



American Physiological Society Otorga Beca a estudiante del IIBm

... continúa en la página 12

Mapa del Genoma de los Mexicanos

El Proyecto de Diversidad Genómica de la Población Mexicana (MGDP, por sus siglas en inglés) inició en junio de 2005 por un grupo de científicos mexicanos del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) dirigidos por el director de esa dependencia, el doctor Gerardo Jiménez Sánchez, con el objetivo principal de determinar variaciones genéticas comunes en la población mestiza, comparar diferentes regiones geográficas de México, y confrontar esta variabilidad con los resultados del Mapa de Haplotipos (HapMap, por sus siglas en inglés)

Los resultados de esta primera fase se reportaron el 11 de mayo de 2009, en el

artículo científico "Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico", publicado en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences*¹.

Este estudio tuvo por objetivo caracterizar la diversidad genética, los patrones de desequilibrio de ligamiento y la proporción de haplotipos compartidos usando datos genómicos de mestizos mexicanos, provenientes de diversas regiones del país.

Los resultados del estudio confirman la existencia de diferencias genéticas regionales en México.

... continúa en la página 12



Ilustración: Iván Álvarez

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Dr. José Narro Robles
Rector

Dr. Sergio M. Alcocer
Martínez de Castro
Secretario General

Mtro. Juan José Pérez Castañeda
Secretario Administrativo

Dr. Carlos Arámburo de la Hoz
**Coordinador de la Investigación
Científica**

Dra. Gloria Soberón Chávez
Directora del IIB




GACETA BIOMÉDICAS

Sonia Olguin
Directora y Editora

Edmundo Lamoyi
Editor Científico

Pável Álvarez
Reportero

Iván Álvarez
Diseño

Gaceta Biomédicas, órgano informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 14, número 04. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788 en trámite. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel bond blanco de 90g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 27 de mayo de 2009 en los talleres de Editorial Color S. A. de C. V. Naranjo No. 96 bis, planta baja, Col. Santa María la Rivera, Delegación Cuauhtémoc, CP 06400, México, D.F. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Laura Cáceres. Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@biomedicas.unam.mx. Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. 

COMUNIDAD BIOMÉDICA

CONTENIDO

- | | | | |
|---|--|----|--|
| 1 | Papel de CD5 en el desarrollo de las Células T Reguladoras
Diana Ordoñez y Gloria Soldevila | 13 | Silanes
Nuevas alternativas enfocadas a la medicina personalizada
Alma Buelna, Laura Uribe, Araceli Olguín y Jorge Paniaguaag |
| 2 | Comunidad Biomédica.
Mapa del Genoma de los mexicanos
Pável Álvarez, Jorge Salas y Sonia Olguin | 14 | Origen y Evolución del Código Genético Universal y del Código del Mundo de RNA
Marco V. José |
| 4 | Mapa del genoma de los mexicanos
Pável Álvarez, Jorge Salas y Sonia Olguin | 16 | Red Biomédica
Notas de seguridad informática
Linux y Mac ¿a prueba de virus?
Omar Rangel |
| 8 | Dosis de Ciencia contra la epidemia
Pável Álvarez y Sonia Olguin | | |



ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™



Hemos sumado la experiencia de Chemicon®, Linco® y Upstate® para fortalecer nuestro portafolio de productos y tecnologías en Biociencias, así como la asistencia técnica para su área de especialidad.

BIOLOGÍA CELULAR
SEÑALIZACIÓN CELULAR
DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS
INMUNODETECCIÓN
AGUA PARA LABORATORIO
MARCADORES BIOLÓGICOS
INVESTIGACIÓN EN CÉLULAS MADRE

upstate • CHEMICON • Linco

LA EXPERIENCIA DE UPSTATE®, CHEMICON® Y LINCO®
ES AHORA PARTE DE MILLIPORE

MILLIPORE, S.A. DE C.V.

Tel/Fax (55) 5576 9688

Fax Pedidos 5359 4387

www.millipore.com/mx

Desarrollo

El objetivo del proyecto fue analizar la variación genómica de la población mexicana, a través de la generación de una base de datos pública con información genotípica de más de 100 mil polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) a lo largo de todo el genoma, indicó Alfredo Hidalgo Miranda, uno de los investigadores de INMEGEN, que participaron en el proyecto.

Señaló que en la actualidad existen dos tipos de abordajes que se han aplicado para la identificación de genes asociados a enfermedades complejas, uno es el estudio de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) y el otro es el mapeo por mestizaje (AM, por sus siglas en inglés).

El estudio de asociación del genoma completo se basa en la captura *tagging* SNPs o SNP etiqueta, los cuales permiten analizar bloques de haplotipos sin la necesidad de tipificar todos los SNPs presentes en determinado bloque. Esta información es útil cuando se realizan estudios de asociación al genoma completo en busca de genes de riesgo a enfermedades comunes de etiología genética compleja. Hidalgo Miranda destacó que mediante un mapa de haplotipos se puede analizar la estructura genética de una población. Los haplotipos son los marcadores producto de la reproducción sexual, los cuales permanecen a lo largo de las generaciones en poblaciones determinadas.

Por otro lado, el mapeo por mestizaje está condicionado por la disponibilidad de un conjunto de marcadores que estén distribuidos homogéneamente a lo largo de todo el genoma y que presenten diferencia en su frecuencia entre dos o más poblaciones ancestrales. Estos marcadores se conocen como “marcadores informativos de ancestría”.

Informó que el antecedente directo del trabajo del Mapa del Genoma de los Mexicanos es el HapMap, en el cual se analizaron las variantes genéticas comunes en tres poblaciones humanas, pero no incluyó poblaciones latinoamericanas ni ninguna población con una historia de mestizaje reciente. Por lo tanto, no se contaba con información acerca de la estructura genómica de poblaciones con ancestría mixta como la población mestiza mexicana.

Explicó que la estrategia para desarrollar el Mapa del Genoma de los Mexicanos consistió en obtener muestras procedentes de los

estados de Guanajuato, Guerrero, Sonora, Veracruz, Yucatán, Zacatecas y de la población indígena zapoteca de Oaxaca.

Se colectaron 200 muestras de cada una de estas poblaciones, sin embargo, como una medida para asegurar el anonimato de los participantes y por efectos de costo, se analizaron 50 muestras que se eligieron al azar de cada población mestiza y 30 muestras de la población zapoteca.

Los criterios de inclusión fueron individuos mayores de 18 años, que manifestaron su voluntad de participar en el proyecto, previa firma de una carta de consentimiento informado, y que el participante, sus dos padres y sus cuatro abuelos hubieran nacido en el estado en el que se realizó la colecta de muestras.

El doctor Hidalgo Miranda indicó que la plataforma de genotipificación consistió en microarreglos que permitieron evaluar más de 116 mil marcadores en cada uno de los 330 participantes analizados. La razón por la cual se seleccionaron los estados mencionados anteriormente fue para cubrir geográficamente territorios distantes de nuestro país, además de los cuatro puntos cardinales, las dos costas y la región sureste.

En esta investigación, afirmó la doctora Irma Silva Zolezzi investigadora del INMEGEN, se analizaron 99 mil 953 SNPs entre 300 mestizos, 30 indígenas zapotecos y tres grupos poblacionales del HapMap (europeo, africano, y asiático, en el que se encuentran chinos y japoneses).

La doctora Silva explicó que se realizaron diferentes procedimientos estadísticos e informáticos para determinar la diversidad genética en las poblaciones y entre las poblaciones (heterocigosidad); distancia genética entre ellas, composición ancestral individual y poblacional; contribución de las diferencias ancestrales a las distancias genéticas entre las poblaciones y se determinaron alelos privados.

Resultados

Los valores más altos de heterocigosidad los tiene la población africana porque es la más antigua del mundo y la población zapoteca (amerindia), es la que tiene el valor más bajo.

Hay cuatro grupos homogéneos (el africano, el asiático, el europeo y el amerindio zapoteca), éstos son los grupos ancestrales

que representan las contribuciones genéticas continentales.

Existe un importante grado de diferenciación entre el grupo asiático y el amerindio zapoteco, lo cual es muy importante ya que por muchos años se consideró al grupo asiático como el que podía fungir como un praxis a la contribución ancestral indígena.

En cuanto a marcadores de contribución ancestral se obtuvo que Sonora y Zacatecas tienen una mayor contribución europea, Guerrero mayor contribución zapoteca, y los restantes eran intermedios.

Los marcadores de contribución ancestrales mayoritarios son el europeo y amerindio; mientras que el africano y asiático es mucho menor.

Se identificaron 89 alelos privados ausentes en las poblaciones del HapMap, pero presentes en al menos una subpoblación mestiza mexicana, y 86 alelos privados de amerindios mexicanos (zapotecos) que también lo fueron para los mestizos.

Sólo es el primer paso

El doctor David Kershenobich, de la Facultad de Medicina de la UNAM, dijo, durante la sesión conjunta académica del INMEGEN y la Academia Nacional de Medicina titulada “Proyecto de Diversidad Genómica de los Mexicanos”, que esta investigación es muy importante porque se descubrieron 89 alelos privados del genoma mexicano, “éstos se encuentran ausentes en el HapMap y por sí solos la justifican”.

Esta investigación sin duda, es el primer paso y aún falta mucho por hacer por lo que se debe tener cuidado en cómo se transmite esta información porque aún hay muchos aspectos que deben ser determinados para el futuro del desarrollo de la Medicina Genómica en nuestro país, dijo el doctor Kershenobich.

Puntualizó la importancia de haberse incluido en la bibliografía de esta investigación los trabajos de pioneros mexicanos en genética, como los de Rubén Lisker y Clara Goro-dezky, entre otros, porque ellos sentaron la base para este Instituto.

Juan Pedro Laclette, quien fuera miembro del comité promotor del INMEGEN y actualmente coordinador general del Foro Consultivo Científico y Tecnológico, dijo que el dato

143 años decifrando el genoma

1866	Descripción de las Leyes de la Herencia de Mendel.
1944	Definición del ADN como el material de la herencia.
1953	Determinación de la estructura del ADN.
1963	Esclarecimiento del código genético.
1985	Surge la propuesta del Proyecto del Genoma Humano.
1990	Inicio del Proyecto del Genoma Humano (PGH) financiado por el gobierno de los Estados Unidos.
1995	Inicia PGH privado a cargo de la empresa Celera Genomics.
2000	El gobierno federal de México crea la Comisión Nacional para el Genoma Humano, órgano de consulta del Secretario de Salud, orientado a generar propuestas relacionadas con la educación, la investigación, la formulación de políticas y la difusión del conocimiento de esta importante materia. En esas fechas se estableció un convenio entre la Universidad Nacional Autónoma de México, la Secretaría de Salud, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y la Fundación Mexicana para la Salud, a fin de estudiar la factibilidad de crear un centro medicina genómica en nuestro país.
2002	Nace el Proyecto Internacional del HapMap, a fin de examinar el genoma en relación con los fenotipos y al mismo tiempo permitir el desarrollo de investigaciones sobre genes y variaciones genéticas que afecten a la salud y la enfermedad.
2003	Culmina el Proyecto del Genoma Humano con la obtención de la secuencia completa de los tres mil 200 millones de nucleótidos o letras (A, G, T, C) que lo componen, el mapa que ubica a los cerca de 30 mil genes que ahí se albergan y el análisis de cerca de mil 400 genes causantes de enfermedades monogénicas.
2004	Es creado por decreto oficial el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), cuya misión es contribuir al cuidado de la salud de los mexicanos desarrollando investigación científica de excelencia y formando recursos humanos de alto nivel, que conduzcan a la aplicación médica del conocimiento genómico a través de una cultura innovadora, tecnología de vanguardia y alianzas estratégicas con apego a principios éticos universales.
2005	El INMEGEN inicia el proyecto para determinar variaciones genéticas comunes en la población mestiza y comparar regiones diferentes de México.
2009	El gobierno federal de México presenta los resultados del proyecto de variabilidad genética en el trabajo "Mapa del Genoma de los Mexicanos" o "The Mexican Genome Diversity Project".

de la enorme distancia entre los grupos zapotecos y asiáticos, de los cuales se cree que provino el hombre de América, puede ser el punto de partida para investigar de qué parte exactamente llegaron los primeros pobladores de nuestro continente.

El doctor Jiménez Sánchez, por su parte, manifestó que esto “sólo es una semilla, se requiere mayor investigación antes de poder hablar de aplicaciones médicas prácticas”; por lo que un mayor apoyo a la ciencia y la tecnología es fundamental.

El reto que sigue es investigar cómo influye el medio ambiente en la dinámica genómica para el desarrollo de la salud y la enfermedad, “El medio ambiente resulta fundamental, su interacción, seguramente, es mucho más compleja que el genoma humano”.

En opinión del doctor José Narro Robles, rector de la UNAM, el mapa de variantes genéticas de los mexicanos está diseñado como una herramienta pública de gran utilidad que sentará las bases para impulsar el desarrollo de estudios clínicos en medicina genómica.

Además destacó que el catálogo, actualmente a disposición de la comunidad científica mundial, permitirá iniciar nuevas líneas de investigación para identificar, entre otras, variaciones genéticas asociadas a la predisposición a enfermedades comunes y a la respuesta a fármacos.

Señaló que describir la variación del genoma humano en nuestro país es un gran avance, el cual no está concluido y deberá comprender una cobertura más amplia y profunda de otras poblaciones en nuestra sociedad.

Reconoció el trabajo del doctor Guillermo Soberón, coautor de la idea primigenia para establecer el INMEGEN, quien con su dedicación y empeño, ha hecho posible el establecimiento de ese instituto, así como a los doctores Antonio Velázquez y Gerardo Jiménez.

El rector de la UNAM propone que la investigación sobre el mapa genético de los mexicanos reciba todo el apoyo gubernamental necesario para que en plazos adecuados pueda traducirse en mejoras reales en la salud de los mexicanos; apoyo, dijo, que debe ser extendido con profusión a todas las instituciones públicas que realizan docencia en el nivel superior e investigación en nuestro país.

Por su parte, la doctora Teresa Tusié, jefe de la Unidad de Biología Molecular y Me-

dicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, declaró en entrevista para *Gaceta Biomédicas*, que el trabajo realizado por el INMEGEN constituye una herramienta más para la identificación de variantes genéticas relacionadas al riesgo a padecer algunas enfermedades. La aplicación de plataformas similares con una densidad mayor de marcadores (entre 300,000 y 1, 000, 000) han sido utilizadas para estudios de asociación al genoma completo en poblaciones no mezcladas (poblaciones caucásicas europeas y asiáticas) para la identificación de variantes genéticas asociadas a la diabetes tipo 2, la enfermedad cardiovascular, distintas dislipidemias y la hipertensión arterial por ejemplo. En el caso de la diabetes tipo 2 esta estrategia ha resultado en la identificación de alrededor de 15 distintos genes de riesgo a esta enfermedad. Sin embargo, el efecto de cada una de estas variantes sobre el riesgo es muy pequeño de tal forma que el conjunto de estas variaciones genéticas explican alrededor del 10% del riesgo a esta enfermedad. Por lo tanto, ha resultado evidente la necesidad de desarrollar e implementar nuevas estrategias de mapeo genómico que incorporen por ejemplo, datos de expresión diferencial de genes con el propósito de identificar vías metabólicas implicadas en el riesgo a desarrollar este tipo de enfermedades metabólicas. En el caso de la población mestiza mexicana, una población mezclada con una proporción caucásica y amerindia similar, la plataforma comercial de 100,000 SNPs utilizada por el INMEGEN pudiera identificar variantes asociadas a algunas enfermedades siempre y cuando se tipificaran miles de individuos entre casos y controles para distintas patologías. Aún si esto fuera posible, esta plataforma podría identificar las variaciones presentes en el componente caucásico de la población mestiza ya que los SNPs que se analizan en estos chips son propios de poblaciones caucásicas, asiáticas y africanas y no contienen información sobre variantes comunes presentes en el componente amerindio.

Es importante tomar en cuenta lo anterior porque distintos estudios, entre ellos epidemiológicos, desde hace varias décadas han establecido que enfermedades como la dia-

betes, la obesidad, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico son más frecuente en individuos de ancestría amerindia.

Consideró que si se quiere sacar el mayor provecho de la plataforma desarrollada por el INMEGEN es necesario propiciar la colaboración. “Tendremos que ser capaces como en otras regiones del mundo, de reunir las voluntades y la infraestructura necesaria para probar esta plataforma en miles de casos y controles (entre 10 mil y 80 mil sujetos bien caracterizados), trabajo intenso, no sólo en términos experimentales sino también en el desarrollo de nuevas estrategias complementarias y nuevos métodos, por lo que será necesaria una colaboración intensa y coordinada de diversas instituciones” dijo.

Mencionó el ejemplo de los grupos de investigación franceses que son los líderes en el área genómica desde hace varios años, quienes pudieron reunir información suficiente de distintos estudios de poblaciones europeas lo que ha llevado a la identificación de la mayoría de los genes de riesgo a la diabetes tipo 2.

Una vez que se identifiquen las variaciones más frecuentes en los pacientes con respecto a los controles habrá que definir en qué genes están ubicadas, qué hacen esos genes, cómo afectan estas variaciones la función de las proteínas para las cuales codifican, en que vías metabólicas participan, etcétera.

Finalmente, subrayó que debe tomarse en cuenta que el sustrato genético de susceptibilidad está influenciado indirectamente por cuestiones ambientales y deben conjuntarse ambos para que una enfermedad se presente.



Pável Álvarez, Jorge Salas
y Sonia Olguin

1) Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, Fernandez-Lopez JC, Uribe-Figueroa L, Contreras A, Balam-Ortiz E, del Bosque-Plata L, Velazquez-Fernandez D, Lara C, Goya R, Hernandez-Lemus E, Davila C, Barrientos E, March S and Jimenez-Sanchez G. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106: 8611-8616.

Dosis de Ciencia contra la epidemia

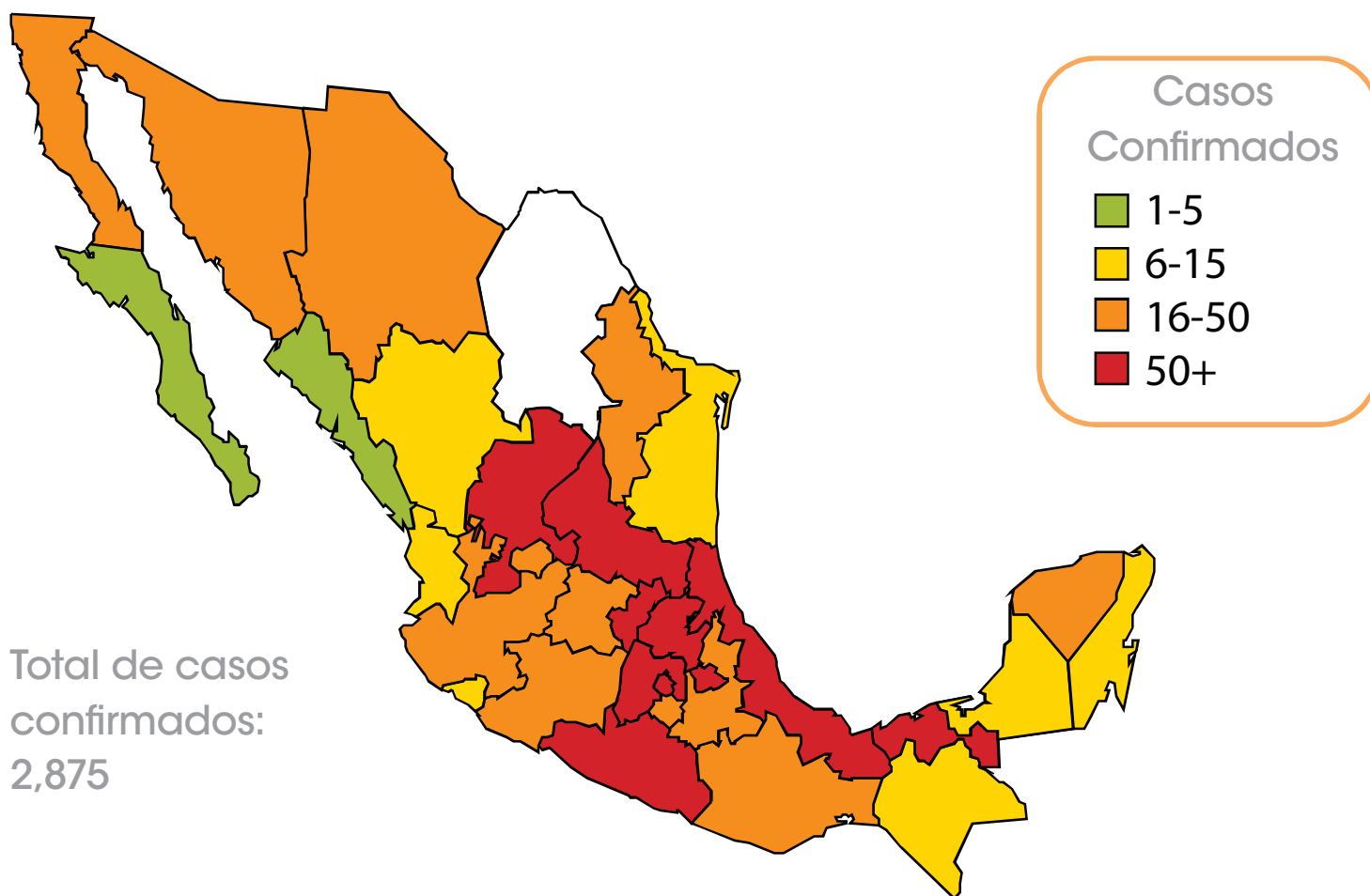
Con la epidemia de influenza A (H1N1) fue más evidente que a México le falta ciencia, esta es la opinión de la mayoría de los científicos, quienes han solicitado en repetidas ocasiones mayores recursos para este rubro, sin embargo muchos otros consideran que la escasa colaboración entre diversas instituciones de salud y de educación superior también es un obstáculo para el avance científico y la resolución de los principales

problemas de salud que aquejan al país.

El rector de la UNAM, José Narro Robles, manifestó en entrevista que esta epidemia puso de manifiesto la relevancia que tiene el apoyo a la investigación y a la educación superior en México. El costo económico que nos han informado que tuvo ésta fue de entre el 0.5 y el uno por ciento del PIB, lo que representa mucho más de los que recibe de apoyo la ciencia y la educación en México.

“Si no somos capaces de tener una ciencia propia, ni de tener todo lo que se requiere para dar pronta respuesta a esos asuntos y problemas, estamos poniendo en riesgo la soberanía del país”.

El doctor Antonio Lazcano, del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la UNAM, consideró que con la epidemia se reavivó la demanda de que se reconozca la importancia no sólo intelectual sino también práctica de la investigación en México. “Esta tragedia que se ha descrito de que no se sabía en ciertos sectores del gobierno dónde había termocicladores, dónde había gente capaz de diseñar *primers* (cebadores para PCR), de secuenciar, de hacer estructuras terciarias, es la culminación de varios años en los que primero con los gobiernos del PRI y luego del PAN se ha ido desmantelando la investigación. Estamos atestiguando cómo el Estado mexicano (y la sociedad ha sido una cómplice pasiva porque no ha demandado lo contrario) ha



ido desmantelando una serie de instituciones que son esenciales para su desarrollo, como el Instituto Mexicano del Petróleo, o la falta de apoyo al Colegio de Posgraduados de Chapingo que no puede mejorar el salario de su personal o al Sector Salud que hace unos años era un referente internacional por la investigación que se hacía en él.

La doctora Susana López del Instituto de Biotecnología, mencionó en entrevista para *Gaceta Biomédicas*, que con la epidemia la sociedad tomó en cuenta el trabajo de los científicos, al querer que ellos explicaran qué estaba pasando y ofrecieran una solución, “se dio cuenta de que se necesita invertir en ciencia porque los recursos que se destinan a ésta en el país son pocos en comparación con otros países”, puso de ejemplo que el presidente de Estados Unidos Barack Obama autorizó 1500 millones de dólares para la investigación sobre la epidemia y en México los recursos otorgados para este mismo fin por distintas instancias suman apenas 80 millones de pesos.

Colaborar por el bien de México

La mayoría de los científicos coinciden en que la falta de colaboración entre las instituciones públicas de salud y educación fue el mayor impedimento para afrontar de manera rápida y eficaz la epidemia de A (H1N1).

La doctora Susana López considera necesario preparar a la comunidad científica para reaccionar más rápido y coordinadamente, así como la elaboración de un catálogo de las capacidades nacionales que facilite la colaboración institucional y la atención de este tipo de emergencias.

La doctora Patricia Ostrosky, directora de Políticas de Investigación de la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud, informó en entrevista para *Gaceta Biomédicas*, que esta Coordinación y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) acordaron formar un grupo de investigación para que dé respuesta a las preguntas planteadas por el Consejo Nacional de Salubridad que es la máxima autoridad en la atención a la epidemia de influenza.

Este grupo tiene representantes de la

Secretaría de Salud, la Universidad Nacional Autónoma de México y del CINVESTAV y se tuvo que formar rápidamente durante la contingencia, cuando muchas de las instituciones no estaban laborando normalmente y la localización de investigadores se dificultó.

Los temas a desarrollar son:

- Posible eficiencia de la vacuna de la influenza estacional contra el virus de la influenza A(H1N1);
- Patogenicidad e infectividad del virus A(H1N1);
- Modelos matemáticos de génesis de la epidemia;
- Eficacia y farmacodinámica del oseltamivir contra el zanamivir;
- Rutas de infección que siguió el virus;
- Medicamentos, su producción y medicamentos alternativos, tema que se agregó una vez que empezaron a trabajar.

La relevancia de la formación de este grupo de trabajo es que tendrá una visión única, ya que se pretende realizar estudios integrados para hacer todas las investigaciones necesarias en los mismos pacientes.

La doctora Ostrosky espera que estas investigaciones permitan conocer porqué las personas jóvenes fueron las más sensibles, porqué las personas que fallecieron tuvieron una respuesta inmune exacerbada, porqué parece ser que existen dos virus, y estudiar la sensibilidad personal de los pacientes.

Dado el gran interés de los científicos por participar en este grupo, se han nombrado coordinadores de cada área de investigación, ya que sería muy difícil sesionar y tomar decisiones en un comité numeroso.

Para manejar las muestras se requiere conocimiento e instalaciones especiales y como Biomédicas cuenta con un laboratorio BSL-3, este grupo ya cuenta con la autorización del doctor José Narro, rector de la UNAM, y de la titular de la dependencia Gloria Soberón para procesar las muestras en él. Además se conseguirán recursos para adquirir equipos que se requieren para continuar con la investigación y así se apoyará también a la UNAM.

La también investigadora del Departamento de Medicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas, recaló que es

prioritario que los investigadores y médicos entiendan que debe haber colaboración por el bien de México y no anteponer los beneficios particulares a la salud de la población, entender que no se trata de una situación particular para que solo la estudie una institución, y que la investigación no es propiedad de nadie. Además será necesario que los grupos que se han organizado colaboren y trabajen por el bien de nuestro país.

La historia de las epidemias de influenza indica que pueden darse segundos embates más severos del mismo virus, es por ello que el esfuerzo de colaboración se debe dar lo antes posible dijo, ya que debemos estar preparados para las futuras epidemias a las que tengamos que enfrentarnos.

Este grupo se inició con recursos semilla por 10 millones de pesos para empezar a trabajar pero podrán incrementarse de acuerdo a las necesidades de investigación que se presenten.

El Virus

Respecto a la anatomía del virus A (H1N1) causante de la epidemia, la doctora Susana López Charretón, explicó que los virus de influenza A son pleomórficos, (tienen diferentes formas) su diámetro es aproximadamente 100 nanómetros en partículas que son más o menos esféricas y tiene un genoma segmentado que es lo que permite que haya una reagrupamiento de los segmentos genéticos o intercambio de genes con mayor facilidad. Este genoma está formado por ocho segmentos diferentes de RNA de una sola cadena con polaridad negativa que codifican para 11 proteínas y es un virus que está envuelto en una bicapa lipídica.

¿Cómo infecta el virus?

La reconocida viróloga mencionó que el virus entra por nariz o boca, cuando el virus llega al tejido respiratorio tiene que interactuar con un receptor celular que le facilite la entrada al interior de la célula (moléculas de ácido siálico). Los receptores para el virus dependen del origen de la cepa, así los receptores para virus de influenza que

infectan humanos son ácidos siálicos que tienen un enlace α 2-6, los virus que infectan aves utilizan ácidos siálicos con enlace α 2,3. Puesto que los cerdos tienen en sus células ácidos siálicos con enlaces α 2,3 y α 2,6 por lo tanto pueden ser infectados eficientemente tanto por virus de humanos como de aves y sirven como “vasos de mezclado” para posibles combinaciones en la naturaleza.

En la superficie del virus, dijo, hay tres proteínas que se asocian a virulencia y son la neuraminidasa, la hemaglutinina y la proteína M2 que es un canal iónico. La hemaglutinina es responsable de la unión del virus a la célula, y de la fusión de las membranas virales y celular durante el proceso de salida del virus de los endosomas, así como de la liberación de las ribonucleoproteínas para entrar al núcleo y también es el principal antígeno de neutralización del virus.

La neuraminidasa es responsable de remover ácidos siálicos de las proteínas virales y de los receptores de la superficie celular, por lo que facilita la liberación de virus. La proteína M2 es un canal iónico que es importante para que se libere el complejo de ribonucleoproteínas del virión y es el blanco de amantidina y rimantidina, dos antivirales contra el virus de la influenza; otra proteína asociada a virulencia es la PB2, que junto con PB1 y TA forma el complejo de replicación del genoma del virus.

La proteína PB1-F2 es una pequeña proteína que se inserta en las mitocondrias de la célula e induce apoptosis, además se sabe que a través de un mecanismo que no está caracterizado, exagera la respuesta inflamatoria durante la infección viral primaria y aumenta la frecuencia y severidad de neumonías bacterianas secundarias.

La proteína no estructural 1 (NS1) antagoniza la respuesta a interferón de la célula y se cree que es la causa de una respuesta exacerbada de citocinas pre-inflamatorias.

El medicamento

El doctor Carlos Arias, director del Instituto de Biotecnología en su ponencia “Virología de la Influenza A(H1N1)” presentada en la Academia Nacional de Medicina, explicó el funcionamiento del oseltamivir fosfato (Tamiflu),

el cual impide la liberación del virus inhibiendo la función de la neuraminidasa que es romper las interacciones entre la hemaglutinina viral y los ácidos siálicos del receptor celular para que los virus infecciosos sean liberados.

Hizo hincapié en que se debe estudiar la virología de la epidemia dado que la mortalidad fue mayor en México que en otros países y que no todas las muertes fueron causadas por el virus H1N1 de acuerdo con los datos de la Secretaría de Salud. Este estudio permitiría saber si están circulando dos o más variantes de este virus con diferente virulencia, si están circulando cepas de influenza H3N2 o de influenza B con mayor virulencia que las cepas típicas estacionales o bien si hay algún otro tipo de virus involucrado en la mortalidad.

Para darle respuesta a estas interrogantes, se debe obtener la secuencia del genoma del virus asociado a infecciones con diferentes grados de severidad clínica; recomendó hacer estudios de metagenómica para detectar los patógenos virales y bacterianos, tanto conocidos como desconocidos, que estén presentes en las muestras y que pudieran estar asociados a infecciones respiratorias graves.

Por su parte, el doctor Francisco Bolívar Zapata, investigador emérito del Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBt), considera que en caso de una pandemia grave de influenza, será muy difícil conseguir todo el oseltamivir fosfato (OSF) que se requerirá, por ello es fundamental tener la capacidad para producirlo en México.

El Ácido Shikímico (SHK), materia prima del oseltamivir es muy estable y se puede almacenar por largos períodos, lo que permite efectuar la producción de OSF en el momento necesario. Además están siendo desarrollados, a partir de SHK, antivirales de segunda y tercera generación para contender con los problemas de la resistencia al Tamiflu.

Con el apoyo del Fondo Sectorial Salud / CONACYT, un grupo de investigación dirigido por el doctor Bolívar Zapata e integrado por los doctores G. Gosset, A. Escalante, X. Soberón, T. Ramírez, miembros del IBt, estructuró un proyecto desde hace tres años que tiene como objetivos el diseño y construcción de cepas de *E. coli* sobre productoras de SHK, y la transformación química de SHK en OSF utilizando el método descrito por la empresa Roche.

Este grupo ha obtenido una cepa que produce 7 gramos por litro de SHK en fermentadores de 1 litro. Escalando este cultivo en un fermentador de 350 litros, se han producido 10 g/L de SHK. En este experimento se produjeron 3 Kg de SHK.

El grupo de investigación sometió una nueva propuesta al Fondo Sectorial Salud/ CONACYT y ha sido aprobado; este nuevo proyecto pretende optimizar y escalar estos procesos a nivel de decenas de kilogramos en la producción de SHK y de al menos kilogramos en la producción de OSF.

Bolívar Zapata mencionó que existe el interés de las empresas Birmex S.A. y Uquifa S.A. de participar en los procesos de escalamiento. También están proponiendo el desarrollo del proceso de purificación de SHK producido por fermentación.

El también investigador emérito de la UNAM, informó que una dosis completa de tamiflú (10 tomas de 75mg= 750 mg) tiene un costo aproximado de \$500.00. Con un kilogramo de tamiflú se producirían 1300 dosis.

El doctor Bolívar Zapata ve factible escalar en México los procesos de producción de SHK a centenas de kilogramos en fermentadores de mayor capacidad (10000 L) y también escalar a niveles de al menos centenas de kilogramos, la producción de OSF.

Identifican sitios mutables que podrían conferir resistencia del A (H1N1) al medicamento

El grupo multidisciplinario de “Análisis evolutivo del virus de la influenza”, compuesto por 15 investigadores adscritos a distintas Instituciones (diversas dependencias de la UNAM, la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, el Cinvestav Irapuato, Laboratorios de Biológicos y Reactivos de México S. A. de C. V (Birmex), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”), inició el trabajo de investigación por iniciativa de sus integrantes con el objetivo de entender las características moleculares del virus, para conocer de dónde proviene, cómo evolucionó y cuáles son los sitios más inestables en términos genéticos.

Cronología de eventos epidemiológicos

Abril 2009

Miércoles 15. Notificación informal: En San Luis Potosí y el INER sobre casos de neumonía atípica en un conglomerado de pacientes jóvenes. Se convoca al Comité Nacional de Vigilancia epidemiológica (CONAVE).

Viernes 17. Se lanza alerta nacional a epidemiólogos estatales, se solicita apoyo al CDC de Atlanta y LNM de Canadá para aplicar protocolo de patógenos desconocidos, EUA notifica al punto de enlace del Reglamento Sanitario Internacional dos casos de influenza por una nueva cepa de origen porcino.

Lunes 20. Se implementan medidas de protección a médicos y trabajadores de la salud, las muestras obtenidas indicaban la circulación de influenza A no subtipificable.

Miércoles 22. México notifica oficialmente los casos de neumonía graves (San Luis Potosí, Distrito Federal y Oaxaca), emite alerta pre-pandémica y se inician las medidas delineadas en el Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza.

Día



Martes 14. Reporte de caso atípico de neumonía fatal en Oaxaca (reportado como probable SARS). Confirmado como H1N1 el 23 de abril.

Sáb-Dom 18,19. Se lleva a cabo operativo de búsqueda de casos en hospitales del D.F. en colaboración con el IMSS, ISSSTE, PEMEX, hospitales privados y el GDF.

Jueves 23. Canadá informa a México resultados positivos del nuevo virus de la influenza A (H1N1), mismos que son confirmados por el CDC de Atlanta. México anuncia la suspensión de clases en todos los niveles educativos para el D.F. y área metropolitana.

Jueves 16. Reunión del CONAVE para discutir la intensificación de influenza estacional. Se decide citar al Comité de Emergencias en Salud.

Martes 21. Se envían al Laboratorio Nacional de Microbiología de Canadá biopsias pulmonares de la paciente de Oaxaca y muestras de exudado nasofaríngeo de varios pacientes del operativo.

Fuente: Secretaría de Salud

En entrevista, el doctor Antonio Lazcano, del Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias de la UNAM, explicó que al estudiar cada una de las secuencias que están disponibles sobre este virus, así como bases de datos para distintos mutantes, localizaron dos mutaciones: una asociada a patogenicidad y otra a resistencia a antivirales, las cuales aún no están presentes en ninguna de las secuencias del virus A (H1N1) pero que se pueden presentar en cualquier momento debido a que el genoma de A (H1N1) es de RNA, lo que implica que tenga una tasa de mutaciones muy alta.

La primera mutación localizada en otros virus y bien conocida por la epidemia de Hong Kong, consiste en la presencia de una lisina que es parte de un sitio de unión al RNA en la posición 627 de la proteína PB2, la cual forma parte de la polimerasa del virus. Esa posición de la lisina está asociada con una alta patogenicidad tanto por estudios *in vitro* como por estudios en pacientes y por tanto es un marcador de patogenicidad muy importante. Hasta el momento, las cepas secuenciadas de A (H1N1), tienen un ácido glutámico en lugar de esa lisina.

La segunda mutación que genera resistencia parcial al oseltamivir, consiste en la sustitución de la histidina de la posición 675 de la neuraminidasa por una tirosina y el cambio de citosina a uracilo es una mutación extraordinariamente favorecida, fácil, afirmó el doctor Antonio Lazcano en entrevista, "lo único que requiere es una reacción con el agua en citoplasma para que se pierda el grupo amino de la citosina".

El investigador consideró que éstas son dos de las mutaciones a las que se les debe prestar atención debido a que en un virus de este tipo la recombinación y las mutaciones

puntuales hacen que el genoma viral evolucione un millón de veces más rápidamente que un genoma de DNA.

Agregó que tanto en el análisis de concatenación de tres genes, como en el de concatenación de todos los genes indican que la población de H1N1 que está circulando en México, ya se dividió en dos subpoblaciones, porque el estudio filogenético mostró que hay dos ramas distintas en las que están distribuidas las frecuencias mexicanas, y eso sugiere que están divididas en dos grupos, esto, dijo, coincide con lo reportado por los clínicos como el doctor Samuel Ponce de León, quien observaba dos grupos distintos de síntomas. Ahora el grupo de investigación tratará de establecer una correlación entre la historia clínica de los pacientes de donde provinieron estas muestras y las dos ramas encontradas.

Resaltó que no hay ningún segmento del genoma viral que indique un origen mexicano, ya que al estudiar las secuencias de proteínas y genes por medio de una comparación cuantitativa que permite hacer árboles filogenéticos, sobresale que la base de las secuencias de la neuraminidasa reportadas en las bases de datos de acceso público son secuencias de California.

Por último, señaló que en las bases de datos existen reportes de anticuerpos para influenza en cocodrilos y lagartos de zoológicos y de vida libre en Florida, lo que implica la existencia de un reservorio animal adicional para que el virus pueda tener recombinaciones y que probablemente el virus es más antiguo de lo que se sospecha, por lo que considera necesaria una vigilancia por parte de las instancias oficiales correspondientes para buscar anticuerpos hacia los virus en cocodrilos y lagartos de vida libre y de criaderos en el país.

Producción de la vacuna en México

La Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza es un documento de orientación publicado en abril de 2009 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el apartado "El cambio hacia la producción de vacunas antipandémicas" se indica que una las medidas fundamentales de la OMS durante una pandemia emergente es la selección de la cepa de la vacuna antipandémica y la

Situación de la epidemia de Influenza A H1N1

Total de casos confirmados	2895
Total de defunciones.	66

Entidades más afectadas	Casos	Defunciones
D.F.	1 425	31
Edo. de México.	192	16
San Luis Potosí.	166	6
Entidades menos afectadas		
Baja Cal. Sur.	4	0
Sinaloa.	3	0
Coahuila	0	0

Datos hasta el 15 de mayo de 2009.

Fuente: Secretaría de salud.

determinación del momento de comenzar la producción de esta vacuna en lugar de la vacuna contra la influenza estacional.

El documento además señala que tan pronto como se cuente con evidencia confiable que un virus de influenza con potencial pandémico adquiera la capacidad de mantener transmisión sostenida de persona a persona, la OMS acelerará el procedimiento de examen, selección, producción y distribución de los virus destinados a la producción de las vacunas antipandémicas, así como de los reactivos y preparativos necesarios para las pruebas de evaluación de la potencia de la vacuna, con la participación de todos los interesados directos según se requiera. La eficiencia de este mecanismo depende del intercambio oportuno de los virus y las muestras clínicas con la OMS por conducto de la Red Mundial de Vigilancia de la Influenza y de los Centros Colaboradores de la OMS.

El 28 de abril la OMS eligió a Novartis para crear el antídoto contra la influenza A (H1N1) a partir de cultivos celulares, posteriormente el 15 de mayo la empresa farmacéutica GlaxoSmithKline (GSK) se declaró lista para la producción del biológico contra A (H1N1), y estimó que tardaría cuatro meses en producirlo, una vez que la OMS haya entregado a esta empresa la cepa del virus.

A este respecto, el doctor José Luis Valdespino Gómez, director general adjunto de Con-

trol y Aseguramiento de Calidad de Birmex, mencionó que para obtener vacunas contra la A (H1N1) se tienen dos grandes alternativas: inactivar o atenuar el virus de la gripe.

Al hablar de la elaboración de las vacunas para la influenza AH1N1 el doctor Valdespino Gómez explicó que la atenuación puede lograrse por recombinación o por genética reversa. La técnica recombinante consiste en aislar y transferir secuencias de DNA altamente específicas (genes) de un organismo y se unen con el DNA de otro.

La genética reversa se basa en la posibilidad de "rescatar" un virus de nuevo a partir de la expresión de su material genético. La expresión coordinada del genoma de un virus en una célula usando vectores de expresión permite que se produzcan todos los factores necesarios para la creación del virus.

Sin embargo, aclaró que aunque ya ha sido caracterizado el virus A (H1N1) por los grupos científicos en varias partes del mundo, surgen interrogantes: 1) ¿Los aislados de Canadá, Estados Unidos y México pertenecen a la misma cepa? 2) ¿Todos los infectados de México corresponden a la misma cepa o se trata de un virus que está cambiando? "Esas dos preguntas son capitales para el desarrollo de vacunas", destaca.

El siguiente paso es el relativo a la producción del biológico que puede ser de dos formas: la primera basada en huevos de gallina y la segunda a partir de cultivos celulares. En cultivos celulares se emplean células Vero y de riñón de perro.

Informó que la OMS, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) se reunieron en 2008 y definieron que la eficacia mínima de una vacuna de influenza debería ser de por lo menos del 70 por ciento.

Señaló que Birmex colabora con un laboratorio canadiense para la producción de una cepa atenuada y tiene una planta productora de 100 millones de dosis de vacunas en línea celular Vero.

Además afirma que Birmex trabaja para evaluar en fase I vacunas de péptidos sintéticos con investigadores del Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBT) y *Protein Sciences* con la producción de hemaglutininas recombinantes en un sistema de baculovirus.



Pavel Álvarez, Sonia Olguin y Eduardo Hernández

... viene de la portada

American Physiological Society

Otorga Beca a estudiante del IIBm

Omar Lara García, estudiante de licenciatura del grupo del doctor Pablo Pacheco de la Unidad Foránea de Bio-médicas en la Universidad Veracruzana, fue beneficiado con una beca de investigación de verano (Undergraduate Summer Research Fellowships) otorgada por la American Physiological Society.

El proyecto de Investigación de Omar Lara, titulado "Proton ATPases in Angiogenesis and Cancer" fue uno de los 24 elegidos por el comité de premiación y él será el único estudiante latinoamericano que participará en este programa de verano 2009/2010.

Durante las 10 semanas de duración del programa, Omar Lara trabajará con el doc-

tor Martínez-Zaguilan en la Texas Tech University Health Sciences Center en Lubbock, Texas, quien estudia la relación de la angiogénesis y el cáncer, trabajo que se relaciona ampliamente con la línea de investigación "microcirculación cerebral" que se desarrolla en el laboratorio del doctor Pablo Pacheco, lo que beneficia a ambos grupos por que él ya tiene experiencia que le permitirá desarrollar su proyecto de investigación de mejor manera, además de obtener mayor conocimiento que le servirá para realizar su tesis titulada "----" a su regreso a México. Durante su estancia podrá, ejecutar experimentos, analizar datos, y escribir sus resultados y conclusiones.

Así mismo, El estudiante mexicano fue elegido para elaborar un resumen en colaboración con el doctor Martínez-Zaguilan que será presentado en la reunión de Biología Experimental 2010 programada para abril de ese año en Anaheim, California.

Como parte del programa UGSRF, participará en tres líneas relacionadas con el aprendizaje sobre la creación de redes dentro de la comunidad científica, el desarrollo de una hipótesis de investigación, y las oportunidades de carrera en la investigación biomédica.

La beca incluye cuatro mil dólares para las 10 semanas de trabajo y los fondos para que asista a la reunión de 2010 en Anaheim, CA.



Centenario del Descubrimiento de la Enfermedad de Chagas

6 al 9 de octubre del 2009

Auditorio "RAOUL FOURNIER VILLADA"

Facultad de Medicina, UNAM

Ciudad Universitaria, México, D.F.

Conferencias magistrales, presentaciones orales y trabajos libres en cartel.

Fecha límite para recepción de trabajos:

17 de julio del 2009

Consulta la página: <http://www.facmed.unam.mx/eventos/chagas/index.html>
Escribenos: chagas@liceaga.facmed.unam.mx

Costo de inscripción:
Alumnos: \$150.00
Profesionales: \$300.00
Realizar el pago en Bancomer a nombre de Universidad Nacional Autónoma de México. Cuenta: 0446634494.

- LOS TEMAS DEL PROGRAMA**
- Iniciativas para el Control
 - Programa Sectorial de Salud
 - Transmisión por Transfusión Sanguínea
 - Transmisores
 - Biología del *Trypanosoma cruzi*
 - Diagnóstico
 - Clínica
 - Tratamiento
 - Chagas Connatal
 - Epidemiología





Nuevas alternativas enfocadas a la medicina personalizada

Alma Buelna, Laura Uribe, Araceli Olguín
y Jorge Paniagua
Laboratorios Silanes S. A. de C. V

La variabilidad que se observa en la respuesta de las personas a los fármacos o la vulnerabilidad de los individuos para el desarrollo de una patología asociada con el envejecimiento se puede atribuir a diversos factores entre los que destacan factores nutricionales, ambientales, fisiológicos propios de la edad, coexistencia de diferentes enfermedades y factores genéticos. Éstos últimos han sido estudiados en años recientes y se han considerado de gran importancia en el manejo clínico de pacientes.

Dentro de las variables genéticas que se han identificado en el genoma humano se encuentran los polimorfismos conocidos como variaciones de un solo nucleótido (SNP's). Estos polimorfismos se han encontrado en genes que codifican enzimas metabolizadoras, transportadores y receptores de fármacos y se han asociado con las diferencias inter-individuales observadas en la farmacocinética y farmacodinámica de ciertos medicamentos y con el riesgo de desarrollar patologías asociadas con el envejecimiento ocasionando diversidad de respuestas entre los individuos.

Mediante la identificación de SNP's en el genoma de los individuos, se puede identificar la manera como los pacientes responden a ciertos fármacos y así identificar la capacidad de cada individuo para metabolizarlos. Con lo anterior, se hace posible la clasificación de los individuos como metabolizadores rápidos, lentos o normales y orienta en la selección adecuada de la dosis y el fármaco necesarios para garantizar una mejor respuesta al tratamiento y disminuir al máximo los efectos adversos. Por otro lado, la identificación de SNP's en genes relacionados con metabolismo, remodelación ósea, procesos carcinogénicos dependientes de hormonas y mecanismos de defensa a estrés oxidativo permiten determinar un factor de riesgo genético global a desarrollar una patología asociada con el envejecimiento y en conjunto con el análisis de metabolismo de fármacos, permiten diseñar las estrategias preventivas y de control para tratar de evitar el desarrollo de las enfermedades y sus complicaciones más severas.

En la actualidad, existen diversas herramientas farmacogenéticas, tales como el análisis del ADN mediante microarreglos o chips, con las que se pueden identificar los SNP's y caracterizar al paciente para poder así, darle una atención integral personalizada; con estas alternativas además se aumentan las tasas de seguridad frente a los medicamentos gracias a la disminución de eventos adversos serios, se mejora el efecto terapéutico y se reducen los costos por asignación de tratamiento inadecuado al paciente.

Referencias:

1. Collins FS and McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *JAMA*, 2001, 285(5):520
2. Janssen AC, Gwinn M, Bradley LA, Oostra BA, van Duijn CM, Khoury MJ. A Critical appraisal of the scientific basis of commercial genomic profiles used to assess health risks and personalize health interventions. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(3):593-599

Origen y Evolución del Código Genético Universal y del Código del Mundo de RNA:

Representaciones Algebraico-Geométricas

Por Marco V. José

Proyecto de Genómica Evolutiva del Macroproyecto de Tecnologías para la Universidad de Información y Computación (MTUIC)

Uno de los eventos más importantes en la evolución de la vida en este planeta fue la aparición y evolución del código genético de DNA. Con ligeras variaciones de los códigos en mitocondrias y cloroplastos el código genético se considera prácticamente universal y ha regido toda forma viviente al menos desde el Último Ancestro Común Universal (UACU) (aproximadamente hace 2 mil millones de años). El DNA se compone de 4 bases nitrogenadas o nucleótidos que son la adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). El código genético universal (CGU), consiste en la asignación de 64 codones (tripletes de nucleótidos) a 20 aminoácidos más una señal de paro. Por lo tanto existen códigos genéticos posibles. En 1968 Francis Crick (quien junto con James Watson ganó el Premio Nobel por dilucidar la estructura de doble hélice del DNA) se preguntó si debía haber algo especial en el CGU que gobierna toda la vida que hay en el planeta. Crick concluyó que el CGU no era más que un simple "accidente congelado". Este concepto no está lejos de la idea de que alguna vez hubo una "era de milagros". El entendimiento del origen y la evolución del código genético, representa uno de los más fascinantes retos de la Biología Teórica.

La pregunta de qué fue primero si el DNA o la proteína, se resolvió con el descubrimiento del RNA catalítico. Hasta 1982

se pensaba que todas las enzimas eran proteínas. Sin embargo, con el descubrimiento de enzimas de RNA o ribozimas realizado por Sydney Altman y Thomas Cech (ambos Premios Nobel) a principios de la década de los ochentas cambió para siempre la manera en la que los biólogos conciben el origen y evolución de las primeras células. Dado que el RNA tiene la capacidad tanto de almacenar información genética como la de realizar funciones catalíticas (las tareas de genotipo y fenotipo en una sola molécula) se considera en la actualidad que hubo una transición durante la evolución en la que la vida estaba basada esencialmente en el RNA. Las proteínas catalizan y el DNA almacena información, mientras que el RNA puede llevar a cabo ambas funciones. Este período se conoce como el Mundo de RNA, en el que el fenotipo se derivaba de las propiedades catalíticas del RNA (ribozimas)

y la información genética residía exclusivamente en moléculas de RNA probablemente con un patrón RNY (donde R representa a las purinas adenina (A) y guanina (G), Y a las pirimidinas citosina (C) y uracilo (U), y N cualesquiera de ellas).

En organismos contemporáneos se pueden encontrar reminiscencias del RNA ancestral en su maquinaria de replicación, en los componentes del procesamiento del RNA y en el aparato de traducción. El determinar el origen y la evolución del CGU no es una tarea fácil ya que no existen etapas intermedias o rutas metabólicas fósiles entre el Mundo de RNA y el UACU. La evolución del CGU se ha basado en búsquedas de simetrías examinando el RNA de transferencia (tRNA), y/o las aminoacil-tRNA sintetasas, o mediante métodos filogenéticos o por métodos algebraicos y geométricos.

Con la finalidad de dilucidar cómo pudo



Figura 1. Construcción física de un Hotel Genético de aminoácidos elaborado por el Ing. Mateo Caamaño Panzi.

haber evolucionado el CGU, en este proyecto de Genómica Evolutiva se han realizado investigaciones sobre representaciones Algebraico-Geométricas del CGU y del código del Mundo de RNA y se han elaborado modelos matemáticos, del conjunto de los 64 tripletes que utiliza el CGU y de los 16 tripletes que corresponden al código del Mundo de RNA.

Una propiedad del código universal es que utiliza 61 codones para decodificar los 20 aminoácidos cuyas secuencias conforman a las proteínas, mientras que el código de RNA decodifica sólo ocho de esos 20 aminoácidos. En la representación algebraica o aritmética, a cada nucleótido se le asigna un duplete de ceros y unos, lo cual da lugar a la representación de los tripletes como sextetos binarios o elementos que constituyen un hipercono o espacio vectorial binario de dimensión 6.

Es comúnmente aceptado que en el Mundo de RNA la traducción de los mensajes se producía con una alta frecuencia de error, esto es, la traducción era simplemente menos que perfecta. Considerando la no alta fidelidad de la traducción de los mensajes de alguna cadena de RNA y usando conceptos y resultados de la Teoría de las Geometrías Finitas o Combinatorias, se investigaron distintas clasificaciones de los 16 tripletes del código de RNA de acuerdo a su composición en bases púricas y pirimídicas, y según los tres diferentes posibles marcos de lectura.

Cuando se consideran los 3 marcos de lectura del código de RNA se forman 3 subconjuntos de 16 codones cada uno, que en total codifican por 17 de los 20 aminoácidos. Este código se ha denominado código de RNA extendido tipo I. Uno de los primeros resultados obtenidos en este trabajo, es que cada uno de los 3 conjuntos de 16 tripletes asociados a los 3 marcos de lectura, constituye un hipercono o hipercono 4-dimensional del hipercono en 6 dimen-

siones. En cambio, los 16 tripletes restantes que no pertenecieron al Mundo de RNA, que son los que son sólo purinas, o sólo pirimidinas, conforman un hiperprisma en la dimensión 4. Este conjunto puede ser geoméricamente interpretado como la unión de 2 prismas rectangulares, ambos de base igual a un cuadrado unitario y de caras laterales rectangulares de altura 3.

Este trabajo ilustra una posible ruta evolutiva entre el código de RNA y el CGU (José MV, Morgado ER, Govezensky T. Bull. Math. Biol. 2007; 69: 215). Otra ruta por donde pudo haber evolucionado el código de RNA comprende todos los codones del tipo RNY más los codones que surgen de mutaciones en la primera (codones YNY) o la tercera base (codones RNR). Estos 3 conjuntos (que constituyen el código de RNA extendido tipo II) más el complementario conforman cada uno de ellos un hipercono en 4 dimensiones que al unirse generan el hipercono de 64 codones en 6 dimensiones. Con el código de RNA extendido I se especifican 17 aminoácidos, incluyendo AUG, el codón de inicio, y los tres codones de paro, mien-

tras que con el código extendido de RNA tipo II se especifican 18 de los 20 aminoácidos pero ningún codón de paro.

La representación de los 64 codones o de los 20 aminoácidos en hiperconos que viven en la sexta dimensión no resulta ser una representación fácil de imaginar y manejar y por lo tanto se creó la matemática para representar al CGU en un espacio de tres dimensiones. Una representación del cono de aminoácidos en la tercera dimensión se ilustra en la Ilustración y dependiendo del ordenamiento de los nucleótidos (A, U, G y C) se pueden obtener diversas representaciones llamadas Hoteles Genéticos. Esta representación en tercera dimensión ofrece varias ventajas con respecto a la tabla canónica del código genético en 2 dimensiones. Por ejemplo, es más fácil visualizar las simetrías y diversas propiedades fisicoquímicas del código tales como la hidrofobicidad o hidrofiliidad de los aminoácidos.

Este proyecto ha sido financiado por el Macroproyecto de Tecnologías para la Universidad de Información y Computación (MTUIC).

**Non ha l'ottimo artista alcun concetto
c'un marmo solo in sé non circoscriva
col suo superchio, e solo a quello arriva
la man che ubbidisce all'intelletto**
Rima 151, Michelangelo Buonarroti

**No tiene el óptimo artista algún concepto
que un mármol solo en sí no circunscribe
con su hechizo, y sólo a aquél arriba
la mano que obedece al intelecto**

La traducción de este soneto es de
Gabriel Garduño-Soto

Notas de seguridad informática

Linux y Mac ¿a prueba de Virus?

Mucho se ha dicho acerca de que en Linux y Mac OS no existen los virus, en el sentido estricto esto es verdad; pero siendo más específicos y desde el punto de vista de que la mayoría de nosotros englobamos en el término Virus a todo el Malware (software malintencionado), tal vez estos sistemas operativos no son tan impenetrables como parecen.

Para que un código (programa, script, archivo por lotes, etc.) sea considerado como virus necesita cumplir con dos condiciones esenciales:

1. Tener la capacidad de copiarse a sí mismo, y
2. Propagarse de manera transparente o imperceptible entre los sistemas.

Además, deben existir en el sistema las condiciones necesarias para que otro programa "anfitrión" ejecute dicho código. Desde esta óptica tanto en Linux como en Mac OS no hay, y me atrevo a decir, ni habrá virus; la razón radica en la gestión de memoria y la asignación de permisos por omisión propias de los sistemas operativos *nix (basados en Unix), los cuales hacen imposible que un código malicioso se ejecute y propague de manera automatizada y no autorizada.

Existe otro tipo de Malware como los exploits, rootkits, gusanos (worms) y caballos de Troya (troyanos) que aprovechan vulnerabilidades o errores de código en los sistemas para infiltrarse, a los cuales se encuentran totalmente expuestos todos los sistemas operativos, la forma más común en la que estos códigos logran escabullirse en el sistema (sin importar de cuál se trate), es a través del software ilegal, el cual generalmente es utilizado para esconder Malware y aprovechar que los usuarios permitimos la instalación de

dicho software para colarse e implantarse en nuestros equipos. La fortaleza de los sistemas *nix en este sentido reside en dos cosas, las versiones oficiales de estos sistemas tienen menos vulnerabilidad que Windows, y el tiempo de respuesta para la liberación de actualizaciones que corrigen dichas fallas es mínimo.

Y si no existen virus para Linux/Mac OS, ¿por qué si hay software antivirus para estos sistemas?

El objetivo principal de estos antivirus es evitar que los equipos que conviven en redes con sistemas Windows, o que tienen contacto con archivos Windows a través de medios extraíbles se conviertan en puntos de propagación de código malicioso hacia otros equipos Windows; de manera preventiva pueden también vigilar el estado de las actualizaciones del sistema operativo y notificar acerca de la vulnerabilidad reportada que no haya sido corregida en el sistema local.

Reforzando Windows

En Windows podemos reforzar la seguridad ante los virus adoptando tres sencillas medidas:

Establecer contraseñas seguras (conformadas por 8 caracteres o más incluyendo caracteres especiales y números).

Utilizar regularmente una cuenta con privilegios (permisos) limitados.

Utilizar permanentemente software antifirmware o de seguridad.

No debemos olvidar que un sistema informático puede ser tan seguro (o inseguro) como nosotros, usuarios y administradores, lo queramos, todo depende de las buenas prácticas que implementemos en el uso de nuestros equipos.

✉ Omar Rangel

Departamento de Cómputo

