durante la campaña que resultó en mi elección para la vicepresidencia, fue presentar a la membresía de la AMC, el plan de trabajo a desarrollar en los siguientes dos años. Honraré este compromiso en los próximos tres meses, una vez que el plan sea conocido y aprobado por el nuevo Consejo Directivo. Habrá asimismo, oportunidades futuras para detallar nuestra posición sobre temas diversos, algunos de índole operativa de la AMC como el reforzamiento del trabajo colegiado, de las secciones regionales, de los programas de la academia y de nuestra vinculación nacional e internacional con otras academias. Habrá asimismo oportunidad para detallar nuestra posición sobre otros temas de gran pertinencia para el país, tales como los problemas del agua, energía, medio ambiente y pérdida de la biodiversidad, sociedad civil, educación y salud, entre otros. Por ello, quisiera más bien aprovechar esta tribuna y la presencia de tan distinguidas personalidades y de los medios de comunicación, para hacer un llamado hacia la búsqueda del bien común para México y los mexicanos.

Vivimos una época de degradación en la política y de confrontación en la sociedad, que alcanza también a la comunidad científica. Se privilegia el encono y la intolerancia entre grupos con visiones distintas. Cada grupo pretende poseer toda la verdad y concibe la victoria como la derrota total de las otras visiones. En mi opinión, la salida está, en primer término, en el reconocimiento del bien común, así como en el respeto hacia las opiniones distintas a las propias. A partir de ese reconocimiento del bien común, y de ese respeto a la otredad, se pueden buscar los acuerdos como resultado de un proceso de negociación en que todas las partes ceden algo y ganan algo. Acuerdos que constituyen compromisos entre las opiniones distintas. Se trata pues, de encontrar la forma en que las partes sumen esfuerzos.

Estoy consciente de que esta visión puede parecer un tanto ingenua e impracticable. A mi, lo que me parece verdaderamente ingenuo y demostradamente impráctico, es el pensar que el camino al desarrollo de México radica exclusivamente en mi verdad, o en la de cualquier otro por sí sola. El avión para el desarrollo de México a que hacía referencia anteriormente, podrá volar, sólo si sumamos los impulsos de los motores de diferentes grupos, partidos y sectores de la sociedad y gobierno.

De mi parte, pondré todo mi empeño y capacidad, para lograr que la AMC realice un trabajo equilibrado e incluyente. Terminó esta intervención, reafirmando mi convicción, de una ciencia mexicana comprometida con la búsqueda de la verdad, así como de la prosperidad y del bienestar de la sociedad que la sustenta. Una ciencia mexicana con un claro compromiso social.

Muchas gracias.✂

Cd. de México, a 28 de abril de 2006



Fernández Zayas, Juan Pedro Laclette y René Drucker,

*Micobacterias: de estudios de origen evolutivo...*

*Viene de la página 5*

delta humanos, una subpoblación de células T que proliferan en gran medida luego de que un individuo es infectado por *M. tuberculosis* (en sangre periférica esta subpoblación suele aumentar de porcentajes entre uno y 10 por ciento, en personas sanas y, hasta 40 por ciento en personas recién infectadas).

El doctor Fournié encontró que las moléculas que activan esta clase de linfocitos T son de estructura no proteica. Se trata de moléculas isoprenoides (lípidos) con un grupo fosfato, por lo que son llamados fosfoantígenos. La determinación de la estructura de estas moléculas tomó más de una década de trabajo realizado en varios países del mundo (Francia, Japón, Alemania y EUA).

Uno de los problemas que presenta el análisis de los fosfoantígenos es que sólo pueden activar linfocitos T de primates y de seres humanos, por lo que no es posible la utilización de especies de uso común en laboratorios, como los roedores, para abordar su estudio (linfocitos T gamma-delta de mucosas, presentes también en otros vertebrados, tendrían funciones de restauración de tejidos y de regulación de procesos inflamatorios mediados por otros tipo de moléculas, pero no se activan con fosfoantígenos). Estudios recientes de vacunación e inmunización efectuados en primates por el grupo del doctor Fournié han puesto en evidencia que, aunque los fosfoantígenos inducen una respuesta protectora contra la tuberculosis, solamente mediante la vacunación con bacterias viables se puede producir una protección a largo plazo, y no con la aplicación de fosfoantígenos puros. Esta incapacidad de los fosfolípidos para inducir por sí solos una respuesta protectora de memoria ha sido también encontrada con antígenos no proteicos de tipo lipídico (antígenos cuya respuesta es mediada por las moléculas presentadoras CD1). El considerar estos hallazgos para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis será de gran relevancia, puesto que cada vez resulta más evidente el importante papel que juegan en la respuesta protectora estas nuevas clases de antígenos, apenas reconocidos durante la década pasada. Pero de manera interesante, el doctor Fournié ha encontrado que, precisamente este fenómeno de activación transitorio que puede ser inducido por los fosfoantígenos resulta muy promisorio para bloquear la evolución de metástasis en cáncer humano, ya que los linfocitos T gamma-delta que resultan activados tienen actividad antiinfecciosa pero también antitumoral.<sup>3</sup>

### *Fármacos antituberculosos y fenómenos de resistencia*

La conferencia de Howard Takiff versó sobre el tema "Resistencia a fármacos: bombas, girasas y pentapéptidos". Los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis activa pueden ser divididos en dos: los de primera línea, como la isoniazida y la rifampicina, que son poco tóxicos y de costo accesible, y los de segunda línea, que, a pesar de su mayor costo, son imprescindibles para tratar los casos de tuberculosis provocados por cepas resistentes a los primeros. Según la Organización

Mundial de la Salud, nos encontramos ahora frente a un grave y creciente problema de tuberculosis causada por cepas que resisten a varios de los fármacos disponibles, lo que ha motivado a algunos expertos a llamar a estas bacterias, para las que no existe tratamiento, "Ébola con alas", por ser tan mortales como este virus, pero más fácilmente transmisibles, pues basta con respirar cerca de un individuo tosedor afectado para contagiarse; por ello es que resulta urgente el desarrollo de nuevos fármacos contra tuberculosis.

Entre los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis se encuentra la familia de las fluoroquinolonas (ciprofloxacinas y derivados), cuyo uso aumenta, al igual que el problema de la frecuencia con la que pueden generar resistencia. Por ejemplo, es muy común que aislados de *E. coli* o de *Pseudomonas* sean resistentes a las fluoroquinolonas. El doctor Takiff ha desarrollado investigaciones que forman parte de un trabajo multidisciplinario y multigrupal a fin de estudiar cómo se genera la resistencia a fluoroquinolonas en micobacterias.

Estudiando aislados de cepas micobacterianas ha determinado qué mutaciones confieren resistencia a distintas fluoroquinolonas, encontrando que en el caso de aislados clínicos de *M. tuberculosis*, dichas mutaciones están siempre localizadas en la subunidad A de la girasa micobacteriana, una enzima encargada del superenrollamiento del DNA. También, al utilizar una genoteca de *M. smegmatis* construida por él mismo, describió que la resistencia a fluoroquinolonas en micobacterias puede ser conferida por pentapéptidos, es decir por secuencias proteicas que contienen un determinado aminoácido repetido cada 5 posiciones. Uno de esos pentapéptidos en *M. tuberculosis* es la proteína MfpA, la cual tiene una estructura con un extraordinario mimetismo con la doble hélice del DNA. Junto con el profesor Blanchard de Nueva York, Howard Takiff encontró que el pentapéptido MfpA es capaz de competir con el DNA por la girasa, impidiendo así que el blanco de las fluoroquinolonas, que es el complejo DNA-girasa, pueda ser formado. Se trata pues de una manera completamente novedosa de resistir la acción de los antibióticos.<sup>4</sup>

Se sabe que los pentapéptidos confieren resistencia en distintos géneros bacterianos y se piensa que la amplia distribución de pentapéptidos en bacterias podría provenir, al menos en parte, del microorganismo acuático *Shewanella algae*, al haber transferido éste su material genético a través de la flora bacteriana presente en peces de criaderos, a los que frecuentemente se administran fluoroquinolonas para evitarles infecciones. Las fluoroquinolonas inducen sistemas de recombinación que favorecen la aparición de mutaciones, por lo que Takiff explora la posibilidad de que estos fármacos induzcan la aparición de resistencia incluso a antibióticos de otros tipos. Los hallazgos del doctor Takiff permitirían en un futuro el desarrollo de antibióticos más eficaces.

*Continúa en la página 15*



# Silanes

Salud con Innovación y Transparencia

## Diagnóstico de la Influenza Aviar

*G Sandoval-López, A Olguín Jiménez, J Paniagua-Solís, Laboratorios Silanes S. A. de C. V.*

El genoma de los virus de influenza consiste de ocho segmentos de RNA de cadena sencilla (alrededor de 13 Kb), es replicado y transcrito en el núcleo de la célula hospedera, y codifica para al menos 10 proteínas (1). Dos de ellas, la neuraminidasa (NA) y la hemaglutinina (HA) son los componentes principales la superficie de estos virus.

Se conocen tres tipos de virus de influenza: A, B, y C, de los que aparecen nuevas variantes debidas al cambio antigénico resultante de las mutaciones que ocurren durante su replicación. El virus de influenza A se clasifica además de acuerdo a las diferencias genéticas y antigénicas de la NA y la HA, de las que a la fecha se han identificado 9 y 16 subtipos, respectivamente. Se han aislado virus que tienen cada una de todas las variantes conocidas de NA y HA en aves; sin embargo, algunos subtipos se han asociado a epidemias en humanos (e.g., H1N1, causante de la gripe española, y H2N2, causante de la gripe asiática). Los virus de influenza aviar tienen como hospederos naturales a las aves acuáticas silvestres, como: patos, gaviotas y otras aves costeras; sin embargo, pueden infectar a otros tipos de aves como pollos y pavos, o bien a mamíferos como los cerdos y los seres humanos. Hasta la fecha, todos los virus de influenza altamente patógenos aislados se han identificado como virus tipo A de los subtipos H5 y H7. En especial, se considera que la presencia de sitios de corte multibásicos en la HA como uno de los determinantes moleculares de alta patogenicidad en los virus de influenza aviar (2)

Por otra parte, en el caso de la infección por H5N1 las evidencias concuerdan con la transmisión de aves a seres humanos, o bien probablemente del ambiente al hombre; hasta la fecha, existe muy poca evidencia de que la transmisión se presente entre seres humanos; en felinos, se ha observado en zoológicos que ésta se puede presentar, por alimentación con carne cruda de pollos infectados, en tigres y leopardos (3, 4) así como en gatos domésticos en condiciones experimentales (5). La influenza humana puede ser transmitida por contacto directo (inhalación de gotas infecciosas), o indirecto (objetos contaminados) (6, 7).

El periodo de incubación de los virus de influenza humana clásica es de 2 a 3 días; sin embargo, no hay certeza sobre el intervalo de incubación del H5N1; por experiencia

de 6 casos en Vietnam, el tiempo medio entre la exposición y el inicio de la enfermedad es de 3 días (6). Los síntomas iniciales más comunes son: fiebre alta (más de 38°C) y enfermedad tipo influenza, con síntomas del tracto respiratorio bajo (6). Hallazgos de laboratorio comunes son: linfopenia ( $<1 \times 10^9/l.$ ) y aumento ligero o moderado de las enzimas alanina aminotransferasa y aspartato transferasa (6). La mortalidad entre los pacientes hospitalizados ha sido elevada. Las infecciones recientes por virus de influenza A (H5N1) han causado altas tasas de muerte entre infantes y niños pequeños (8, 9)

### Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico de influenza aviar incluyen el aislamiento de virus de los órganos de las aves infectadas; la identificación del agente se hace mediante inoculación de huevos de gallina con embrión (9 a 11 días de edad), seguida por demostración de hemaglutinación; prueba de inmunodifusión para confirmar la presencia del virus de influenza A; determinación del subtipo con antiseros monoespecíficos y, evaluación de la virulencia de la cepa: evaluación del índice de patogenicidad intravenoso en pollos de 4 a 8 semanas de edad.

En la actualidad, la inhibición de la hemaglutinación (HI) es el método serológico que se prefiere para detectar anticuerpos contra influenza aviar en China (10); este es un método sencillo y relativamente rápido (3 horas) que se fundamenta en la interacción de anticuerpos específicos con la HA viral homóloga, con lo que se evita la aglutinación de eritrocitos de pollo por el virus de influenza aviar. Por otra parte, la inmunodifusión en gel de agar detecta anticuerpos específicos para una nucleoproteína común a todos los virus de influenza aviar, sin embargo esta prueba tiene baja sensibilidad. También existen en el mercado distintos paquetes de ELISA para el diagnóstico de la influenza aviar los cuales tienen alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, al igual que los dos métodos anteriores, requieren de equipo y personal especializado.

*Laboratorios Silanes* está evaluando una prueba rápida (10 a 15 min) para la detección de virus de influenza aviar A/H5 que pueda utilizarse como herramienta auxiliar para el

*Continúa en la página 12*

# MILLIPORE

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



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)

**Diagnóstico de la ...  
Viene de la página 11**

diagnóstico de esta enfermedad, a partir de muestras nasales o faríngeas obtenidas con un hisopo, o de aspirado traqueal de humanos. Es importante contar con diversas opciones para el diagnóstico de la influenza aviar, sin embargo, si se presenta algún brote de esta enfermedad es esencial que el diagnóstico sea rápido y sencillo de realizar, pues éste permitiría un manejo oportuno de los casos posibles, así como el establecimiento de un cerco epidemiológico.☼

Referencias:

1. Lamb and Krug., Orthomyxoviruses: the viruses and their replication. *Fields virology*. 1533: 2001
2. Chen J, et. al. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. *Cell*. 95:409-17,1998
3. Keawcharoen J, et. al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis*. 10:2189-91, 2004.

4. Thanawongnuwech R, et. al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg Infect Dis*. 11:699-701:2005.
5. Kuiken T, et. al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 306:241, 2004
6. World Health Organization: WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1), 2004. [http://www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.html)
7. Bridges CB, et. al. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect Dis*. 37:1094-101, 2003 .
8. Chotpitayasunondh T, et. al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis*. 11:201-9, 2005.
9. Tran TH, et. al; World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*. 350:1179-88, 2004.
10. Xu X, et. al. Latex agglutination test for monitoring antibodies to avian influenza virus subtype H5N1. *J Clin Microbiol*. 43:1953-5, 2005.



Un impulso al desarrollo alimentario

## CONVOCATORIA

La Industria Mexicana de *Coca-Cola* invita a participar a profesionales y estudiantes que hayan realizado investigaciones y estudios en ciencia y tecnología de alimentos en México entre el año 2004 y el año 2006, a presentar sus trabajos para concursar en las siguientes categorías:

### Categoría Única Estudiantil en Ciencia y Tecnología de Alimentos

\$ 65,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento.

### Categoría Profesional en Ciencia de Alimentos

\$ 100,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento.

### Categoría Profesional en Tecnología de Alimentos

\$ 100,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento.

**Asimismo se convoca a instituciones de educación superior y centros de investigación a presentar candidatos para el**

### PREMIO NACIONAL AL MÉRITO

\$ 120,000.00 M.N., medalla de plata y diploma de reconocimiento.

#### BASES E INSCRIPCIONES

Con la publicación de esta Convocatoria queda abierta la inscripción para todas las categorías y premios hasta la fecha límite de inscripción, entrega de trabajos y registro de candidatos que es el 7 de julio de 2006 a las 18:00 horas en la oficina de la Coordinación Ejecutiva del Premio. Los resultados se harán públicos el 1° de octubre de 2006.

#### MAYORES INFORMES

Premio Nacional en Ciencia y Tecnología de Alimentos  
 Coordinación Ejecutiva  
 Rubén Darío No. 115  
 Col. Bosque de Chapultepec, 11580 México, D.F.  
 Teléfonos: (01-55) 5262-2325 / 5525-1640 (en el Distrito Federal),  
 (01-800) 704 44 00 (llamada sin costo)  
 Fax: (01-55) 5262-2005  
 Internet: [www.pncta.com.mx](http://www.pncta.com.mx), [www.conacyt.mx](http://www.conacyt.mx)

**Fecha límite de inscripción, entrega de trabajos y registro de candidatos  
 7 de julio de 2006 a las 18:00 horas.**

EXCLUSIVAMENTE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO DE ORIGEN AGROPECUARIO Y PESQUERO A PARTIR DE LAS ETAPAS DE POST-COSECHA Y POST-MORTEM



HAZ DEPORTE  
**HOLA 01800-704 4400**

llama sin costo INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR © The Coca-Cola Company 2004. "Coca-Cola", la onda dinámica y el contorno de la botella, son marcas registradas y propiedad de The Coca-Cola Company.

*Asume Juan Pedro Laclette la presidencia...*

*Viene de la página 1*

aprobado por el nuevo Consejo Directivo, en el que detallará cuestiones relacionadas con el reforzamiento del trabajo colegiado, de las secciones regionales, los programas de la Academia y su vinculación nacional e internacional con otras academias, así como la posición de esta organización sobre otros temas de gran pertinencia para el país.

El doctor Laclette asumió la presidencia junto con la nueva mesa directiva, integrada por Rosaura Ruíz, vicepresidenta electa, Mari Carmen Serra Puche, Tesorera electa; José Franco López, Secretario electo y Osvaldo Mutchinik, Secretario designado, durante una ceremonia presidida por el Director de CONACYT, Gustavo Chapela, a la que también asistió en representación del Rector de la UNAM, Juan Ramón de la Fuente, el Coordinador de la Investigación Científica, René Drucker.

La ceremonia marcó también el inicio del año académico de la AMC y se hicieron entrega de los Premios Weizman y Weizman-Kahn, a las mejores tesis de doctorado en Ciencias Exactas, Naturales e Ingeniería y Tecnología, así como a las mejores tesis de doctorado en Ciencias Sociales y Humanidades, e ingresaron los nuevos miembros de la AMC, entre ellos, Jorge Membrillo, investigador de Biomédicas.

### *El principal desafío para el país: reconvertir la planta productiva*

Gustavo Chapela consideró por su parte que el principal desafío para el país en los próximos años será transformar su planta productiva para conformar una economía basada en el conocimiento, lo que le permitirá competir en los mercados internacionales, alcanzar un ritmo de crecimiento sustentable y lograr un desarrollo más equilibrado. “Las posibilidades de atender estos desafíos dependen de la conformación de una sociedad cada vez más educada, del crecimiento constante de la inversión pública y privada en investigación, en tareas científicas vinculadas con un robusto sistema de innovación, que enlace la investigación básica, el desarrollo tecnológico y la generación de nuevos procesos y productos para el mercado”. A su consideración, esto requiere de mayor infraestructura y el

establecimiento de mejores políticas de promoción y fomento de la ciencia y la tecnología.

También, subrayó la importancia de los recursos humanos, la infraestructura en comunicaciones y la innovación de los procesos productivos en la definición de ventajas competitivas, en un momento en el que las grandes corporaciones están en busca de nichos de inversión fuera de sus países de origen y en el que México puede atraer inversión extranjera para la investigación. En la comunidad científica nacional, dijo, se encuentran las capacidades fundamentales que pueden permitir avanzar y establecer nuevas plataformas que impulsen al progreso y bienestar.

No obstante, consideró necesario reconocer que “sólo con un posgrado nacional de alta calidad y un emplazamiento científico consolidado y competitivo se puede tener la oportunidad de participar en la nueva etapa de desarrollo mundial”, ante lo cual, hizo un llamado para “lograr una mayor vinculación entre las líneas de investigación y los programas de posgrado”. Asimismo, precisó que el incremento de la investigación básica y aplicada realizada en México es una condición necesaria pero no suficiente para avanzar, se requiere el fortalecimiento de las capacidades de investigación y desarrollo, en términos de infraestructura y recursos disponibles, pero también estrategias para impulsar la productividad de la investigación, ampliar la capacidad de las empresas para utilizar y explotar los resultados científicos y tecnológicos y la promoción de una amplia difusión y asimilación de las innovaciones a lo largo de la economía.

Recomendó concentrar infraestructura en laboratorios de carácter nacional que ofrezcan sus servicios a los grupos de investigación a nivel regional, “lo que implicaría un alto impacto para las inversiones privadas en investigación y desarrollo”, y apuntó que las actividades de las universidades y centros de investigación pueden ser espacios de muy alta calidad, con gran capacidad y prestigio, pero en la medida en que operan separados de las empresas y lejos de las necesidades del mercado, contribuyen muy marginalmente a la dinámica de la innovación. ☘

*(Rosalba Namihira)*

## *Universidad Nacional Autónoma de México*

*Dr. Juan Ramón de la Fuente / Rector  
Lic. Enrique Del Val / Secretario General  
Mtro. Daniel Barrera / Secretario Administrativo*

*Dr. René Drucker / Coordinador de la Investigación Científica  
Dr. Juan Pedro Laclette / Director del IIBM  
Gaceta Biomédicas*

*Rosalba Namihira / Directora  
Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi / Editores  
Sonia Olgún / 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 500 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, correo electrónico: [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. □

Los Premios a la Innovación en Salud y Alimentación han sido diseñados para apoyar proyectos de investigación que se encuentren en una etapa temprana de desarrollo comercial, esto es, a las grandes ideas con sólidos antecedentes científicos que tengan necesidad de desarrollar sus derechos de propiedad intelectual, redactar un plan de negocios o recibir asesoría encaminada a garantizar la viabilidad comercial de sus proyectos.



INFORMACIÓN Y  
REGISTRO DE PROYECTOS

www.premiosinnovamex.com.mx  
Tel: (55) 5481-9609

## PREMIOS A LA INNOVACION EN SALUD Y ALIMENTACION

**1** Asesoría para la redacción, presentación y tramitación de una patente PCT (Tratado de Cooperación en Materia de Patentes), y la cobertura de todos los gastos relacionados a la tramitación de la patente PCT en su fase internacional;

**2** El desarrollo de un Plan de Negocios que permita al investigador contar con un documento formal y sólido que le brinde la oportunidad de solicitar fondos económicos para financiar su proyecto;

**3** Entrar a un programa de tutoría con expertos de corte internacional, todos ellos con antecedentes probados de éxito en la capitalización de proyectos de investigación y en la transformación de los mismos en negocios de alto valor agregado.



### Rafael Palacios, nuevo Asociado electo...

#### Viene de la página 1

Nacional de Ingeniería y, en 1970, el Instituto de Medicina. En colectivo, se les conoce como las Academias Nacionales.

Rafael Palacios de la Lama es tesista de maestría y doctorado e investigador en el Instituto de Investigaciones Biomédicas a finales de los sesenta y durante la década de los setenta, respectivamente, será el asociado número diez de los mexicanos y séptimo de los académicos de la UNAM que han sido reconocidos por la NAS.

Entrevistado por Gaceta UNAM, Palacios de la Lama, quien es también Premio Nacional de Ciencias y Artes 1994, señaló que lo más importante de su trabajo es haber encontrado que “el genoma de las bacterias es una estructura dinámica y puede cambiar debido a rearrreglos (amplificaciones, inversiones, traslocaciones y pérdida de DNA) que presenta” y que pueden tener repercusiones biológicas.

Sus enfoques experimentales, que él califica como

### Micobacterias: de estudios de origen evolutivo...

#### Viene de la página 10

#### Referencias:

1. Monot, M., Honoré, M., Garnier, T. et al. (2005) On the origin of leprosy. *Science* 308: 1040-2.
2. Roy, E., de Silva, A. D., Sambandamurthy, V. K. et al. (2006) Induction of high levels of protective immunity in mice after vaccination using dendritic cells infected with auxotrophic mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Immunol. Lett.* 103: 196-9.

“novedosos”, incluyen el diseño genómico natural, que ha permitido obtener estructuras genómicas alternativas. “Sin manipular a la bacteria, sin introducirle nada, podemos detectar los rearrreglos que ocurren y, con base en ellos, proponer caminos para aislar cada uno y obtener estructuras genómicas diferentes, que pueden ser la base para obtener una aplicación específica, como ha sido el caso de la obtención de cepas de *Rhizobium etli*—una bacteria simbiótica que vive en los nódulos de las raíces de plantas leguminosas como los frijoles, y fija el nitrógeno del ambiente—, capaces de fijar más nitrógeno en las plantas, mediante la amplificación de los genes específicos que se requieren para la fijación del nitrógeno.

Actualmente el doctor Palacios ha incursionado en el estudio de la dinámica del genoma humano, para lo cual ha formado un grupo de investigadores en el que participan estudiantes de la Licenciatura en Ciencias Genómicas.✂

(Con información de Gaceta UNAM y la NAS)

3. Sicard, H., Ingoure, S., Luciani, B. et al. (2005) In vivo immunomanipulation of V gamma 9V delta 2 T cells with a synthetic phosphoantigen in a preclinical nonhuman primate model. *J. Immunol.* 175: 5471-80.
4. Hegde, S. S., Vetting, M. W., Roderick, S. L., Mitchenall, L. A., Maxwell, A., Takiff, H. E. & Blanchard, J. S. (2005) A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science* 308: 1480-3.

**Ejemplo de una simbiosis microbiana...**

Viene de la página 2

the microorganisms involved in the process. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 62:484-488, 2003). Dicha propiedad es de gran beneficio para *T. asahii* ya que la toxicidad de la  $\beta$ -ionona para dicha levadura se ve aminorada al ser convertida por la bacteria a compuestos con aroma que resultan atóxicos. La simbiosis observada aparentemente resulta de mayor ventaja para la levadura que para la bacteria. Una predicción de estos resultados fue que si se atrapaba la  $\beta$ -ionona formada por *T. asahii*, el crecimiento de la levadura no se vería afectado aun en altas concentraciones de luteína. El empleo de un material mesoporoso (MCM-41) en un matr az diseñado para arrastrar los volátiles formados corroboró dicha predicción y la levadura logr  crecer en concentraciones de luteína elevadas (Rodríguez-Bustamante, et. al. Novel method for aroma recovery from the bioconversion of lutein to  $\beta$ -ionone by *Trichosporon asahii* using a mesoporous silicate material. *Applied Microbiology and Biotechnology*. (En prensa).

Una mejor definición de la vía de conversión de luteína a los compuestos con aroma se logró al purificar las actividades responsables de degradar luteína y  $\beta$ -ionona, respectivamente. La primera enzima de la vía es una proteína de 40.5 kDa capaz de convertir carotenoides como la luteína o el  $\beta$ -caroteno en  $\beta$ -ionona. La secuencia amino terminal de esta enzima resultó muy similar a enzimas involucradas en la síntesis de carotenoides, de ácidos grasos y de antibióticos policet dicos. La degradación de  $\beta$ -ionona ocurre por una reductasa para formar 7,8, dihidro- $\beta$ -ionona. Este compuesto fue el único producto detectado al emplear una muestra purificada de la enzima, por lo que una segunda reductasa posiblemente sea la responsable de formar el 7,8, dihidro- $\beta$ -ionol. La secuencia carboxilo terminal de esta enzima resultó muy similar a otras reductasas y deshidrogenasas de bacterias Gram-positivas.

En conclusión, el proceso descrito involucra la ruptura oxidativa de un carotenoide, en este caso luteína, para la producción de compuestos con aroma a tabaco. La bioconversión de luteína a compuestos con aroma a tabaco requiere de la simbiosis de dos especies microbianas. Una de estas (*T. asahii*), oxida la luteína en el espacio extracelular para formar  $\beta$ -ionona. La  $\beta$ -ionona formada es tóxica para *T. asahii* por lo que debe ser resuelta del medio de cultivo. El *P. amylolyticus* incorpora y reduce la  $\beta$ -ionona a 7,8-dihidro- $\beta$ -ionona y 7,8-dihidro- $\beta$ -ionol en dos pasos. Estos compuestos, at xicos para la levadura, son eliminados al medio y presentan un aroma a tabaco. La relación entre estos microorganismos es de 100 a uno, a favor de *P. amylolyticus*. Dicha relación se mantiene durante las primeras 48 h. de la fermentación y después se pierde al decrecer el número de bacterias. En un medio mejorado para la producción de aroma, la relación (100:1) se pierde desde las primeras horas de la fermentación, fundamentalmente por mayor crecimiento de la levadura. La purificación de las enzimas (que degradan luteína y que reducen  $\beta$ -ionona), así como la caracterización de sus respectivos productos sugieren que el carotenoide se oxida en un solo paso para la formación de  $\beta$ -ionona y que el proceso de reducción de este compuesto hasta 7,8-dihidro- $\beta$ -ionol es catalizado por dos enzimas diferentes. ☘

**Desde la Dirección****Globalización Biom dica**

Vivimos en un mundo crecientemente globalizado. Es cada vez más claro que lo sucedido en una región del planeta afecta al resto. Los medios modernos de comunicación y transportación han acercado a los seres humanos de todo el mundo, para configurar lo que se ha dado en llamar la "Aldea Global". Este parece ser un proceso irreversible, al menos en el corto plazo.

En realidad, el quehacer científico ha estado acostumbrado desde hace muchos siglos al fenómeno de la globalización; antes que nada porque el conocimiento científico es universal. Los hallazgos científicos pueden ser resultado del trabajo de individuos talentosos, pero una vez establecidos como conocimiento científico, son impersonales y utilizables por cualquiera. Desde siempre acostumbramos a publicar nuestros resultados en revistas internacionales de difusión mundial. Cuando sometemos nuestros trabajos a publicación, se inicia un proceso de revisión por pares de otros países, que emiten juicios en forma anónima, hasta que se configura la decisión, de sí un reporte es o no aceptable para publicación. En este sentido es que nuestra actividad científica siempre ha sido globalizada.

Hay otro aspecto de la globalización científica, que quiero resaltar en esta ocasión y se refiere a la participación de científicos de diferentes nacionalidades en tareas comunes. Los científicos como pocos grupos de seres humanos son capaces de reunirse para ponerse de acuerdo y trabajar juntos.

En este sentido, Biomédicas puede considerarse un instituto verdaderamente global, puesto que en él laboran científicos de diversas nacionalidades además de la mexicana. Entre los miembros del personal académico están representados países de tres continentes, incluyendo países como Armenia, Argentina, Australia, Bélgica, Colombia, Cuba, Chile, España, Honduras, Rusia y Venezuela. Nuestros colegas de otros países, muchos de ellos naturalizados mexicanos, tomaron un día la decisión de venir a México en busca de una oportunidad de trabajo. Todos ellos aportan visiones, opiniones y costumbres que nos enriquecen, se han adaptado a nuestro usos y costumbres, y con su entrega cotidiana, contribuyen al crecimiento de Biomédicas. Algo similar ocurre con los estudiantes que se forman en las aulas y laboratorios de Biomédicas. Bien haya su presencia entre nosotros.

Se dice que la grandeza de una institución como Biomédicas reside esencialmente en su personal académico. Por ello, podemos mirar al futuro globalizado con la confianza de un personal nacional e internacional de nivel mundial.

**Juan Pedro Laclette**