



Biomédicas

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

Ruy Pérez Tamayo, de la FM, Premio Universidad Nacional

La DUNJA en Ciencias Naturales en Investigación a un miembro de Biomédicas, y en Docencia, a un profesor de la LIBB

Jorge Morales Montor, investigador de Biomédicas y Daniel Alejandro Fernández Velasco, profesor y tutor de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, por parte de la Facultad de Medicina, obtuvieron este año la Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos, en las áreas de Investigación y Docencia en Ciencias Naturales, respectivamente.

El Premio Universidad Nacional, también en el área de Ciencias Naturales, fue para Ruy Pérez Tamayo, de la Unidad de Patología Experimental de la Facultad de Medicina. Los galardones fueron entregados por el Rector de la UNAM, Juan Ramón de la Fuente, durante una ceremonia en la que fueron reconocidos además otros 28 distinguidos universitarios.

Morales Montor ha desarrollado su trabajo en el campo de las interacciones neuroinmunoendócrinas hospedero-parásito (ver *Gaceta Biomédicas* de julio de 2006), a través del cual ha demostrado que el tipo de respuesta inmune es modulada por el microambiente hormonal del hospedero. El doctor Morales considera que la red neuroinmunoendocrina y la capacidad de los esteroides sexuales para disminuir el crecimiento de los parásitos y regular el sistema inmune podría utilizarse como medida alternativa para prevenir o tratar la cisticercosis y otras enfermedades parasitarias, mediante el uso de fármacos

comerciales que se utilizan para otros fines, como son las antihormonas o los análogos hormonales.

El investigador ha planteado también con base en modelos experimentales de mandril y ratón, el uso de la hormona hidroepiandrosterona (DHEA) como adyuvante para la vacunación contra el parásito *Schistosoma mansoni*, un gusano platelminto que habita en agua dulce y ocasiona una enfermedad relativamente común en los países en vías de desarrollo, especialmente en África, al penetrar por la piel. Primero, ocasiona urticaria y luego, invade las venas de diferentes órganos, principalmente del hígado e intestino, donde produce reacciones inflamatorias y cicatrices. Como consecuencia de ellas aparece hipertensión portal y



Jorge Morales Montor, al recibir la DUNJA de manos del Rector De la Fuente. Foto: DGCS

fibrosis hepática.

Por su parte, Alejandro Fernández Velasco es tutor de la LIBB y profesor de los cursos básicos de fisicoquímica I y II del plan de estudios 2002, para los que contribuyó en su diseño. Participa también de manera destacada en los doctorados en Ciencias Biomédicas y Ciencias Bioquímicas. Forma parte del laboratorio de Fisicoquímica e Ingeniería de Proteínas del Departamento de Bioquímica de la FM, donde ha desarrollado una línea sobre la termodinámica y cinética en el proceso del plegamiento de las proteínas. ☘

(Rosalba Namihira)

Enfermedades transmitidas por vectores.....págs. 4 a 14

Agradecemos a la doctora Bertha Espinoza la invitación a los investigadores del Instituto Nacional de Salud Pública y de la Universidad de Guadalajara.

Premio Nobel en Medicina o Fisiología 2006: un premio a la interferencia

Luis Alfonso Vaca Domínguez, Instituto de Fisiología Celular, UNAM

En 1994 el mundo científico esperaba, expectante, la llegada del aniversario número 50 del descubrimiento de la estructura de la doble hélice del DNA por Watson y Crick (premios Nobel de Medicina en 1962).

Nadie sospechaba que en este mismo año (1994) Andrew Fire y Craig Mello publicarían en la revista *Nature* un trabajo que sacudiría desde sus cimientos al mundo científico, y que culminaría con la obtención del premio Nobel en Medicina para ambos científicos norteamericanos en el presente año. Este hallazgo, publicado en 1994, mostraba que el RNA de doble cadena (RNA bicatenario) era capaz de inducir silenciamiento de genes de manera altamente selectiva y sensible, como parte de un fenómeno denominado RNA de interferencia, o sencillamente RNAi.

Pero para ser totalmente justos con la historia, y para entender las implicaciones del descubrimiento de Fire y Mello, tenemos que remontarnos a mediados de los años ochenta; para ser más precisos, a 1987. En este año, el científico Richard Jorgensen trabajaba para la compañía „Plant Technology%, ubicada en California con un solo objetivo en mente: manipular genéticamente a las petunias, con el fin de obtener flores de colores más vivos. La idea era sencilla y atractiva desde el punto de vista comercial, petunias transgénicas con colores y tonos variados que el cliente podría ordenar mediante un catálogo.

El procedimiento seleccionado para producir estas flores de tonos vívidos era igualmente sencillo: introducir copias extra de una enzima llamada sintasa de chalcona, la cual está involucrada en la producción de pigmentos de antocianina, los cuales dan el color violeta característico a las petunias. El argumento de Jorgensen era evidente: mientras la planta produjera más enzima (dirigida por la copia extra del gen que introducía Jorgensen en las plantas transgénicas) se sintetizaría más pigmento y por lo tanto se producirían flores más coloridas.

Sin embargo, la naturaleza tiene formas peculiares de mostrar su desacuerdo con las ideas científicas (no importa que tan interesantes o económicamente viables parezcan), sorprendiendo al grupo de Jorgensen, pues las petunias transgénicas que obtenían, en lugar de ser más coloridas, resultaban con flores blancas. Este fenotipo albino sólo podría existir si el gen natural de las petunias se hubiera apagado (silenciado) por la introducción de una copia extra del mismo gen en las plantas transgénicas.

El grupo de Jorgensen publicó sus hallazgos, sin poder darles una explicación satisfactoria, y se olvidó del asunto. La compañía

„Plant Technology% eventualmente desapareció del mercado y Jorgensen se vio obligado buscar empleo en otra parte.

Unos cuantos años más tarde, a principios de los años noventa, el grupo de Guisepe Macino que trabajaba en la Universidad de Roma, tenía otra idea interesante e igualmente lucrativa: introducir copias extra de genes que codifican para enzimas involucradas en la síntesis de carotenos dentro de un hongo, la *Neurospora crassa*. La idea principal era producir hongos transgénicos que sintetizaran grandes cantidades de carotenos, pigmentos muy utilizados en la industria cosmética y alimenticia.

El resultado obtenido por el grupo del doctor Macino fue igualmente frustrante: hongos albinos con nula producción de carotenos. Este grupo de científicos italianos tampoco pudo explicar claramente la naturaleza del silenciamiento génico, pero notó que el resultado era similar al obtenido por el grupo de Jorgensen, tan solo unos años antes.

Así es como llegamos al famoso trabajo publicado por Fire y Mello en 1994. Ambos científicos trabajaban con un nemátodo de tan solo un milímetro de longitud denominado *Caenorhabditis elegans*,

o simplemente *C. elegans*.

Este pequeño gusano ha sido utilizado por muchos grupos en el mundo por ser un excelente modelo para estudiar el desarrollo embrionario. El grupo de Mello (donde colaboraba Fire) utilizaba RNA antisentido para silenciar genes de interés y así identificar sus posibles funciones durante la embriogénesis del nemátodo.

Un día, mezclaron RNA antisentido con RNA sentido (muy posiblemente como resultado de un error experimental durante la síntesis del RNA antisentido), lo cual resultó en la formación de RNA bicatenario. Al inyectar este RNA de doble cadena en los nemátodos, los científicos descubrieron que el silenciamiento de genes se potenciaba enormemente. El silenciamiento era tan potente, que perduraba durante varias generaciones de nemátodos.

La identificación del RNA bicatenario como el agente director del silenciamiento génico permitió entender los resultados obtenidos por Jorgensen con las petunias y los de Macino con sus hongos transgénicos. La introducción de copias extra de genes puede resultar en la producción de RNA bicatenario y, finalmente, en el silenciamiento del gen que se desea sobreexpresar. (E) Pero, cómo ocurre a nivel molecular este fenómeno casi mágico de silenciamiento génico mediado por



Andrew Z. Fire y Craig C. Mello. Fotos: L. Cicero/Stanford y R. Carlin/UMMAS. Tomado de: Nobelprize.org

XII Congreso de Carteles "Lino Díaz de León"

Ganan Biología Molecular y Biotecnología e Inmunología los premios de Licenciatura y Posgrado

El pasado 13 de octubre tuvo lugar el XII Congreso de Carteles „Lino Díaz de León“, evento con el que anualmente Biomédicas muestra los trabajos de investigación realizados por los estudiantes de licenciatura y posgrado con la dirección y asesoría de los investigadores.

El ganador del Premio al Mejor Cartel de Licenciatura fue Carlos Mauricio Belman, del grupo de la doctora Carmen Gómez, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología, por su trabajo „La mutación de fase estacionaria en *Escherichia coli*“

El mejor Cartel de Posgrado fue el titulado: „El papel de Jak3 en la señalización mediada por CCR7 y en la migración a órganos linfoides secundarios“ realizado por Iliana Licona Limón, del grupo de la doctora Gloria Soldevila del departamento de Inmunología.

Los trabajos finalistas de cada departamento también fueron reconocidos. Del departamento de Biología Celular y Fisiología, la distinción fue para Brenda Toscano, del grupo del doctor Gabriel Gutiérrez, por su cartel „Plasticidad estructural y metabólica en el largo plazo en la musculatura asociada a las dendritas en ratas enucleadas“. El mejor cartel del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología fue: „Un locus completo de genes flagelares adquiridos por la transferencia horizontal coexistente con un sistema flagelar endógeno en *Rhodobacter sphaeroides*“, de Salvador Fabela, del grupo de la doctora Laura Camarena.

Del departamento de Inmunología, el trabajo ganador se titula: „Efecto de la coestimulación mediada por quimiocinas en células T CD8 y su relación con la expresión de CRTAM“, elaborado por la alumna Jessica Leyva, del grupo del doctor Eduardo García Zepeda. El trabajo premiado del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental fue: „El bloqueo de los receptores de mineralocorticoides, previenen el daño inducido por isquemia“, del Alumno Juan Manuel Mejía, del grupo de la doctora Norma Bobadilla.

La evaluación de los carteles se llevó a cabo en dos etapas; en la primera, un comité interno compuesto por cinco integrantes de cada departamento, seleccionó los cinco mejores carteles de

su departamento y posteriormente, un grupo de investigadores externos compuesto por los doctores César González Bonilla, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); Mauricio Díaz, del Instituto de Neurobiología de la UNAM; Marcia Hiriart y Luis Vaca, del Instituto de Fisiología Celular; Laura Escobar, Teresa Fortul y Yolanda López Vidal, de la Facultad de Medicina y, Enrique Hong, del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (Cinvestav) del IPN, definieron los carteles ganadores.

Durante la ceremonia de inauguración, el director del Instituto, Juan Pedro Laclette, calificó este congreso como la actividad académica más importante del año para Biomédicas, pues en él se escucha primordialmente a los estudiantes, quienes participan en presentaciones orales y preparan un cartel en el que muestran sus progresos. Agregó que la decisión de llevar este acto a otras dependencias, „es poner un escaparate para mostrar nuestro trabajo, en espera de que algunos alumnos y colegas de la Facultad de Ciencias lo encuentren de interés y se abran las puertas para iniciar colaboraciones“.

En su oportunidad, el doctor Ramón Peralta, director de la Facultad de Ciencias, antes de declarar inaugurado el Congreso, mencionó que este evento da la oportunidad de exponerse a la crítica, a consejos, lo que es útil en la medida que uno sepa escuchar al otro.

El Congreso de Carteles, es un evento académico que permite la interacción entre los miembros de la comunidad biomédica, pues además de la exposición y discusión de aproximadamente 140 carteles, se llevaron a cabo exposiciones orales de los alumnos, dos conferencias magistrales a cargo de los doctores Edmundo Calva y José Negrete y las mesas redondas „La Nanotecnología en Medicina“ y „La Investigadora Biomédica“.

El Comité Organizador del Congreso estuvo Integrado por los doctores Norma Bobadilla, Ma. Elena Flores, Eduardo García e Ivette Caldelas y los estudiantes Víctor Dávila, Toshiko Takahashi, Itzel Benítez y Eduardo Martínez, quienes trabajaron con el apoyo de Lucy Tapia y Norma Bravo de la Secretaría Académica. (Sonia Olguín)



José Negrete, Salvador Fabela, Juan Pedro Laclette, Carlos Belman e Iliana Licona.



Panorámica del Congreso de Carteles en el conjunto Amoxcalli de la Facultad de Ciencias.

Los vectores de la enfermedad de Chagas en México: importancia epidemiológica, diversidad genética y análisis del proteoma

Bertha Espinoza, Fernando Martínez, Guiehdani Villalobos y Cenia Almazán Marín
Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por *Trypanosoma cruzi*, protozooario parásito que se distribuye exclusivamente en el Continente Americano. En Latinoamérica, esta enfermedad representa un serio problema de salud pública y se estima que existen aproximadamente 100 millones de personas en riesgo de infectarse y entre 16 y 18 millones de individuos ya infectados. En la naturaleza, *T. cruzi* se mantiene principalmente en un ciclo selvático que involucra a diferentes especies de insectos triatóminos (*Hemiptera: Reduviidae*), conocidos comúnmente como chinches hociconas –que actúan como vectores– y a varios mamíferos silvestres que sirven como reservorios. Sin embargo, la constante invasión humana a las comunidades silvestres ha facilitado su contacto con los triatóminos y animales infectados, estableciéndose así un ciclo doméstico y peridoméstico, donde los vectores han colonizado la habitación humana y completan todo su ciclo de vida dentro de ésta (Figura 1).

Se han identificado en todo el mundo 137 especies silvestres de triatóminos. En México existen aproximadamente 32, de las cuales 28 son endémicas y el 67 por ciento de ellas se han reportado infectadas con *T. cruzi*. Estas especies se distribuyen en siete géneros (*Dipetalogaster*, *Eratyrus*, *Paratriatoma*, *Pastrongylus*, *Belminus*, *Triatoma* y *Rhodnius*), siendo el género *Triatoma* el más distribuido con 24 especies. Estos datos colocan a México, junto con Brasil, como los países con más diversidad de triatóminos.

Los triatóminos son insectos hematófagos que pueden ingerir de 6 a 12 veces su peso corporal en sangre. En una infestación doméstica, se han encontrado hasta 200 insectos por habitación; estas chinches se alimentan cada 4 a 9 días y en una noche una persona puede ser picada de 20 a 30 veces, representando una pérdida media de sangre de aproximadamente 2.5 mililitros por noche. Estos insectos llegan a medir hasta 4.5 cm de largo y presentan una metamorfosis incompleta, es decir, pasan por cinco estadios ninfales antes de llegar al estado adulto; en cada uno de estos estadios son hematófagos y pueden transmitir la infección. El ciclo de vida de estos insectos es variable, por ejemplo: *T. dimidiata* presenta una longevidad de 8 a 18 meses,

T. infestans de 8 a 16 meses, y *Dipetalogaster maximus* y *T. barberi* de aproximadamente 14 meses. El número de huevecillos ovopositados también es variable de acuerdo con la especie. Por ejemplo, para *Panstrongylus magistus* se han registrado anualmente 838 huevecillos; para *T. dimidiata* 2054; para *R. prolixus* 701; para *T. pallidipennis* 290 y para *T. barberi* 150. En promedio, la eclosión sucede un mes después de la ovoposición.

Se ha observado que la temperatura es un factor que juega un papel importante en el tamaño de las poblaciones de triatóminos. El mayor número de adultos se detecta en verano, seguido por un menor número de individuos en invierno, mientras que la reproducción y la muda se inician al comienzo de la primavera. Los factores climáticos que inducen cambios en las poblaciones de vectores también se reflejan en el aumento de las frecuencias de casos humanos agudos de la enfermedad de Chagas.

Entre las especies de triatóminos más importantes en México, de acuerdo con su importancia epidemiológica y su amplia distribución en el país, se encuentran las siguientes especies: *T. barberi*, *T. dimidiata*; algunas especies del complejo *Phyllosoma* (*T. pallidipennis*, *T. picturata*, *T. longipennis*), *T. rubida* y *T. gerstaeckeri*.

Estudios de campo

El principal factor de riesgo para contraer la enfermedad de Chagas es el contacto con el vector infectado con *T. cruzi*, por lo que uno de los objetivos de nuestro grupo de trabajo es realizar colectas de triatóminos en las áreas domésticas y peridomésticas en algunos estados del país, a fin de determinar los índices entomológicos que permitan conocer los factores de riesgo para la transmisión de la infección. En un estudio realizado en cuatro estados de la República Mexicana, hemos encontrado principalmente a tres de las especies del complejo *Phyllosoma* y a la especie *T. barberi*, estos vectores mostraron diferentes índices de infección natural con el parásito y de infestación (porcentaje de casas con presencia de insectos). En el estado de Jalisco se identificó a las especies *T. longipennis* y *T. barberi* con índices de infestación cercanas al 50 por ciento y de infección de hasta un 52 por ciento; en Nayarit

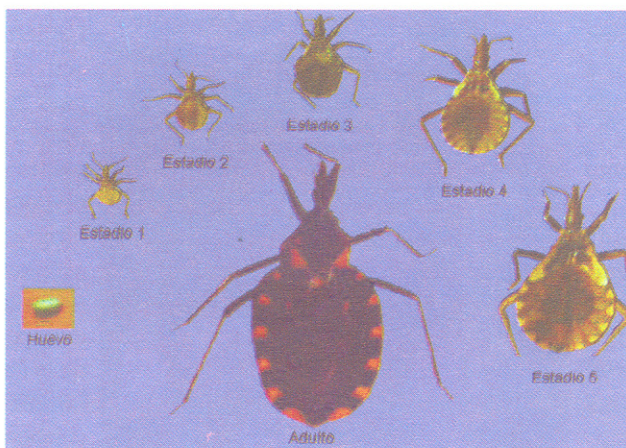


Figura 1. Ciclo de vida de la especie *Triatoma longipennis*. Durante su desarrollo pasa por cinco estadios ninfales hematófagos capaces todos ellos de transmitir al parásito *T. cruzi*.

Continúa en la página 12

Triatominos vectores de la enfermedad de Chagas en el occidente de México

Alejandro Martínez del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

La Tripanosomiasis Americana es una zoonosis parasitaria latinoamericana. Este padecimiento es causado por un parásito llamado *Trypanosoma cruzi*, el cual es transmitido a los humanos por una chinche que se alimenta de sangre, por transfusión sanguínea u otros medios. Los casos totales de la enfermedad en el continente se estiman entre 16 y 18 millones. Asimismo, un estimado de 120 millones de personas (aproximadamente 25 por ciento de los habitantes de Latinoamérica) se considera en riesgo de contraer la infección.

En México existen de 30 a 34 especies de chinches (llamadas “besuconas”, “hociconas” o “trompudas”, según la región del país de que se trate). Las especies epidemiológicamente más importantes y que ocupan el área de distribución más amplia son: *Rhodnius prolixus*, *Triatoma mexicana*, *T. gerstaeckeri*, *T. dimidiata*, *T. barberi*, *T. pallidipennis*, *T. mazzottii*, *T. phyllosoma*, *T. picturata* y *T. longipennis*. De éstas, sólo las tres primeras no se encuentran reportadas para el occidente de México. Desde hace más de 30 años, la Universidad de Guadalajara ha desarrollado diversos proyectos tendientes a contribuir a esclarecer la situación de la enfermedad de Chagas en Jalisco y en los vecinos estados de Zacatecas y Nayarit. Dichos trabajos han sido realizados mayoritariamente por investigadores del actual Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), ubicado en Guadalajara, Jalisco. No es sino hasta el año 2000 cuando se continúa la investigación en el sur de Jalisco, pero ahora con sede en el Centro Universitario del Sur, sito en Ciudad Guzmán, Jalisco. Este Centro, parte de la Red Universitaria de la Universidad de Guadalajara, goza de una situación privilegiada para los estudios de campo sobre triatominos, por la cercanía geográfica a las principales comunidades a estudiar, y por el entusiasmo participativo de los estudiantes de Medicina, Enfermería y Veterinaria, en los diversos proyectos de investigación hasta ahora generados.

En 2000, se iniciaron proyectos tendientes a establecer la capacidad del grupo de chinches de Jalisco como transmisores de *T. cruzi*. Se comenzó con estudios sobre el comportamiento de *T. longipennis* y *T. picturata*, dos de las especies principales en Jalisco y los vecinos estados de Zacatecas y Nayarit. Para ello, se hicieron dos grupos de 200 huevos de cada especie; cada grupo se incubó, y las crías—llamadas “ninfas”, se separaron en vasos en grupos de 10, alimentados y criados hasta que se hicieron adultos. Un grupo de cada especie fue alimentado con sangre de gallina y el otro con sangre de conejo, con la finalidad de ver si la fuente de alimentación incidía sobre su desarrollo. Al dárselos de comer, se veía cuánto tardaban en empezar a picar, el tiempo que duraban comiendo y el tiempo que tardaban en defecar, pues la transmisión del organismo causante de la enfermedad es vía las heces fecales. Diariamente se revisaba cada vaso para anotar si había ejemplares muertos o si habían

mudado al siguiente estadio. Resultó que ambas especies son transmisores eficientes de *T. cruzi*,—ya que tardan menos de 10 minutos en defecar luego de alimentarse, lo que representa una alta probabilidad de infectar al hospedero—y crecen bien y rápido sin importar de la sangre del animal del que se alimentaran, lo que significa que representan un riesgo para las poblaciones en donde se encuentran. Con el paso del tiempo, el área de Entomología adquirió más equipo y más estudiantes se incorporaron a ayudar a realizar los estudios de investigación. Es así que se ha logrado conocer la eficiencia del resto de las especies de Jalisco como transmisores, así como de dos de las tres especies más importantes en México, ubicadas fuera del estado. Ahora se sabe que todas ellas son vectores eficientes y representan un riesgo para las poblaciones humanas donde quiera que se encuentren. Su peligrosidad radica en la cercanía que tengan con las poblaciones de seres humanos.

En 2003 se inició la realización de estudios para tratar de conocer qué tan cerca vivían las poblaciones de diversas especies de chinches de las viviendas humanas. Se seleccionaron cinco localidades del sur de Jalisco y en las casas de cada una de ellas se buscaron chinches y se colectaron las que había. Luego, se buscaron y se colectaron las chinches en los alrededores de las viviendas: bardas de piedras, gallineros, sitios de almacenamiento, etcétera. Por último, se revisaron, en busca de chinches, las madrigueras de animales cercanas a las casas. Cada grupo se revisó en laboratorio para ver de que especie era y si estaban o no infectados con *T. cruzi*. Luego, a cada grupo se le midieron diversas partes de la cabeza y el abdomen, para ver si se distinguían unos de otros, y así saber si eran los mismos y si se estaban moviendo e intercambiando miembros, o estaban separados. Resultó que todos eran similares, lo que indica que los grupos están en contacto unos con otros (o estuvieron hasta hace poco), lo que implica más riesgo para la gente, pues si se rociara con insecticida un pueblito, las chinches de los alrededores probablemente invadirían de nuevo y a la larga no serviría de nada rociar. De este estudio resultó también que las chinches están muy asociadas con las bardas de piedras, por lo que se ha solicitado apoyo al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología para realizar un proyecto de eliminación de los cinco metros de barda de piedras más cercanos a las casas.

Curiosamente, en el desarrollo de este proyecto se encontraron varios tipos de chinches “raras”. Éstas eran chinches que no correspondían en los colores a las que se conocían de Jalisco, pues parecían—algunas—la combinación de dos especies diferentes; luego, había otras con el acomodo de colores “en su lugar”, pero más pardas, o con colores más muertos. Todas estas chinches se llevaron al laboratorio y se observaron, pues supusimos que posiblemente se trataba de híbridos. Al mes,

Continúa en la página 14

Importancia del estudio de los mosquitos en la ciudad de México

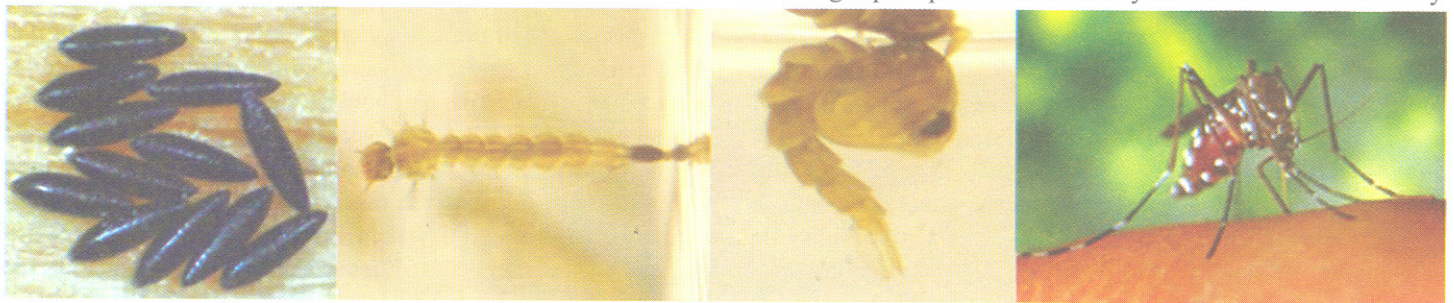
Alvaro Díaz Badillo y María de Lourdes Muñoz, Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN.

Los mosquitos

Es de suma importancia conocer los principios básicos de la biología y ecología de los mosquitos para aplicar medidas de prevención y control de enfermedades transmitidas por estos vectores. Los mosquitos son insectos pequeños que se crían generalmente en aguas estancadas. Estos tienen cuatro fases de desarrollo en su ciclo de vida: el huevo, la larva, la crisálida o pupa y el adulto.

Es fundamental conocer las asociaciones de todas las etapas de la vida de los mosquitos con el entorno que les rodea; por ejemplo: ¿Qué tipo de depósitos de agua escogen para poner sus

juguets, ollas, botellas, latas, neumáticos, urnas, huellas de animales y desagües de lluvia tapados. En áreas cercanas a la periferia de los domicilios pueden haber abundantes criaderos de mosquitos en los cementerios, vulcanizadoras, contrucciones y vertederos; en su mayoría, estos criaderos se encuentran asociados al patrón estacional de las lluvias. La mayoría de los mosquitos se mantienen en un perímetro de 800 metros alrededor del lugar en donde incuban; sin embargo, los que provienen de inundaciones, vuelan a una mayor distancia. El género que representa una amenaza para la salud del ser humano es la hembra, ya que en la mayoría de los casos, necesita alimentarse con sangre para poner sus huevos y ello las atrae a las casas y



Huevos, larva, pupa y mosquito,

huevos? ¿Cuáles son las fuentes tradicionales de alimentación? ¿Qué sitios de reposo ocupan durante la maduración de los ovarios de las hembras? Y, algo muy importante, ¿Cuáles virus infectan más fácilmente el estómago y las glándulas salivales de las hembras, qué tan viable es su reproducción y con qué facilidad pueden transmitirlos a través de sus picaduras?

Los mosquitos depositan sus huevos en o cerca del agua, donde se convierten en larvas en pocos días. La mayoría de los huevos son puestos en grupos o de uno en uno y, dependiendo de la especie, la cantidad de huevos que una hembra puede poner en una sola oviposición es afectada por factores como: el tamaño de su cuerpo, el volumen de sangre que ingiere la hembra, la calidad proteica de dicha sangre, etcétera. Las larvas, se alimentan de protozoarios de vida libre y microalgas, o bien de materia orgánica en descomposición; mudan la piel varias veces mientras crecen hasta llegar a convertirse en pupas, para luego convertirse en adultos que vuelan durante el día y gran parte de la noche, excepto cuando hay vientos fuertes; el macho se diferencia fácilmente de la hembra por sus antenas plumosas, que son los receptores de sonido que utiliza para identificar a otros mosquitos y, posteriormente, intentar la cópula. El proceso de desarrollo en verano puede tardar en promedio 10 días, y se prolonga en invierno. Los mosquitos pueden provenir de criaderos locales, en aguas estancadas, o de otros criaderos cercanos, de los que llegan volando. Muchos de los problemas con los mosquitos se originan en los patios de las casas donde hay objetos que pueden tener agua estancada, tales como

los patios, donde pueden tener contacto con las personas. El macho, por su parte, suele alimentarse de exudaciones de plantas y néctar. Por lo general, la saliva inyectada por la hembra al extraer la sangre provoca una reacción local sin ocasionar mayor daño, pero, ciertos mosquitos son vectores de enfermedades humanas tales como la malaria, el dengue, las encefalitis y el gusano del corazón (heartworm, *Dirofilaria immitis*), que es transmitido a perros.

Los compuestos químicos que desprende el cuerpo de los seres humanos resultan especialmente atractivos para cierto tipo de insectos. Los mosquitos son capaces de detectar a una persona desde una distancia considerable, ya que el dióxido de carbono (CO₂) que emitimos al respirar se dispersa por el aire y delata nuestra presencia. „Los mosquitos recogen el CO₂ y siguen su rastro volando en „zigzag% hasta que encuentran la fuente de emisión%. Los mosquitos también se sienten atraídos por el calor y la humedad que desprende el cuerpo y por ciertos compuestos químicos del sudor. Asimismo, el movimiento de la „víctima% también parece ser importante en el mecanismo de atracción. El hecho de que una persona se vea fuertemente atacada por mosquitos, mientras otra no sufre este problema, depende de la combinación de todos estos factores. La manera más efectiva para controlar a estos insectos es la eliminación de aguas estancadas que sirven como lugares primarios de reproducción, así como eliminarlos de las casas y los criaderos mediante productos químicos y, en ocasiones, puede ser necesario el uso de repelentes a fin de evitar sus picaduras.⌘

Uso de microarreglos para el diagnóstico de la enfermedad del dengue

María de Lourdes Muñoz y Álvaro Díaz Badillo, Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV-IPN.

El dengue es una enfermedad febril que inicia súbitamente, producida por un virus y es endémica en las zonas tropicales y sub-tropicales de todo el mundo. Los virus que ocasionan esta enfermedad son partículas pequeñas de entre 40 y 50 nm de diámetro y presentan una envoltura lipídica, que se origina en el retículo endoplásmico de las células huéspedes. Esta enfermedad es producida por cualquiera de los cuatro serotipos del virus dengue (DEN-1, DEN-2, DEN-3 ó DEN-4)

y transmitida a los humanos por la picadura de mosquitos hembras infectadas, principalmente de la especie *Aedes aegypti* y con menor frecuencia por *A. albopictus*. Algo notable de la enfermedad es la similitud con

otras enfermedades hemorrágicas ocasionadas por los virus de otras familias, aunque las patologías, en estadios tardíos, pueden diferir diametralmente unas de las otras. Los brotes usualmente ocurren entre los meses de junio a noviembre en el hemisferio boreal y de diciembre a mayo en el hemisferio austral, cuando las condiciones ambientales son ideales para la proliferación del mosquito vector.

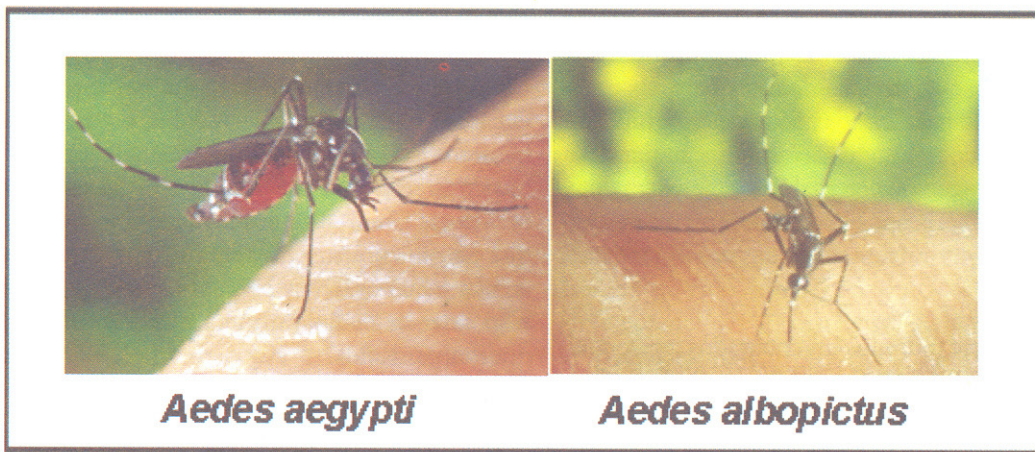
El diagnóstico de las entidades virales es uno de los mayores retos a los que se enfrenta la Biología Molecular. Durante las últimas décadas, el desarrollo progresivo de nuevas y mejores herramientas para evidenciar el tipo de virus causante de las diferentes enfermedades, hace posible que estas entidades se puedan detectar en laboratorios no especializados. Las pruebas simples, rápidas y de bajo costo para la detección de antígenos han reemplazado a las técnicas tradicionales, largas y costosas y esto ha producido una mayor agilidad en la definición del diagnóstico. Por otra parte, el determinar la especificidad de los anticuerpos permite documentar la seroprevalencia de una infección en individuos y poblaciones. Además, las pruebas moleculares hacen posible detectar a los agentes virales directamente y diagnosticar la infección de modo categórico permitiendo estudiar su progresión y seguimiento terapéutico.

Los microarreglos de DNA son una nueva herramienta de la biología molecular y las ciencias genómicas y consisten en una matriz bidimensional de material genético, que permite realizar

de manera simultánea y automatizada, miles de ensayos encaminados a conocer en profundidad la estructura y funcionamiento de un conjunto de genes, en situaciones normales o patológicas.

Es evidente la necesidad de realizar estudios relacionados con el diagnóstico del dengue, con el desarrollo de una vacuna y para encontrar estrategias adecuadas para su control. En el laboratorio, estamos trabajando con microarreglos para, por un

lado, desarrollar un método de diagnóstico que permita definir no sólo el serotipo viral, sino también el genotipo dentro de cada serotipo, ya que este último dato indicaría el potencial del virus para producir dengue hemorrágico y



se tendría la posibilidad de mantener al paciente en observación y con un tratamiento más adecuado. Por otro lado, con la elucidación de los marcadores de genotipo dentro del genoma del virus, mediante los microarreglos, tendremos, a largo plazo, de desarrollar una vacuna. Asimismo, con los microarreglos, estamos estudiando los receptores para el virus en los mosquitos y determinando los marcadores de competencia vectorial (capacidad de los mosquitos para transmitir el dengue).

Para fabricar los microarreglos, utilizamos un robot de impresión por contacto, GeneTac G3. El robot libera con gran precisión, minúsculas gotitas de cDNA (cada una con espesor de un cabello humano) en un portaobjeto de microscopio, pudiendo colocar hasta 9260 muestras (gotitas) por laminilla. Las muestras de cDNA se adhieren a los portaobjetos, que están cubiertos con un reactivo de naturaleza aldehídica.

El sistema de producción y análisis de microarreglos de la Red interinstitucional de microarreglos (RIIMA-CINVESTAV-IPN) funciona satisfactoriamente.

Con base en el microarreglo diseñado, se han determinado diferencias en los perfiles de detección de sueros de pacientes infectados con dengue. Nuestro trabajo está enfocado al desarrollo de un microarreglo que contenga un número mayor de marcadores para el análisis de líneas celulares y muestras derivadas de pacientes, que permita el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. ☞

Respuesta inmunitaria en insectos: una alternativa para

En busca de genes y proteínas que permitan el diseño de mosquitos modificados genéticamente refractarios a la transmisión de la malaria.
Rodríguez. Dirección de Infección e Inmunidad. Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN.

Las enfermedades transmitidas por insectos, como la malaria, el dengue y la enfermedad de Chagas, continúan siendo un problema muy grave de salud pública en nuestro país. Las autoridades de salud han realizado grandes esfuerzos para tratar de controlarlas, pero los insectos han desarrollado resistencia a los insecticidas, y en la actualidad no contamos con vacunas efectivas que contribuyan a su prevención. Lo anterior enfatiza la necesidad de buscar alternativas que permitan un control más eficiente de estas enfermedades. Los parásitos desarrollan un ciclo de vida complejo en los insectos donde tienen que enfrentar distintas barreras para continuar su desarrollo y lograr su transmisión. Una de estas barreras es el sistema inmunitario. Desde hace varios años nuestro grupo de investigación se ha interesado en estudiar la respuesta inmunitaria en mosquitos durante la infección con malaria y recientemente con el virus del dengue, con el propósito de encontrar los puntos clave para interrumpir la transmisión de dichas enfermedades.

Características de la respuesta inmunitaria en insectos

Los insectos, al igual que todos los invertebrados, presentan una respuesta inmune del tipo innato y aunque no tienen linfocitos T o B y no generan una memoria de larga duración, presentan mecanismos celulares y humorales muy eficientes para eliminar agentes extraños. La respuesta humoral está centrada en la producción de péptidos antibacterianos y en la activación del sistema de la profenoloxidasas (PPO). Los péptidos antibacterianos son producidos principalmente en el cuerpo graso y los hemocitos (células sanguíneas circulantes) y tienen actividad citotóxica contra bacterias e incluso parásitos. El sistema PPO se pone en funcionamiento por una cascada proteolítica y finaliza en la activación de la enzima fenoloxidasas, la cual utiliza catecolaminas como L-Dopa y dopamina para producir melanina. La presencia de microorganismos activa la cascada y la melanina es depositada en la superficie de los microorganismos, de esta manera quedan neutralizados. Durante la generación de melanina se producen especies de oxígeno reactivas, como el anión superóxido, radical hidroxilo y peróxido de hidrógeno que, en combinación, son altamente tóxicas. Por otro lado, se ha observado que órganos como el intestino, son capaces de producir una respuesta inmunitaria muy importante, donde se llegan a producir péptidos antibacterianos y óxido nítrico (NO). La respuesta celular está dada principalmente por los hemocitos circulantes, que pueden fagocitar partículas extrañas o formar nódulos que las rodean y neutralizan; además, durante su formación se puede depositar melanina. Nuestro grupo ha trabajado principalmente en la respuesta inmunitaria de los mosquitos *Anopheles albimanus* y *Aedes aegypti*. Ambas especies tienen un sistema inmunitario muy eficiente y son capaces de responder a distintos microorganismos usando

mecanismos celulares y humorales. En larvas de ambas especies inoculadas con levaduras hemos observado una rápida respuesta de melanización y formación de nódulos. Esta respuesta es visible de manera directa en la papila anal (parte posterior de la larva), la cual, por ser transparente, facilita su observación en un microscopio de disección (Fig.2). En mosquitos *An. albimanus* adultos inoculados con levaduras se induce una respuesta celular, mientras que en mosquitos inoculados con *Micrococcus lysodeikticus* y *E. coli* observamos lisis de hemocitos y melanización. Sin embargo, contra esporozoítos de *Plasmodium vivax* no hemos observado respuesta. En el caso del epitelio intestinal del mosquito *Anopheles*, hemos observado que éste es capaz de producir óxido nítrico en respuesta a la presencia de bacterias Gram +, pero no de Gram -. Estos resultados nos indican que los mosquitos presentan una respuesta celular y humoral muy eficiente que les permite responder de distinta manera a la presencia de microorganismos.

Sistema neuroendocrino y respuesta inmune.

El sistema neuroendocrino de los insectos regula múltiples funciones biológicas fundamentales para su vida. Uno de los ejes más importantes lo conforma el *corpus allatum* (CA), el *corpus cardiaca* y el cerebro. De manera muy relevante el CA produce a la hormona juvenil (JH), la cual regula varios aspectos fisiológicos de los insectos: muda y metamorfosis en estadios larvales y digestión de la sangre, reproducción y maduración de los huevos en adultos. La regulación de la hormona juvenil es crítica para la vida del insecto. La concentración de JH en la hemolinfa es regulada por procesos de biosíntesis y degradación, y es producida en el CA (principal órgano endocrino productor de hormona juvenil en insectos), el cual a su vez es regulado por neuropéptidos producidos en el cerebro. En la mariposa *Manduca sexta*, estos neuropéptidos estimulan (allatotropina) o inhiben (allatostatina) la biosíntesis de JH en el CA. Por otra parte, las allatotropinas pueden presentar efectos cardio-aceleradores y/o estimulantes de la contracción de oviductos, lo que sugiere que estos neuropéptidos pueden presentar funciones adicionales de vital importancia para los insectos.

Desde hace ya algunas décadas, algunos aspectos de gran interés en la comunidad científica incluyen tratar de entender



Fig. 1. Mosquito alimentado con sangre.



Fig. 2. Papila anal de un mosquito inoculado con levadura.

El control de enfermedades transmitidas por vectores

Trasmisión de enfermedades Humberto Lanz-Mendoza, Salvador Hernández-Martínez, Jesús Martínez-Barnette y Mario H. Góngora. *Enfermedades Infecciosas. Instituto Nacional de Salud Pública.*

los mecanismos y vías que emplean los neuropéptidos allatreguladores en la sobrevivencia, reproducción y respuesta inmune de mosquitos vectores de malaria y dengue.



Aedes aegypti en su hábitat humano.

En nuestro grupo contamos con péptidos sintéticos específicos (allatotropinas y allatostatinas) que nos están permitiendo evaluar estos aspectos tan importantes en la vida de los mosquitos. Recientemente, observamos que el mosquito *An. albimanus* es capaz de producir allatotropinas en respuesta a la invasión del epitelio intestinal por el parásito de la malaria. Asimismo, las allatotropinas activan a los hemocitos (induciendo la formación de filopodios y adhesión a vidrio), indicando la estrecha relación entre el sistema neuroendocrino e inmune en el mosquito.



El desarrollo de *Aedes aegypti* durante la magnificación de A.

En este momento, nos encontramos estudiando la dinámica de interacción de los neuropéptidos con el CA y otros tejidos, mediante la utilización de una nueva herramienta que combina la microscopía de dos fotones y/o confocal con nanocristales (Quantum dots, Qdots) marcados con allatotropina y allatostatina. Asimismo, estamos tratando de identificar el o los péptidos allatreguladores que produzcan un efecto letal, de esterilidad, o que incapaciten o potencien la respuesta inmune en el mosquito por ensayos de pérdida o ganancia de función. Para esto se emplean ensayos con RNAi (interferencia) para bloquear la producción de allatotropina y allatostatina (falta de función); o la inyección de los péptidos (ganancia de función). El siguiente paso es la identificación de los receptores celulares correspondientes a los péptidos, la validación del receptor como blanco del péptido y la identificación de péptidos análogos (modificados químicamente) que mimeticen al péptido original y puedan ser utilizados como agentes de control químico (ya sea del mosquito o del desarrollo del parásito en el mosquito). El desarrollo de péptidos

modificados (para darles más estabilidad) que mimeticen el efecto de allatotropina o allatostanina como un nuevo agente de control contra mosquitos sería una de las partes finales de estas investigaciones.

Análisis del genoma

La secuenciación del genoma del mosquito *Anopheles gambiae* (principal vector de la malaria en África) y de la mosca

de la fruta *Drosophila melanogaster* han sentado las bases para el estudio de los insectos a nivel genómico. La comparación de los genomas de *Anopheles* y de *Drosophila* ha permitido contrastar cómo se reflejan a nivel genómico las diferencias de estilos de vida entre ambas especies (por ejemplo la hematofagia) y desde luego comprender diferencias cuantitativas y cualitativas en los genes involucrados en la respuesta inmune. Asimismo, los genomas de ambas especies han permitido el desarrollo de estrategias genómicas destinadas a descubrir y entender nuevos mecanismos de respuesta inmunológica en estas especies. Nuestro grupo se ha involucrado en el análisis de elementos reguladores de la transcripción de genes de respuesta inmune mediante la "minería de datos" de estudios del perfil transcripcional en la respuesta inmune de ambas especies utilizando bases de datos públicas de expresión de genes, generadas mediante el uso de microarreglos de ADN. Bajo el supuesto de que genes co-expresados son genes co-regulados, hemos podido identificar nuevos elementos reguladores involucrados en la regulación de la transcripción en genes de respuesta inmune.

El valor del genoma de *An. gambiae* es incuestionable al sentar las bases para el estudio genómico de anofelinos en general. Sin embargo, las especies vectoras de malaria en el continente Americano divergieron de los Anofelinos del viejo continente hace más de 90 millones de años. Con miras a una exploración genómica en *An. albimanus*, uno de los principales vectores en Latinoamérica, hemos iniciado un análisis del transcriptoma, el cual ha evidenciado diferencias importantes con *An. gambiae*. La combinación de estudios de genómica comparativa y genómica funcional en ambas especies permitirán, en un futuro no muy lejano, identificar los determinantes genéticos en los cuales radica su capacidad vectorial y la especificidad entre especies de vectores para la transmisión de ciertas especies de parásitos.

Proteómica

La identificación de los genes que se activan durante la respuesta inmunitaria de los mosquitos es sólo una parte de la ecuación biológica que permitirá encontrar los puntos clave del desarrollo de los parásitos en los vectores. Otro aspecto fundamental está en la identificación de las proteínas. Una de las estrategias actuales para una identificación rápida de las proteínas y su función se encuentra en la proteómica. La proteómica se define como el análisis sistemático de todas las proteínas de un tejido o célula, donde se analizan además, los niveles de expresión diferenciales de proteínas en muestras colectadas bajo distintas condiciones. Actualmente se considera que existe un genoma con diferentes proteomas y es finalmente,

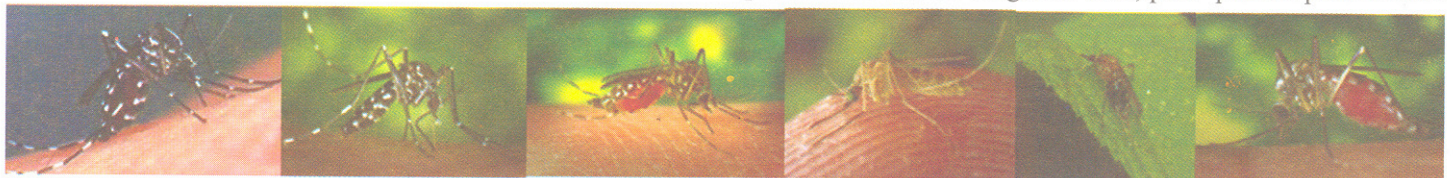
Continúa en la página 13

Viene de la página 6

Importancia del estudio de los mosquitos...

El insectario del CINVESTAV-IPN

Un insectario es un lugar donde se guardan, crían y estudian insectos; la función de una instalación de este tipo es reproducir individuos sanos y de óptima calidad, con el empleo de técnicas homogéneas que permita recrear el ambiente de donde provienen. El insectario del Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV-IPN, ocupa una superficie de 98.82 metros cuadrados, con una altura de 3 metros. Cuenta con dos cámaras de cultivo implementadas con malla tipo „mosquitero“ de alambre galvanizado y marcos de madera para darle rigidez y resistencia, además de contar con entradas de acceso protegidas con malla de tela tipo mosquitero y cortinas de plástico „cristal“ para evitar el escape de los insectos. El acceso que comunica la entrada de la unidad con estas cámaras de cultivo cuenta con dos puertas giratorias de flujo de aire y trampas eléctricas para la captura de los insectos en ambas direcciones; asimismo, el acceso que comunica a estas cámaras con el laboratorio de experimentación



cuenta con dos puertas paralelas que forman una trampa térmica que evita el flujo de insectos en ambas direcciones. Dentro de las cámaras de cultivo se crean pequeños ecosistemas donde los insectos puedan desarrollar sus ciclos de vida bajo condiciones controladas de temperatura y humedad. La observación de estos criaderos nos permite aprender algunas de las características de la fauna invertebrada. Nuestro insectario se encarga principalmente de la producción masiva de mosquitos, necesarios para la realización de estudios por parte de los investigadores y estudiantes tanto del CINVESTAV como de otras instituciones. En el cepario se tienen actualmente 68 colonias de mosquitos: seis del género *Ochlerotatus*, ocho del género *Culex*, dos del género *Culiceta* y 52 del género *Aedes*. El insectario también cuenta con una pequeña colección de diferentes ejemplares disecados de distintas especies. Los objetivos específicos de esta unidad están enfocados a diversos aspectos como: la identificación de las estructuras externas e internas de la morfología de los insectos cultivados; la recolección, montaje y preservación de los mismos; el reconocimiento del hábitat y el desarrollo de los insectos mediante su colecta, observación y estudio; el aprendizaje de claves taxonómicas para lograr la identificación a nivel de orden y familia; la caracterización taxonómica de los mismos a través del uso de técnicas moleculares de identificación; el reconocimiento de plagas agrícolas, su biología y sus daños y, finalmente, proveer los conceptos básicos y generales del control de las mismas, tales como, la eliminación de poblaciones larvales, la reducción de criaderos, la aplicación de insecticidas, etcétera. Con la creación de este insectario se pretende dar a conocer la

vida de los insectos, enseñar cómo funcionan los mismos en un ecosistema y concienciar a la comunidad sobre la importancia de las diversas especies en el medio ambiente, así como provocar un cambio de actitud de las personas hacia la naturaleza.

Impacto del estudio de los mosquitos en la ciudad de México

El mosquito vector *Culex pipiens* es actualmente muy importante en la transmisión del virus del West Nile (WN) y la encefalitis de Saint Louis, en el este de los Estados Unidos de América. El WN se ha detectado también en el norte de México (Monterrey) y en el sur (Yucatán). Asimismo, estos mosquitos transmiten la filariasis linfática (*Wuchereria bancrofti*), la malaria de aves y otras encefalitis en todo el mundo. El *Culex pipiens* es un mosquito que vive cerca de las casas y esta presente en casi todas las áreas urbanas. Las hembras ponen sus huevecillos sobre agua con mucha materia orgánica. Se alimentan preferentemente de sangre de aves, pero pueden picar a seres

humanos y otros mamíferos. La distribución de este mosquito en la Ciudad de México no es bien conocida, pero se sabe que prevalecen los mosquitos *Culex sp.*, conocidos como „moscos o zancudos“ y que corresponden a *Culex pipiens quinquefasciatus* mayoritariamente. Su área de distribución no es muy variable, y a la fecha no han tenido un papel importante en la transmisión de enfermedades en animales o seres humanos. Hoy en día, esta „nueva“ enfermedad constituye una preocupación para los países de América del Sur y el Caribe, debido a la existencia de aves migratorias, la presencia generalizada del vector *Culex* y un alto número de población humana susceptible; por lo que el objetivo principal de nuestro trabajo está enfocado al estudio de la distribución del mosquito *C. pipiens* (*C. pipiens*, *C. quinquefasciatus*) para determinar el potencial que existe en esta ciudad de que se produzca una epidemia por WN. En nuestro laboratorio, estamos estudiando los miembros de este complejo mediante análisis morfológico y técnicas de biología molecular. En paralelo, estamos determinando la estructura genética de estos mosquitos por la técnica de fragmentos polimórficos de ADN amplificados al azar (RAPD, por sus siglas en inglés, de Random Amplified Polymorphism DNA) y por marcadores mitocondriales. Dichos marcadores se han acoplado a un experimento con microarreglos de DNA obteniendo una alta reproducibilidad de los resultados, permitiendo comparaciones precisas de las señales generadas, usando muestras híbridadas con sondas específicas en diferentes arreglos. Está en proceso la identificación de *C. pipiens* en el resto del país, y se confirmará mediante técnicas de biología molecular y bioinformática.☞



Expectativas de mercado de los productos biosimilares.

Mata-González M.T. y Paniagua-Solís J. Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Los productos biofarmacéuticos han abierto expectativas de tratamientos a padecimientos como: cáncer, enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, diabetes, deficiencias hormonales, trastornos genéticos y enfermedades autoinmunes entre otras, en donde los medicamentos convencionales tenían aplicaciones limitadas. Estos medicamentos desarrollados biotecnológicamente han permitido generar productos de liberación prolongada, altamente específicos y con alternativas de vías de administración, ofreciendo beneficios a millones de personas. El Mercado de los biofarmacéuticos está en continuo crecimiento, estimándose que dos mil 500 medicamentos están en desarrollo y otros dos mil 500 están en fase preclínica o clínica; las proyecciones financieras estiman que en el 2010 el mercado de los biofarmacéuticos alcanzará los 70 billones de dólares¹.

Los medicamentos biosimilares o *follow on biologics* surgen una vez que las patentes de los compuestos desarrollados y comercializados por compañías farmacéuticas desde 1982 han vencido. Formalmente se abrió la puerta del mercado de los medicamentos biosimilares cuando el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (CHMP-EMEA) consideró que, de acuerdo con los requisitos de la Unión Europea, se aprobaba la venta de los siguientes medicamentos:

- ▶▶ Omnitrope® (Sandoz, filial de Novartis)
- ▶▶ Valtropin®. (Farmacéutica Suiza Biopartners)

Omnitrope® y Valtropin® son análogos a los medicamentos de referencia Genotropin® y Humatrope®, ambas versiones recombinantes de la Hormona de crecimiento, preescritos para el tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento (falta o déficit de la hormona), insuficiencia renal crónica o síndrome de Turner. Omnitrope® fue aprobado para su comercialización en Australia en 2005¹ y para el Resto de Europa² (Marzo) y Estados Unidos³ (Mayo) del 2006. La aprobación de la EMEA para la comercialización de Valtropin® fue en Abril del 2006⁴.

Para que un medicamento biosimilar sea aprobado tanto por la EMEA como por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, tiene que demostrar que es seguro, eficaz y que cuenta con una calidad similar al producto de referencia previamente autorizado. La complejidad de las moléculas y de las variaciones de los sistemas empleados en la producción de los mismos, impedirá que se generen moléculas idénticas, como ocurre con los genéricos, por lo que las compañías que desarrollen productos biosimilares tendrán que enfrentarse a retos regulatorios (documentación de procesos y diseño de Estudios Preclínicos y Clínicos) para demostrar la seguridad y eficacia del biosimilar, sin descartar que entrarán a un mercado competitivo donde requerirán, además de experiencia en el área, tener economías sólidas, influir en las

prescripciones médicas e implementar fuerzas de venta especializadas para el posicionamiento de los productos.^{5 y 6}

Los medicamentos biosimilares representarían alternativas menos costosas⁶, que podrían crear nuevas oportunidades para el control del gasto sanitario en el mundo, en función de las políticas de regulación de precios de cada país, el tamaño y crecimiento del segmento del mercado donde estén compitiendo y la legislación de los mismos a futuro.☞

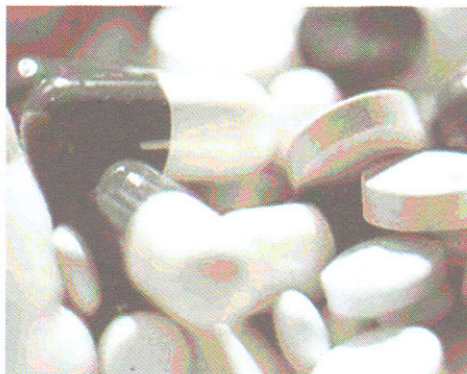


Figura 1.- Omnitrope, Primer medicamento biosimilar aprobado. Es una hormona de crecimiento comercializada por Sandoz.

Imagen tomada de: <http://www.swisslatin.ch/omnitrope-06.jpg>

Referencias:

- 1.- Walsh G. 2006. *Nat. Biotech.* 24(7):769-76.
- 2.- Omnitrope. Tomado de las páginas de la EMEA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Omnitrope/060706es1.pdf>
- 3.- Tomado de las páginas de la FDA <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021426lbl.pdf>
- 4.- Valtropin. Tomado de las páginas de la EMEA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valtropin/EPARSummary-es.pdf>
- 5.- Belsey M.J. et al. 2006. *Nat Rev Drug Discov.* 5(7):535-6.
- 6.- Gillick M.R. 2006. *J Am Geriatr Soc.* 54(9):1442-46.

Los vectores de la enfermedad de Chagas en México...

Viene de la página 4

identificamos a las especies *T. longipennis* y *T. picturata* con índices de infestación del 26 por ciento y de infección del 60 por ciento; en Oaxaca identificamos a las especies *T. barberi* y *T. phyllosoma* con índices de infestación del 27 por ciento y de infección de hasta del 40 por ciento; finalmente, en Zacatecas, se encontró a la especie *T. longipennis* con índice de infestación del 73 por ciento y de infección del 48 por ciento (Figura 2).

Estos datos muestran la alta incidencia de vectores infectados en algunos estados del país. Además, se encontró que estos insectos colonizaban todo tipo de vivienda, tanto las construidas con paja y adobe, como las construidas con mejores materiales y generalmente estaban asociados a los animales domésticos como gallinas, conejos y perros. Actualmente se siguen realizando colectas de campo en la región del Istmo de Tehuantepec, en donde en algunas zonas, las habitaciones construidas de palma favorecen la presencia de estos insectos (Figura 3).

Diversidad genética

Otro aspecto importante que hemos abordado con respecto al estudio de los triatóminos se relaciona con su análisis genético para conocer la diversidad de especies que existe en el país. En este aspecto, a pesar que existen estudios sobre análisis genéticos de triatóminos de otras regiones desde principios de los noventa, el estudio con especies mexicanas se encuentra apenas en sus inicios, por lo que, recientemente hemos empleado diversas técnicas moleculares tales como el análisis de isoenzimas y la secuenciación de genes nucleares y mitocondriales para determinar la variabilidad genética y las relaciones filogenéticas de especies de interés en el país, además de abordar los serios problemas de clasificación de estos insectos que se han suscitado, debido principalmente, al empleo de caracteres morfológicos y a la plasticidad morfológica inducida por presiones ecológicas que se presenta en estas especies de insectos.

Las aportaciones que hemos hecho en este campo las podemos resumir en las siguientes propuestas: la necesidad de reevaluar algunas de las categorías taxonómicas conocidas como complejos (agrupaciones de más de una especie), además de modificar el estatus de especies dentro del complejo *Phyllosoma*, así como, la exclusión de *T. dimidiata* y la inclusión de *T.*

bassolsae y *T. mexicana* de este complejo.

Estudios del proteoma de los Triatóminos

La proteómica se refiere al análisis global de todo el complejo de proteínas de una mezcla, que involucra la habilidad de analizar e identificar dichas proteínas en células, tejidos, fluidos corporales e incluso pequeños organismos. En algunos trabajos, el estudio de la proteómica involucra la identificación de proteínas por medio de geles de electroforesis de alta definición (Electroforesis 2D) visualizando un gran número de proteínas separadas por medio de la espectrometría de masas.

Recientemente, la proteómica se ha extendido al estudio de cambios en la expresión de proteínas en tejidos o fluidos corporales de insectos (como la hemolinfa) en distintos estadios de desarrollo, bajo influencia de variables ambientales o ante la interacción con algún parásito.

La hemolinfa en los insectos tiene un papel importante en el transporte de nutrientes y de hormonas, almacenamiento de aminoácidos, balance hídrico, respuesta a heridas e inmunidad. También se sabe que contiene una relativamente alta concentración de serpinas, que son proteínas que regulan la actividad de proteasas de tipo serina, dichos procesos proteolíticos involucran la formación de melanina (cascada de la profenoloxidasas) para la encapsulación de patógenos.

El análisis del proteoma de la hemolinfa de vectores infectados con *T. cruzi* nos ha permitido identificar 5 proteínas que se expresan sólo en los vectores infectados. Estas proteínas se encuentran actualmente en el proceso de análisis para determinar con precisión su posible función.

De esta manera, podemos concluir que el estudio de los vectores de la enfermedad de Chagas, tanto a nivel epidemiológico como a nivel molecular, abre por un lado la posibilidad de diseñar claves específicas para la mejor identificación de las especies, corroborando o modificando las clasificaciones basadas en caracteres morfológicos y, por el otro, nos da elementos para comprender mejor el papel relevante de los insectos triatóminos en la transmisión de *T. cruzi* en nuestro país, para así poder implementar medidas más eficientes de control de la transmisión de esta importante enfermedad. ☘

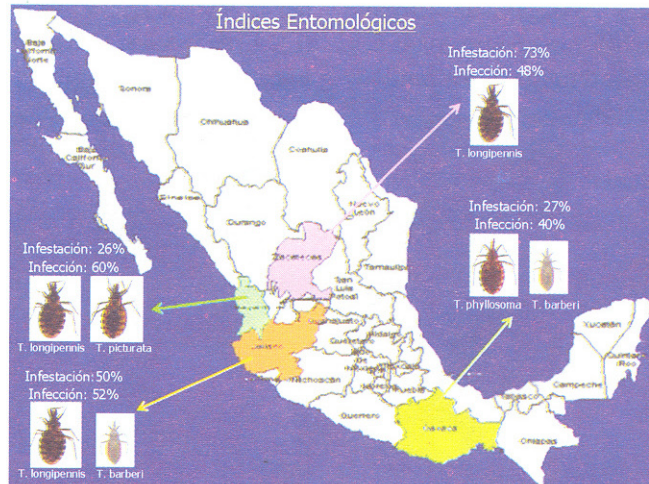


Figura 2. Datos epidemiológicos obtenidos por nuestro grupo de trabajo en algunos estados de la República Mexicana.



Figura 3. Triatóminos en casas de palma en comunidades estudiadas en Oaxaca.

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

Respuesta inmunitaria en insectos...
Viene de la página 9

la capacidad de identificar y caracterizar proteínas en forma rápida y automatizada la que nos permitirá reflejar la condición celular de cada momento.

En nuestro grupo hemos iniciado el análisis comparativo de las proteínas diferenciales presentes en tres de los principales tejidos del mosquito que interactúan y responden a la presencia del parásito: intestino, hemolinfa y cuerpo graso. Se ha realizado el análisis de los perfiles proteicos por medio de geles en dos dimensiones (2D) y los perfiles de masas por espectrometría (usando MALDI-TOF) del intestino y del cuerpo graso, así como el análisis de la hemolinfa por HPLC de mosquitos infectados con *Plasmodium*. El estudio por HPLC de la hemolinfa de mosquitos alimentados con sangre infectada con *Plasmodium*, nos ha permitido la identificación de dos péptidos de 877 y 861 de ion/masa. Estos péptidos no están presentes en la hemolinfa de mosquitos alimentados con sangre no infectada. La secuencia por ESI del péptido de 861 nos permitió determinar su homología con la proteasa H15 presente en la hemolinfa de *Manduca sexta* y que es activada durante la respuesta inmune.

Actualmente estamos analizando el papel biológico de estos péptidos. El análisis de las proteínas del intestino y del cuerpo graso en geles de 2D nos ha permitido identificar al menos 10 proteínas diferenciales que aparecen en el cuerpo graso de mosquitos alimentados con sangre infectada. Estas proteínas están siendo identificadas y caracterizadas por CAF-PSD y electro spray.

Perspectivas

El conocimiento molecular de la interacción de los parásitos y patógenos con los mosquitos vectores, es fundamental para establecer nuevas estrategias de control. De forma particular, el estudio del sistema inmune de los mosquitos es un área con perspectivas muy interesantes ya que los resultados obtenidos están permitiendo el desarrollando nuevos conceptos y herramientas para bloquear la transmisión. El análisis del sistema inmune apoyado en la genómica y la proteómica resultará en la identificación de genes y proteínas relevantes para el desarrollo y transmisión de los patógenos, lo que permitirá el perfeccionamiento de mosquitos modificados genéticamente refractarios a la transmisión. ☼

*Un premio a la ...
Viene de la página 3*

el RNA? Pues en realidad no hay nada de mágico en esto, pero sí mucho de biología molecular. La introducción de RNA bicatenario en una célula inicia una serie de complicados eventos que resultan en el ensamblaje de un macro complejo proteico denominado RISC (del inglés RNA-induced silencing complex). Este complejo separa las hebras sentido y antisentido del RNA y busca RNAs mensajeros (aquellos que llevan el mensaje necesario para la síntesis de una proteína específica) con secuencias complementarias al RNA bicatenario. Una vez que encuentra el o los RNA mensajeros complementarios los corta y los manda a degradación. De esta forma, si se destruyen los RNAs mensajeros, no se puede sintetizar más de esa proteína específica, lo cual termina por privar a la célula de dicha proteína; es decir, es como si la célula no tuviera esta proteína presente.

Las implicaciones del hallazgo de Fire y Mello son múltiples y de varios niveles. Imaginemos que sintetizamos RNAs bicatenarios complementarios a RNAs mensajeros del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o del virus de hepatitis C, y que ingerimos estos RNAs bicatenarios, ¿Qué podríamos esperar? Los RNAs mensajeros virales serían destruidos por el RISC de nuestras células, deteniendo la infección viral o incluso, previniéndola, si tomamos una pastilla

de RNA bicatenario antes de entrar en contacto con los virus.

Imaginemos ahora un escenario algo distinto: ¿Qué pasaría si sufrimos de un cierto tipo de cáncer como resultado de una sobreproducción de una proteína en particular? Pues en este caso, el RNA bicatenario también podría ayudarnos, si pudiéramos introducirlo en las células cancerígenas y así detener su progresión.

¿Es todo esto posible? Pues en teoría sí, pero la teoría casi siempre tiende a sobreestimar a la práctica. Si bien es cierto que en algunos países como Estados Unidos y Alemania (y para ciertos padecimientos muy específicos) ya se está utilizando el RNA de interferencia, también es cierto que apenas estamos empezando a entender sus mecanismos de acción y a determinar sus posibles efectos secundarios y contraindicaciones. En pocas palabras, el RNA de interferencia promete ser una herramienta de investigación, tratamiento e incluso de diagnóstico muy poderosa, pero apenas hemos encontrado la punta del iceberg y todavía hay mucho por explorar antes de intentar convertir al RNAi en la panacea universal. Una cosa sí podemos apostar: si los últimos 50 años han sido el reinado del DNA, los próximos 50 serán ciertamente propiedad casi exclusiva del RNA. Dicho de otra forma: El rey ha muerto, viva el rey! ☘

*Triatomínos vectores de la enfermedad de Chagas...
Viene de la página 5*

algunas de las hembras ya habían puesto huevos, los que se criaron (30 por hembra) para saber cómo eran los hijos y si eran híbridos o no. Las hembras vírgenes se cruzaron con machos que lucieran iguales y también criamos 30 huevos por pareja. Como tardan de seis meses en adelante en hacerse adultos, ya habíamos planeado hasta cómo nombrarlas si eran otra especie: *Triatoma jalisciense*; pero nada, los hijos resultaron de tres tipos, lo que indicaba hibridación. En virtud de que esto no estaba reportado, lo hicimos y comenzamos a trabajar en colaboración con investigadores de la UNAM (IIBm) para realizar los estudios moleculares al material posiblemente híbrido. Hasta ahora ha resultado que los tres „morfos%, o los grupos con tres apariencias distintas son lo mismo; es decir, parecen tres especies distintas (una con alas blancas y „cuello negro%, otra con alas negras y „cuello% naranja y otra con alas blancas y „cuello% naranja), pero en realidad son una sola.

Estamos estudiando también el comportamiento de estas chinches „raras%, para averiguar su potencialidad como vectores de *T. cruzi*, o si difieren de las „especies puras%, en lo referente al comportamiento y potencial peligro.

Hemos interactuado con investigadores de universidades

del norte y noroeste de México, y junto con un grupo de la Universidad Autónoma de Sonora, hemos realizado un estudio de comportamiento y capacidad como transmisor de una especie de chinche de ese estado. Encontramos que *T. rubida sonoriensis* es un vector moderado, que representa cierto riesgo para la gente. Con investigadores de la Universidad Autónoma de Chihuahua tenemos un proyecto de monitoreo de la situación epidemiológica de la enfermedad en una región de ese estado, tratando de conocer la situación de infección en la población, qué especies de chinches predominan y cuál es el riesgo que representan.

Como complemento a las investigaciones sobre chinches, hemos estudiado la prevalencia de infección en la parte sur de Jalisco, obteniendo un porcentaje de infección ligeramente superior a tres por ciento, lo que significa que existe un relativo bajo riesgo en la zona. Igualmente, hemos revisado la infección en tlacuaches y ratas, encontrándola en alrededor del 50 por ciento de estos animales. Pareciera que el riesgo fuese alto; sin embargo, la realidad es otra, ya que las chinches no entran a las casas con mucha frecuencia y ello reduce su contacto con la gente, lo que hace que el problema sea menor. ☘

Biobytes

El microprocesador cumple 35 años

En este mes de noviembre cumple años el microprocesador, que esencialmente es una computadora empaquetada en un chip, o sea en un circuito integrado. La computadora se remonta a la Segunda Guerra Mundial. Durante la guerra, los grandes cañones de las fuerzas armadas se acompañaban de tablas que permitían utilizar estas armas con la precisión debida, y los cálculos para computar estas tablas eran realizados por mujeres, que por esta razón eran llamadas „computadoras%, por lo que œlas computadoras originales eran mujeres! ENIAC fue comisionada por el ejército de los Estados Unidos para sustituir a las mujeres computadoras, y aunque no estuvo lista para tomar parte en la guerra, tiene el reconocimiento oficial como la primera computadora electrónica. Era una gran computadora de bulbos que corría a 100 KHz, y su primera tarea fue resolver si la bomba de hidrógeno era una proposición factible (si lo fue). Sus autores fueron John Mauchly y J. Presper Eckert, entonces profesores de la Universidad de Pennsylvania.

Para los años 70 las computadoras eran grandes máquinas, aunque ya no usaban bulbos, sino transistores. Sin embargo, en noviembre de 1971 Intel sacó al mercado el 4004, el primer microprocesador, con una velocidad de 108 KHz, y un poder de cómputo equivalente al de ENIAC. Un anuncio de Intel en Electronic News del 15 de noviembre lo presenta como „una nueva era en la electrónica integrada%, y es lo que posibilita la aparición de la computadora personal. La IBM PC original usaba un Intel 8086/8088 corriendo a 4.77 MHz, y cada procesador subsecuente fue incrementando su velocidad hasta llegar al Pentium 4 de 3.2 GHz. Pero por problemas de generación de calor, este incremento de velocidad se ha detenido y la evolución del microprocesador parece tomar otra ruta, la de la multiplicación de los procesadores.

Así, ahora los procesadores actuales tienen doble núcleo, como el Intel Core 2 Duo, que empaqueta dos procesadores en un mismo chip. Esto permite realizar más eficientemente los procesos multitareas, pues por ejemplo usted puede estar escribiendo un documento con un procesador mientras el otro está revisando su computadora para mantenerla libre de virus. Incluso el Intel Core 2 Extreme Quad Core empaqueta 4 procesadores, y esto parece ser sólo el comienzo, pues desde hace años las supercomputadoras adquieren su gran poder de cómputo teniendo múltiples procesadores. Deep Blue, la primera computadora en vencer en ajedrez al campeón mundial reinante en 1997, tenía 256 procesadores. La supercomputadora más avanzada de la UNAM es una AlphaServer SC45 de 36 procesadores. Biomédicas tiene una Origin 3200 de 6 procesadores, los cuales comparten su memoria.

También se pueden armar clusters de computadoras enlazadas por redes de alta velocidad, compartiendo información entre los procesadores con un sistema de mensajes como MPI. Incluso es posible armar sistemas para realizar computación

distribuida usando simplemente computadoras en red, donde cada computadora aporta su procesador para operar como un nodo de un enorme cluster. Un ejemplo de esto es el proyecto SETI@home, un experimento científico que usa computadoras conectadas a Internet para buscar inteligencia extraterrestre (SETI en inglés). Se participa instalando un salvapantallas gratuito que descarga y analiza señales procedentes del espacio.

Para sacar el máximo provecho de un sistema de múltiples procesadores, el problema a procesar debe partirse en partes que puedan ser proporcionadas a cada procesador. Como se trata de atacar cada aspecto del problema en paralelo, se habla de paralelizar el problema. Es fácil pensar cómo partir en pedazos el problema de jugar ajedrez, pues los distintos escenarios que la computadora va considerando se van repartiendo entre los procesadores. Los problemas de la bioinformática también se paralelizan fácilmente, como cuando se compara una secuencia de DNA contra una familia de secuencias buscando áreas de homología.

Jorge Limón-Lason. jlimon@biomedica.unam.mx

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

IIBm 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 500 ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Jorge Limón-Lason.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: 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. □



Limpeza y Tecnología

H₂O + Kärcher, es la fórmula del agua potable



Unidad Potabilizadora

La avanzada tecnología alemana de la potabilizadora de agua Waterclean de Kärcher, es la más adecuada para la potabilización eficaz del agua en la industria química y biomédica. La unidad de potabilización es alimentada con agua de red, de superficie (pozos, manantiales, ríos, etc) o acuíferos. Una combinación de filtros de membrana, (Ósmosis Inversa) arena y carbón activo garantizan la purificación eficaz del agua.



01 800 024 1313

www.karcher.com.mx

Desde la Dirección
Miscelánea Biomédica

El año 2006 trajo una cosecha de distinciones para los jóvenes investigadores de Biomédicas que vale la pena consignar. El Premio Miguel Alemán Valdés en el Área de Salud, así como la Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos en Investigación en Ciencias Naturales, correspondieron a Jorge Morales Montor. La Cátedra del Instituto Científico Pfizer y del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), fue, en su primera edición, para Alfonso Dueñas, y los premios de la Reunión Anual de los Institutos Nacionales de Salud, fueron todos ellos para investigadores de Biomédicas. La abundante cosecha de premios lograda por investigadores jóvenes durante los pasados cinco años, augura distinciones mayores en el futuro.

Un segundo asunto que quiero mencionar se refiere a la reciente celebración del Congreso Anual de Carteles “Lino Díaz de León”, celebrado en el Conjunto Amoxcalli de la Facultad de Ciencias. Esta sede fue seleccionada para promover la vinculación de Biomédicas con una de las facultades con las que nos relacionamos en la docencia a nivel de la licenciatura y el posgrado. El congreso fue organizado por una comisión formada por investigadores y alumnos e incluyó conferencias magistrales y talleres multidisciplinarios, además de la presentación de casi 150 carteles en los que se describió el trabajo de investigación de nuestros estudiantes. Sirva este conducto para agradecer la desinteresada labor de todos y cada uno de los miembros de la Comisión, quienes llevaron a cabo, no sólo labores organizativas, sino también de obtención de recursos económicos para apoyar la reunión. Vaya también mi agradecimiento a la propia Facultad de Ciencias por su hospitalidad y apoyo.

Finalmente, nos encontramos en el umbral de la mudanza a las instalaciones de la nueva sede de Biomédicas. Como adelanté en una anterior columna, ya nos fue entregado el edificio de servicios de apoyo académico. La mudanza a la nueva sede ha hecho surgir preocupaciones acerca de la vinculación entre en ambas sedes. Tomaremos las medidas pertinentes para garantizar nuestra vida académica institucional. Asimismo, se informó al personal académico y administrativo a través de reuniones plenarias, procurando que quienes se mudan y quienes permanezcan en la sede actual recibieran una información cabal.

Un aspecto que vale la pena destacar es la oportunidad de enriquecimiento académico que significa la llegada de los profesores de la Facultad de Química, que se han instalado en los que fueran nuestros laboratorios y los que llegarán durante la segunda etapa. Se trata de establecer relaciones entre colegas universitarios con capacidades disciplinarias diferentes pero que comparten un profundo compromiso con la UNAM.☼

Juan Pedro Lalette