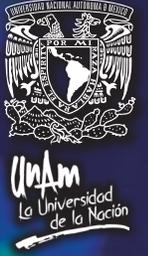




Gaceta Biomédicas



Enero, 2020 Año 25 Número 1 ISSN 1607-6788

Un nuevo virus: 2019-nCov

Página 14

8 | Inmunopatología
de la tuberculosis pulmonar
experimental

10 | Heterogeneidad
de la Neurocisticercosis



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de
la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora

Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera

Keninseb García Rojo

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 Olguín 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 25, número 1. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó de imprimir el 31 de enero de 2020 en Litográfica Ingramex, S.A. de C. V., Centeno 162 - 2 Col. Valle del Sur Iztapalapa 09810, Ciudad de México.

Información disponible en:

http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibiomedicas.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. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.



3

Reconocimientos
a la Comunidad de Biomédicas



SEMINARIO INSTITUCIONAL

8

Inmunopatología
de la tuberculosis pulmonar
experimental



6

Daño al ADN y su reparación
en la transformación y la
diferenciación celular



SEMINARIO INSTITUCIONAL

10

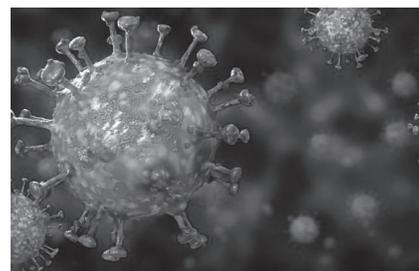
Heterogeneidad
de la Neurocisticercosis



SEMINARIO DE BIENVENIDA

12

Conducta social compleja
plasticidad fenotípica
en las hormigas



14

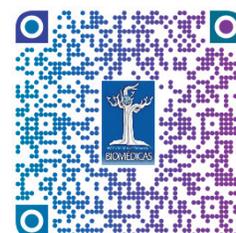
Un nuevo virus:
2019-nCov



16

Día Internacional
de la Protección de Datos

Consulta ediciones anteriores
usando nuestro código QR



Reconocimientos a la Comunidad de Biomédicas

Keninseb García

Para culminar con las actividades institucionales del 2019, las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas hicieron entrega de reconocimientos al personal administrativo y académico que durante este año cumplió 10,15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 años de labor universitaria, así como un reconocimiento al doctor Alfonso Escobar Izquierdo, del Departamento de Biología Celular y Fisiología, por 70 años de trayectoria académica en la UNAM; y se dio un agradecimiento especial al personal que participó en el programa de retiro por jubilación durante el reciente año.

En la ceremonia realizada en el Auditorio “Alfonso Escobar Izquierdo”, la doctora Imelda López Villaseñor, directora del IIB, acompañada de los doctores Emilio Rojas, secretario Académico; Sergio Sánchez, secretario Técnico; Luis Mendoza, secretario de Enseñanza y la licenciada Ma. Isabel Velasco, secretaria Administrativa, agradeció a la Comunidad de Biomédicas su esfuerzo y trabajo diario, con el que han “participado en la construcción del Instituto que hoy tenemos. Gracias porque con su labor constante Biomédicas ha tenido y tiene una importancia siempre vigente en momentos relevantes para la vida universitaria y para la ciencia nacional”.

Además, afirmó que la labor del personal académico contribuye a “cumplir cabalmente las funciones

sustantivas de la Universidad, que son la docencia, la investigación y la difusión del conocimiento”; las cuales no sería posible llevar a cabo “sin el apoyo constante del personal académico”.

Por ello, dijo que “la comunidad del Instituto de Investigaciones Biomédicas somos una gran familia, generosa y solidaria, que tenemos puesta nuestra mirada hacia una misma meta y es la de trabajar por el bien de nuestra máxima casa de estudios, que es la Universidad de la Nación”.

Finalmente, manifestó sus felicitaciones a todos los miembros de la Comunidad de Biomédicas al culminar el año 2019 y los invitó a continuar esforzándose por lograr un instituto del cual puedan sentirse cada vez más orgullosos.



Los doctores Imelda López y Antonio Velázquez



Por 10 años de servicio a la Universidad se reconoció a Jorge García Rebollar, Lucía Lugo Salinas, Marco Antonio Medel Cerda, Ana María Mendoza Caballero, Fabiola Monroy Lara, Claudia Ortega Vázquez, Carlos Pérez González, Jorge Piedra Perea, Sara Salgado Rayo, René Susarrey y Patricia Urquijo.

Mientras que por 15 años de trabajo arduo se distinguió a Miriam García García, Jorge García Pérez, Teresa Guzmán Jiménez, Esther Madrid Barrera, Fabiola Melgarejo Solano, Luis Mendoza Sierra y Marco Meza López.

Continúa pág. 4>



Rosario Arenas Tenorio, Patricia Espinosa Cueto, Juliana Herrera López, Armando Orozco Rodríguez, Benita Rodríguez Castro, Romina Rodríguez Sanoja, Carolina Rojas Castañeda y Gloria Soldevila Melgarejo cumplieron 20 años de labor en la UNAM.

También recibieron reconocimiento por 25 años de labor Rafael Cruz Carreón, Georgina Díaz Herrera, Gohar Gevorgyan, Ricardo Hernández Ávila, Karen Manucharyan, Margarita Martínez Gómez, Patricia Ramírez Roldán, Leticia Rocha Zavaleta, Guadalupe Ruiz Rentería, José Luis Ventura Gallegos y Beatriz Vera Cano.

Por 30 años de trabajo fueron reconocidos: Janet Díaz Luna, Gabriel Gutiérrez Ospina, Marco José Valenzuela, Imelda López Villaseñor, Leticia Miranda Rodríguez, Jesús Ramírez Santos, Sandra Ramírez Servín de la Mora y Teresa Tusié Luna.

Edmundo Lamoyi Velázquez, Pedro Medina Granados, Miguel Morales Mendoza, Patricia Padilla Cortés y Norma Vázquez Díaz cumplieron este año 35 años de labor.

Azucena Ayala Pichardo y Blanca Ruiz Ordaz recibieron reconocimiento por 40 años de servicio; Juan Pedro Laclette San Román y Raúl Mancilla Jiménez cumplieron 45 años de trayectoria académica y Jaime Martuscelli Quintana celebró este año 50 años de labor en la UNAM.

Además, se brindó un reconocimiento, por la labor que desempeñaron en esta casa de estudios a lo largo de varias décadas, a Delfina Aquino Cantera, Armida Báez Saldaña, María del Carmen Basualdo Sigales, Pablo Pérez Gavilán y Escalante y Antonio Velázquez Arellano, quienes participaron este año en el programa de retiro por jubilación.



Finalmente, a nombre de la comunidad del Instituto el doctor Emilio Rojas, expresó un agradecimiento al doctor Alfonso Escobar por su ejemplo y labor ininterrumpida a lo largo de 70 años en la UNAM.

“Los reconocimientos a la labor académica del doctor Escobar son el reflejo de su dedicación a la investigación y docencia, de su entrega total a la vida académica y a la clara devoción universitaria”, aseguró el doctor Emilio Rojas.

En representación del investigador emérito, su hija, la doctora Elva Escobar Briones, expresó su agradecimiento a “la Universidad, que reconoce todo el trabajo y de la cual soy parte; al Instituto por haber sido parte de sus historias a través de contribuir con la investigación científica, de permitirme innovar, de formar nuevas generaciones, de contribuir a la investigación en los institutos de salud, y al exilio español, que con sus brillantes mentes fue una guía importante”.



Fotografías Sonia Olguin



Alfonso Escobar Izquierdo

Nació en Cunduacán, Tabasco, en 1929 y desde muy joven sintió interés por la investigación científica. En 1944 ingresó como voluntario al Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos (LEMB, hoy Instituto de Investigaciones Biomédicas).

Bajo la dirección del doctor Dionisio Nieto, participó en el estudio de la “lipoarquitectura” del tejido nervioso asociado al envejecimiento cerebral, estudio que fue publicado en 1947 en el Boletín de Estudios Médicos y Biológicos que publicaba el LEMB. “No tenía idea entonces que el curso de mi vida profesional había quedado permanentemente asociado al Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos y a la Universidad Nacional Autónoma de

México”, reflexiona el doctor Escobar en *Forjadores de la Ciencia*.

En 1951 el doctor Escobar se graduó con mención honorífica como médico por la Facultad de Medicina de la UNAM, el tema de su tesis fue el estudio clínico patológico de la cisticercosis cerebral; posteriormente realizó estudios de posgrado en la Universidad de Oregón, Estados Unidos.

Desde 1945 se ha desempeñado como docente universitario en áreas como la neuroanatomía, neurofisiología y neuropatología, en las Facultades de Psicología y de Medicina de la UNAM, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, del Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Subirán”. En el extranjero fue profesor en Universidades de Estados Unidos, Irán, Polonia, Austria y Bélgica.

El doctor Escobar cuenta más de 280 publicaciones principalmente sobre la disfunción de las lesiones cerebrales, el estudio del sistema límbico humano, de su relación con la psicosis, los trastornos del desarrollo del sistema nervioso central y la migración neuronal, que tienen más de 1300 citas.

Entre los premios y distinciones que ha recibido a lo largo de su carrera destaca su ingreso a la Academia Nacional de Medicina en 1963, fue

editor del Boletín de Estudios Médicos y Biológicos de 1963 a 1996, de 1981 a 1986 fue miembro del Consejo Editorial del *International Journal of Neuroscience*.

En 1981 obtuvo el Premio Nacional de Salud Pública “Miguel Otero” de la Secretaría de Salubridad y el Premio Sandoz de la Investigación Científica “Dr. Salvador Aceves”, en 1985 fue nombrado investigador emérito de la UNAM e Investigador Nacional III del Sistema Nacional de Investigadores, en 1993 fue nombrado Investigador Nacional Emérito del SNI.

En 2009 el Instituto de Investigaciones Biomédicas otorgó a su nuevo auditorio el nombre del doctor Alfonso Escobar Izquierdo, en 2011 el investigador obtuvo el Premio Ramón de la Fuente Muñiz en Salud Mental de la Secretaría de Salud y en 2016 la Asamblea Legislativa del Distrito Federal le otorgó la Medalla al Mérito en Ciencias y Artes en la categoría de Neurociencias.

Semblanza basada en el libro *Forjadores de la Ciencia en la UNAM*, editado en 2003 con motivo del premio del mismo nombre, así como en diversos artículos de *Gaceta Biomédicas*.

Daño al ADN y su reparación en la transformación y la diferenciación celular

Keninseb García y Mahara Valverde

En el seminario del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental dictado para optar por una jefatura de grupo, la doctora Mahara Valverde presentó las líneas de investigación que su grupo ha desarrollado en los últimos años, relacionadas con el área de genética toxicológica, así como sus proyectos actuales enfocados en el estudio del daño al ADN, y la respuesta al daño en el ADN en la transformación y la diferenciación celular.

La Organización Mundial de la Salud calcula que al año en el mundo ocurren más de 12 millones de muertes relacionadas con la exposición a la contaminación ambiental, y la Agencia Internacional de Investigaciones en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha propuesto una lista de los contaminantes del aire de mayor riesgo a enfermedad.

La doctora Mahara Valverde Ramírez y su grupo de investigación han obtenido evidencias de los efectos genotóxicos que produce la contaminación ambiental en diferentes matrices, epiteliales y sangre periférica. El interés en los modelos epiteliales humanos radica en que por un lado son las células que tienen el primer contacto con los contaminantes y además, son el tipo celular en el cual se presenta 80 por ciento de los casos de cáncer; en los cuales se puede encontrar biomarcadores de exposición, efecto temprano y de susceptibilidad para identificar señales de daño en el ADN antes de que se presente un trastorno clínico.

Una de las líneas de investigación se centra en los efectos del estrés oxidante desencadenados por xenobióticos como la contaminación ambiental; una segunda consiste en el estudio de los mecanismos de acción de metales involucrados en su capacidad transformante y otra en estudiar el papel de los mecanismos de reparación del ADN dependientes de diferenciación.

Con la finalidad de identificar posibles marcadores biológicos tempranos de los efectos genotóxicos de la contaminación ambiental, su grupo realizó un estudio en el que se comparaba la exposición laboral extra e intramuros a compuestos orgánicos volátiles y material particulado de habitantes de la Ciudad de México y Puebla; así pudieron establecer que había diferentes patrones de comportamiento del daño oxidativo en el ADN entre los habitantes

de ambas ciudades, que se diferenciaba entre los trabajadores de la CDMX que se exponían de forma intramuros de los que se exponían de forma extramuros; mientras que en los trabajadores extra e intramuros de Puebla se presentaron altos niveles de daño genotóxico sin manifestar diferencias.

Además, encontraron que en todas las biomatrices epiteliales se correlacionaba el daño al ADN con la exposición personal a contaminantes como ozono, partículas PM2.5 y compuestos orgánicos volátiles.

A raíz de estos trabajos, la doctora Valverde fue invitada a colaborar en el proyecto internacional Halifax, de la organización *Getting to Know Cancer*, para estudiar el potencial carcinogénico de la exposición a dosis bajas de mezclas químicas ambientales; los resultados del trabajo de todos los grupos participantes se publicaron en 2015 en un volumen especial de la revista *Carcinogenesis*.

La información sobre México aportada por el grupo de la doctora Valverde fue resultado de biomonitoreos que realizaron durante ocho años en una población ocupacionalmente expuesta de trabajadores en una planta recicladora de baterías de auto ubicada en León, Guanajuato.

A partir de estos biomonitoreos hallaron que en una mezcla de metales, la exposición a plomo excedía diez veces la concentración permitida en sangre de 10 microgramos por decilitro, que la actividad de una de las enzimas encargadas de la biosíntesis del grupo hemo estaba disminuida y había lipoperoxidación en los individuos expuestos; además identificaron las áreas de la planta recicladora con mayor exposición a plomo.

También estudiaron la actividad reparativa del daño en el ADN de los trabajadores por medio del ensayo cometa, para lo cual se evaluó el daño inicial en

las células de las personas que trabajaban en la planta recicladora y posteriormente se les indujo daño a estas células con un genotóxico, como radiación gamma y posteriormente se determinó la persistencia del daño bajo condiciones ideales.

Observaron que el daño inducido por radiación gamma desaparecía a través del tiempo bajo condiciones ideales en las células de las personas no expuestas a la mezcla de metales, pero permanecía en los trabajadores expuestos, lo cual indicaba que la reparación del ADN estaba alterada.

La ponente indicó que los datos aportados al proyecto sobre la población mexicana son evidencias del daño por exposición a mezclas complejas de metales, que son diferentes a lo que se había establecido previamente como los mecanismos que conducen a la tumorigenicidad inducida por los metales de forma independiente.

Después de su participación en el Proyecto Halifax, la doctora Valverde continuó estudiando las alteraciones en la reparación del ADN por la exposición a mezclas complejas, pues considera que esta es la herramienta que tiene la célula para salvaguardar la información del material genético.

En su laboratorio se estableció un modelo *in vitro* para averiguar si la exposición a la mezcla de metales tenía la capacidad de inducir focos de transformación celular al ser usada como un estímulo iniciador o promotor de dicho proceso; de modo similar a los focos que se generan cuando se usa un mutágeno potente como estímulo iniciador y un promotor, como el éster de forbol.

Encontraron que cuando se utilizó la mezcla de metales como estímulo iniciador, como promotor o como iniciador y promotor a la vez, se formaban focos de

El daño inducido al ADN y la transformación celular son protegidos por la subexpresión de OLA-1. La diferenciación adipogénica cursa con acumulación de daño oxidante en el ADN y disfunción de capacidad reparativa.

transformación, observaron diferencias en el comportamiento de la generación de especies reactivas de oxígeno intracelulares que estaban involucradas en el proceso de muerte celular.

Además, cuando se usaba la mezcla de metales como iniciador había un arresto en G1 del ciclo celular, que era más potente que cuando se usaba como promotor o como iniciador y promotor, y establecieron que la muerte celular por senescencia es la vía por la que se evade la muerte celular cuando se utilizaba la mezcla de metales como un estímulo promotor.

A partir de este trabajo se concluyó que cuando las células estaban expuestas a una mezcla de metales se generaban diferentes mecanismos de daño: al inicio había un incremento muy bajo pero constante de la genotoxicidad, alteraciones en la reparación del ADN, disminución de la viabilidad celular, también incrementaban los niveles de especies reactivas de oxígeno intracelulares y de la actividad antioxidante total, y todo esto en conjunto generaba una selección clonal de las células que se identificaron fenotípicamente como focos de transformación.

Por otra parte, su grupo se interesó en averiguar si la proteína OLA1 (*Obg-Like ATPase-1*) estaba involucrada en el proceso de transformación celular, debido a que se había visto que OLA1 tiene actividad como ATPasa y GTPasa; es un regulador negativo de la respuesta antioxidante; regula las respuestas de estrés porque estabiliza a la proteína HSP70; inhibe la capacidad de invasión y migración de células de cáncer de mama cuando se subexpresa, incrementando su capacidad de adhesión celular, además de que se encuentra sobreexpresada en diferentes tipos de cáncer.

Observaron que OLA1 incrementaba su expresión durante la transformación celular, sobre todo cuando se utilizaba a la

mezcla de metales como estímulo iniciador. Para averiguar si la proteína podía tener un papel modulador en el proceso de transformación celular fue silenciada antes de inducir la transformación y encontraron que esto producía un cierto grado de protección.

Posteriormente se preguntaron qué sucedía con el fenotipo transformante y los niveles de especies reactivas de oxígeno si durante la fase de promoción, cuando se observa el cambio, se daba un estímulo oxidante adicional con cloruro férrico, y si esta acción podría romper el balance oxidativo que modificara el fenotipo de las células.

Cuando se silenció OLA1 el reto oxidante no logró inducir la capacidad transformante, pero sí se evidenció que incrementaba la generación de especies reactivas de oxígeno y había una correlación con el incremento de la expresión de OLA1. A partir de estos resultados, la doctora Valverde y sus colaboradores están estudiando qué ocurre con la actividad de varios factores de transcripción que están involucrados en las respuestas de estrés y que están siendo modulados por el silenciamiento de OLA1.

En cuanto a la línea de investigación relacionada con el papel de los mecanismos de reparación dependientes de la diferenciación, hace unos años evidenció en un modelo de diferenciación neuronal que había una respuesta diferencial ante diversos estímulos.

Para averiguar si los estímulos oxidativos que se presentan en el cerebro, a los cuales son muy vulnerables las neuronas, y determinar su capacidad de reparación del ADN, se aplicó un inductor de daño en concentraciones similares a las que presentan pacientes con Alzheimer en células diferenciadas e indiferenciadas.

Se observó que en las células diferenciadas el daño fue reparado, pero



Mahara Valverde Ramírez

las células indiferenciadas presentaban genotoxicidad a causa del estrés oxidativo y tendían a acumular daño en el ADN, lo cual podría deberse al papel dinámico en la respuesta al daño en el ADN y las proteínas sobreexpresadas de reparación del ADN que reconocen las lesiones y que participan en los mecanismos de reparación de escisión de nucleótidos.

Al respecto de la misma línea de investigación, el grupo ha publicado la acumulación de daño oxidativo en el ADN adquirido a través de la diferenciación adipogénica humana, así como la pérdida de la capacidad de reparación de lesiones ocasionadas por el peróxido de hidrógeno en niveles equiparables a los que se presentan en la reparación de herida, línea de investigación que continuó desarrollado durante su estancia sabática con las doctoras Fortini y Dogliotti.

Actualmente, en colaboración con el grupo de la doctora Eugenia Dogliotti, del Instituto Superior de Sanidad en Roma, el grupo de la doctora Valverde está participando en un proyecto que estudia la relación entre el daño al ADN y el metabolismo energético para identificar un posible vínculo mecanístico entre la producción de especies reactivas de oxígeno, la persistencia del daño al ADN, la activación de alteraciones funcionales del mecanismo de respuesta a daño en el ADN, la inflamación y las anomalías metabólicas relacionadas con la obesidad mediante estrategias *in vitro* e *in vivo*. [f](#)

Inmunopatología de la tuberculosis pulmonar experimental

Keninseb García
y Rogelio Hernández Pando

En el seminario del Instituto de Investigaciones Biomédicas titulado "Inmunopatología de la tuberculosis pulmonar experimental", se dio cuenta de los estudios en los que el doctor Rogelio Hernández Pando, investigador de la Unidad de Patología Experimental del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), y sus colaboradores han descrito la respuesta inmune asociada al control y la progresión de la enfermedad, demostrando por medio de modelos animales que la tuberculosis pulmonar causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* tiene una etapa temprana en la que la inmunidad innata controla el crecimiento bacteriano, produce inflamación y formación de granulomas, y una segunda etapa progresiva en la que disminuye la cantidad de factores protectores y emerge una respuesta tipo Th2, que permite que la enfermedad avance y se desarrolle neumonía, necrosis y fibrosis; sin embargo, estos procesos pueden variar dependiendo de la cepa de la bacteria que cause la infección.

La tuberculosis es una enfermedad de gran importancia médica, clínica y epidemiológica, que fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1993 como una emergencia mundial. Al año se registran alrededor de medio millón de casos de tuberculosis resistente a fármacos y se calcula que un tercio de la población mundial podría estar infectada de manera latente; en 2018 se registraron más de 10 millones de casos de tuberculosis en el mundo y un millón 400 mil muertes, principalmente en países de África subsahariana y Asia.

Las personas infectadas con *M. tuberculosis* pueden transmitirla al toser o hablar a través de gotas de saliva en las que se encuentra suspendida, y cuando son aspiradas por individuos sanos los microorganismos pueden llegar a los pulmones; ahí el sistema inmune puede controlar la infección en más de 90 por ciento de los casos, pero en una tercera parte de ellos la bacteria se mantiene latente, es decir, sin provocar síntomas de enfermedad ni poder transmitirse. Cinco por ciento de los casos desarrolla tuberculosis progresiva que puede llevar a la muerte si no recibe tratamiento y en algunos casos de infección latente los problemas de disminución de la respuesta inmune pueden reactivar a la bacteria, como ocurre en las coinfecciones con VIH y en diabetes.

Para caracterizar el tipo de respuesta inmune asociada al control y la progresión de la enfermedad, se ha desarrollado un

modelo experimental de enfermedad progresiva y de infección latente con ratones machos singénicos de la cepa Balb/c que son infectados por la vía traqueal con *M. tuberculosis* H37Rv y se les da seguimiento por varios días para establecer los mecanismos del sistema inmune relacionados con la tuberculosis.

A partir del modelo experimental se ha observado que la fase temprana de infección se caracteriza por inflamación crónica, presencia de linfocitos y macrófagos alrededor de vasos sanguíneos y en el intersticio alveolo-capilar, y dos semanas después se producen las lesiones características denominadas granulomas.

Durante ese tiempo la cantidad de bacterias vivas, o carga bacteriana, en el pulmón se mantiene estable, pero cuando la infección se mantiene por más de un mes, e inicia la fase progresiva, se observa que los alveolos pulmonares se empiezan a llenar de células inflamatorias y esto produce neumonía; si alcanza los 4 meses se observa fibrosis intersticial extensa y áreas focales de necrosis, además la cantidad de bacterias vivas se incrementa considerablemente y se produce la muerte de los animales por insuficiencia respiratoria.

Mediante técnicas de inmunohistoquímica y PCR se estableció que, en la fase temprana, en la que hay control del crecimiento bacilar, éste es mediado por respuestas tipo Th1 y cuando hay progresión de la enfermedad emerge la respuesta antagonista Th2.

Asímismo, los macrófagos son esenciales en la inmunidad anti-micobacteriana porque fagocitan y eliminan bacterias y regulan la respuesta inmune a través de la secreción de citocinas como TNF, que es esencial para la protección y participa en el proceso de daño tisular; IL-1, que induce secreción y expresión del receptor de IL-2, y TGF, inductor de fibrosis.

Cuando se estudió la cinética de la producción de citocinas macrofágicas en la tuberculosis pulmonar experimental, se observó que en la fase temprana se produce una gran cantidad de las citocinas proinflamatorias TNF e IL-1 para controlar el crecimiento bacteriano, y en la fase progresiva a partir del día 28 de infección, hay una disminución importante de la producción de las citocinas proinflamatorias y un incremento en la producción de TGF- β , que es antiinflamatoria.

Se halló que los macrófagos activados son el tipo celular predominante durante la fase temprana de la infección, mientras que los vacuolados son los que predominan en la fase progresiva.

Además, se encontró que alrededor del día 14 de infección, cuando empiezan a formarse los granulomas, ocurre el máximo incremento de la citocina IL-17 y hay una gran cantidad de linfocitos Th17, que podrían originarse en el epitelio bronquial y las células endoteliales de los vasos sanguíneos, lo cual indica que en el modelo experimental esta citocina es importante para fenómenos de protección a partir de inmunidad celular.

El modelo experimental busca establecer los factores que están relacionados con la progresión de la enfermedad, entre ellos la carga antigénica; al respecto se ha encontrado que la baja carga antigénica induce una respuesta Th1, mientras que la carga antigénica elevada induce una respuesta antiinflamatoria Th2.

Por otra parte, se sabe que la presencia de agentes infecciosos puede estimular al sistema inmune y al sistema neuroendócrino, con lo cual se establece una relación muy compleja de respuestas inmunoendócrinas. Cuando se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el TNF e IL-6

Rogelio Hernández Pando
es médico cirujano por la UNAM,
especialista en Patología
por el Hospital General de México.
Maestro y doctor en Inmunología por el Instituto
de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
Posdoctorado en Inmunopatología
por la Universidad de Londres.



estimulan a los núcleos paraventriculares que producen el factor liberador de corticotropina (CRF), los cuales estimulan a la glándula hipófisis para producir la hormona corticotropina (ACTH) y ésta estimula a las glándulas suprarrenales para que produzcan glucocorticoides, que son potentes agentes antiinflamatorios.

En el modelo experimental se observó que en el hipotálamo de los cerebros de los animales había una gran expresión de CRF entre los días 14 y 21 de infección (cuando los granulomas expresan una gran cantidad de TNF como parte del efecto protector de la respuesta inmune); posteriormente disminuye y es relevado por la vasopresina en el hipotálamo, que más adelante comienza a producirse en los macrófagos de las células neumónicas del pulmón induciendo fibrosis, proliferación fibroblástica y reparación tisular.

A causa del incremento de CRF, las glándulas suprarrenales se estimulan y se registra una gran cantidad de cortisol en los pulmones y en consecuencia una respuesta antiinflamatoria muy potente en dichos órganos, que suprime la respuesta Th1 y permite que las bacterias proliferen y continúe entonces el proceso de la enfermedad.

Hacia nuevos tratamientos

Como una posible opción para acortar el tratamiento contra la tuberculosis que consta de 4 medicamentos administrados de seis meses a un año (lo cual propicia que se abandone y se produzca multidrogorresistencia y la reactivación de la enfermedad), se ha visto que al dar a los animales infectados un análogo sintético de la dehidroepiandrosterona, que es un antagonista natural de los glucocorticoides, acompañado de los antibióticos isoniazida, rifampicina y pirazinamida, se controla el padecimiento y es posible acortar el tratamiento convencional porque se estimula la respuesta Th1.

Un efecto similar se observó al bloquear TGF- β , y a la ciclooxygenasa tipo 2, y con ello a la inflamación que se produce en los animales, pues al aplicar esta estrategia

terapéutica se observan muy pocas áreas de neumonía y una menor cantidad de bacterias.

Posteriormente, mediante estudios de citometría de flujo, se encontró que uno de los mecanismos por medio de los cuales la cantidad de bacterias comienza a incrementarse al inicio de la infección, es debido a que ésta retrasa la activación de las células dendríticas en el pulmón y en los ganglios linfáticos.

Se observó que durante la etapa temprana, la administración de un adenovirus recombinante que expresa el gen que codifica para el factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que es el principal inductor de la activación de las células dendríticas, induce una rápida activación de las células y un mejor control de la enfermedad; cuando se administra en la fase progresiva el adenovirus se mantiene activo durante tres semanas produciendo el factor, con lo que disminuye significativamente la carga bacilar y el daño tisular en ratones infectados con bacterias sensibles y resistentes a fármacos.

En cuanto al uso de péptidos antimicrobianos, se ha observado que las β -defensinas 3 y 4, que se producen de manera significativa en los epitelios respiratorios durante la fase temprana de la enfermedad y van disminuyendo durante la fase progresiva, podrían tener un efecto importante en la eliminación de las bacterias cuando son administradas por la tráquea y no cuando se administran por la vía subcutánea o peritoneal a animales infectados con bacterias sensibles y resistentes a fármacos.

El grupo del doctor Dick Vaan Soolingen, del Instituto Nacional de Salud Pública y Medio Ambiente de los Países Bajos, encontró ocho clases o familias diferentes de *M. tuberculosis* a partir de 8 mil aislados clínicos de la bacteria procedentes de diferentes partes del mundo, los cuales se distribuyen de manera diferente dependiendo de su lugar de origen y tienen diferente grado de virulencia.

Además, se ha visto que una de esas familias, la denominada Beijing, que se encuentra distribuida en Asia principalmente, presenta 7 sublinajes. En estas bacterias se identificaron diferencias en la expresión del sistema ESX-5 de secreción de proteínas PE y PPE, debido a la presencia de mutaciones que afectan su funcionamiento, lo que a su vez suprime la secreción de proteínas PPE e induce hipervirulencia.

Esta diversidad genética de *M. tuberculosis* podría ser inducida por la vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), la cual estaría ejerciendo una fuerza selectiva que favorece los cambios genéticos y fenotípicos que han contribuido a la diseminación de estas cepas; esto se estudió experimentalmente al vacunar a animales sanos con bacterias obtenidas de los pulmones de otros animales, que previamente habían sido vacunados con 2 de los 13 subtipos de la vacuna BCG y después fueron infectados con bacterias H37Rv o Beijing, en los que se observó un incremento significativo de la virulencia; así mismo se identificaron diferentes mutaciones en el genoma de las cepas Beijing antes y después de ser aisladas de los pulmones de animales vacunados. [\[1\]](#)

**Las personas infectadas con
M. tuberculosis pueden transmitirla al toser
o hablar a través de gotas de saliva
en las que se encuentra suspendida**

Heterogeneidad de la Neurocisticercosis

Sonia Olguin y Agnès Fleury

En la neurocisticercosis existe heterogeneidad en la sintomatología, en la respuesta al tratamiento y en la susceptibilidad a la infección, por ello en el seminario institucional "Neurocisticercosis humana: Factores del hospedero implicados en su heterogeneidad" se presentó el trabajo realizado por el grupo de la doctora Agnès Fleury para conocer los factores implicados en ella, principalmente los relacionados con el hospedero como son: la edad del paciente, el volumen y el número de parásitos, la concentración plasmática de las drogas cisticidas, la expresión génica y el status inmunoinflamatorio, siendo un pro inflamatorio el asociado con una buena respuesta.

La neurocisticercosis se define como la localización en el sistema nervioso central de la forma larvaria del parásito *Taenia solium*. Debido a las características del ciclo de vida del parásito, esta enfermedad está muy vinculada con la pobreza, se requiere un lugar donde los cerdos sean criados al aire libre y tengan acceso a la materia fecal humana; debido a esto, las zonas endémicas se encuentran en la mayoría de los países de América Latina, Asia y África. Desde hace 20 años ha sido de interés en los países industrializados porque se ha visto un aumento en los casos, en particular en Estados Unidos, debido al incremento de los flujos migratorios.

Aún se desconoce cuál es la prevalencia de esta enfermedad pero en un estudio publicado por la Organización Mundial de la Salud en 2015, en el que se evaluaron diferentes enfermedades transmitidas por los alimentos, se menciona que la cisticercosis es la responsable de más años de vida ajustados por Discapacidad (AVAD).

Mediante resonancias magnéticas y tomografías, se ha observado en estudios hospitalarios que la heterogeneidad de la enfermedad depende de diversos factores relacionados con el parásito como son: su número en el sistema nervioso central (a veces parásitos únicos o decenas de ellos), la etapa de degeneración del parásito en el momento del diagnóstico (a veces parásitos vivos vesiculares, en vía de degeneración, que es cuando causan mayor sintomatología, o muertos calcificados), y su localización (el parásito puede establecerse en cualquiera de los compartimentos del sistema nervioso central como el parénquima, el espacio

ventricular, el espacio subaracnoideo del cerebro o subaracnoideo de la médula).

Así mismo la heterogeneidad de la neurocisticercosis está dada por factores dependientes del hospedero; para determinar cuáles son estos se realizaron estudios clínicos con muestras de más de 700 pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS) y del Hospital Pediátrico Federico Gómez. Todos los pacientes fueron diagnosticados con neurocisticercosis con base en criterios radiológicos. También se realizaron estudios epidemiológicos en dos comunidades rurales endémicas debido a la presencia de una alta tasa de cisticercosis porcina, en los estados de Morelos y Puebla, donde se hicieron más de 800 tomografías.

En los estudios realizados en estas comunidades endémicas, se observó que la presentación más frecuente del parásito es calcificado único. Sobre la heterogeneidad clínica se observó que en el hospital, los síntomas más frecuentes fueron la epilepsia, la cefalea, y la hipertensión intracraneal, mientras que en las comunidades rurales la mayoría de los diagnosticados eran asintomáticos. La heterogeneidad se observó también a nivel de la respuesta al tratamiento, ya que hay pacientes que responden muy bien a los fármacos cisticidas (albendazol y praziquantel), pero muchos otros no responden de manera adecuada.

Dos herramientas diagnósticas han sido desarrolladas y evaluadas recientemente y permiten tener una precisión mucho mayor en el diagnóstico. La primera, radiológica, es la secuencia FIESTA de la IRM, secuencia en tres dimensiones que permite distinguir mucho mejor que las otras secuencias la membrana de los parásitos, así como medir el volumen parasitario pre y post tratamiento para evaluar con precisión el grado de respuesta al tratamiento. La otra herramienta diagnóstica es la detección del antígeno de secreción parasitario HP10 que tiene epítomos presentes en los quistes de *T. solium*, *T. saginata* y *T. crassiceps*, y es muy específica de la presencia de cisticercos viables extraparenquimatosos. La presencia de este antígeno, deja de producirse cuando el parásito se degenera, es muy útil cuando los estudios radiológicos no son claros y para observar la evolución postratamiento. Se puede evaluar en líquido cefalorraquídeo y en suero, y se tiene una buena correlación entre las mediciones en los dos compartimentos.

Utilizando ambas herramientas y en un esfuerzo latinoamericano con colegas de Bolivia, Brasil, Colombia, y Ecuador se publicaron nuevos criterios diagnósticos en una de las mejores revistas de neurología. Fue un gran aporte para sistematizar y permitir una buena investigación clínica.

Intensidad de la exposición al parásito

Se evaluó primero el papel de la intensidad de la exposición al parásito en la heterogeneidad en la susceptibilidad a la infección y en la heterogeneidad clinicorradiológica. En relación con el primer punto realizamos un estudio epidemiológico en comunidades endémicas del centro de México. Un estudio de tomografía fue realizado a una muestra representativa de la población y se encontraron 54 casos. Se evaluó la frecuencia de los factores de riesgo clásicos (defecación al aire libre, contacto con *Tenias*, presencia de cisticercosis porcina en casa) y no se encontró diferencia en la frecuencia de estos factores de riesgo entre los sujetos con neurocisticercosis única y los sujetos sin neurocisticercosis, ni entre los sujetos con múltiples cisticercos *versus* los casos negativos. Por lo anterior se concluyó que, aunque evidentemente es necesario tener contacto con el parásito para estar infectado, la exposición no es suficiente para explicar el desarrollo de la cisticercosis. En relación con el segundo punto, se evaluó la exposición al parásito en 76 pacientes del INNNMVS, dividiéndolos en 2 categorías, pacientes viviendo en comunidades endémicas (alta exposición al parásito) y pacientes urbanos (*a priori*, exposición más ocasional). No encontramos diferencias en la presentación clínico-radiológica de la enfermedad entre los 2 grupos de pacientes. Se concluyó que la intensidad de la exposición al parásito no participa en la heterogeneidad de la susceptibilidad a la infección ni en la heterogeneidad de la enfermedad clínico-radiológica. Este resultado fue motivo para evaluar el papel de los factores propios del hospedero.

Factores de género y etarios

En relación con el género de los pacientes, los estudios realizados en comunidades rurales y en hospitales pediátricos y de adultos, mostraron que la cisticercosis afecta igual a los hombres que a las mujeres; pero se mostró también que las mujeres desarrollan una mayor reactividad contra los parásitos comparados con los hombres. En particular, en pacientes con el mismo tipo de neurocisticercosis, la inflamación en el líquido cefalorraquídeo, evaluada por medio del número de células, es más alta en las mujeres que en los hombres. Así mismo, en otro estudio en el cual se incluyeron más de 200 pacientes con cisticercosis única, vesicular y calcificada al momento del

diagnóstico (antes de tratamiento), se observó que las mujeres tenían significativamente más cisticercos calcificados (muertos) que los hombres, mostrando también el aumento de la reactividad en contra del parásito en las mujeres. En conclusión, mostramos que el género no participa en la susceptibilidad a la infección, pero sí modula la reactividad hacia el parásito, una vez que se está infectado.

A nivel de la edad, los estudios en las comunidades mostraron que la prevalencia de neurocisticercosis es más baja en la infancia, aunque la exposición al parásito es más alta en esta clase etaria (mayor seroprevalencia, signo de contacto con el parásito). Así mismo, en dos estudios hospitalarios, se observó que la forma de neurocisticercosis caracterizada por la presencia de un parásito único y en vía de degeneración era significativamente más frecuente en los pacientes pediátricos (comparado con los adultos), y en los adultos jóvenes comparados con los adultos de mayor edad.

Así mismo, se mostró que la celularidad del líquido cefalorraquídeo en pacientes con formas extraparenquimatosas de la enfermedad es significativamente más alta en los sujetos de menor edad. Estos datos en conjunto orientan hacia una reactividad más alta contra el parásito de los jóvenes, reactividad que disminuye con la edad.

Tomando en cuenta estos hallazgos (modulación de la reactividad hacia el parásito por factores etarios y de género), se evaluó el estado endocrinológico de pacientes afectados en un estudio transversal. Se mostró una alteración significativa de diferentes hormonas gonadales y adrenales en los pacientes graves. Un estudio longitudinal está actualmente en curso para poder entender con precisión la relevancia de estos hallazgos.

Los factores inmunológicos y genéticos

Diferentes estudios dirigidos en su mayoría por la doctora Edda Sciutto y realizados en comunidad no endémica, endémica y en hospital, permitieron realizar una descripción de las particularidades inmunológicas de los pacientes. Se observó que el contacto con el parásito se traduce en un aumento de la proliferación linfocitaria específica, y en la presencia de diferente clase de inmunoglobulinas específicas (IgG1, IgG2, IgG4, IgE).

Además, entre los pacientes con neurocisticercosis, los asintomáticos tienen una respuesta principalmente de tipo Th2 con aumento de IL-4, IL-5, IL-13, y IgG4. En los casos sintomáticos se encontró a nivel sistémico una depresión de la proliferación linfocitaria, presencia de IL-10 y de células reguladoras, y la disminución de los marcadores de activación linfocitarios. A nivel del líquido cefalorraquídeo, se vio una gran reacción inflamatoria con

presencia de citocinas pro-inflamatorias y presencia de células reguladoras.

Con estudios epidemiológicos en comunidad, se evaluó la implicación de factores genéticos del hospedero en la susceptibilidad a la infección. En las dos comunidades rurales donde se trabajó, se encontraron familias con múltiples casos, sin que la agregación familiar de los casos resultará significativa; es decir, se descartó la presencia de un gen mayor involucrado en la susceptibilidad. Posteriormente se realizaron dos estudios dirigidos por la doctora Gladis Frago para evaluar el papel de factores genéticos en la heterogeneidad de la neurocisticercosis. En el primero se evaluaron las posibles asociaciones entre polimorfismos de diferentes interleucinas y la susceptibilidad a la infección, así como con las diferentes características radiológicas, clínicas e inflamatorias de los pacientes y no se encontraron asociaciones significativas. En otro estudio se evaluaron asociaciones significativas entre polimorfismos del locus TRAF1/C5 y la localización de los parásitos, la celularidad del líquido cefalorraquídeo, y la sintomatología; aquí sí fueron encontradas asociaciones significativas entre ciertos polimorfismos y la intensidad de la reacción inflamatoria y la presencia de epilepsia. Estos resultados van en el mismo sentido que trabajos realizados en India en los cuales otros polimorfismos fueron encontrados y asociados con la calcificación de los cisticercos o la presencia de epilepsia. Estos resultados en conjunto muestran la relevancia de factores genéticos del hospedero en la heterogeneidad clínico-radiológica de la neurocisticercosis, aunque por el momento el peso relativo de cada uno de estos factores no es conocido.

Heterogeneidad de la respuesta al tratamiento cisticida en los pacientes con parásitos extraparenquimatosos

Se ha mostrado que la respuesta al tratamiento de los pacientes graves es muy heterogénea. Se encontró en dos estudios diferentes, que en 74 por ciento de los pacientes, los parásitos persisten después de un ciclo de tratamiento cisticida, y que siguen sin desaparecer en 36 por ciento de los pacientes después de dos ciclos de tratamiento. Ahora se intenta entender los factores asociados a esta no-respuesta para lo cual se realizó un estudio longitudinal en el cual la respuesta al tratamiento fue evaluada mediante IRM con secuencia 3D, permitiendo evaluar el volumen parasitario.

Un factor directamente relacionado con la respuesta al tratamiento fue la concentración plasmática de albendazol, entre más concentración más respuesta. Este hecho que no había sido demostrado anteriormente, explica por qué la utilización de dosis altas del medicamento (30mg/kg/día) es más eficiente que la utilización de dosis más bajas. Muestra también la importancia de favorecer

la absorción del albendazol mediante su administración conjunta con alimentos ricos en grasas. Otro factor significativamente asociado con la respuesta al tratamiento fue la edad de los pacientes, los pacientes más jóvenes respondiendo mejor; en esta observación participa probablemente el hecho de la mejor reactividad hacia el parásito en pacientes más jóvenes, como se comentó anteriormente.

También fueron evaluados factores inmunológicos como la expresión génica por microarreglos entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento, y se observó que varios genes vinculados con la respuesta proinflamatoria Th17 se encontraban sobreexpresados en los pacientes respondedores, mostrando la relevancia de la inflamación en la respuesta al tratamiento.

El papel de la inflamación en la neurocisticercosis es muy interesante. En efecto la inflamación es parte del proceso de degeneración y de muerte de los parásitos pero por otro lado, se sabe que la inflamación es fuente de complicaciones potencialmente severas en los pacientes; en particular la epilepsia en caso de localización parenquimatosa, y aracnoiditis y vasculitis en caso de localización extraparenquimatosa. Se ha mostrado que los corticoides, por su actividad antiinflamatoria, permiten una disminución de las complicaciones en los pacientes con neurocisticercosis por lo que se empezaron a utilizar de manera generalizada; sin embargo, recientemente, evaluando la interacción entre corticoides y cisticidas *in vitro* e *in vivo* utilizando el modelo murino de cisticercosis (*T. crassiceps*), se mostró que la dexametasona reduce mucho la efectividad del albendazol. Así se concluye que los corticoides son necesarios para la mayoría de los pacientes porque bajan la inflamación y las complicaciones neurológicas, pero al disminuir la eficacia de los tratamientos cisticidas, pueden causar problemas severos. Así, investigaciones complementarias son necesarias para encontrar estrategias antiinflamatorias más eficientes para pacientes que no responden, y marcadores periféricos para poder decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente. ■



Agnès Fleury

Fotografía: Keninseb García

Conducta social compleja y plasticidad fenotípica en las hormigas

Sonia Olguín e Ingrid Fetter

En el seminario Institucional “Las hormigas como modelo de estudio de conducta social compleja y de plasticidad fenotípica” se comunicó el trabajo realizado por la doctora Ingrid Fetter para la identificación de los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la plasticidad fenotípica y el comportamiento social complejo utilizando a las hormigas como modelo de estudio. Mediante técnicas como análisis transcriptómicos, genómicos, inmunofluorescencia e hibridación *in situ* del cerebro completo y el seguimiento automatizado del comportamiento, ha descrito cómo neuropéptidos ancestrales como la insulina regulan la división del trabajo en las hormigas.

Teniendo como antecedente el estudio de la regulación epigenética que permite la metamorfosis (que conlleva el cambio drástico tanto en forma como en conducta en un organismo), y el estudio de los mecanismos epigenéticos y transcripcionales que subyacen a la expansión de la corteza del tacto en los organismos ciegos, la doctora Fetter ahora estudia cómo de un solo genoma se generan distintas formas adultas de hormigas (obreras, reina, soldados, morfológicamente diferentes) y cómo la plasticidad fenotípica genera no sólo diferencias morfológicas sino otras propiedades (la reina es más grande que las obreras) que incluso cambian la longevidad entre las distintas castas (las hormigas reinas viven hasta 30 años y las obreras viven sólo un mes) y cómo se genera su conducta social compleja que se ha comparado con la conducta social humana. Algunas especies de hormigas construyen nidos y ciudades bajo la tierra (con cámaras equidistantes, con ventilación, con distintas temperaturas en las que pueden regular el crecimiento de sus crías), tienen agricultura (las hormigas cortadoras de hojas cultivan hongos a los que alimentan e incluso tratan con antibióticos) y son ganaderas (pastorean a insectos áfidos a los que protegen de las catarinas y a cambio obtienen una sustancia dulce del abdomen de estos pequeños insectos, o bien se alimentan de ellos cuando hay escasez de comida).

Una sola colonia de hormigas puede tener hasta 10 millones de integrantes que cooperan y tienen acciones coordinadas. Las hormigas cuentan con un nivel más evolucionado de organización que es la eusocialidad, la cual implica una división de trabajo (la más conocida es la división de trabajo reproductivo ya que solo la reina puede reproducirse

“El cerebro de una hormiga es uno de los átomos de materia más maravillosos en el mundo, incluso más que el cerebro del ser humano”

Charles Darwin

y las demás son estériles, e incluso entre las obreras hay especialización para realizar las tareas asignadas), sobrelape de generaciones en la colonia, sistemas de comunicación complejos (quimiosensoriales, generalmente por feromonas) y fundamentalmente cooperación para el cuidado de la colonia y de las crías. Por lo anterior, es interesante estudiar los mecanismos que subyacen a la plasticidad fenotípica conductual en hormigas y cómo estas propiedades generan conductas sociales complejas; las hormigas son un modelo en el que se pueden hacer manipulaciones del contexto social y de la composición de la colonia para ver qué sucede con las conductas y con la sobrevivencia.

Se seleccionó a la hormiga guerrera clonal *Ooceraea biroi* por ser uno de los modelos más simples de colonia; se reproduce por clonalidad y todas las hormigas son prácticamente idénticas, no hay reinas y todas las obreras son totipotenciales y tienen la capacidad de poner huevos. A pesar de que no tienen reina existe división de trabajo y algunas cuidan a las crías mientras que otras salen de la colonia a forrajear. A pesar de que son clones hay cierto grado de plasticidad fenotípica, 95 por ciento de los individuos en la colonia son obreras con dos ovariolas (donde se producen los huevos) y son las que se encargan de salir a conseguir alimento, y el otro 5 por ciento de estas hormigas se denominan intercastas, siguen siendo obreras pero tienen 4 ovariolas o más, su capacidad reproductiva es mucho



Ingrid Fetter

Fotografía: Sonia Olguin

más alta y su tamaño es más grande. El estudio se enfoca en las hembras que son las que tienen actividad social dentro de la colonia.

Las características biológicas de esta especie ofrecen ventajas para su manejo en el laboratorio, crecen fácilmente, son colonias pequeñas (en la naturaleza de cientos de organismos y en el laboratorio hasta 10,000 organismos por caja), se puede controlar el fondo genético, la edad (porque todas las hormigas adultas activan ovarios al mismo tiempo y entonces cohortes de hormigas de la misma edad eclosionan al mismo tiempo), el ambiente, la temperatura, el espacio en el que crecen y también el contexto social (se puede mezclar hormigas de distintas edades, quitar a las forrajeras, etc.).

Aunque morfológicamente no hay una distinción como en otras especies, estas hormigas se comportan como reinas por dos semanas (cuando no hay larvas las hormigas activan los ovarios y ponen huevos) y como obreras en las siguientes dos semanas (cuando hay larvas las hormigas no ponen huevos) y esto se da de forma cíclica, regulada por la presencia de las larvas.

Para conocer los mecanismos neurobiológicos que regulan la conducta social y cómo se da la división del trabajo reproductivo a nivel mecánico, se siguió la estrategia de comparar los transcriptomas de 7 especies distintas que cubren toda la filogenia de las hormigas para ver qué tienen en común el cerebro de una reina con el cerebro de una obrera

a nivel de expresión de genes; se encontró que el gen de la insulina es el que se expresa más en las reinas en comparación con las obreras en todas las especies, por lo que se consideró a la insulina como un candidato excelente que podría explicar cómo funciona la división reproductiva en las hormigas dado que en otros insectos regula la reproducción, la ingesta de alimentos y el metabolismo.

Se estudió en dónde se produce la insulina en el cerebro de la hormiga, y se observó que es en las células neurosecretoras mediales ubicadas en el *pars intercerebralis* y están conservadas en otros insectos. Posteriormente se investigó si los niveles de insulina son regulados directamente por las larvas midiendo la concentración de esta hormona a través de las inmunotinciones de las células productoras de insulina y el mensajero, en dos fases: en la fase reproductiva que es cuando las hormigas no forrajean y ponen huevos, y en la fase de cuidado de larvas. Se encontró más neuropéptido de insulina en las células en la fase de forrajeo, lo que es contrario a lo que se encuentra a nivel de mensajero, pero se sabe que en algunos casos el que haya menos en el cuerpo celular implica que hay más en la circulación; sin embargo, por el tamaño de las hormigas no hay forma de saber cuánto hay en circulación, pero podría ser una explicación.

Al cuantificar los niveles del mensajero de insulina en colonias con y sin larvas, se observó que cuando hay larvas hay menos insulina que cuando no las hay. Se realizó un experimento en una colonia en la fase de cuidado de larvas y al removerlas la insulina aumentó, se activaron los ovarios e inició la otra fase del ciclo. Lo mismo pasó cuando la colonia estaba en la fase de reproducción y se agregaron las larvas, se inhibieron los ovarios, no pudieron poner huevos y bajaron los niveles de insulina.

Para estudiar si esta regulación social de la insulina por la presencia de larvas explicaba el que las hormigas no pudieran poner huevos, se inyectó insulina sintética y un péptido control sin actividad (una cadena de insulina sin actividad porque no está completa) a colonias con larvas. El resultado fue que se activaron los ovarios y se generaron huevos. Así se concluyó que las larvas regulan los niveles de insulina en las hormigas adultas (cuando hay larvas los niveles de insulina son bajos y cuando no las hay los niveles de insulina son altos), y además es posible contrarrestar la supresión del efecto de las larvas incrementando la insulina.

Mecanismo que genera diferencias entre hormigas obreras y reinas

Dado que se conoce que la alimentación puede generar organismos más grandes y con mayor capacidad de reproducción, se estudió en la hormiga clonal si la alimentación genera individuos con mayor potencial reproductivo y con más insulina. Se observó que las colonias bien alimentadas generan más intercastas, las hormigas grandes con más ovarios, y colonias a las que no se les da suficiente alimento generan principalmente obreras.

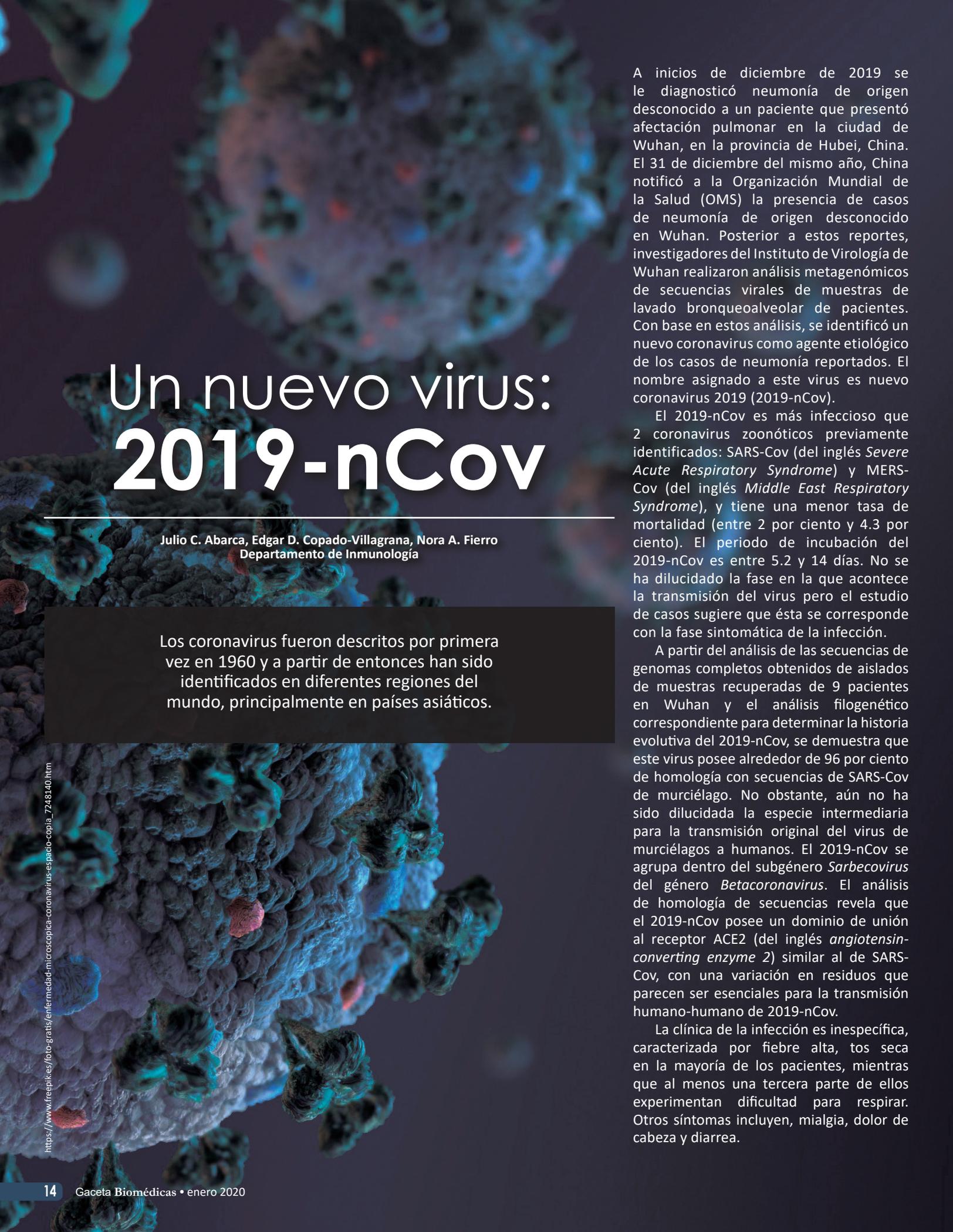
Al medir los niveles de insulina tanto a nivel de péptido como a nivel de mensajero en las intercastas se encontró que incluso en presencia de larvas tienen ovarios más activos que las obreras normales, y tienen mayores niveles de insulina en las dos fases de la colonia, independientemente de si hay larvas o no.

Con estos resultados se propuso un modelo para la evolución de la eusocialidad en hormigas, en el que se propone que diferencias en nutrición pudieran generar los pasos hacia la eusocialidad en los que ahora los individuos mejor alimentados tienen niveles basales de insulina más altos y aunque haya larvas presentes no logran inhibir los niveles de insulina, y por lo tanto son las que se reproducen en la colonia, mientras que la presencia de estas mismas reinas y la presencia de las larvas mantiene a los individuos que recibieron baja nutrición en un estado de inhibición por bajos niveles de insulina. Así, de alguna forma en la evolución las diferencias en nutrición generaron una forma mucho más fija y morfológicamente distinta entre las reinas y las obreras en las que independientemente de la presencia de las larvas, las reinas siempre producen huevos y tienen altos niveles de insulina y las obreras nunca tienen la capacidad de producir huevos, aunque no haya larvas. Este proyecto de investigación fue realizado en la Universidad de Rockefeller*.

En el Instituto de Investigaciones Biomédicas se estudiará la conducta social mediante estudios comparativos a nivel fisiológico, de circuitos y de mecanismos, en muchas especies de hormigas con conductas más complejas. 

*Chandra V., Fetter-Pruneda I., R. Oxley P., L. Ritger A., K. McKenzie S., Libbrecht R., J. C. Kronauer D. (2018) Social regulation of insulin signaling and the evolution of eusociality in ants. *Science*, 361, 398-402. DOI: 10.1126/science.aar5723





Un nuevo virus: 2019-nCov

Julio C. Abarca, Edgar D. Copado-Villagrana, Nora A. Fierro
Departamento de Inmunología

Los coronavirus fueron descritos por primera vez en 1960 y a partir de entonces han sido identificados en diferentes regiones del mundo, principalmente en países asiáticos.

A inicios de diciembre de 2019 se le diagnosticó neumonía de origen desconocido a un paciente que presentó afectación pulmonar en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China. El 31 de diciembre del mismo año, China notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la presencia de casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan. Posterior a estos reportes, investigadores del Instituto de Virología de Wuhan realizaron análisis metagenómicos de secuencias virales de muestras de lavado bronqueoalveolar de pacientes. Con base en estos análisis, se identificó un nuevo coronavirus como agente etiológico de los casos de neumonía reportados. El nombre asignado a este virus es nuevo coronavirus 2019 (2019-nCov).

El 2019-nCov es más infeccioso que 2 coronavirus zoonóticos previamente identificados: SARS-Cov (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome*) y MERS-Cov (del inglés *Middle East Respiratory Syndrome*), y tiene una menor tasa de mortalidad (entre 2 por ciento y 4.3 por ciento). El periodo de incubación del 2019-nCov es entre 5.2 y 14 días. No se ha dilucidado la fase en la que acontece la transmisión del virus pero el estudio de casos sugiere que ésta se corresponde con la fase sintomática de la infección.

A partir del análisis de las secuencias de genomas completos obtenidos de aislados de muestras recuperadas de 9 pacientes en Wuhan y el análisis filogenético correspondiente para determinar la historia evolutiva del 2019-nCov, se demuestra que este virus posee alrededor de 96 por ciento de homología con secuencias de SARS-Cov de murciélago. No obstante, aún no ha sido dilucidada la especie intermediaria para la transmisión original del virus de murciélagos a humanos. El 2019-nCov se agrupa dentro del subgénero *Sarbecovirus* del género *Betacoronavirus*. El análisis de homología de secuencias revela que el 2019-nCov posee un dominio de unión al receptor ACE2 (del inglés *angiotensin-converting enzyme 2*) similar al de SARS-Cov, con una variación en residuos que parecen ser esenciales para la transmisión humano-humano de 2019-nCov.

La clínica de la infección es inespecífica, caracterizada por fiebre alta, tos seca en la mayoría de los pacientes, mientras que al menos una tercera parte de ellos experimentan dificultad para respirar. Otros síntomas incluyen, mialgia, dolor de cabeza y diarrea.

A partir de la notificación inicial y hasta el 28 de enero 2020 se confirmaron 4500 casos de 2019-nCov, 98.9 por ciento de ellos en China. El virus ha sido detectado en 14 países y se han reportado más de 100 muertes asociadas a la infección. Ochenta por ciento de las muertes reportadas corresponde a pacientes mayores de 60 años. La media de edad de los pacientes se ubica entre los 49 y 56 años. Los pacientes diabéticos y/o con hipertensión corren un mayor riesgo a desarrollar complicaciones asociadas con la infección. Por otra parte, los niños en China muestran una aparente baja susceptibilidad a la infección por este virus. Los pacientes adultos (31-40 años) usualmente se recuperan en un promedio de 21 días.

Debido a que no hay vacuna ni tratamiento específico para el 2019-nCov, el manejo de la infección sólo es de apoyo para el control de los síntomas; éste incluye el uso de acetaminofen (650mg), ibuprofeno (600mg) y guaifenesina (600mg). Por otra parte, con base en los beneficios clínicos asociados a la administración farmacológica de lopinavir/rotonavir, se investiga la posibilidad de su administración terapéutica para el control del virus. Para el estudio de 2019-Cov se han constituido estrategias anteriormente utilizadas para realizar investigación en otras enfermedades como influenza H5N1, MERS y Zika. El virus es cultivado y propagado en líneas celulares como Vero E6 y Huh-7 así como en células epiteliales humanas del tracto aéreo; estas células son expuestas a aislados primarios de pacientes que han sido positivos para el virus, esta metodología hace que la investigación acerca de posibles tratamientos contra el virus sea más rápida y eficiente.

Situación en México

El 30 de enero del 2020 el Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica de México emitió el Aviso Epidemiológico dirigido a las Unidades de Vigilancia Epidemiológica de todos los niveles de atención en el país, así como a miembros de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública y personal del Sistema Nacional de Salud. En este documento se informa la definición operacional de:

- Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que presente enfermedad respiratoria aguda y que cuente con el antecedente de viaje o estancia a la provincia de Hubei, China o haber estado

en contacto con un caso confirmado o bajo investigación hasta 14 días antes del inicio de síntomas.

- Caso confirmado: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INDRE).

Una vez detectado el caso como sospechoso, el personal de salud está obligado a recuperar una muestra de exudado faríngeo, nasofaríngeo o aspirado bronqueoalveolar y enviarla al Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) para su análisis. En esta institución se realizará el diagnóstico diferencial por RT-PCR en tiempo real para: MERS-CoV y SARS-CoV.

Asimismo se realizará RT-PCR multiplex para identificación de:

- Influenza A
- Influenza A(H1N1)pdm09
- Influenza A(H3N2)
- Influenza B
- Adenovirus
- Bocavirus
- Coronavirus HKU1
- Coronavirus OC43
- Coronavirus NL63
- Coronavirus 229E
- Metapneumovirus
- Enterovirus/Rinovirus
- Virus Sincicial Respiratorio.

En caso de resultar positivo a alguno de los anteriores, será realizada RT-PCR punto final/secuencia genérico para *Betacoronavirus*, de resultar positivo, se notificará a la Dirección General de Epidemiología.

Hasta el enero 30 de 2020, no se han confirmado casos de 2019-nCov en México. La recomendación para la población general es evitar lugares concurridos en caso de presentar fiebre, fatiga o tos. También es importante mantener comunicación con los servicios de salud y en caso de que los síntomas sean graves acudir de inmediato a su centro de salud más cercano. Tener buenos hábitos de higiene puede ayudar a disminuir la propagación de la infección.

La difusión amplia de información en todos los sectores (social, salud y gubernamental) es imprescindible para contender contra la infección. En caso de detectar la presencia de 2019-Cov será indispensable además un esfuerzo en el diseño de estrategias diagnósticas más

eficientes y el monitoreo constante de las variantes genéticas del virus circulante. Todo en conjunto permitirá trazar la migración del virus, vías de transmisión, identificación oportuna de casos, adecuado manejo clínico y contención del virus. 

Referencias

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA*, Jan 30 2020. En prensa.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang E y cols. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, Jan 30 2020. En prensa
3. del Rio C, Malani PN. 2019 Coronavirus-important information for clinicians. *JAMA*, Jan 30 2020. En prensa.
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Son J, Zhao X y cols. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl Med*, Jan 30 2020. En prensa.
5. Gob.mx [sede Web]*. Ciudad de México: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (2019-nCoV); [2 pantallas]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/nuevo-coronavirus-2019-ncov-comunicado-tecnico-diario>
6. Gob.mx [sede Web]*. Ciudad de México: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Aviso Epidemiológico. Enfermedad por Nuevo Coronavirus 2019-nCoV; [3 pantallas]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/530383/AVISO_EPIDEMIOLOGICO_nCoV-2019_30ENE2020_19hrsok.pdf
7. Gob.mx [sede Web]*. Ciudad de México: Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Algoritmo diagnóstico para 2019-nCoV; [1 pantalla]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/531962/Algoritmo_diagn_stico_2019_nCoV_IndRE.pdf

Día Internacional de la Protección de Datos

Omar Rangel
Sección de Cómputo, IIB UNAM

El 28 de enero se celebra internacionalmente el Día de la Protección de Datos, es un fecha en la que diversas organizaciones alrededor del mundo dedican sus esfuerzos para concientizar a organizaciones y ciudadanos en la importancia de salvaguardar la privacidad de su información.

Los datos personales son aquellos que nos identifican o nos hacen identificables, que nos definen, describen y precisan:

- Nombre
- Domicilio
- Número telefónico
- Correo electrónico personal
- Trayectoria académica, laboral o profesional
- Patrimonio
- Número de seguridad social
- CURP, etc.

Los datos personales también describen aspectos más delicados como por ejemplo:

- Estado de salud
- Origen étnico o racial
- Características físicas (huella digital, ADN, etc)
- Creencias filosóficas, religiosas o morales
- Preferencia sexual, etc.

En México, la protección de datos personales es una libertad fundamental respaldada por la Declaración de Derechos Humanos y en la Constitución Mexicana a través de los derechos ARCO:

ACCESO se refiere a que el titular de los datos tiene el derecho a obtener información sobre la forma en la que son tratados sus datos, el origen de sus datos en posesión de terceros y las comunicaciones o transferencias de los mismos.

RECTIFICACIÓN derecho del titular para solicitar la corrección o modificación de los datos que resulten ser inexactos o incompletos.

CANCELACIÓN derecho para solicitar que se supriman los datos que resulten ser inadecuados o excesivos para el tratamiento que fueron capturados o solicitados.

OPOSICIÓN es el derecho por el cual el titular puede solicitar que sus datos no sean tratados o cese el tratamiento en los supuestos que marca la ley.

Resguardar la información personal es una gran responsabilidad que adquieren las personas u organizaciones que los solicitan y resguardan pero principalmente de quien los posee (titular), tus datos personales son tu responsabilidad. 

