



Aumentan casos de dengue en México: SSA

Reconocen investigaciones del IIBm sobre el virus causante

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos con mayor prevalencia en humanos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente se infectan más de 100 millones de personas a nivel mundial, de las cuales aproximadamente 250 mil manifiestan las formas graves de la enfermedad como el síndrome de choque por dengue (SCHD) o fiebre hemorrágica por dengue (FHD), con una letalidad del cinco por ciento y que aproximadamente un tercio de la población mundial (2.5 billones de personas) vive en áreas de riesgo.

Actualmente no existe una vacuna efectiva ni un tratamiento específico (antiviral) para el virus del dengue (DENV), tampoco se cuenta con un modelo animal adecuado para el estudio del SCHD ni para la FHD, por lo cual, el control del mosquito vector del género (*Aedes aegypti*, *A. Albopictus*) es la opción primaria para el control del dengue, ya que juega un papel central en el mantenimiento del DENV en la naturaleza.



Aedes aegypti

Foto: Jorge Cime

Casos confirmados de fiebre y fiebre hemorrágica por dengue en México 2008-2009*

| Indicador | 2008 Cierre | 2008 Semana* | 2009 Semana* |
|---|-------------|--------------|--------------|
| Casos de fiebre por dengue | 28015 | 19836 | 25929 |
| Casos de fiebre hemorrágica por dengue | 7588 | 5162 | 5907 |
| Total de casos de dengue | 35603 | 24998 | 31836 |
| Defunciones por fiebre hemorrágica por dengue | 38 | 26 | 5 |
| Letalidad** | 0.50 | 0.50 | 0.08 |

*Información correspondiente hasta la semana 41 de ambos años

**Por 100 casos

Fuente: SSA

Existe una gran preocupación por las modificaciones climáticas a nivel mundial (subtropicalización de áreas urbanas), ya que en regiones tropicales y subtropicales se ha registrado una prolongación de la época de lluvias que favorece las grandes inundaciones que contribuyen (entre otros factores epidemiológicos) al incremento en la distribución del mosquito. En nuestro país, la distribución del dengue es cada vez más amplia, por que se ha incrementado la presencia del vector.

En el año 2005, la mayoría de los casos reportados por la Secretaría de Salud eran de estados costeros del sureste del país, pero en 2007 se reportaron casos prácticamente en todos los estados. Durante 2008 hubo un incremento muy importante en el centro del país, especialmente en Morelos y hubo algunos reportes en el Distrito Federal, aunque estos casos se han asociado con personas

... continúa en la página 4

**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

Beatriz Montiel
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 Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 14, número 11. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788 en trámite. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel bond blanco de 90g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 30 de noviembre 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

Incorporación de nuevos investigadores a Biomédicas

La mayor riqueza que tiene una comunidad académica la constituye el personal que la forma. En este sentido la decisión de qué personal académico se incorporará en las pocas plazas disponibles que tiene Biomédicas, constituye una de las más delicadas responsabilidades y es deseable contar con una amplia participación del personal académico, especialmente de los investigadores jefes de grupo, en el proceso de selección de candidatos.

Por otra parte, una de las estructuras que distingue a nuestro instituto y que permite la estrecha vinculación con los Institutos Nacionales de Salud y con algunas universidades públicas estatales, son las unidades periféricas. Al inicio de este año le solicité al Coordinador de la Investigación Científica, doctor Carlos Arámburo, dos plazas para consolidar dos Unidades Periféricas. Estas plazas fueron aprobadas recientemente y servirán para apoyar la unidad de reciente creación en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Dr. Manuel Velasco Suárez", que trabajará en el tema del papel de la inflamación en distintas neuropatologías, así como la unidad en el Instituto Nacional de Perinatología "Dr. Isidro Espinosa de los Reyes" que trabaja en el área del uso terapéutico de células troncales.

En la Unidad de Neurología y Neurocirugía se turnará el caso de la doctora Agnes Fleury a la Comisión Dictaminadora y, de ser aprobada, al Consejo Técnico de la Investigación Científica para su ratificación. Mientras que en el caso de la Unidad de Perinatología se abrió una convocatoria para buscar un candidato para el área de células troncales.

Algunos de los investigadores que participen en la convocatoria para trabajar en el área de células troncales serán invitados a Biomédicas a impartir un seminario sobre su trabajo y el proyecto que desarrollarían en este instituto. Es muy importante que el personal académico asista a estos seminarios y que envíe al Consejo Interno sus comentarios sobre los candidatos.

A partir del próximo 16 de diciembre se jubila el doctor Carlos Huitrón, quien durante su desempeño como investigador en Biomédicas tuvo una participación institucional comprometida y es un colega apreciado por toda la comunidad. Le deseo mucha suerte en esta nueva etapa. Con la jubilación de Carlos Huitrón, se inicia el proceso para incorporar a un nuevo investigador a Biomédicas. Empezaremos el año definiendo el área de investigación que queremos reforzar y la convocatoria para incorporar a un nuevo investigador.

Durante los primeros meses del año se incorporará, además, el doctor Sebastián Poggio como investigador adscrito al grupo de la doctora Laura Camarena para desarrollar una línea de investigación sobre la biología celular de bacterias.

Finalmente, les pido su participación en estos procesos de incorporación de nuevos investigadores y les agradezco el trabajo entusiasta de todos ustedes en favor de elevar la vida académica de nuestro querido Biomédicas.

Gloria Soberón Chávez
Directora

CONTENIDO

- | | |
|---|---|
| <p>1 Aumentan casos de dengue en México: SSA Blanca Ruiz</p> <p>2 Comunidad Biomédica Incorporación de nuevos investigadores a Biomédicas Gloria Soberón</p> <p>5 Silanes Alternativas terapéuticas para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer Linda B. Núñez, Ma. Teresa Mata y Jorge Paniagua</p> <p>6 XV Congreso de Carteles "Dr. Lino Díaz de León" Pável Álvarez</p> <p>7 Mejor Cartel de Posgrado Un nuevo concepto de vacunas contra patógenos antigénicamente variables Cesar Pedroza, Claudia Charles, Rafael Saavedra, Tzipe Govezensky, Luis Vaca, Goar Gevorkian y Karen Manoutcharian</p> | <p>8 El murciélago como modelo de estudio de células progenitoras de la línea germinal Tania Porras, Gilberto García y Norma Moreno</p> <p>10 1er. Concurso de Fotografía Científica Pável Álvarez</p> <p>12 Mejor Cartel de Licenciatura del XV Congreso María Castañeda, Norma Vázquez, Damián Hernández, Erika Moreno y Gerardo Gamba</p> <p>13 Reconoce Biomédicas la trayectoria científica del doctor Alfonso Escobar Pável Álvarez</p> <p>14 El Talón de Aquiles del Genoma Humano Seminario de Laurent Duret Marco José Valenzuela</p> <p>16 Red Biomédica Migración del sistema operativo Omar Rangel</p> |
|---|---|



MILLIPORE



SOLUCIONES PARA CITOMETRÍA DE FLUJO



ADVANCING LIFE SCIENCE TOGETHER™
Research. Development. Production.

Los sistemas Guava para mesa de trabajo son compactos, fáciles de usar y suficientemente potentes para realizar los análisis celulares más complejos.

Beneficios:

- Celda de flujo microcapilar patentada, que elimina el uso del sistema de flujo presurizado tradicional y es autoalineable, por lo que puede ser desmontada por el usuario para su mantenimiento, limpieza y reemplazo.
- Requieren volúmenes pequeños de muestra, lo que se traduce en menor cantidad de reactivos y en cantidades mínimas de desechos.
- Sistemas de reactivos/software para aplicaciones específicas, que permiten obtener resultados inmediatamente y sin complicaciones.

MILLIPORE, S.A. DE C.V.

Tel/Fax: (55) 5576 9688 Fax Pedidos: 5359 4387 E-mail: patricia_avila@millipore.com
www.millipore.com/mx

... viene de la portada

que viajan a zonas endémicas o áreas cercanas, como el estado de Morelos. La preocupación en el sector salud continúa, ya que se han presentado grandes inundaciones en los estados de Veracruz y Tabasco, con la consecuente proliferación del mosquito.

En nuestro grupo de trabajo estamos interesados en el estudio de las interacciones tempranas del DENV con el mosquito vector, con el objetivo de evaluar la competencia vectorial (que se refiere tanto a la capacidad de replicación del DENV en tejidos del mosquito, así como a la capacidad de transmisión y establecimiento efectivo del virus en el humano). Ya hemos identificado moléculas que participan en estos procesos. Así mismo, estamos estudiando los posibles mecanismos involucrados en el daño al endotelio vascular humano (que es el factor patognomónico del síndrome de choque por dengue). 

Blanca Ruiz
Departamento de Biología
Molecular y Biotecnología

El grupo de investigación de la doctora Blanca Ruiz ha demostrado que aislados agresivos (variantes antigénicas) del DENV, alteran la vía citoprotectora de proteína C (anticoagulante-antiapoptótica y anti-inflamatoria), modificando el fenotipo anticoagulante/anti-inflamatorio de la superficie del endotelio vascular humano por uno pro-inflamatorio/pro-coagulante. Estos hallazgos se publicaron en dos artículos en 2008 y 2009 y ambos manuscritos fueron destacados (*highlights*) de la revista *Thrombosis and Haemostasis*.

Así mismo, la División Interamericana de la Sociedad Internacional de Hematología y la Agrupación Mexicana de Hematología distinguieron estos trabajos con el premio "Luis Sánchez Medal" en agosto de este año.

El conocimiento de las interacciones tempranas de DENV en la célula huésped (vector-humano) en el que trabaja la doctora Ruiz, permitirá contar con información útil para el desarrollo de nuevas estrategias para bloquear la transmisión de este patógeno. 



Sonia Olguin

"Al encuentro del mañana 2009"



Biomédicas a través de la Secretaría de Enseñanza participó en la Feria de Orientación Vocacional para promover la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica.

Alternativas terapéuticas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

Linda B. Núñez, María Teresa Mata y Jorge F. Paniagua.
Dirección de Investigación y Desarrollo
Laboratorios Silanes S.A. de C.V.



La Enfermedad del Alzheimer (AD) es una forma progresiva y fatal de demencia, un término general para definir la pérdida de la memoria o de habilidades intelectuales y cambios en la personalidad que afectan la rutina diaria de un individuo.

La prevalencia del Alzheimer se incrementa con la edad. En México hay alrededor de ocho millones de personas mayores de 60 años, de las cuales, 320 mil padecen Alzheimer. Se espera que para el 2040 una de cada cuatro personas tendrá más de 60 años, lo cual revela el aumento de adultos mayores que serán diagnosticados con la enfermedad¹.

En la autopsia de los pacientes con AD el cerebro típicamente revela una atrofia macroscópica en regiones implicadas en los procesos cognoscitivos y de memoria. El cerebro muestra dos lesiones características:

- a) Depósitos extracelulares del péptido β -amiloide ($A\beta$), denominados placas seniles.
- b) Marañas neurofibrilares a nivel intracelular².

El $A\beta$ es generado por una acción secuencial de dos proteasas: la β -secretasa (BACE1) y la γ -secretasa a partir de una proteína precursora amiloide (APP). El $A\beta$ tiene diversas isoformas que difieren en la porción C-terminal, de las cuales el $A\beta$ 1-40 y $A\beta$ 1-42 parecen ser las principales isoformas encontradas en los depósitos amiloides. Las marañas neurofibrilares son acumulaciones en el citoplasma de filamentos helicoidales de la proteína Tau hiperfosforilada. Ambas lesiones no contribuyen con todos los síntomas clínicos de la enfermedad.

En AD se observan cambios a nivel inflamatorio todo el tiempo, particularmente en los depósitos amiloides, los cuales son ricos en astrocitos y microglia activada. Los astrocitos podrían generar moléculas quimiotácticas³, y la microglia activada libera una

amplia variedad de mediadores inflamatorios incluyendo citocinas (como IL1, IL6, TNF- α), componentes del complemento y radicales libres los cuales contribuyen potencialmente con la activación de la microglia, degeneración sináptica, daño oxidativo y apoptosis. Estos mediadores crean un ciclo vicioso que podría ser esencial en la progresión patológica de la enfermedad^{3 y 4}.

Actualmente, la terapia para los pacientes con Alzheimer sólo atiende los síntomas y se encuentra disponible en dos tipos de medicamentos: los inhibidores de colinesterasas (donepezil, galantamina, rivastigmina y tacrina) y un regulador de la actividad del glutamato (memantina).

Como alternativa a estos medicamentos, se han identificado blancos terapéuticos más específicos que reducen la formación de la placa amiloide, entre ellos, los que alteran el metabolismo amiloide a través de la inhibición enzimática, y los que favorecen la eliminación del $A\beta$, particularmente la inmunoterapia, así como los que inhiben la formación de las marañas neurofibrilares. Podemos encontrar en diferentes etapas de investigación clínica algunas de estas moléculas desarrolladas: moléculas que son inhibidoras de BACE1, de γ -secretasa, de la agregación de Tau, de la agregación de $A\beta$, anticuerpos monoclonales humanizados y anticuerpos humanos (IgG) dirigidos contra el $A\beta$; así como vacunas de segunda generación para inmunización activa⁵. Se espera que el resultado del estudio de las mismas revele una terapéutica eficaz, con menos efectos adversos, aunque sólo un estudio riguroso podrá determinar si son seguras y benéficas.

La inmunización activa y pasiva con el péptido β amiloide⁵ ha recibido considerable atención como una prometedora aproximación en el tratamiento para la reducción de

los niveles y placas de $A\beta$ en el Sistema Nervioso Central de los pacientes. En una primera aproximación, Elan Pharmaceutical y Wyeth desarrollaron una vacuna experimental AN1792 que contenía la proteína β amiloide, pero en los estudios clínicos fase IIa, observaron efectos adversos en algunos pacientes (seis por ciento presentaron meningocelitis) y el estudio se detuvo en el 2002. La inmunización pasiva se piensa que es más segura, debido a que los anticuerpos son rápidamente removidos después de la inyección. En septiembre del 2008 Baxter anunció el inicio de un estudio clínico en etapa III para la evaluación de un anticuerpo para el tratamiento del AD medio a moderado y en este año Elly Lilly también inició sus estudios en etapa III para la evaluación de un anticuerpo monoclonal "solanezumab"^{5 y 6}.

Se espera que el conjunto de moléculas que actualmente son investigadas podrán proveer de herramientas de diagnóstico, para el tratamiento y seguimiento de la enfermedad, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes. \uparrow

1. Secretaría de Salud, Sep. del 2009. (<http://www.lasalud.com.mx/?aid=5366>)

2. M. Heneka y M O'Banion. Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J of Neuroimmunology* 2007 184:69:91

3. P. Crouch, et al. Mechanisms of $A\beta$ mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem & Cell Biol.* 2008, 40:181:198

4. M. Sastre, T Klockgether, M Heneka. Contribution of inflammatory process to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int. J Devl Neuroscience*, 2006, 24:167:176.

5. J. Neugroschl y M Sano. An update on Treatment and prevention strategies for Alzheimer's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 2009, 9:368:376

6. Town T. Alternative $A\beta$ Immunotherapy Approaches for Alzheimer's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8:2:114-127

XV Congreso de Carteles

“Dr. Lino Díaz de León”

A fin de difundir, por medio del cartel, las diversas líneas de investigación que desarrollan los alumnos de Licenciatura y Posgrado de Biomédicas, se realizó el XV Congreso de Carteles “Dr. Lino Díaz de León” el pasado mes de octubre, en el cual se exhibieron 135 carteles.

En esta edición, César Pedroza Roldán, integrante del grupo del doctor Karen Manoutcharian, del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, ganó el “Premio ACCESOLAB al mejor cartel de Posgrado”, por el trabajo titulado. “Un nuevo concepto de vacunas contra patógenos antigénicamente variables”.

El “Premio ACCESOLAB al mejor cartel de Licenciatura” fue para María Castañeda Bueno, del grupo del doctor Gerardo Gamba, del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, por el cartel titulado “Un sólo aminoácido de la región transmem-

branal 11 del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ determina la afinidad por tiazidas”.

Los ganadores de ambas categorías recibieron un reconocimiento, un estímulo económico de 10 mil pesos y un paquete de libros editados por la Coordinación de Difusión Cultural de la UNAM.

El Premio al mejor cartel del Departamento de Biología Celular y Fisiología fue para Tania Janet Porras Gómez, del grupo de la doctora Norma Moreno, por su trabajo “Morfogénesis ovárica y caracterización de las células progenitoras de la línea germinal en dos especies de murciélagos filostómidos (*Sturnira lilium* y *Glossophaga soricina*)”.

Renato León Rodríguez del Laboratorio del doctor Luis Padilla, ganó el Premio al mejor cartel del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología con el trabajo: “La proteína NSP3 del rotavirus RRV tiene un dominio de localización nuclear”.

El Premio al mejor cartel del Departamento de Inmunología fue para Efraín Olguín Hernández, del grupo del doctor Rafael Saavedra, por el estudio: “Participación de las células T reguladoras (Tregs) durante la infección con *Toxoplasma gondii*”.

Michel G. Zepeda del Laboratorio de la doctora Clorinda Arias obtuvo el Premio al mejor cartel del Departamento Medicina Genómica y Toxicología Ambiental por el trabajo: “Reorganización morfológica del giro dentado de la rata después de una lesión excitotóxica: papel de la neurogénesis y la vía Wnt”.

Los premios fueron entregados por la doctora Gloria Soberón y la doctora María Elena Flores, Directora y Secretaria Académica de esta dependencia, respectivamente, y por el señor Sergio Wolf, subdirector de la empresa, en representación del director de ACCESOLAB, René Wolf, y por Óscar Ponce, gerente de ventas metropolitanas.  **Pável Álvarez**



Exhibición de carteles durante el congreso.

Foto: Sonia Olguín

Mejor Cartel de Posgrado

Un nuevo concepto de vacunas contra patógenos antigénicamente variables

César Pedroza^a, Claudia Charles^a, Rafael Saavedra^b, Tzipe Govezensky^c, Luis Vaca^d, Goar Gevorkian^a y Karen Manoutcharian^a.

Debido a una alta tasa de mutación que presentan en su genoma, algunos patógenos son antigénicamente variables (PAVs), como por ejemplo el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la influenza, entre otros. La variabilidad antigénica permite que los PAVs escapen al sistema inmune a consecuencia de las mutaciones en epítomos de células T. Los PAVs generan continuamente variantes de un mismo epítomo, por lo que si en algún momento existe un epítomo considerado como inductor de respuesta celular protectora, éste rápidamente desaparece como resultado de un proceso de selección darwiniana; es por esto que la variabilidad antigénica es uno de los mayores obstáculos en el desarrollo de una vacuna.

Algunas estrategias empleadas para evitar este obstáculo han sido inmunógenos que expresan secuencias conservadas, ancestrales, las más frecuentemente reportadas, entre otras. Sin embargo, a pesar de que los epítomos de secuencias conservadas son inmunogénicas no inducen protección. Esto sucede porque estas secuencias han sido obtenidas de PAVs que ya han sido seleccionados por la presión del sistema inmune, lo que implica ausencia de epítomos protectores.

En este trabajo se presenta el desarrollo de un nuevo concepto de inmunógeno con una característica única: el inmunógeno debe corresponder antigénicamente al patógeno y/o a la condición de la enfermedad a nivel de epítomos. Esto se logró al crear mutaciones totalmente al azar dentro de un epítomo de células T (Biblioteca de Epítomos Variables o BEVs), tal como lo hacen los PAVs.

Se utilizó un epítomo inmunodominante de células T restringido por el haplotipo H-2dd derivado del loopV3 de la proteína gp120 de VIH (311RGPGRAFVTI320). Las BEVs se

obtuvieron en forma de ADN (VHBL) y fagos M13 recombinantes (BFL) de complejidades de 1×10^4 y 1.25×10^4 variantes, respectivamente. Veinte clonas seleccionadas al azar de la biblioteca BFL se secuenciaron y se encontró una diversidad de nueve a 12 aminoácidos de los 20 posibles en cada una de las posiciones al azar (X), lo que de manera global significa una buena diversidad para la biblioteca.

Los grupos de ratones inmunizados con BEVs lograron inducir una respuesta inmune celular amplia y potente, permitiendo el reconocimiento de variantes (11/20) sin perder especificidad. Se encontró que el reconocimiento de variantes depende de la complejidad de las mutaciones incorporadas en las BEVs.

Al analizar las células positivas para IFN- γ de los ratones inmunizados con BEVs mediante citometría de flujo se observó una respuesta celular específica hacia un grupo amplio de variantes (7/10) utilizando como antígenos tanto fagos M13 recombinantes como al estimular con péptidos sintéticos. Los grupos control no mostraron algún efecto contra las variantes.

Memoria inmunológica celular inducida por BEVs

Se evaluó la capacidad de las BEVs para generar y mantener memoria inmunológica celular específica contra variantes mediante análisis por citometría de flujo y utilizando marcadores específicos de memoria central (CD3⁺CD8⁺CD44⁺CD62L⁺) y memoria efec-

Continúa en la página 15



César Pedroza durante la premiación

Foto: Pável Álvarez

EL MURCIÉLAGO como modelo de estudio de células progenitoras de la línea germinal

Tania Porras, Gilberto García y Norma Moreno
Departamento de Biología Celular y Fisiología

Una de las interrogantes en la biología de las células germinales (CG), precursoras de ovocitos en las hembras y de espermatozoides en los machos, es si realmente el número de ovocitos en el ovario de los mamíferos queda confinado durante las etapas fetales del desarrollo, o si la ovogénesis puede renovarse a partir de células progenitoras de la línea germinal presentes en el ovario adulto. Generalmente se acepta que la formación de ovocitos sólo se lleva a cabo durante la vida fetal y el ovario adulto establece un número fijo de CG, es decir, la regeneración de CG no se lleva a cabo en el ovario adulto (Borum, 1967), y el número de ovocitos declina a través de la vida postnatal. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que la corteza del ovario de ratones adultos contiene células precursoras de la línea germinal que sostienen la renovación folicular postnatal (Johnson et al., 2004). Por otro lado, se ha establecido un mecanismo de neovogonesis en cultivo de células troncales embrionarias de ratón. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en ovogonias e iniciar la meiosis y formar estructuras parecidas a folículos. Estos ovocitos son fertilizables y se desarrollan hasta blastocistos (Hubner et al., 2003). Previamente, en especies de primos como *Loris tardigradus* y *Nycticebus coucang* se han encontrado células germinales en ovarios adultos con actividad mitótica (David et al., 1974). Contrario a estos hallazgos, (Liu et al. 2007) estudiando el ovario adulto de humanos no encontraron evidencia de la formación de nuevos ovocitos a partir de células progenitoras de la línea germinal en el epitelio del ovario o adyacentes a éste. Debido a esta controversia, el empleo de otros modelos con diferentes estrategias reproduc-

tivas resulta de gran interés para ampliar el conocimiento sobre estas interrogantes.

En los murciélagos no se habla de un patrón de reproducción típico debido a que las diferentes especies enfrentan condiciones ambientales variables, por lo que han desarrollado diversas adaptaciones morfológicas e incluso novedosas conductas reproductivas (Rasweiler, 1993). Sin embargo, algunas especies de murciélagos presentan características similares a las del humano y de los roedores, lo cual en términos comparativos representa un modelo que puede aportar o ampliar el conocimiento dentro del campo de la biología de la reproducción. Algunas poblaciones de murciélagos pueden generar descendencia durante todo el año, mientras que otras solamente dos veces por año. Además, sólo nace una cría y ocasionalmente dos. El tracto reproductor de las hembras, al igual que el del resto de los mamíferos, consta de dos ovarios, dos oviductos, útero, cérvix y vagina. Sin embargo, dentro de este esquema tradicional se pue-

den presentar diversas adaptaciones anatómicas y fisiológicas (Wimsatt, 1979). La funcionalidad de los ovarios es variable, y en algunas ocasiones ésta depende de la época del año, disponibilidad de recursos y/o receptividad al macho. Aunque la mayoría de los quirópteros presenta actividad ovárica en ambos ovarios, algunas especies pueden ovular consistentemente desde uno solo, por lo que el ovario funcional suele ser de mayor tamaño. De acuerdo con esto, es factible pensar que un mecanismo de auto-renovación

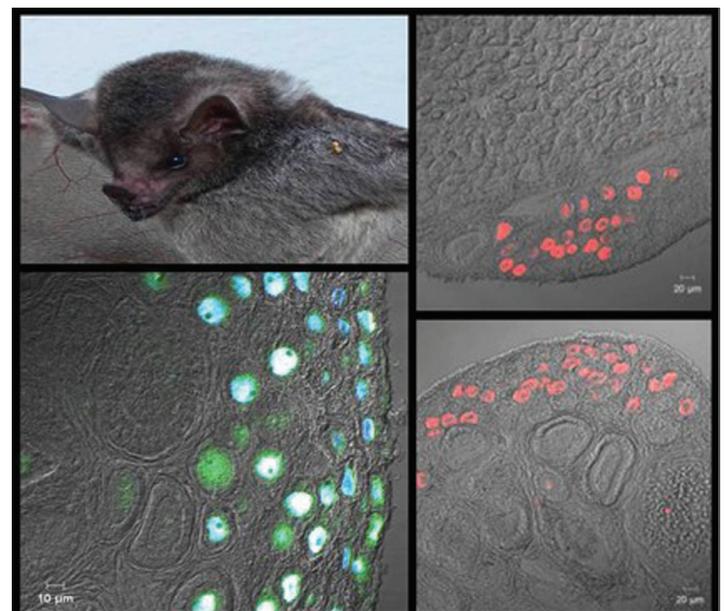


Figura 1. (A) Hembra adulta de murciélago filostómido *Glossophaga soricina*. (B) Detección simultánea por la técnica de inmunofluorescencia triple del ovario izquierdo de *G. soricina* de tres marcadores específicos de células progenitoras. Vasa(verde)/c-kit(azul)/Oct4(rojo) y combinada con Microscopía de Nomarski.

de la línea germinal se este llevando a cabo en los ovarios de los murciélagos. Por lo tanto, en nuestro laboratorio estamos estudiando la morfogénesis ovárica y caracterizando la presencia de posibles células progenitoras de la línea germinal en tres especies de murciélagos filostómidos: *Glossophaga soricina* (Fig. 1) y *Sturnira lilium* (Fig. 2). Hasta el momento hemos detectado la expresión de Vasa, Oct-4, fragilis, stella y c-kit, en células localizadas en la zona cortical de ambos ovarios de las tres especies de murciélagos. Algunas de estas células presentan actividad proliferativa evidenciada por la expresión de PCNA y H3. La expresión restringida a un grupo de células de estos factores sugiere que un mecanismo de auto-renovación de la línea germinal pudiera estarse llevando a cabo. Se sabe que las células que expresan fragilis pueden formar CGP y algunas células somáticas, mientras que la expresión de stella está restringida a aquellas células cuyo destino celular es germinal. Otra evidencia que soporta este hecho es que la expresión de Oct-4 se detecta en los núcleos de las blastómeras de segmentación temprana, lo que hace que esté restringida a las células de la masa celular interna. ¹

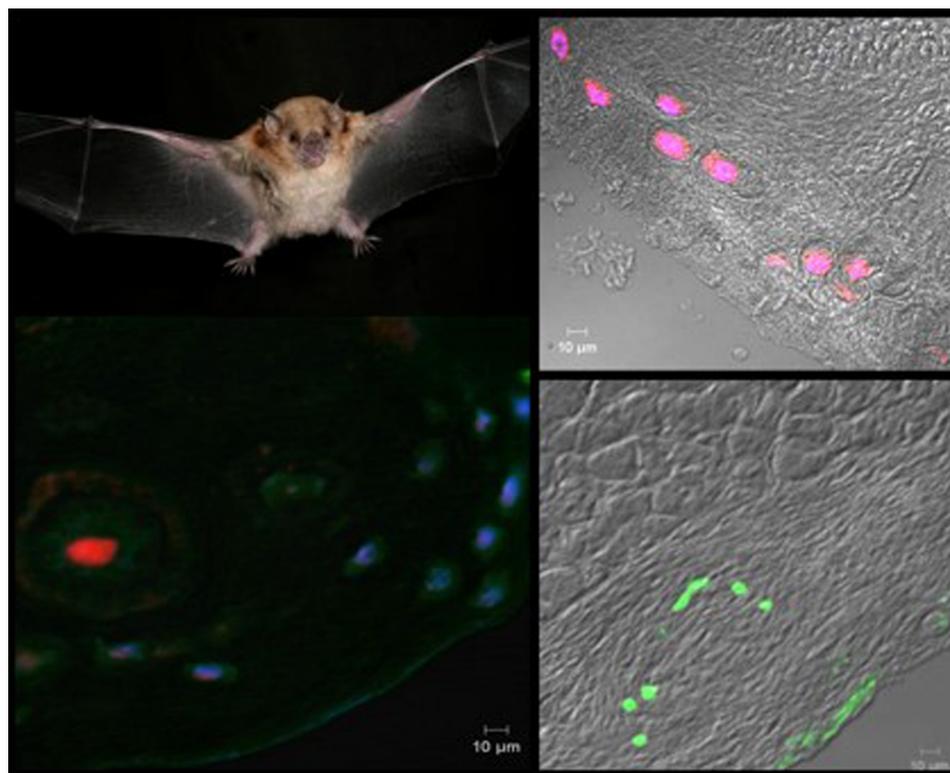


Figura 2. (A) Hembra adulta de murciélago filostómido *Sturnira lilium*. (B) Detección simultánea por la técnica de inmunofluorescencia triple del ovario izquierdo de *S. lilium* de tres marcadores específicos de células progenitoras. Vasa(verde)/Oct4(azul)/C-kit(rojo). Microscopio confocal (LSM 5 Pascal, Zeiss) equipado con láser de Argon-Krypton y Helio-Neón empleando los filtros BP 450-490 y 546/12 .

1. Borum, K. (1967). Oogenesis in the mouse. A study of the origin of the mature ova. *Exp Cell Res.* 45: 39-47.
2. Johnson J., Canning J., Kaneko T., Pru J. and Tilly J. (2004). Germ stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature.* 42 (80): 145-150.
3. Hubner, K., Fuhrmann, G., Christenson, L.K., Kehler, J., Reinbold, R., De la F. R., Word, J., Strauss, J.F. III., Boiani, M., Scholer, H.R. (2003). Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science.* 300: 1251-1256.
4. David, G. F., Anand K.T.C., Baker, T.G. (1974). Uptake of tritiated thymidine by primordial germinal cells in the ovaries of the adult slender loris. *Journal of Reproduction and Fertility.* 41: 447-451.
5. Liu Y., Wu C., Lyu Q., Yang D., Albertini D., Keefe, D. Liu L. (2007). Germ line stem cells and neogenesis in the adult human ovary. *Developmental Biology.* 306: 112-120.
6. Rasweiler, J.J., IV. (1993). Pregnancy in Chiroptera. *The Journal of Experimental Zoology.* 266: 495-513.
7. Wimsatt, W.A. (1979). Reproductive asymmetry and unilateral pregnancy in Chiroptera. *Journal of Reproduction and Fertility.* 56: 345-357.



DEFENSORÍA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

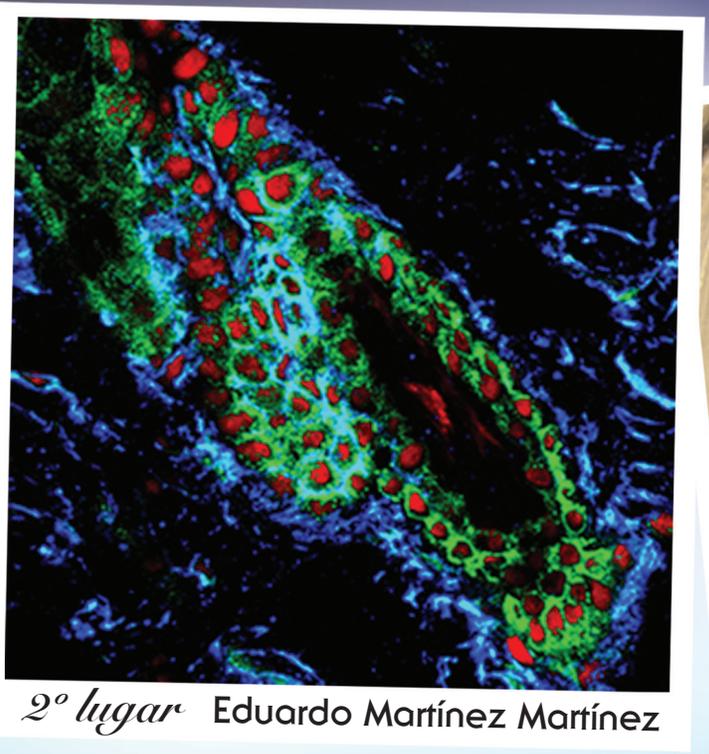
ACADÉMICOS Y ESTUDIANTES:

La defensoría hace valer sus derechos
Emergencias 24 horas, al teléfono **55-28-74-81**
Lunes a viernes de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 19:00 hrs.

**Edificio "D" nivel rampa, frente a Universum,
Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4**
Teléfonos: **56226220** al 22, fax: **50065070**
ddu@servidor.unam.mx



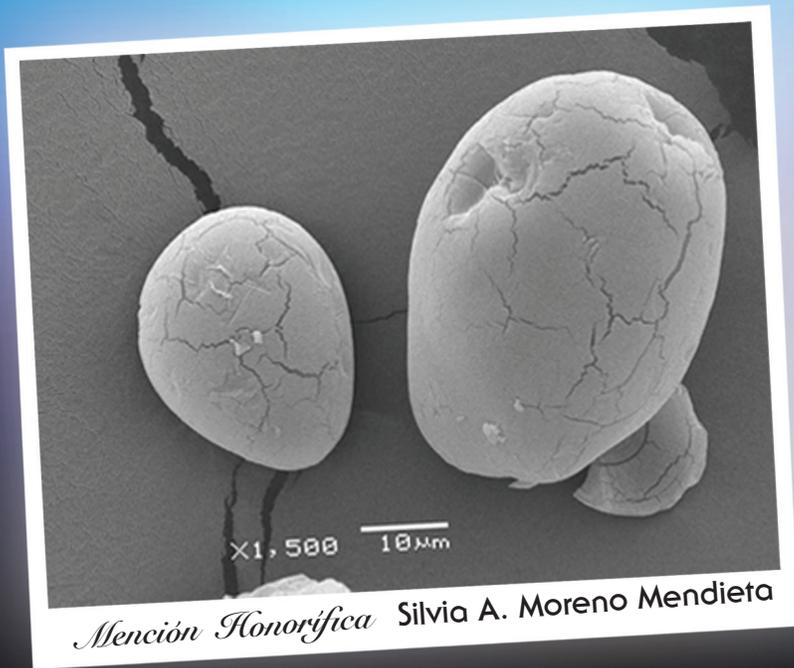
1er lugar Gabriela S. Torres Platas



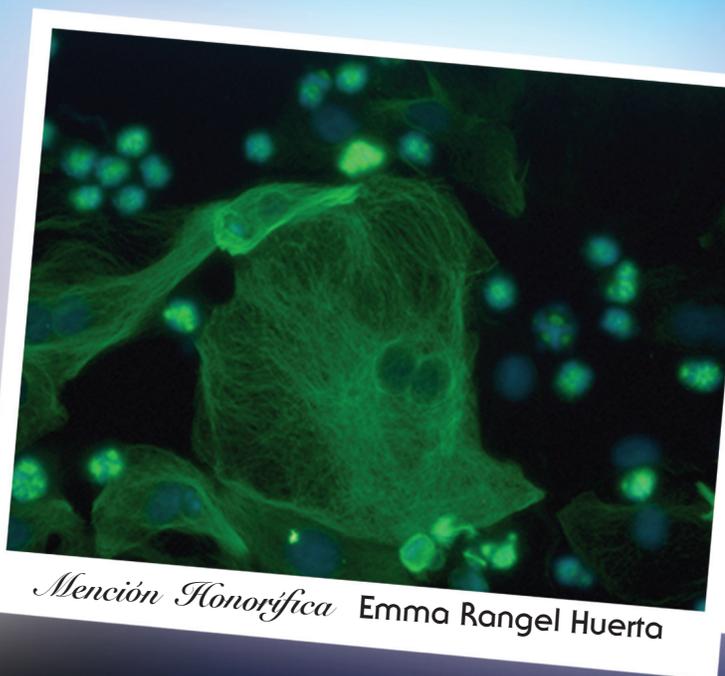
2º lugar Eduardo Martínez Martínez

1er. concurso de *fotografía* Científica

*«Un ojo
los jóv*



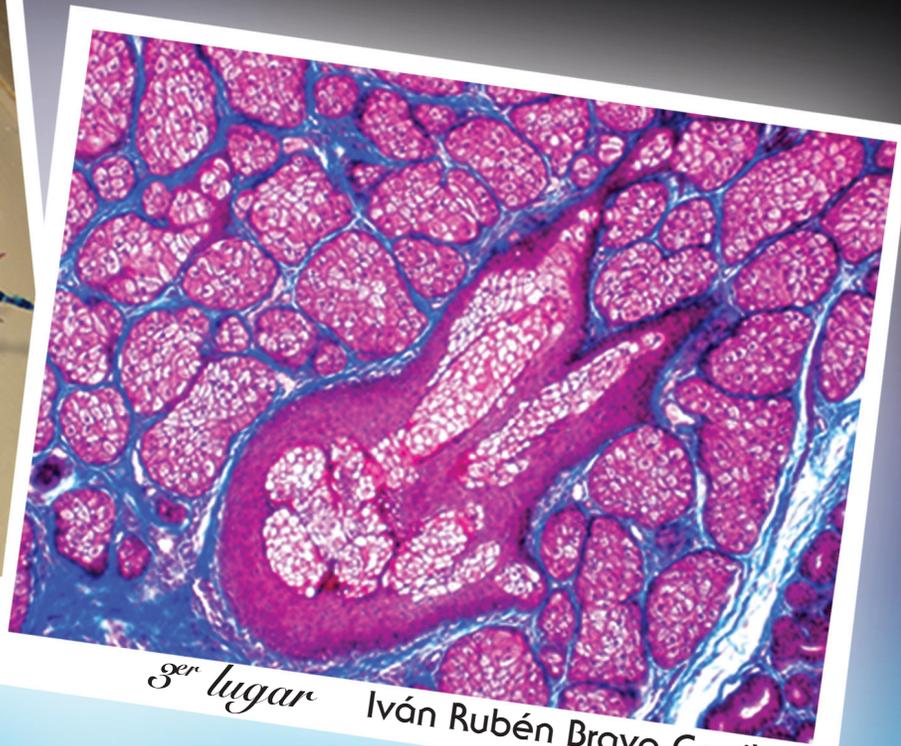
Mención Honorífica Silvia A. Moreno Mendieta



Mención Honorífica Emma Rangel Huerta



3^{er} lugar Martha E. Díaz Hernández



3^{er} lugar Iván Rubén Bravo Castillo

Vistazo a la ciencia de jóvenes de Biomédicas”

En el marco del XV Congreso de Carteles “Dr. Lino Díaz de León”, se realizó la premiación del Primer Concurso de Fotografía Científica “Un vistazo a la ciencia de los jóvenes de Biomédicas”, cuyos principales objetivos fueron involucrar a los jóvenes investigadores en la divulgación de la ciencia a través de imágenes originales y de alto impacto visual, producto de su trabajo de investigación; así como acercar la ciencia básica a la sociedad.

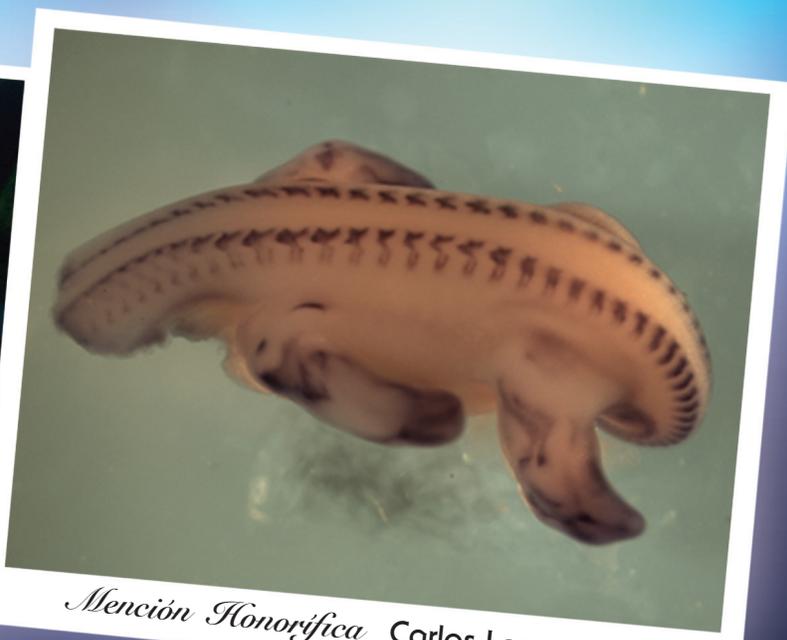
Se recibieron un total de 72 fotografías, de las cuales se seleccionaron las 20 mejores para ser expuestas en gran formato durante el XV Congreso de Carteles.

La doctora Ivette Caldelas, representante del comité organizador, anunció que las 20 mejores imágenes de este concurso serán exhibidas en el Túnel de la Ciencia de la estación del Metro *La Raza*, del primero de diciembre del año en curso hasta el cinco de enero del 2010.

El Jurado Calificador estuvo integrado por el doctor Horacio Merchant, investigador emérito de Biomédicas; Juan Riesgo Escobar, investigador del Instituto de Neurobiología de la UNAM; el maestro Javier Cruz, y la física Mariela Espinoza, ambos divulgadores de la ciencia, así como Pedro Valtierra, fotógrafo profesional y director de la revista *Cuartoscuro*, quienes evaluaron originalidad, impacto visual y grado de dificultad de la técnica de las imágenes.

Este concurso se realizó gracias al apoyo del Instituto de Ciencia y Tecnología del Gobierno del Distrito Federal.

Pável Álvarez



Mención Honorífica Carlos Lozano Flores



Mejor Cartel de Licenciatura del XV Congreso

Un sólo aminoácido de la región transmembranal 11 del cotransportador de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ determina la afinidad por tiazidas

María Castañeda, Norma Vázquez, Damián Hernández, Erika Moreno y Gerardo Gamba
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental

El cotransportador renal de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ (NCC), que se expresa en túbulo contorneado distal de la nefrona es el blanco de los diuréticos tipo tiazida que constituyen los fármacos más prescritos a nivel mundial al ser el tratamiento de primera línea para la hipertensión arterial. Sin embargo, se sabe poco sobre el sitio de unión del fármaco en el cotransportador.

En trabajos previos del laboratorio (Moreno et al., JBC 2006) se demostró que los NCC de lenguado (NCCfl) y rata (NCCr) exhiben diferentes afinidades para las tiazidas, con IC50 respectivos de cuatro μM y 0.4 μM y mediante un análisis quimérico se demostró que las regiones transmembranales (TM) ocho a 12 de la proteína son responsables de esta diferencia. En base a esto nos propusimos el objetivo de identificar los aminoácidos en esta región responsables de dicha variación.

Inicialmente, realizamos un alineamiento múltiple de secuencias de NCCs de diferentes especies que reveló que en las regiones TM ocho y 12 existen sólo seis residuos conservados en los NCCs de mamífero, que son diferentes en NCCfl. Por lo tanto, se diseñaron tres mutantes de NCCr construidas mediante mutagénesis puntual: la TM9 (A510T, A516C), la TM11 (A568S, I574C, S575C), y la TM12 (V601T). Para determinar la actividad y afinidad por tiazidas de las mutantes utilizamos el sistema de expresión heteróloga de ovocitos de *Xenopus laevis*.

Los ovocitos fueron inyectados con RNAC de NCCr silvestre o mutante y la actividad del NCC se determinó mediante captación de $^{22}\text{Na}^+$ ante concentraciones crecientes de tiazida para determinar la dosis respuesta (IC50.) Para las mutantes TM9 y TM12 observamos un IC50 similar a la del NCCr silvestre, sin embargo, para la mutante TM11 observamos un IC50 similar a la del NCCfl. Como en esta mutante se realizaron tres mutaciones

puntuales, el siguiente paso fue determinar cual de las mutaciones en TM11 era la responsable del cambio en la afinidad observado. Con este fin se crearon dos mutantes sencillas, la I574C y la S575C, y una doble mutante (DM) con ambas mutaciones. La mutación S575C bastó para conferir en NCCr afinidad por metlesome del tipo NCCfl, ya que tanto la DM como la mutante S575C presentaron afinidad similar a NCCfl. La mutación complementaria en NCCfl (C576S) también fue suficiente para conferir al transportador de pez afinidad de tipo NCCr. Al parecer lo importante es la sustitución en NCCr de la serine 575 por el amino ácido cisteína, ya que la mutación por otros residuos como alanina, ácido glutámico o lisina no lograron producir el mismo efecto en la afinidad.

Finalmente, observamos que las mutantes TM11, DM y S575C presentaron actividad basal mayor que el NCC silvestre. Mediante *Western blot* se observó expresión similar para todas las clonas, por lo que concluimos que la diferente actividad observada podría deberse a cambios en la V_{max} de transporte o a cambios en los niveles de proteína en membrana, pero no a cambios en la cantidad de proteína total que pudieran resultar por alteraciones en la estabilidad de la proteína.

Concluimos que la Ser 575 en NCCr, Cys en NCCfl, es responsable de la diferencia de afinidad por tiazidas entre NCC de mamífero y NCCfl, y

que también podría ser responsable de las diferencias en los niveles de actividad ya que, típicamente, NCCfl presenta mayor actividad. Pensamos que esto es importante porque podría conducirnos a determinar el sitio de unión de las tiazidas al NCC. El hecho de que sólo con el cambio de serina por cisteína se lograra modificar la afinidad y no con el cambio por alanina, glutamato o lisina nos da un indicio de que la formación de un puente disulfuro podría ser la explicación a lo observado. Sin embargo, con la información que tenemos hasta el momento no es posible proponer cuál sería el otro residuo de cisteína con el que el puente se pudiera formar.

Por último, esta es la primera mutación encontrada en NCC que produce una ganancia de función y dado que la actividad de NCC se ha relacionado con regulación de la presión arterial, un aumento en su función debido a dicha mutación podría ser una causa de hipertensión. Estudios genéticos son necesarios para determinar si este hallazgo podría tener una relevancia a nivel clínico.



María Castañeda recibiendo su premio

Foto: Pável Álvarez

Reconoce Biomédicas la trayectoria científica del doctor **Alfonso Escobar**

Para reconocer la destacada trayectoria del doctor Alfonso Escobar Izquierdo, investigador emérito, el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBm) decidió otorgarle su nombre al nuevo auditorio, el cual fue inaugurado por el rector de la UNAM, José Narro Robles y la doctora Gloria Soberón Chávez, directora de este Instituto.

Durante la ceremonia de inauguración, el doctor Narro Robles reconoció la labor del doctor Escobar y dijo que a lo largo de toda su vida de trabajo ha probado ser un gran investigador, “lo que lo ha hecho merecedor de premios y reconocimientos; es sin duda un gran académico y formador de profesionistas”, afirmó.

El rector de la UNAM señaló que la humildad y la modestia son rasgos distintivos que engrandecen aún más personalidad del investigador. “Se trata de un ser humano generoso, quien comparte, enseña, ilustra y con su ejemplo cotidiano transmite y genera conocimiento; por todas esas razones, no me parece extraño que Biomédicas y su comunidad le reconozcan de esta manera”. Narro Robles le entregó al homenajeado una medalla por 60 años de labor académica.

A su vez, la doctora Gloria Soberón, expresó que el doctor Escobar Izquierdo es un universitario ejemplar, que representa un ejemplo viviente de los mejores valores de los investigadores de este Instituto.

En nombre de la comunidad de Biomédicas, la doctora Soberón Chávez agradeció al investigador homenajeado su compromiso con la dependencia e indicó que “su trabajo en el laboratorio, asesorando estudiantes e impartiendo cátedra han sido actividades intensas y constantes, lo cual hace extraordinario su compromiso con la academia”, señaló.

La doctora Soberón afirmó que “el nuevo auditorio enriquece nuestro patrimonio, pero también representa un reto para consolidar la vida académica de Biomédicas”. Señaló que concluir la construcción de las instalaciones de la nueva sede es un anhelo irrenunciable; Sin embargo, aclaró que debido a la crisis de recursos por la que atraviesan el país y la UNAM, no es posible pensar que sea la

Universidad la única fuente de financiamiento para la construcción de las nuevas instalaciones del IIBm, por ello informó que para obtener recursos a fin de edificar y equipar la nueva sede ha realizado diversas gestiones ante diferentes instancias.

Enseguida el doctor Escobar Izquierdo agradeció a las autoridades el homenaje, el cual, dijo: “se lo debo a la UNAM, quien me dio la oportunidad de desarrollar, crear y contribuir a la difusión de la ciencia, la educación y la formación del personal académico”.

Alfonso Escobar Izquierdo

El doctor Alfonso Escobar Izquierdo nació en Cunduacán, Tabasco, en 1926. En 1944, ingresó a la Escuela Nacional de Medicina de la UNAM (ENM), y obtuvo el título de médico cirujano, con mención honorífica, en 1951. Realizó estudios de posgrado en la Escuela de Medicina de la Universidad de Oregón, de 1954 a 1955.

Siendo alumno de la ENM, en 1945 se vinculó con el Instituto de Investigaciones Biomédicas, entonces denominado Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos, y en 1949 recibió el nombramiento de ayudante de investigación, desempeño en ese cargo lo llevó a ser promovido a investigador de tiempo completo en 1956.

En 1972, el doctor Escobar Izquierdo fue nombrado investigador titular nivel C, y el 29 de marzo de 1985, el Consejo Universitario lo distinguió con el título de investigador emérito de la UNAM. En 2003 la misma dependencia lo reconoció como Forjador de la Ciencia.

Sus líneas de investigación se enfocan al campo de la neuroanatomía y la neuropatología humana y experimental. Contribuyó a investigar las enfermedades vasculares

cerebrales, la anatomía del sistema límbico y la historia de la neurocisticercosis. Su estudio acerca de la neuropatía que produce la *Karwinskia humboldtiana* le ha merecido numerosas citas nacionales e internacionales.

También realizó diversas contribuciones sobre las conexiones entre el colículo superior y el núcleo olivar inferior; las relaciones entre la oliva bulbar y la corteza del cerebelo y los efectos de la nutrición sobre el desarrollo de la corteza cerebral.

Su producción científica reúne más de 200 artículos en 63 años de quehacer científico. Fungió como editor en jefe de del *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos*, y fue miembro del Comité Editorial de la *Gaceta Médica de México*, del *International Journal of Neuroscience* y de *Brain Pathology*.

Pertenece a la Academia Nacional de Medicina desde 1963, a la Academia Mexicana de Ciencias, a la American Academy of Neurology, a la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas, entre otras. Forma parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel III y fue miembro de la Comisión dictaminadora del SNI de 1988 a 1991. En 1981 fue distinguido con el Premio Nacional de Salud Pública “M. Otero”; en junio de 1992, la Asociación Americana de Neuropatólogos lo premió por la relevancia de sus contribuciones a la neuropatología. 

Pável Álvarez



El rector, Gloria Soberón y Alfonso Escobar durante la develación de la placa del auditorio.

Foto: Eduardo Hernández

El Talón de Aquiles del Genoma Humano

Seminario de Laurent Duret

Marco José Valenzuela
Departamento de Inmunología

El doctor Laurent Duret impartió recientemente el seminario “El Talón de Aquiles del Genoma Humano”. El doctor Duret es director de Investigación del Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) y jefe del Departamento de Bioinformática y Genómica Evolutiva de la Universidad de Lyon, en Francia.

Existen cuatro mecanismos reconocidos en los procesos evolutivos: 1) Mutaciones en el material genético 2) Selección natural que cuando es positiva se llama evolución Darwiniana y cuando es negativa se llama evolución purificadora o eliminación de mutaciones deletéreas 3) Deriva genética y 4) Mutaciones aleatorias no relacionadas con procesos de adaptación. El doctor Duret junto con otros investigadores han descubierto que en vertebrados existe otro proceso evolutivo llamado Conversión Génica Sesgada de GC (gcCGS o “Bias Gene Conversion of GC”, en inglés). La conversión alélica de genes, i.e., el copiar/pegar un alelo en otro, en lugares heterocigóticos, ocurre durante la recombinación meiótica como consecuencia de un mecanismo de reparación en heteroduplexes no apareados (Marais, 2003). Este proceso de reparación que ocurre durante la meiosis resulta favorecer el duplete GC, de tal suerte que un heterocigoto AT/GC produciría más gametos GC que AT (Eyre-Walker, 1993; Galtier et al., 2001), resultando en una ventaja de alelos G y C sobre alelos A y T, y en consecuencia, un aumento del contenido de GC en regiones con altas tasas de recombinación.

En un trabajo reciente del doctor Duret (Galtier et al, 2007), se demostró que el proceso de gcCGS puede influir de manera significativa en las tasas de evolución del proteoma de primates y en particular en el hombre. Este proceso conduce a episodios repentinos de evolución acelerada en exones que de otra manera permanecerían conservados promo-

viendo la fijación de mutaciones AT → GC. En este trabajo se analizaron más de 12 mil exones con altas tasas de evolución de aminoácidos en cuatro ramas del árbol de los homínidos: el humano, el chimpancé, el ancestro humano-chimpancé y el ancestro humano-chimpancé-orangután, usaron como referencias externas al macaco, al lémur y al gálago. El número de episodios acelerados de evolución no fueron los mismos para las cuatro líneas analizadas: se encontraron 53 en humanos, 84 en chimpancés, 103 en la rama del ancestro humano-chimpancé, y 139 en la rama del ancestro humano-chimpancé-orangután. Estos resultados son consistentes con el reciente hallazgo de que los chimpancés presentan un mayor número de genes seleccionados positivamente que los humanos (Bakewell et al. 2007). En estos exones el porcentaje de sustituciones AT → GC fue mayor en las ramas con episodios de evolución acelerada. Los exones con rápida evolución de aminoácidos tienden a encontrarse precisamente en regiones con altas tasas de recombinación. Así, el proceso de gcCGS, y no la selección positiva, es el mecanismo responsable del proceso de sustitución de GC porque todas las posiciones de los codones, inclusive las neutras (sustituciones sinónimas) son afectadas.

En otras palabras, estos episodios abruptos de evolución no pueden ser explicados por mutaciones neutras AT → GC ya que el cociente de tasas de mutaciones no sinónimas sobre las sinónimas (el cociente dn/ds) se ve modificado. El patrón observado es consistente con el proceso de gcCGS el cual, si es suficientemente intenso, puede rebasar el proceso de selección purificadora y conducir a que se acumulen mutaciones deletéreas no deseadas. El fenómeno de gcCGS es independiente de regiones codificadoras y por lo tanto afecta también y de manera notable a regiones no codificantes.

La mayoría de los análisis sobre las tasas de evolución molecular descansan en dos principios: 1) Lo que es conservado debe ser funcional y 2) Lo que evoluciona rápidamente es adaptativo.

Así, las proteínas en primates han ido acumulando durante su evolución la fijación de mutaciones deletéreas de aminoácidos mediante un proceso aparentemente sin importancia que ocurre en la maquinaria de recombinación: la reparación sesgada del DNA de heteroduplexes intermediarios (el proceso de gcCGS). La naturaleza episódica de este proceso es consistente con la esperanza de vida corta de sitios muy activos de recombinación (*recombination hotspots*). Es probable que después de un episodio intenso de gcCGS ocurran procesos compensatorios de selección positiva que restauren las funciones de las proteínas afectadas.

El contenido de GC en los genes y a lo largo de todo el genoma humano, es muy variable. Estos resultados implican que los genes localizados en regiones con alta recombinación (que son ricos en GC), lejos de conferirles una ventaja, son en verdad puntos débiles de los genomas de primates, nuestro “Talón de Aquiles” en la evolución de las proteínas. En general la acumulación local de G y C en varias regiones del genoma de mamíferos no solo no es adaptativa sino costosa, porque resulta de un proceso que va en contra de la acción de la selección natural.

Implicaciones biomédicas y evolutivas

Sería interesante tratar de probar la hipótesis de que algunas de las enfermedades genéticas observadas con prevalencias muy altas en ciertas poblaciones o en ciertos periodos pudieran corresponder a sustituciones AT → GC sostenidas por gcCGS a pesar de sus efectos negativos.

La Teoría Genética de Poblaciones establece que la recombinación afecta la eficiencia de la selección natural de multi-locus al generar nuevas combinaciones de alelos, y por lo tanto la variabilidad genética de las poblaciones aumenta. En virtud de los nuevos hallazgos la recombinación puede disminuir localmente la eficiencia de la selección purificadora de genes codificantes de proteínas mediante gcCGS. Los efectos a gran escala (intercambios genéticos) y los de corto plazo (gcCGS) de la recombinación tienen efectos opuestos en la eficacia de la selección. Por lo tanto, la recombinación no es siempre favorable en la adaptación de las especies.

En particular el efecto de cgCGS es muy notable en la recombinación de las células germinales de los machos, debido probablemente a diferencias en la meiosis con las células germinales de las hembras.

El dinucleótido CpG muta con altas tasas porque la citosina es vulnerable a la desaminación. Las citosinas en dinucleótidos CpG son a menudo metiladas y la desaminación de 5-metilcitosina (5mC) produce timidina. La desaminación de citosina no metilada produce uracilo (U), el cual puede ser removido

por la uracil glicosasa, pero la desaminación de la 5mC genera timina (T), la cual no puede ser procesada por esta enzima. La consecuencia en humanos es que la tasa de mutación de 5mC a T es de 10 a 50 veces más grande que cualquier otra transición.

Más de un tercio de las mutaciones puntuales en la línea germinal que causan enfermedades genéticas en el humano, y muchas de las mutaciones somáticas que conducen al cáncer son causadas por la hipermutabilidad de CpG.

La consecuencia evolutiva en humanos es que el dinucleótido CpG está estadísticamente sub-representado (Bird 1980) a lo largo de todo el genoma humano (Lander et al. 2001). El grado de sub-representación está inversamente relacionado al contenido de GC.

La separación local es un prerrequisito para la desaminación de la citosina (o 5mC) en cadenas dobles de DNA (Fryxell y Zuckerkandl 2000). El mecanismo de reacción requiere del ataque de H_3O^+ en la posición N-3, seguida de la adición de H_2O a la posición C-4, ninguna de las cuales son accesibles al agua en cadenas dobles de DNA. 

1. M. A. Bakewell, et al. (2007), More genes underwent positive selection in chimpanzee evolution than in human evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 7489–7494.

2. A. P. Bird, (1980), DNA methylation and the frequency of CpG in animal DNA. *Nucleic Acids Res.* 8:1499–1504.

A. Eyre-Walker, (1993), Recombination and mammalian genome evolution. *Proc. Biol. Sci.* 252: 237–243.

3. K. J. Fryxell, E. Zuckerkandl, (2000), Cytosine deamination plays a primary role in the evolution of mammalian isochores. *Mol. Biol. Evol.* 17: 1371–1383.

4. N. Galtier, et al. (2001), GC-content evolution in Mammalian Genomes: the biased gene conversion hypothesis. *Genetics* 159, 907–911.

5. N. Galtier, L. Duret, S. Glémin, V. Ranwez, (2009), GC-biased gene conversion promotes the fixation of deleterious amino acid changes in primates. *Trends Genet.*, 25: 1–5.

6. E. S. Lander, L. M. Linton, B. Birren et al. (249 co-authors), (2001), Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860–921.

7. G. Marais, (2003), Biased gene conversion: implications for genome and sex evolution. *Trends Genet.* 19: 330–338.

... viene de página 7

tora (CD3⁺CD8⁺CD44⁺CD62L⁻). Después de siete meses de una única inmunización con BEVs las células fueron analizadas y se encontró memoria efectora específica. Este resultado fue confirmado mediante ensayos de incorporación de timidina donde 4–6 de 10 variantes fueron reconocidas.

Interferencia inmunológica

Finalmente, se recreó un escenario similar al que ocurre en la realidad, donde individuos vacunados con inmunógenos que expresan epítopos nominales (no mutantes) resultan infectados con PAVs que generan un diverso repertorio de epítopos (mutantes). Se inmunizaron grupos de ratones con vector control (VVH) y otros con nominal (VHPL), posteriormente se realizó un refuerzo con BEVs (VHBL) a los ocho y 12 meses respectivamente. A los ocho meses se observó una interferencia en el reconocimiento de variantes en los grupos inmunizado con nominal (VHPL) en comparación con vector

control (VVH). Esta interferencia es acrecentada en el experimento de 12 meses.

Las BEVs representan una plataforma tecnológica para el desarrollo de una nueva generación de vacunas y/o inmunógenos contra patógenos antigénicamente variables, ya que permiten la generación de una respuesta inmune celular amplia y diversa que permite el reconocimiento de epítopos mutantes. Otros inmunógenos sólo tienen la capacidad de generar una respuesta inmune capaz de reconocer no más de dos mutaciones en un epítipo determinado. Las BEVs fueron capaces de generar memoria inmunológica duradera, específica y diversa, la cual es importante para prevenir una futura infección.

La interferencia inmunológica muestra que puede existir un riesgo al administrar un inmunógeno que expresa un epítipo nominal de un determinado PAV a la población. Debido a que esto puede generar inmunodominancia la cual llevaría a disminuir la

capacidad del sistema inmune a actuar contra una infección posterior por el PAV y peor aún, aumentar la tasa de infección en personas vacunadas. La inmunización con inmunógenos basados en (BEVs) podría inducir activación de poblaciones de células TCD8⁺ de mayor diversidad comparada con la inmunización de epítopos nominales. 

a) Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBm.

b) Departamento de Inmunología, IIBm.

c) Grupo de Biología Teórica, IIBm.

d) Departamento de Biología Celular, Instituto de Fisiología Celular.

Migración del Sistema Operativo

Generalmente, cuando hablamos de “migrar el sistema operativo”, lo hacemos pensando en cambiar a la última versión del sistema que utilizamos actualmente, pero esto no es del todo correcto. Podemos planear una migración hacia una versión anterior (*downgrade*) debido, por ejemplo, a que consideramos que nuestro equipo no se desempeña adecuadamente con el que traía instalado de fábrica; o bien, podemos migrar hacia una versión más reciente (*upgrade*) debido, por ejemplo, a que necesitamos conectar un equipo periférico a nuestra computadora y éste sólo trabaja con versiones posteriores a la que tenemos instalada. Pero la migración no sólo se da entre versiones del mismo sistema operativo, también podemos migrar hacia otra plataforma como Linux si nuestras necesidades así lo requieren; en cualquier caso, debemos tener como principio que si nuestro equipo funciona correctamente y satisface nuestras necesidades de trabajo, es



Luego del éxito obtenido el pasado mes de octubre en su lanzamiento oficial, el nuevo Sistema Operativo de Microsoft Windows 7 está recibiendo muy buena aceptación entre los usuarios; principalmente entre los decepcionados con la versión Vista quienes al parecer son los más considerados por la misma Microsoft, ya que la actualización “sin pérdida de datos” sólo está disponible desde esta versión.

mejor dejarlo como está; Sin embargo, si hemos justificado la migración del sistema operativo, es importante considerar algunos puntos antes de realizarla:

Desempeño. El bajo rendimiento de las computadoras no siempre es consecuencia del sistema operativo, debemos identificar cuál es el origen ya que si el sistema funciona correctamente tal vez sea suficiente con realizar una actualización de *hardware* para mejorar el desempeño, por el contrario, si consideramos que el *hardware* de nuestra computadora es más que suficiente y el desempeño del sistema es bajo, probablemente necesitamos realizar una migración del sistema operativo.

Seguridad. Pongamos un ejemplo, si tenemos un equipo con Windows XP o Vista y no podemos mantenerlo seguro, actualizado y, en la medida de lo posible, libre de virus, el simple hecho de migrar a Windows 7 no va a mejorar esta situación; en este sentido se justifica una migración de sistema operativo siempre y cuando esté próximo a terminar el soporte de actualizaciones de la versión que tenemos instalada actualmente.

Compatibilidad. Si nuestro motivo para cambiar el sistema operativo es la compatibilidad con *hardware* no debemos olvidar verificar también la compatibilidad con el *software* que tenemos instalado y viceversa.

Si después de analizar estos puntos hemos optado por realizar la migración, el siguiente paso es verificar si el sistema que queremos instalar soporta el *hardware* de nuestro equipo y si existen versiones del *software* que utilizamos regularmente para el nuevo sistema; una vez que hemos comprobado todo esto podemos proceder a la instalación, la cual puede ser de cinco tipos:

1) Actualización. Se lleva a cabo en una migración desde una versión hacia otra más reciente pero del mismo sistema operativo. Puede ser sin pérdida de datos cuando las versiones así lo permitan o desde cero, es decir, haciendo un respaldo en un medio externo y posteriormente formateando el disco duro.

2) Downgrade. Es la operación inversa a la actualización. Migramos de una versión hacia otra anterior.

3) Instalación inicial. Su característica principal es que se realiza desde cero, puede ser un cambio de versión o incluso de plataforma.

4) Instalación dual (Dual boot). Permite tener los dos sistemas operativos instalados de manera nativa en el equipo, incluso en el mismo disco duro, mediante un procedimiento de particionamiento del disco duro, no requiere capacidad de procesamiento más allá de los requerimientos de *hardware* del sistema a instalar, pero sí implica un uso adicional en la capacidad del disco duro.

5) Máquina virtual. Nos permite, a través de un *software* especializado (*Virtual-Box*, *VMWare*, *Virtual PC*, etcétera.) instalar otro sistema operativo dentro del que ya tenemos y ejecutarlo en una ventana como si fuera otra aplicación, desafortunadamente de manera adicional al uso de espacio en disco que implica, este procedimiento requiere de mayor capacidad de procesamiento del equipo, ya que prácticamente ejecuta dos sistemas operativos a la vez.

Por último, cabe señalar que una migración del sistema operativo es un proceso que requiere tiempo y por lo tanto debe planearse adecuadamente, además puede implicar procedimientos técnicos que requieran la asesoría de un técnico.†

Omar Rangel
Departamento de Cómputo