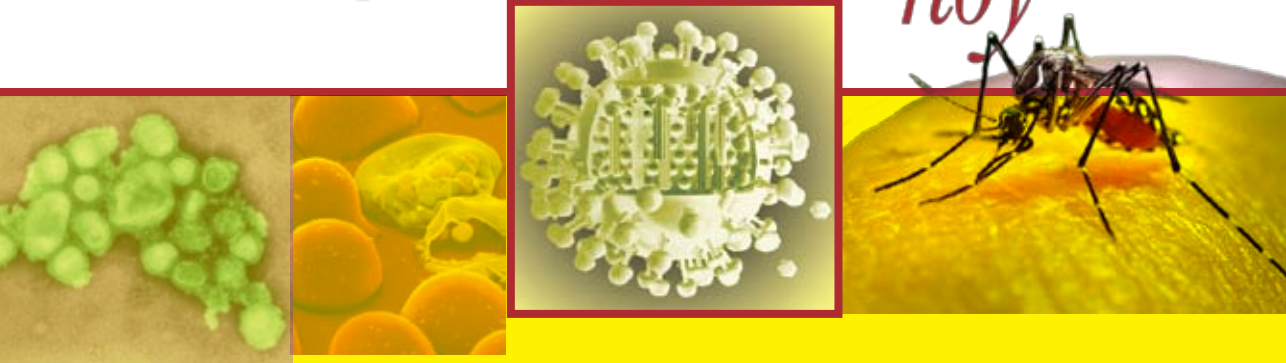




# Genómicas

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas *hoy* UACM



**Enfermedades virales  
emergentes**  
Influenza, dengue y  
hemorrágicas *pág. 5*

**Los orígenes del SIDA** *pág. 23*

**Inauguran el laboratorio  
para el diagnóstico molecular de  
enfermedades emergentes en la UACM** *pág. 1*

PLANTA ACADÉMICA

Dra. Esther Orozco O.  
**Fundadora del Posgrado**

Dra. Elizabeth Álvarez  
Dra. Elisa Azuara  
Dra. Minerva Camacho  
Dr. Mauricio Castañón  
Dra. Sara Frías  
Dr. César López-Camarillo  
Dr. Humberto Nicolini  
Dr. José de Jesús Olivares  
Dra. Martha Yocupicio  
Dra. Selene Zárate Guerra

RESPONSABLE DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dra. Martha Yocupicio Monroy

RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

Dr. César López Camarillo



**Posgrado en Ciencias Genómicas**

Universidad Autónoma de la Ciudad de México  
PLANTEL DEL VALLE

Avenida San Lorenzo 290, Colonia Del Valle  
Delegación Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México  
5488 6661 ext. 15313  
<http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html>  
[genomicas\\_ucm@yahoo.com.mx](mailto:genomicas_ucm@yahoo.com.mx)

Publicación cuatrimestral, 2000 ejemplares.

Inauguran laboratorio para el diagnóstico molecular de enfermedades emergentes en la UACM **pág. 1**

Nuestros Investigadores: Dra. Sara Frías **pág. 4**

De Nuestros Colaboradores: Enfermedades Virales Emergentes **pág. 5**

Orígenes del SIDA **pág. 23**

Reseña de Simposio **pág. 28**

Dinámica biomolecular: un laboratorio en nuestras computadoras **pág. 31**

Publicaciones recientes del PCG **pág. 33**

Asistencia a congresos **pág. 34**

Graduados y convenios **pág. 35**

Convocatoria del PCG 2010 **pág. 36**

CienciArte: Visión y representación e el arte infantil y rupestre **pág. 37**

Desde el portaobjetos **pág. 38**

## Inauguran laboratorio para el diagnóstico molecular de enfermedades emergentes en la UACM

El pasado 8 de diciembre fué inaugurado por el Jefe de Gobierno del Distrito Federal, Lic. Marcelo Luis Ebrard Casaubón, un laboratorio fruto de un convenio firmado entre la Universidad Autónoma de la Ciudad de México (UACM) y el Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (ICyTDF). Este laboratorio estará dedicado a realizar el diagnóstico molecular para la vigilancia epidemiológica de enfermedades emergentes y reemergentes en el Distrito Federal y forma parte de una red constituida por diferentes instituciones de investigación y centros de educación superior de la Ciudad de México, los cuales conformarán el Centro de Vigilancia Epidemiológica y de Diagnóstico del Distrito Federal.

Cada vez son más los avances tecnológicos que tienen un impacto directo en la investigación científica, adecuando las innovaciones técnicas a la práctica médica cotidiana, sobre todo al permitir abordar el estudio de las enfermedades humanas complejas, que son el resultado de una interacción entre la constitución genética de un individuo y el ambiente. Partiendo de esta premisa, la composición genética de cada persona resulta trascendental, no sólo para los des-



Cortesía: Dr. Máximo Martínez, CDE-DF

órdenes básicamente de origen genético, como en los casos de enfermedades mendelianas clásicas, sino también en enfermedades multifactoriales que se presentan con una alta frecuencia en la población, como los padecimientos crónicos de los adultos, los trastornos pediátricos y las enfermedades de carácter infeccioso. Estas últimas han cobrado una gran importancia debido a su capacidad de contagio y propagación a lo largo de grandes distancias y con el potencial de producir una pandemia. Un ejemplo lo constituye la actual epidemia de Influenza A H1N1.

Es por ello que este laboratorio tiene como objetivo principal, el ofrecer una infraestructura actualizada y altamente especializada, que permita

final, PCR en tiempo real, secuenciación de fragmentos de ADN, análisis de fragmentos de ADN entre de los que se puede mencionar: polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs), polimorfismos de repeticiones cortas en tándem (STR), amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación (MLPA), análisis de número variable de repeticiones en tándem de múltiples loci (MLVA) y polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (AFLP).

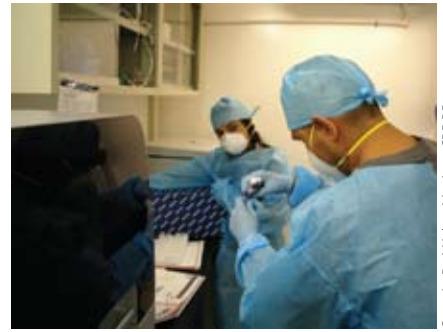
El laboratorio cuenta, con un área de inactivación con gabinete de seguridad de nivel 2, para el manejo seguro de las muestras patógenas y autoclave para la descontaminación del material infeccioso antes de su desecho; un área de purificación de ácidos nucleicos equipada con gabinete de seguridad de nivel 2 y robot para la purificación de ácidos nucleicos, el cual permite la extracción automática y simultánea del material genético de hasta 32 muestras en un tiempo de 52 minutos.

Además, se encuentra integrado en la infraestructura, un avanzado laboratorio equipado para Biología Molecular, especialmente conceptualizado para ofrecer un entorno adecuado de trabajo en el desarrollo de pruebas de PCR, tanto en punto final como en tiempo real. Dicho laboratorio cumple con las normas: CDC/NIH/USDA nivel 1 y 2 y Lineamientos NIOSH, CDC/NIH+/USDA nivel 1.

El laboratorio está conformado de tres áreas perfectamente definidas: área de preparación de reactivos, área de preparación de muestras y área de análisis, las cuales cuentan con accesos independientes por medio de un pasillo de seguridad, con intercomunicación por medio de dos esclusas electromagnéticas de apertura con mecanismo de bloqueo y luz UV para la descontaminación. El área de análisis cuenta con un sistema de amplificación para PCR en tiempo real con la capacidad de realizar análisis genético múltiple de hasta 5 genes simultáneamente, y que además permite realizar análisis de curvas de disociación de alta resolución (HRM), una técnica que se está imponiendo cada vez más para la diferenciación de cepas patógenas, el análisis de mutaciones génicas y SNPs.

La instalación posee también un área dedicada a la investigación y desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y con equipamiento que posee una plataforma versátil para el análisis simultáneo de hasta 30 genes diferentes en una misma muestra, permitiendo además detectar pequeños cambios en la expresión de genes que se encuentren en el orden de 0.5 veces, constituyendo una poderosa herramienta para los estudios moleculares.

Otra área de gran relevancia dentro del laboratorio es su centro de cómputo, que permitirá el análisis *in silico* de secuencias de ADN y proteínas así como el



Cortesía: Dr. Máximo Martínez, CDE-DF



Cortesía: Dr. Máximo Martínez, CDE-DF



Cortesía: Dr. Máximo Martínez, CDE-DF

conjuntar el conocimiento científico en el área de la genómica y la proteómica con el análisis molecular, para proporcionar un diagnóstico basado en evidencias científicas, que sea confiable, rápido y a gran escala, lo cual asegura una alta capacidad de respuesta frente a posibles eventualidades sanitarias.

Para garantizar estos objetivos en el laboratorio se implementarán novedosas herramientas moleculares como la amplificación de genes utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en punto



modelaje molecular para el diseño de nuevas estrategias de diagnóstico, el seguimiento de tratamientos, la detección de resistencia a fármacos, entre otras aplicaciones.

En un principio en estas instalaciones se realizarán pruebas para el diagnóstico del virus de la influenza A H1N1 y paulatinamente se incrementarán sus aplicaciones en el diagnóstico y subtipificación molecular de otras especies virales y bacterianas que causan enfermedades como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH-SIDA), la tuberculosis, el dengue, la hepatitis, ofreciendo así una respuesta rápida que permita obtener resultados en menos de 24 h desde la toma de la muestra.

Una de las metas más importantes al crear este laboratorio en las instalaciones de la UACM, es establecer una estrecha relación entre la Universidad y el Sector Salud. Este vínculo resulta de gran importancia para ambas partes pues los estudiantes del Posgrado en Ciencias Genómicas y de la Universidad, en general, podrán recibir asesorías por parte del personal especializado que labora en este laboratorio y podrán realizar su tesis aprovechando la infraestructura instalada. Esta vinculación contribuye a la formación integral de los estudiantes de la Universidad, ya que podrán adquirir el conocimiento de las tecnologías de punta vinculadas al diagnóstico molecular, así como las normas de trabajo

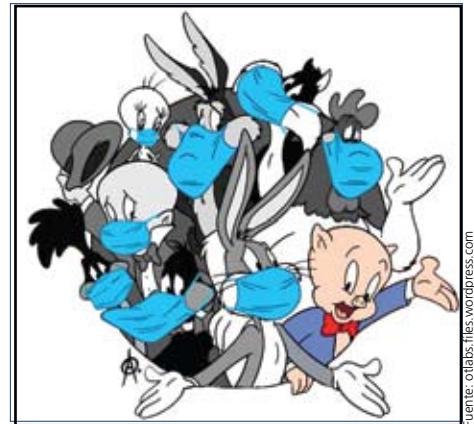
requeridas en los procedimientos internacionales.

De igual modo, se mantendrá una retroalimentación de los resultados obtenidos en las líneas de investigación del posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM, así como de otros centros de investigación y enseñanza.

En México, se genera anualmente un gran cúmulo de información científica vinculada al campo de la Salud Pública, sin embargo, muchos de estos datos no están disponibles y por lo tanto no trascienden en las decisiones gubernamentales, creando la idea errónea de una carencia de conocimiento, cuando en realidad las universidades juegan un papel proactivo en la búsqueda de hallazgos científicos aplicables a este sector. En este sentido se buscará contribuir positivamente a que las entidades gubernamentales reconozcan el gran aporte de las Universidades en la generación de conocimiento, riqueza intelectual y formación de profesionales con alta especialización. Dicho reconocimiento promoverá en las Instituciones educativas una verdadera proyección social e interés en participar como agentes activos en la solución de problemas que la sociedad demanda en el área de la Salud Pública.

En el mediano plazo este laboratorio que inicia operaciones en las instalaciones Del Valle de la UACM, está llamado a integrarse activamente a la Red Iberoamericana de Vigilancia Epidemiológica para el Control de Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes. Esta red se está creando con la finalidad de diagnosticar de forma temprana y oportuna, contribuyendo a la prevención y/o erradicación de cualquier brote de patógenos responsables de enfermedades emergentes y reemergentes no sólo en la Ciudad de México, sino también en otras ciudades de Iberoamérica.

Con este proyecto internacional se pretende también fomentar el intercambio de información, desarrollo tecnológico y resultados científicos entre los centros de investigación participantes. Esta medida va encaminada a la detección y erradicación temprana de los patógenos presentes en el ambiente y en instalaciones hospitalarias o asistenciales, contribuyendo a mantener la salud de nuestra población.



# NUESTROS INVESTIGADORES

**Dra. Sara Frías**

PROFESORA INVESTIGADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

La Dra. Sara Frías Vázquez nació en la Ciudad de México. Es Bióloga, Maestra en Ciencias y Doctora en Ciencias, por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Desde los inicios de su vida profesional se interesó por la citogenética, realizó su tesis de Licenciatura bajo la tutoría del Dr. Miguel Betancourt sobre citogenética de peces. Posteriormente, su trabajo profesional se centró en la citogenética humana, y su Maestría y Doctorado lo realizó sobre esta área con la tutoría del Dr. Betancourt y Dra. Alessandra Carnevale. Realizó su Postdoctorado bajo la supervisión de los Drs. Andrew Wyrobek y Jack Bishop (PIs). con el apoyo de una beca FOGARTY/National Institutes of Health awards (National Institute of Environmental Health Science), en el Biology and Biotechnology Research Program, Lawrence Livermore Laboratory, California USA, en donde trabajó sobre la Citogenética molecular en interfase en células humanas germinales y somáticas, área que implementó y desarrolló en México, aplicándola al estudio de las consecuencias genotóxicas del tratamiento anticáncer. Actualmente está adscrita como Investigadora en Ciencias Médicas "F" al Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría y es profesora de Biología Molecular de la Célula en la Facultad de Ciencias y en la Facultad de Medicina de la UNAM, y del curso de Medicina Genómica de la UACM. Es miembro de las dos asociaciones científicas de Genética más importantes de México: Asociación Mexicana de Genética Humana y la Sociedad Mexicana de Genética (Presidente 1991-1992). Sus principales áreas de investigación son: origen y etiología de las alteraciones cromosómicas, Genética y Cáncer, y los Síndromes de Inestabilidad Cromosómica (Anemia de Fanconi). Ha publicado 45

artículos científicos en revistas nacionales e internacionales y 12 capítulos de libro. Ha dirigido un total de 33 tesis, 10 de Licenciatura, 11 de Maestría, 6 de Especialidad y 6 de Doctorado. La Dra. Frías es revisora de revistas como Mutation Research, Archives of Medical Research, Cancerología (Instituto Nacional de Cancerología), Revista Mexicana de Cardiología. Además es miembro del Consejo Nacional de Especialistas en Genética Humana, en el cual forma parte de la Comisión de Admisión. Actualmente es investigador Nacional por el Sistema Nacional de Investigadores nivel II. Desde el año 2004 se desempeña como profesor de asignatura del Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM.

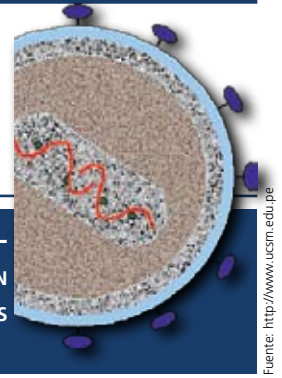
Las distinciones que la Dra. Frías ha recibido a lo largo de su carrera son múltiples, entre las que destacan:

- Doctorado:** Medalla Gabino Barreda, Facultad de Ciencias, División de Estudios Superiores, UNAM.
- Primer lugar en investigación en el Instituto Nacional de Pediatría** y nominación a la candidatura al Premio Nacional de Administración Pública 1991.
- Premio BIANUAL al Mérito en Genética 2006**, otorgado a Sara Frías Vázquez por su trayectoria académica y contribución a la Sociedad Mexicana de Genética, A.C.
- Premio 3er lugar del Área de Investigación Clínica** en el 11o. Encuentro Nacional de Investigadores de Salud, 2006, al trabajo: Livier M, Frías S, Ramos S, Estrada A, Arreola JL, Gaxiola M, Salcedo M, Pardo A, Selman M. Microquimerismo como posible factor promotor de la Pneumonitis por hipersensibilidad.



# DE NUESTROS COLABORADORES:

## Enfermedades virales emergentes



**LAS ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES (EVE) SON AQUELLAS QUE SURGEN EN LUGARES Y MOMENTOS ESPECÍFICOS Y QUE TIENEN LA POTENCIALIDAD DE CONVERTIRSE EN NUEVAS EPIDEMIAS, AFECTANDO A POBLACIONES HUMANAS, O DE DIVERSAS ESPECIES BIOLÓGICAS.**

Fuente: <http://www.ucsm.edu.pe>

## ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES

**Dra. Ana Lorena Gutiérrez Escolano**

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular. CINVESTAV-IPN

Comúnmente los patógenos establecidos en ciertas poblaciones tienden a mantenerse reduciendo marginalmente su patogenicidad, por lo que no causan daños significativos en la población. Sin embargo la aparición de EVE puede ocurrir debido a: 1) La aparición de un nuevo agente infeccioso que se introduce, establece y disemina rápidamente en una población en un espacio geográfico diferente, o en una nueva población de una especie distinta. Tal es el caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de otras enfermedades asociadas con el virus de inmunodeficiencia humana o VIH. 2) La identificación de un patógeno responsable de una enfermedad que ya existía y que no había podido diagnosticarse, como el caso de Síndrome agudo pulmonar causado por el hantavirus denominado sin nombre (SNV). 3) El surgimiento de casos de enfermedades que habían disminuido o desaparecido, y que se incrementan en una población determinada, se denominan enfermedades re-emergentes, como por ejemplo la fiebre del dengue, causada por el virus dengue.

El establecimiento de las EVE es un proceso que ha ocurrido desde el principio de la humanidad, sin embargo parece haberse acelerado en las dos últimas décadas debido al cambio de un conjunto de factores sociales,

tecnológicos y del medio ambiente entre otros.

El incremento en la población mundial y por lo tanto en la urbanización ha ocasionado el establecimiento de comunidades densamente pobladas, donde la infraestructura de saneamiento y de los servicios de salud pública resultan insuficientes, favoreciendo el establecimiento y propagación de nuevas infecciones. Aunado a ello, los transportes modernos permiten llevar las infecciones alrededor de todo el mundo. Por otro lado, las actividades humanas y la invasión de hábitats, están produciendo cambios en el medio ambiente de manera acelerada, lo que trae como consecuencia un mayor contacto con especies que pueden favorecer las infecciones zoonóticas como la rabia, y arbovirales, transmitidas por insectos vectores como la fiebre del dengue.

Así mismo, los cambios en los factores climáticos como humedad, temperatura, patrones de lluvia y viento que ocurren anualmente, pueden favorecer la aparición y el comportamiento estacional de enfermedades infecciosas, como es el caso de las diarreas producidas por Rotavirus y Norovirus y las infecciones respiratorias producidas por el virus de la influenza, que ocurren con mucha mayor frecuencia en los periodos invernales.

Otro parámetro determinante en la aparición de estas enfermedades emergentes son las características de los propios agentes patógenos. Los virus, particularmente aquellos con genomas de RNA, tienen la capacidad de adaptarse fácilmente a estas nuevas condiciones del medio ambiente, ya que poseen elevadas tasas de mutación, recombinación y re-asociación de sus genomas, lo que les confiere una mayor plasticidad adaptativa para establecerse exitosamente, por ello, no es de sorprender que muchas de las enfermedades emergentes y re-emergentes de nuestros días como la influenza, el SIDA, el dengue, las hemorrágicas y las diarreicas, sean causadas por virus de RNA.

Las EVE son un problema de salud pública importante no solo para la población humana, sino para los animales y plantas, por sus consecuencias en la economía y suministro de alimentos. En la lucha contra las EVE, se necesitan acciones rápidas y efectivas. Entre ellas se destaca la necesidad de detectarlas tempranamente y de instaurar medidas inmediatas de control y prevención, para lo cual es imprescindible que se establezca y mantenga una vigilancia epidemiológica global que incluya la asesoría a la población en riesgo, al viajero y a los productores de alimentos. Así mismo es importante la validación de vacunas y tratamiento con fármacos terapéuticos para su control.

## LOS VIRUS DE INFLUENZA TIPO A

**Biol. Marina Escalera Zamudio y Dr. Pavel Isa**

Instituto de Biotecnología, UNAM

### LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y LA HUMANIDAD

La historia de la humanidad se ha caracterizado por estar íntimamente relacionada con patógenos; existen documentos históricos que funcionan como evidencia de que muchas enfermedades infecciosas, como rabia y polio, eran ya conocidas desde tiempos antiguos. Algunas de éstas estuvieron presentes de forma constante a lo largo del tiempo; otras, llegaron de manera imprevista, como la plaga negra que azotó a Europa en el siglo XII transformando profundamente a la sociedad.

La influenza es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda con elevado impacto en la salud mundial, que causa un gran índice de morbilidad y mortalidad. Esta ha sido una de las enfermedades que más ha golpeado a la humanidad en el último siglo ocasionando pandemias devastadoras, y a pesar del gran esfuerzo que se ha hecho para controlar y eliminar dicha enfermedad, sigue siendo una de las grandes amenazas para las poblaciones humanas. Año con año, surgen epidemias en donde se estima que el 5-15% de la población mundial es infectada, resultando hasta en 500,000 muertes; además, existe un riesgo permanente de desarrollo de pandemias por el surgimiento de nuevas cepas, por lo que es necesario

estar en alerta constante ante la aparición de nuevos brotes infecciosos (25).

### GENERALIDADES DE LOS VIRUS DE INFLUENZA

Los virus de influenza pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae* y se clasifican en tres tipos: A, B y C, los cuales corresponden a tres géneros que tienen un ancestro común; sin embargo, la divergencia entre estos ha sido suficiente para impedir el intercambio génico entre ellos. Los virus de influenza B y C causan infecciones moderadas en humanos, pero presentan un bajo potencial pandémico. Por otro lado, los virus de influenza A son una de las causas más comunes de infecciones respiratorias severas de origen viral, y de los tres géneros de influenza, es el que mayor impacto tiene en la salud pública. Existen varios subtipos de virus de influenza A, que son clasificados de acuerdo a las proteínas de superficie que presentan: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Hasta ahora, se han identificado 16 subtipos distintos de hemaglutininas (H1-H16) y 9 distintas neuraminidasas (N1-N9). De manera contrastante, los virus influenza tipo B y C no tienen subtipos (26).

## ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL VIRUS DE INFLUENZA A

Los virus de influenza tipo A tienen una apariencia pleomórfica, con una envoltura lipídica que posee tres proteínas virales proyectadas hacia el exterior (15). Dichas proteínas son las glicoproteínas de superficie HA y NA, y en menor proporción la proteína transmembranal M2, que funciona como canal iónico y que además es blanco de los fármacos antivirales amantadina y rimantidina (Fig. 1). La HA es uno de los principales blancos antigénicos y lleva a cabo varias funciones importantes entre las que se incluyen el reconocimiento de receptores celulares (moléculas de ácido siálico presentes en la célula huésped) y la entrada de las partículas virales hacia el interior de la células. Por otro lado, la NA cumple un papel importante en la diseminación del virus, una vez que se ha completado el ciclo replicativo (15). Dicha proteína es una sialidasa (es decir, corta moléculas de ácido siálico), lo que permite la liberación de las partículas virales y previene que éstas permanezcan agregadas entre ellas cuando han salido de la célula huésped. Asimismo, la proteína NA es un antígeno importante, además de que es blanco de fármacos antivirales como el oseltamivir (Tamiflu) y zanamivir (Relenza).

Por debajo de la envoltura lipídica, se encuentra una estructura reticular formada por la proteína de matriz 1 (M1), la cual envuelve a los complejos ribo-

nucleoprotéicos, compuestos por los segmentos del genoma viral y proteínas asociadas. El genoma viral esta constituido por ocho segmentos de RNA de cadena sencilla de polaridad negativa, los cuales van desde 2,350 nucleótidos hasta aproximadamente 900 nucleótidos. Las diferentes proteínas virales que se asocian a los segmentos del genoma son nucleoproteína NP y las tres subunidades de la polimerasa viral: la polimerasa básica 1 (PB1), polimerasa básica 2 (PB2) y polimerasa ácida (PA). Además de las proteínas estructurales, el virus codifica para varias proteínas no estructurales (NS1, NS2, PB1-F2 y N40), de las cuales algunas juegan un papel importante durante ciclo replicativo del virus, mientras que otras como NS1 y PB1-F2 modulan diferentes aspectos de la respuesta inmune promoviendo el establecimiento exitoso de la infección (3, 9).

## ECOLOGÍA Y MECANISMOS EVOLUTIVOS DE LOS VIRUS DE INFLUENZA A

Los virus de influenza A infectan a una gran variedad de vertebrados, incluyendo humanos, aves, porcinos, equinos, caninos, felinos y mamíferos acuáticos, además se ha demostrado que puede haber infecciones por transmisión interespecie (zoonosis). Se postula que los virus de influenza A que infectan a mamíferos, surgieron a partir de cepas virales de origen aviar y que las aves acuáticas silvestres son su reservorio natural. Las infecciones en aves acuáticas por lo general suelen ser asintomáticas, por lo tanto, se sugiere que las cepas aviares se mantienen en estasis evolutiva, y que los virus están óptimamente adaptados a dichos huéspedes (24). Asimismo, se sabe que todos los subtipos virales se mantienen en circulación en aves, mientras que en humanos el número de subtipos en circulación es muy reducido (26).

La evolución de los virus de Influenza tipo A es rápida porque existen variantes de un mismo tipo viral (Ej. H1N1) que co-circulan y pueden reemplazar a otras en un periodo de tiempo corto. En contraste, los virus de influenza B y C no tienen variantes y circulan por periodos extensos de tiempo, por lo que evolucionan más lentamente que los virus tipo A. Asimismo, los virus de influenza A posee dos mecanismos que les permiten cambiar para re-infectar continuamente a sus huéspedes; dichos mecanismos son la deriva antigénica y cambio antigénico (26). La deriva antigénica ocurre como resultado de la acumulación lenta y progresiva de mutaciones puntuales, que confieren cambios menores en

Fuente: Cortesía de Biol. Marina Escalera Zamudio

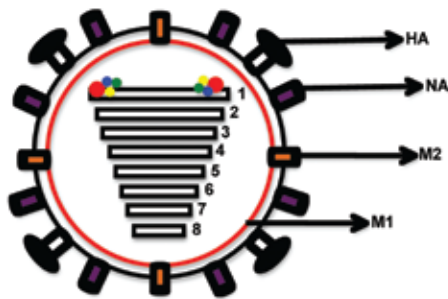
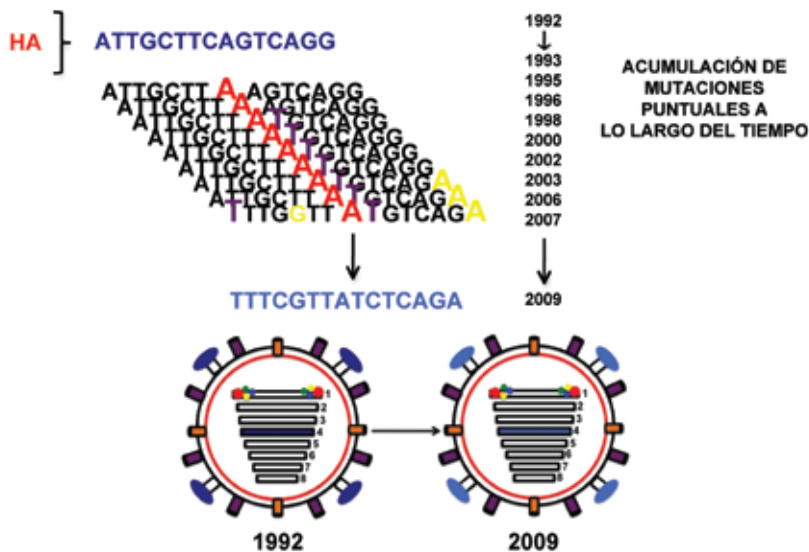


Figura 1. Estructura del virus de la Influenza A. El virus está cubierto por una capa lipídica, de la cual son proyectadas la proteína hemaglutinina (HA, en negro), la neuraminidasa (NA, en púrpura), y la proteína de matriz 2 (M2, en naranja). Por debajo de la capa lipídica, se localiza la proteína de matriz 1 (M1), la cual se asocia a los complejos ribonucleoprotéicos, compuestos por el RNA viral y proteínas asociadas, entre las que se incluye la nucleoproteína (NP, en rojo), la polimerasa ácida (PA, en verde), y la polimerasas básicas 1 y 2 (PB1 en azul y PB2 en amarillo).



La deriva antigénica ocurre como resultado de la acumulación lenta y progresiva de mutaciones puntuales, que confieren cambios menores en las proteínas virales. Las mutaciones en la secuencia de la proteína HA (observadas como cambios de color de aminoácidos), lo que resulta en la deriva antigénica de la proteína (representada como el cambio de azul marino a azul claro).

las proteínas virales. Los cambios se presentan en todas las proteínas, pero se observan principalmente en los blancos antigénicos (HA y NA), ya que dichas proteínas están sujetas a la selección positiva, que favorece la permanencia de nuevas variantes con cambios sutiles (Fig.2). Como consecuencia de lo mismo, es necesario que cada año se produzcan nuevas vacunas, puesto que las vacunas anteriores dejan de conferir protección contra las nuevas cepas en circulación, pues no son tan eficientes al reconocer y neutralizar nuevas variantes de HA y NA.

La deriva antigénica parece ser más frecuente en el virus tipo H3N2, ya que la tasa de evolución de estas cepas es más alta; asimismo, se asocian a mayor virulencia. Por ejemplo, las variantes antigénicas de los virus tipo H3N2 han generado un mayor número de epidemias en relación a los virus H1N1. Desde 1990, 9 de 11 epidemias se han asociado a virus tipo H3N2, mientras que sólo 2 se asocian a H1N1 (6). Las infecciones con cepas virales tipo H3N2 poseen mayores índices de hospitalización y suelen ser más severas.

Por otro lado, en el proceso de cambio antigénico, una nueva variante re-arreglante se produce

<sup>1</sup> La transmisión exitosa interespecies ocurre siempre y cuando la cepa que se transmitió zoonóticamente presente cambios adaptativos que le permitan reconocer receptores en el nuevo huésped y multiplicarse en el mismo.

mediante la introducción de diferentes segmentos genómicos completos en la cepa en circulación. Esto ocurre cuando dos o más virus que co-circulan en una misma población, co-infectan un mismo huésped y hay intercambio de segmentos genómicos (por ejemplo, la co-infección por un virus tipo H1N1 y H3N2 podría dar lugar al surgimiento de una nueva cepa tipo H1N2); el intercambio génico puede ocurrir en cualquier segmento (Fig. 3). Asimismo, una cepa viral puede ser introducida por zoonosis a una nueva población que no ha tenido contacto ésta, sin que haya re-arreglos génicos, causando brotes potencialmente pandémicos<sup>1</sup> (26).

## EPIDEMIAS Y PANDEMIAS DE INFLUENZA

Las pandemias son brotes infecciosos que generalmente se extienden sobre más de un continente afectando de manera significativa diversas poblaciones humanas en periodos de tiempo relativamente cortos. De manera contrastante, las epidemias son brotes infecciosos localizados, que afectan únicamente ciertas poblaciones humanas de manera aislada en periodos cortos de tiempo; sin embargo, una epidemia se puede extender para dar lugar a una pandemia. Históricamente, las pandemias de influenza en humanos se han asociado a cepas de subtipo H1N1, H2N2, y H3N2; pero, desde 1997, la introducción a humanos vía zoonótica de cepas aviarias de subtipo H5N1, H7N1, H9N2 y H7N7, han generado enfermedades potencialmente letales. Aunque no ha sido reportada la transmisión humano-humano, la continua circulación y amplia distribución de estas cepas virulentas, resulta en una amenaza potencial para el desarrollo de una nueva pandemia (20).

Hay registro de tres pandemias de influenza A que ocurrieron en 1918, 1957 y 1968, y que tuvieron grandes repercusiones en la sociedad al causar altos índices

de morbilidad y mortalidad (6). La pandemia de 1918 fue ocasionada por un virus tipo H1N1, mientras que la de 1957 fue originada por un virus tipo H2N2; asimismo, la de 1968 fue provocada por un virus tipo H3N2, que reemplazó a los virus tipo H2N2 que circulaban con anterioridad. En 1977, después de 20 años, los virus tipo H1N1 resurgieron y desde entonces, co-circulan de manera continua en las poblaciones humanas con los virus de influenza tipo H3N2.

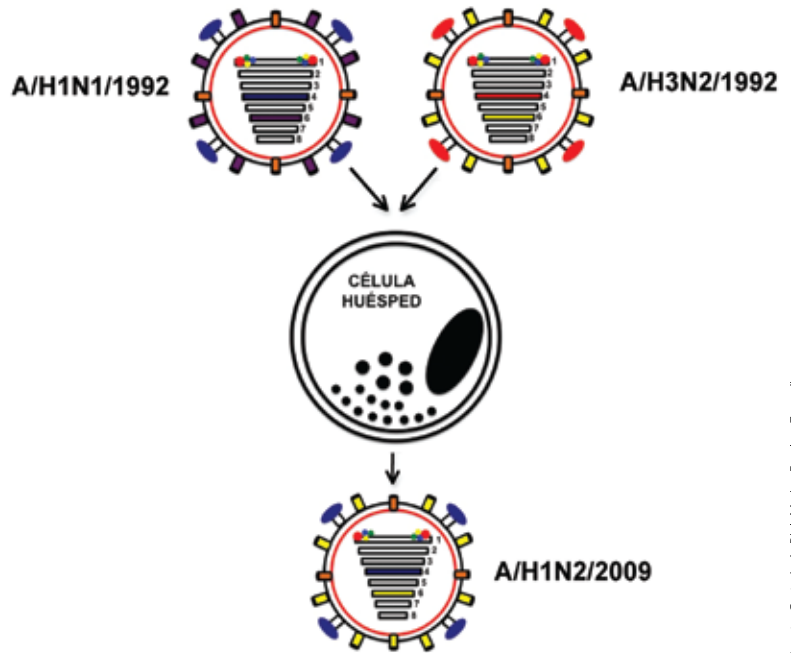
En abril de este año, una cepa de influenza A (H1N1) de origen porcino, se transmitió vía zoonótica a humanos, generando un brote infeccioso que se diseminó rápidamente originando una nueva pandemia. Hasta ahora, se han registrado más de 441,661 personas infectadas y 5,712 muertes a nivel mundial (OMS, 25/10/2009). El virus A/H1N1 se ha extendido rápidamente por el mundo, y se espera

que en los meses fríos de la temporada 2009-2010 haya un repunte importante de infecciones. Por lo tanto, será necesario mantener vigilancia epidemiológica estrecha de los virus circulantes para la detección de virus resistentes a los antivirales disponibles, así como para detectar cepas que pudieran tener una mayor virulencia, ya sea por mutaciones puntuales o por intercambio de segmentos génicos con otras cepas de virus circulantes.

## TROPISMO VIRAL Y DETERMINANTES DE VIRULENCIA

El virus de influenza A es capaz de infectar una célula al reconocer las moléculas de ácido siálico presentes en la superficie de la misma. Dependiendo de la naturaleza de la proteína HA, ésta puede reconocer diferentes moléculas de ácido siálico; por lo tanto, la especificidad de la infección hacia un huésped particular es determinada por el tipo de molécula de ácido siálico presente en la célula y el tipo de HA de la cepa viral (15).

En humanos, la infección por el virus de influenza A se da a nivel de epitelio bronquial, mientras que en aves la infección se da a nivel de epitelio gastrointesti-



El cambio antigénico ocurre cuando dos virus (por ejemplo, A/H1N1/1992 y A/H3N2/2009) co-infectan una misma célula huésped, e intercambian segmentos completos. Esto resulta en el surgimiento de un nuevo virus (en este caso, A/H1N2/2009), que posee una nueva combinación de proteínas.

nal. Las células del tracto respiratorio humano poseen en su mayoría moléculas de ácido siálico (SA) con uniones tipo  $\alpha 2,6$ , mientras que las células del tracto intestinal de aves presentan preferentemente SA con uniones tipo  $\alpha 2,3$ . Por lo tanto, los virus que infectan a humanos reconocen principalmente a SA  $\alpha 2,6$ , mientras que los virus que infectan aves reconocen SA  $\alpha 2,3$  (15). De manera contrastante, los puercos poseen ambos tipos de SA ( $\alpha 2,6$  y  $\alpha 2,3$ ) en el tracto respiratorio, por lo que son susceptibles a la co-infección tanto con cepas de origen aviar como de origen humano. Por lo tanto, se considera que estos animales podrían funcionar como un huésped intermediario donde los virus que circulan en varias especies se mezclan para generar nuevas variantes (12, 22).

Hay una amplia gama de trabajos que se han dedicado a explorar las mutaciones en los diferentes segmentos génicos y sus consecuencias directas sobre la virulencia de los distintos virus (11). Sin embargo, es difícil obtener conclusiones generales sobre los factores de virulencia a partir de estudios individuales. Esto se debe, en parte, a que las diferentes mutaciones se han encontrado en cepas que infectan a distintos huéspedes

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS PROTEÍNAS DE LOS VIRUS DE INFLUENZA A

SEGMENTO	PROTEÍNA(S)	FUNCIÓN	DETERMINANTES DE VIRULENCIA
1	PB2 <sup>1</sup> , N40 <sup>2</sup>	Componente de polimerasa viral <sup>1</sup> , participa en replicación viral <sup>2</sup> .	Adaptación a la infección en mamíferos <sup>1</sup> .
2	PB1 <sup>1</sup> , PB1-F2 <sup>2</sup>	Componente de polimerasa viral <sup>1</sup> , inductor de apoptosis <sup>2</sup> .	Incrementa tasa de replicación <sup>1</sup> .
3	PA	Componente de polimerasa viral.	Incrementa tasa de replicación.
4	HA	Reconocimiento de receptores celulares, principal blanco antigénico.	Reconocimiento de receptores huésped-específico.
5	NP	Nucleocápside	Adaptación a la infección en mamíferos.
6	NA	Actividad de sialidasa, liberación de las partículas virales. Blanco antigénico y blanco principal de fármacos antivirales (oseltamivir y zanamivir).	Resistencia a fármacos antivirales (oseltamivir y zanamivir).
7	M1 <sup>1</sup> , M2 <sup>2</sup>	Proteína de Matriz: componente estructural <sup>1</sup> , Canal iónico y blanco principal de fármacos antivirales (rimantidina y amantadina) <sup>2</sup> .	Resistencia a fármacos antivirales (rimantidina y amantadina) <sup>2</sup> .
8	NS1 <sup>1</sup> , NS2 <sup>2</sup>	Inhibe respuesta inmune del huésped <sup>1</sup> , función no conocida <sup>2</sup> .	Inhibe respuesta inmune del huésped <sup>1</sup> .

Fuente: Cortesía de Biol. Marina Escalera Zamudio

<sup>1,2</sup> Corresponden a diferentes proteínas, en el caso de los segmentos que codifican para más de una proteína.

des y es difícil determinar las mutaciones importantes en las cepas patógenas para humanos. Además, existen discrepancias entre los datos teóricos y experimentales en cuanto a la virulencia de distintas cepas. Por ejemplo, para ciertas cepas que han sido catalogadas como altamente virulentas a partir de datos epidemiológicos (ej. H5N1 aviar de alta patogenicidad, HPAI), se ha determinado que en infecciones experimentales en mamíferos sólo causan síntomas leves (11). Por otro lado, hay cepas poco virulentas que pueden presentar algunas mutaciones asociadas a virulencia, y cepas virulentas que carecen de algunas mutaciones consideradas determinantes moleculares de virulencia.

No obstante, hasta ahora, se ha determinado que seis de las doce proteínas virales juegan un papel clave en la virulencia y patogénesis en diferentes cepas de Influenza A. Algunos de estos aspectos son la adquisición de una mayor capacidad de replicación viral, la adaptación a la infección de nuevos huéspedes, la resistencia a fármacos antivirales y la modulación de la respuesta inmune, entre otros. La virulencia en mamíferos es un rasgo genético complejo, que es influenciado directamente por mutaciones en las proteínas virales, en particular en PB1 y PB2, NS1, HA y en menor medida NA (11). De la misma manera, se ha caracterizado

que segmentos génicos completos juegan un papel diferencial en la contribución a la virulencia de una cepa en particular; por ejemplo, los segmentos génicos PB1, HA y NA de la cepa de influenza A/H1N1/1918 son claves para determinar la virulencia y capacidad replicativa del virus (16). De la misma manera, mutaciones en la proteína NS1 también se asocian a virulencia, ya que cambios en dicha proteína confieren una respuesta diferencial en la capacidad de modular la respuesta inmune del huésped (18).

## VACUNAS Y TRATAMIENTO

El impacto sobre la morbilidad y la mortalidad humanas ocasionadas por la infección con virus de influenza endémica estacional se puede prevenir con el uso de vacunas (7). Los virus Influenza usados para vacunación, se seleccionan cada año para proteger contra las cepas virales que se estiman serán las que circularán prevalentemente en la siguiente temporada invernal (1). Existen varios tipos de vacunas que se utilizan para inmunizar contra virus de influenza tipo A, entre las cuales se incluyen vacunas de virus inactivados, vacunas de subunidades y vacunas vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas son las más utilizadas ya que confieren

protección trivalente; están constituidas por virus completos inactivados de los subtipos H1N1, H3N2 y de influenza B. Los resultados indican que dichas vacunas ofrecen una efectividad del 60 al 90%, en niños y adultos mayores (7). Asimismo, las vacunas de subunidades están compuestas por los antígenos principales (HA y NA), con el fin de tratar de reducir los efectos adversos de las vacunas inactivadas. Sin embargo, estas vacunas son poco eficientes, ya que no inducen una fuerte respuesta de anticuerpos y requieren dos o más aplicaciones para alcanzar una inmunidad adecuada (7). Por último, las vacunas vivas atenuadas consisten de cepas virales re-arreglantes que han sido construidas *in vitro* mediante genética reversa, las cuales contienen los seis segmentos genómicos, incluyendo los genes de HA y NA de los virus recomendados por la OMS para la temporada invernal (7). Los otros segmentos génicos tienen alteraciones estables que limitan la eficiencia viral; por ejemplo, se introducen mutaciones que permiten la replicación viral únicamente a 20° C, por lo que la cepa de vacunación no se puede multiplicar a la temperatura corporal (37° C). La vacuna se administra por vía intranasal en humanos y la infección se limita al tracto respiratorio alto.

Existen varios fármacos que se utilizan para el tratamiento de una infección por el virus influenza, los primeros en aprobarse fueron la amantadina y la rimantidina. Estos dos medicamentos bloquean el canal iónico formado por la proteína M2 y son eficientes para disminuir la replicación del virus (10, 19). Sin embargo, el tratamiento con estos fármacos genera variantes resistentes a estos medicamentos con una frecuencia mayor al 30%. En un estudio de cepas aisladas en el 2005, el 92% de las cepas H3N2, y el 25% de las cepas H1N1 caracterizadas fueron resistentes al tratamiento con dichos fármacos (4).

Recientemente, se ha desarrollado una segunda generación de antivirales, los cuales inhiben la actividad enzimática de la proteína NA. Existen dos medicamentos aprobados para uso humano que son el zanamivir y oseltamivir. Los dos muestran buena eficiencia en la prevención y tratamiento de la infección causada por los virus de influenza tipo A; sin embargo, también se han aislado cepas resistentes al tratamiento con estos fármacos, aunque aparentemente se generan con una frecuencia menor a la inducida por los inhibidores del canal iónico M2 (13).

La posibilidad de surgimiento de cepas de alta virulencia resistentes al tratamiento con los medicamentos mencionados, hacen todavía más importante el establecimiento de programas de monitoreo de las cepas

circulantes en diferentes regiones, con el propósito de identificar las cepas resistentes a los fármacos disponibles. Igualmente importante es el desarrollo de nuevos antivirales (como es el caso de Tamiflu y Relenza), y que tengan una menor posibilidad de inducir la aparición de cepas resistentes a los mismos.

## Referencias:

1. 1999. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 48:1-28.
2. Barnett, J. M., A. Cadman, F. M. Burrell, S. H. Madar, A. P. Lewis, M. Tisdale, and R. Bethell. 1999. In vitro selection and characterization of influenza B/Beijing/1/87 isolates with altered susceptibility to zanamivir. *Virology* 265:286-95.
3. Bergmann, M., A. Garcia-Sastre, E. Carnero, H. Pehamberger, K. Wolff, P. Palese, and T. Muster. 2000. Influenza virus NS1 protein counteracts PKR-mediated inhibition of replication. *J Virol* 74:6203-6.
4. Bright, R. A., D. K. Shay, B. Shu, N. J. Cox, and A. I. Klimov. 2006. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 295:891-4.
5. Connor, R. J., Y. Kawaoka, R. G. Webster, and J. C. Paulson. 1994. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates. *Virology* 205:17-23.
6. Cox, N. J., and K. Subbarao. 2000. Global epidemiology of influenza: past and present. *Annu Rev Med* 51:407-21.
7. Garcia-Garcia, J., and C. Ramos. 2006. [Influenza, an existing public health problem]. *Salud Publica Mex* 48:244-67.
8. Glaser, L., J. Stevens, D. Zamarin, I. A. Wilson, A. Garcia-Sastre, T. M. Tumpey, C. F. Basler, J. K. Taubenberger, and P. Palese. 2005. A single amino acid substitution in 1918 influenza virus hemagglutinin changes receptor binding specificity. *J Virol* 79:11533-6.
9. Hatada, E., S. Saito, and R. Fukuda. 1999. Mutant influenza viruses with a defective NS1 protein cannot block the activation of PKR in infected cells. *J Virol* 73:2425-33.
10. Hayden, F. G., W. J. Hall, R. G. Douglas, Jr., and D. M. Speers. 1979. Amantadine aerosols in normal volunteers: pharmacology and safety testing. *Antimicrob Agents Chemother* 16:644-50.
11. Lycett, S. J., M. J. Ward, F. I. Lewis, A. F. Poon, S. L. Kosakovsky Pond, and A. J. Leigh Brown. 2009. Detection of mammalian virulence determinants in highly pathogenic avian influenza H5N1 viruses: multivariate analysis of published data. *J Virol*.
12. Ma, W., K. M. Lager, A. L. Vincent, B. H. Janke, M. R. Gramer, and J. A. Richt. 2009. The Role of Swine in the Generation of Novel Influenza Viruses. *Zoonoses Public Health*.
13. Moscona, A. 2004. Oseltamivir-resistant influenza? *Lancet* 364:733-4.
14. Naeye, C. W., V. S. Hinshaw, and R. G. Webster. 1984. Mutations in the hemagglutinin receptor-binding site can change the biological properties of an influenza virus. *J Virol* 51:567-9.
15. Palese, P., and M. L. Shaw. 2007. *Orthomyxoviridae: The Virus and Their Replication*, p. 1647-1690. In D. Knope and P. Howley (ed.), *Fields Virology*, vol. II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
16. Pappas, C., P. V. Aguilar, C. F. Basler, A. Solorzano, H. Zeng, L. A. Perro-ne, P. Palese, A. Garcia-Sastre, J. M. Katz, and T. M. Tumpey. 2008. Single gene reassortants identify a critical role for PB1, HA, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:3064-9.
17. Rogers, G. N., and B. L. D'Souza. 1989. Receptor binding properties of human and animal H1 influenza virus isolates. *Virology* 173:317-22.
18. Seo, S. H., E. Hoffmann, and R. G. Webster. 2002. Lethal H5N1 influenza viruses escape host anti-viral cytokine responses. *Nat Med* 8:950-4.
19. Skehel, J. J., A. J. Hay, and J. A. Armstrong. 1978. On the mechanism

of inhibition of influenza virus replication by amantadine hydrochloride. *J Gen Virol* 38:97-110.

20. Stephenson, I., and J. Democratis. 2005. Influenza: current threat from avian influenza. *Br Med Bull* 75-76:63-80.

21. Stevens, J., O. Blixt, L. Glaser, J. K. Taubenberger, P. Palese, J. C. Paulson, and I. A. Wilson. 2006. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* 355:1143-55.

22. Strauss, J., and E. Strauss. 2008. *Minus-strand RNA Viruses.*, p. 137-175, *Viruses and Human sidease*, 2 ed. Elsevier, oxford.

23. Tumpey, T. M., T. R. Maines, N. Van Hoeven, L. Glaser, A. Solorzano, C. Pappas, N. J. Cox, D. E. Swayne, P. Palese, J. M. Katz, and A. Garcia-Sastre. 2007. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science* 315:655-9.

24. Webster, R. G., W. J. Bean, O. T. Gorman, T. M. Chambers, and Y. Kawaoka. 1992. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 56:152-79.

25. WHO 2009, posting date. Influenza (Seasonal) N211. WHO. [Online.]

26. Wright, P., G. Neumann, and Y. Kawaoka. 2007. *Orthomyxoviridae*, p. 1691-1740. In D. Knipe and P. Howley (ed.), *Fields Virology*, vol. II. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

## LOS FLAVIVIRUS: VIRUS EMERGENTES TRANSMITIDOS POR MOSQUITOS

**Dra. Rosa María del Ángel**

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, CINVESTAV-IPN

La familia *Flaviviridae* abarca 3 géneros: *Flavivirus*, *Pestivirus* y *Hepacivirus*. El género *Flavivirus* contiene más de 70 miembros que son transmitidos por artrópodos como mosquitos y garrapatas. Entre estos se cuenta al virus de la fiebre amarilla (YFV), el virus del dengue (DEN), el virus del Oeste del Nilo (WNV), el virus de la encefalitis japonesa (JEV) y el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV) (6). El género *Pestivirus* agrupa patógenos de animales, mientras que el género *Hepacivirus* esta constituido exclusivamente por el virus de la hepatitis C. Aunque existen vacunas disponibles para algunos virus como YFV, JEV y TBE, aún no existen vacunas para todos ellos.

Dado que los virus del género *Flavivirus* son transmitidos por mosquitos o garrapatas, la mayor incidencia de las enfermedades causadas por ellos se presentan en las zonas tropicales y subtropicales del mundo. Durante la primera mitad del siglo XX se presentaron brotes importantes de DEN y YFV, sin embargo, las epidemias más importantes fueron de malaria, enfermedad causada por el protozoario parásito *plasmodium*. Las innumerables muertes debidas principalmente a la malaria hicieron que diversos países iniciaran campañas importantes de erradicación del mosquito *Anopheles* (transmisores de la malaria). Durante estas campañas la población de mosquitos del género *Aedes*, vectores de DEN y de YFV, también se redujo causando una disminución de todas las enfermedades transmitidas por

mosquitos por cerca de tres décadas. Por desgracia, las campañas de erradicación no continuaron y mosquitos tanto *Anopheles* como *Aedes* reinfestaron las zonas tropicales y subtropicales de Asia, América y África causando el resurgimiento de enfermedades como malaria, dengue y fiebre amarilla. Esta reinfestación se ha visto agravada por la alta movilidad de individuos, más y mejores medios de transporte, que facilitan el movimiento de mosquitos de un lugar a otro, presencia en el medio ambiente de mayor acumulación de basura y contenedores, excelentes criaderos de mosquitos y los cambios en el clima mundial, que han hecho que sitios de clima templado sean ahora zonas de clima subtropical adecuados para el desarrollo de los mosquitos. Actualmente son tres los *flavivirus* que han resurgido con mayor fuerza en el mundo y que constituyen un problema de salud: YFV, WNV y DEN.

### VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA

El YFV fue aislado en el año 1927 y fue el primero de los virus humanos descubiertos. Durante los siglos XVIII, XIX y hasta principios del siglo XX, las epidemias de fiebre amarilla azotaron frecuentemente Norte América y el Caribe. El YFV es el responsable del nombre de la familia *Flaviviridae* y de género *Flavivirus* (del latín *flavus*, amarillo). Estudios de epidemiología molecular sugieren que el virus fue introducido en las Américas

desde África durante el comercio de esclavos. En la actualidad, el virus existe en la naturaleza principalmente en su ciclo selvático que incluye como huéspedes vertebrados primates no humanos y como vectores especies de mosquitos selváticos. Sin embargo, siguen sucediendo brotes urbanos de fiebre amarilla en África y casos esporádicos de fiebre amarilla en las Américas. El YFV produce zoonosis y la infección esporádica de humanos, ocurre tangencialmente cuando estos se exponen a vectores selváticos infectados. En su ciclo urbano, el vector del virus de la fiebre amarilla es el mosquito *Aedes aegypti*. En los mosquitos ocurre transmisión vertical del virus, por lo cual se considera a los mosquitos como los reservorios del virus en la naturaleza (Fig. 1) (4, 10).

La infección por el YFV a menudo es asintomática produciendo un síndrome tipo resfriado. Después de un periodo de incubación de 3 a 6 días, entre 20-50% de los infectados desarrolla síntomas como fiebre, escalofríos y cefalea. Afortunadamente el 75% de estos experimenta una infección autolimitada, pero el 25% evoluciona a un síndrome potencialmente fatal (10). Tal variabilidad en la respuesta se ha atribuido a diferencias en la patogenicidad de las cepas virales y a factores relacionados con la respuesta inmune del huésped. Clínicamente se han descrito tres etapas: infección, remisión e intoxicación.

El primer periodo dura de 3 a 6 días y se caracteriza por viremia, fiebre, cefalea, mialgia, artralgia, lumbalgia, náusea, vómito y dolor abdominal. Sigue a esta fase un periodo de remisión en donde el paciente mejora y la viremia disminuye. La vigilancia es muy importante porque la progresión al siguiente estadio clínico puede darse en 48 horas. Posterior a esta fase, la infección se autolimita. Aproximadamente una en siete personas infectadas llegará a la fase de intoxicación con fiebre hemorrágica de moderada a severa, y disfunción de múltiples órganos, en especial, del hígado, riñón y corazón. La mortalidad de esta etapa es de 50 a 70%. Característicamente, la fiebre regresa con bradicardia, dolor abdominal, vómito, ictericia, sangrado del tubo digestivo y de los sitios de punción. Se alteran los niveles de transaminasas hepáticas, así como los niveles de bilirrubina poniendo de manifiesto el daño hepático. Tanto la miocarditis como las alteraciones neurológicas son comunes. Finalmente, el estado de choque irreversible causa la muerte del paciente. Las personas que se recuperan de la fiebre amarilla quedan sin secuelas y adquieren inmunidad de por vida contra este agente (10).

El diagnóstico de la fiebre amarilla se hace por la combinación del estudio clínico, síntomas, análisis de

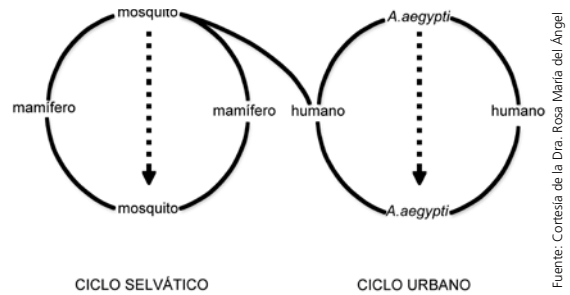


Figura 1. Ciclos de transmisión del virus de la fiebre amarilla. Los mamíferos involucrados en el ciclo selvático son principalmente primates no humanos y como vectores se ha señalado a varias especies de mosquitos selváticos. El ciclo urbano del virus de la fiebre amarilla es igual que el ciclo del virus dengue. La línea punteada indica transmisión vertical.

laboratorio y la historia del paciente de vivir o haber visitado zonas de riesgo. Sin embargo, durante la fase temprana, la fiebre amarilla resulta clínicamente difícil de distinguir de otras enfermedades virales, bacterianas o parasitarias, como lo son el dengue, la leptospirosis o la malaria. Los análisis de laboratorio consisten en estudios serológicos para la detección de IgM específica para el virus (8).

La mejor prevención es la aplicación de la vacuna 17D, la cual consiste de una cepa atenuada del virus. Existen dos subclases de la vacuna, la 17D-204 y la 17DD, que difieren en el número de pases y calidad, aunque ambas son producidas en huevos embrionados (aspecto importante en personas alérgicas al huevo) y cumplen con los estándares de calidad de la OMS en cuanto a seguridad y potencia. Es importante reconocer que la vacuna 17D es una mezcla heterogénea de subpoblaciones virales, por tanto el lote de la vacuna puede asociarse a efectos adversos o disminución en la eficiencia (8). La vacuna se administra de manera subcutánea y está contraindicada en menores de un año de edad. Posterior a la administración de la vacuna, se presenta una viremia transitoria que no es suficiente para infectar mosquitos vectores, sin embargo induce el desarrollo de anticuerpos neutralizantes en más del 95% de los vacunados entre 10 y 14 días post-inmunización. Dichos anticuerpos correlacionan con inmunidad, aunque es muy probable que la inmunidad dure de por vida, el certificado para viajes internacionales solo dura 10 años. Las reacciones adversas a la vacuna regularmente son leves y comprenden principalmente cefalea, mialgia y fiebre de bajo grado. El único factor de riesgo a considerar es la edad mayor a los 60 años.

El hecho de que la fiebre amarilla pueda ser letal, hace de la vacunación una fuerte opción a considerar.

## VIRUS DEL OESTE DEL NILO

El WNV es un virus principalmente de animales, pues tiene como huéspedes principales a las aves y a mosquitos principalmente *Culex*. Sin embargo, el virus ha sido aislado de 61 especies de mosquitos, de más de 300 especies de aves y de más de 30 especies de organismos que no son aves. Los huéspedes no aves vertebrados son los roedores, murciélagos, caninos, felinos, ungulados y reptiles, además de equinos y seres humanos (Fig. 2). Se desconoce el papel de estas especies en el ciclo de transmisión del virus, pero el hecho de que tantos organismos puedan ser infectados por WNV sugiere transmisión secundaria. Estos ciclos secundarios pondrían estar relacionados con los seres humanos y animales domésticos (1).

El WNV fue aislado de una muestra de sangre obtenida de un paciente febril en la provincia del Nilo Occidental de Uganda en 1937. Desde ese momento hasta 1999, el WNV se consideró poco importante como patógeno humano y animal ya que las epidemias se produjeron de vez en cuando y la infección en los seres humanos, caballos y aves, ya sea leve o causando una enfermedad neurológica y la muerte, fueron poco frecuentes. El largo intervalo entre las epidemias, la idea de que el WNV no era de gran importancia para la salud pública y la falta de información de las epidemias en humanos y animales ayudó a enmascarar la aparición de epidemias asociadas con la infección por el WNV en 1990.

A finales de agosto de 1999, un astuto médico en Queens, Nueva York, reconoció un inusual grupo de pacientes ancianos con encefalitis viral. Debido a la edad en cuestión y los síntomas, se pensó que se debían al también *flavivirus*, virus de la encefalitis de St. Louis, pero estudios tanto serológicos como virológicos revelaron que los casos fueron causados por el WNV. Durante la epidemia se identificaron 62 casos, donde 59 presentaron enfermedad neuroinvasiva y 7 defunciones. Posteriores estudios epidemiológicos demostraron una amplia transmisión del virus en la ciudad de Nueva York, con miles de infecciones en la ciudad. Al parecer pudo rastrearse que el virus era importado de Oriente Medio a través de personas infectadas que llegaron desde Israel a Nueva York (6).

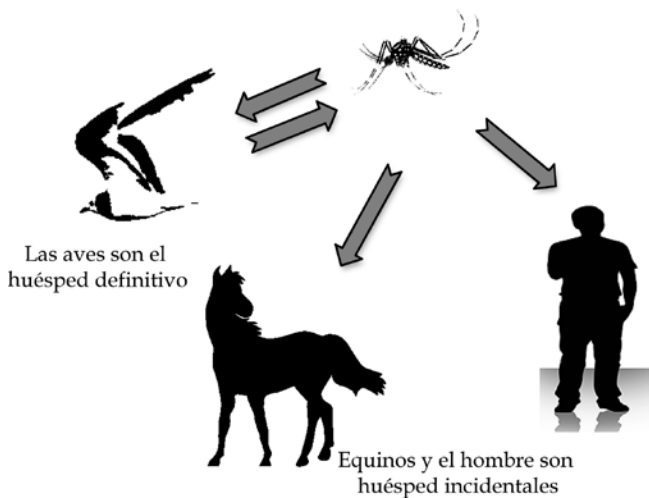
El virus se propagó por todo el estado de Nueva York, Connecticut y Nueva Jersey. En el 2000, hubo po-

cos casos en humanos pero se detectaron aves muertas con el WNV en 12 estados a lo largo de la costa atlántica hasta el sur de Carolina del Norte. El virus se detectó en Florida a principios de 2001 y en ese mismo año se extendió a 21 estados más, entre ellos Iowa y Louisiana y en Ontario, Canadá. En 2002 y 2003, el virus siguió moviéndose hacia el oeste, llegando a California causando la mayor epidemia de meningoencefalitis por arbovirus en la historia del país. En 2002, los epicentros de transmisión se ubicaron principalmente en Luisiana. En Canadá, la infección por WNV se presentó en 5 provincias del sur a lo largo de la frontera norte de los Estados Unidos, en Ontario y Quebec. En 2004, la transmisión disminuyó un poco para volver a aumentar en 2005 y 2006 (6).

A pesar de que la infección por WNV también ha llegado al Caribe y América central a través de aves migratorias, es desconcertante el hecho de que la enfermedad mortal y la neuroinvasividad asociada con la infección WNV ha sido rara en humanos y equinos en estas áreas. Un evento similar ocurre con el JEV y el de la encefalitis de St. Louis en donde la enfermedad grave neuroinvasiva se ha reportado sólo en las regiones templadas, aunque su transmisión se ha demostrado en los países tropicales de Asia y las Américas (5).

La razón para este tipo de patrón epidemiológico es compleja y no bien comprendida. Entre las hipótesis planteadas está el hecho de que las aves infectadas con cepas más virulentas de este virus estén muy enfermas para emigrar, por lo que sólo las aves infectadas con cepas virales menos virulentas son las que llevan a cabo el viaje al sur. Sin embargo, este no parece ser el caso pues se ha visto que un número importante de aves, que tienen grandes cargas de virus, no desarrollan enfermedad grave o mortal y son capaces de migrar. Además, se ha demostrado que la infección por el WNV no inhibe el comportamiento migratorio de las aves (1).

Una segunda hipótesis para explicar por qué los seres humanos y equinos no desarrollan enfermedades neurológicas graves en las zonas tropicales está relacionada con la reacción cruzada de anticuerpos reactivos contra *flavivirus*. Está bien descrito que existen numerosas especies endémicas de *flavivirus* en el Caribe y en Centro y Sudamérica, incluyendo DEN, la encefalitis de St. Louis, YFV, Ilheus, Roccio, Cacipacore, Aroa, Naranja, Bussuguara, y virus Iguape. Aunque no se conoce la inmunidad protectora cruzada entre *flavivirus*, existe evidencia experimental de que anticuerpos heterotípicos son capaces de modular o reducir las manifestaciones clínicas de la enfermedad y disminuir la carga viral. Por lo tanto, es posible que la presencia de anticuerpos



Fuente: Cortesía de la Dra. Rosa María del Ángel

Figura 2. Ciclo infeccioso del Virus del oeste del Nilo: WNV tiene como huéspedes definitivos al mosquito y las aves, sin embargo, en ocasiones los mosquitos pueden infectar humanos y equinos, los cuales por la baja viremia que sufren son incapaces de transmitir la infección a otro mosquito.

anti-*flavivirus* en humanos, animales domésticos y las poblaciones de aves en la América tropical modulen la viremia y las manifestaciones clínicas asociadas a la infección por WNV. Una tercera explicación es que los factores intrínsecos o extrínsecos asociados con los individuos y el medio ambiente pudieran participar en la selección de variantes genéticas del virus que sean menos virulentas.

Por último, no se descarta la idea de que algunas infecciones por WNV podrían diagnosticarse como infecciones por DEN, debido a que la vigilancia epidemiológica de DEN en países de la América tropical se basa en los resultados de la prueba ELISA IgM de captura, que es una prueba inespecífica de anticuerpos IgM para *flavivirus*.

## VIRUS DEL DENGUE

La primera epidemia de dengue reportada ocurrió en 1779-1780 en Asia, África y América del Norte. El lento movimiento del virus y del vector hizo que se presentaran brotes esporádicos de la enfermedad y solo en su forma benigna que es la fiebre por dengue. Sin embargo, después de la segunda guerra mundial, el virus se diseminó, presentándose en una misma población más de un serotipo del virus, aumentó bruscamente el número de casos de dengue clásico y aparecieron las formas más severas de la enfermedad como el dengue hemorrágico y el síndrome de choque, las cuales pueden llevar

al paciente a la muerte. Se reconocen cuatro serotipos distintos del virus (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) y dentro de cada serotipo se han descrito varios genotipos (5).

Hoy en día, se considera al dengue como la enfermedad transmitida por artrópodos de mayor impacto en salud pública. El virus dengue es transmitido de manera endémica en más de 100 países en el mundo, ubicados en las regiones subtropicales y tropicales de todo el planeta. El dengue afecta alrededor de 100 millones de personas y causa cerca de medio millón de casos de dengue hemorrágico cada año. Las formas severas de la enfermedad están asociadas a tasas de mortalidad que pueden alcanzar hasta el 5%, especialmente en niños.

El dengue es transmitido por las hembras de varias especies de mosquitos del género *Aedes*. El ciclo urbano del dengue es mantenido por su principal vector, el mosquito *Aedes aegypti* (también conocido como *Stegomyia aegypti*), el cual es un mosquito de hábitos domésticos y peridomésticos y de actividad principalmente diurna. A diferencia de lo que ocurre con la fiebre amarilla, poco se conoce del ciclo selvático del dengue. Existen reportes de infección con dengue en murciélagos, marsupiales y roedores, pero se ignora si estas especies selváticas son ciertamente reservorios del virus. Sin embargo, las hembras infectadas son capaces de transmitir el virus de manera vertical a sus huevos, por lo cual se presume que no es necesaria la presencia de huéspedes vertebrados para el mantenimiento del virus en la naturaleza. Además, los huevos infectados permiten la sobrevivencia del virus durante periodos prolongados de sequía.

La incidencia del dengue ha aumentado de manera abrupta a partir de la década de los cincuenta. Sin embargo a finales de la década de los ochenta hubo un aumento dramático en el número de casos registrados en el continente Americano y la co-circulación de varios serotipos. De hecho, en muchos países del mundo actualmente co-circulan de manera endémica los 4 serotipos de DEN. La densidad de vectores por vivienda se considera una variable de riesgo para adquirir la enfermedad.

Los análisis filogenéticos basados en secuencias del gen de la proteína E del virus o de secuencias de genomas completos han permitido establecer la existencia de genotipos dentro de cada uno de los 4 serotipos

de DEN. Estos genotipos guardan cierta relación con el origen geográfico de las cepas. Los estudios de epidemiología molecular han permitido rastrear el origen y la dispersión de las cepas causantes de epidemias. La importancia clínica de las variantes genéticas que presenta el virus es controversial, pero existe evidencia epidemiológica y experimental que indica que los genotipos pueden variar en virulencia y en su potencial para causar las formas más severas de la enfermedad (2,3).

La mayor parte de las infecciones causadas por DEN, a juzgar por la seropositividad de una población, son asintomáticas. Existen dos formas clínicas para el dengue, la fiebre clásica por dengue y la fiebre hemorrágica por dengue/síndrome de choque por dengue. La fiebre clásica por dengue se caracteriza por su inicio súbito, cefalea y es típico el dolor retroorbitario, la náusea y el vómito. La mialgia y artralgia pueden ser intensas y más pronunciadas en la espalda, lo que suele hacer familiar la denominación "fiebre quebranta-huesos". Frecuentemente, hacia la resolución de la enfermedad, aparece una erupción exantemática. Es importante mencionar que, independientemente de lo incapacitantes de los síntomas del paciente, el dengue clásico es una enfermedad autolimitada de la cual el paciente se recupera totalmente.

Las complicaciones de la infección por dengue, la fiebre hemorrágica y el choque por dengue se encuentran bajo la influencia de dos factores: las infecciones secundarias y la edad. De esta manera, las complicaciones se presentan más frecuentemente en infecciones secundarias que en infecciones primarias. Dichas complicaciones son raras en pacientes menores a 15 años de edad. Inicialmente la enfermedad se presenta como fiebre clásica por dengue, posteriormente cuando la fiebre debería de ceder, se presenta un deterioro súbito manifestado por postración, hipotensión, colapso circulatorio y manifestaciones hemorrágicas, inicialmente petequiales y posteriormente francamente hemorrágicas (Fig. 3) (2,7).

La patogénesis del dengue hemorrágico y del síndrome de choque por dengue son controvertidas. Existen dos teorías, no mutuamente excluyentes, para explicar los cambios patogénicos del dengue hemorrágico y del síndrome de choque.

La teoría más comúnmente aceptada se conoce como la hipótesis de la infección secundaria o de la entrada incrementada (ADE). Esta teoría explica que el paciente que sufre de una infección secundaria con un serotipo heterólogo tiene un riesgo mayor de desarrollar dengue hemorrágico. Anticuerpos heterólogos formados durante una infección previa y en concentraciones que no neutralizan al virus responsable de la infección presente, son responsables de una entrada incrementada en células que presentan al receptor de inmunoglobulinas Fc en la superficie (7,14). La infección de estas células desencadena la liberación de una tormenta de citocinas y de factores vasoactivos, que al final causan un incremento en la permeabilidad vascular, fuga plasmática, hipovolemia, el estado de choque y la muerte si no se corrige (3).

La otra hipótesis asume que DEN, como todos los virus que infectan células animales, sufre mutaciones cuando se mueve entre huéspedes, el mosquito vector y el humano, durante estos pases, el virus adquiere un potencial patogénico mayor. Estas mutaciones son aleatorias, sin embargo, la ventaja evolutiva que otorgan, provoca la selección natural de virus con alta capacidad replicativa y en consecuencia, una mayor viremia, patogenicidad, transmisibilidad y un potencial epidémico. Desde luego que existe evidencia en el laboratorio de ambas teorías y como se comentó inicialmente, no son mutuamente excluyentes. Mientras el fenómeno de entrada incrementada puede ser un factor importante para

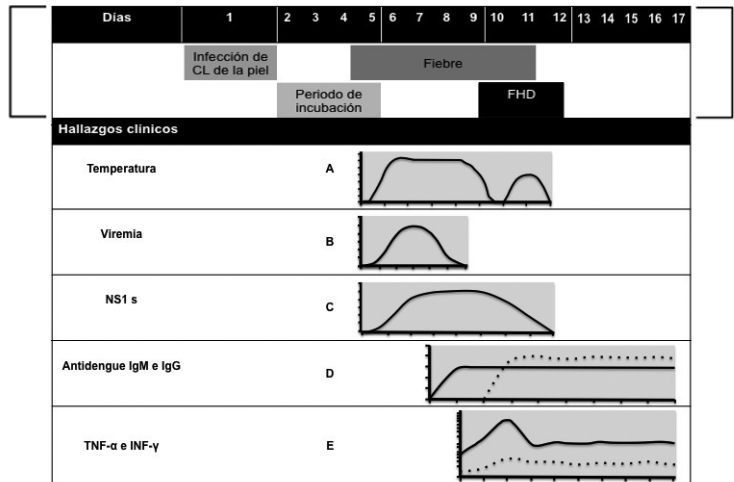


Figura 3. Síntomas y hallazgos de laboratorio durante la infección por el virus dengue y sus posibles complicaciones, fiebre hemorrágica y síndrome de choque por dengue.

Fuente: Cortesía de Dra. Rosa María del Angel

explicar los cambios fisiopatológicos que ocurren en dengue hemorrágico y síndrome de choque, es claro que solo ciertas cepas virales pueden tomar ventaja de este fenómeno dentro de un brote epidémico (3,7,12,13).

El diagnóstico clínico de ambas formas de infección por DEN debe estar guiado por un fuerte grado de sospecha dada la endemicidad de la región o bien las condiciones del brote. El dolor muscular y la cefalea con dolor retroorbital sugieren la fiebre clásica y en el caso del síndrome hemorrágico, la trombocitopenia, la hemoconcentración son sugestivos del diagnóstico.

El laboratorio clínico inmunológico a menudo aporta datos más certeros. La prueba de inhibición de la hemaglutinación, puede detectar anticuerpos desde los cuatro días del inicio de la sintomatología. El diagnóstico de la infección primaria es elemental; sin embargo, éste se complica cuando se consideran las infecciones secundarias o bien, cuando el paciente se encuentra en una región endémica en donde la infección por otros *flavivirus* como los YFV, WNV, etc., complican la especificidad de la serología por la alta reactividad cruzada del suero. A menudo, ensayos tipo ELISA de captura específicos para IgM son de utilidad por la rapidez en la que pueden ofrecer el resultado y dado que los niveles de IgM se mantienen por hasta tres meses, son también de utilidad retrospectiva. El estándar de oro es la neutralización por reducción de placas, éste, es específico y altamente sensible. Una alternativa valiosa, es la amplificación de ciertas regiones del genoma viral por RT-PCR (reacción en cadena de polimerasa) usando como material leucocitos de sangre periférica de pacientes infectados. Dicho ensayo, confirma la presencia de virus circulante. De manera paralela, existen en el mercado dos estuches de diagnóstico para dengue basados en la presencia en suero de la proteína viral no estructural NS1. Esta prueba es altamente específica para dengue y permite el diagnóstico durante los primeros 6 días después del inicio de la fiebre. Después del sexto día, la cantidad de NS1 se reduce y es mejor emplear pruebas serológicas como detección de IgM o IgG (Fig. 3) (5).

A pesar de la importancia que reviste la infección por DEN, no existe ningún método efectivo para evitarla. Sin embargo, es de utilidad recordar la conducta básica y el hábitat del vector, además de la práctica de medidas como el rociar los interiores con insecticida y usar un repelente que contenga dietiltoluamida (DEET) en la piel expuesta.

En la actualidad no existe una vacuna contra DEN y su desarrollo se ha visto dificultado, en parte debido a

que una vacuna contra el dengue tiene que ser tetravalente, es decir, que proteja contra los cuatro serotipos a mismo tiempo para evitar el ADE y las formas graves de la enfermedad, además debe ser efectiva en la población de 9 a 12 meses de edad; debe crecer en cultivo celular a grandes títulos para ser económica y conferir inmunidad de larga duración. Existen, por lo menos seis candidatos a vacunas tetravalentes que se encuentran en la actualidad en ensayos clínicos en humanos. Todos ellos consisten en virus vivos atenuados con resultados prometedores en primates no-humanos. Las estrategias empleadas en su desarrollo han sido variadas, e incluyen pases sucesivos de virus patogénicos en células ajenas al huésped (por ejemplo, células de riñón de perro), o bien la delección de 30 nucleótidos en la región no traducida 3' del genoma viral. Por último, también se han obtenido candidatos a vacunas usando virus recombinantes que contienen los genes de las proteínas de la envoltura del DEN en una plataforma de un virus atenuado relacionado (como el YFV 17D), el virus quimérico resultante también es atenuado.

## ESTRUCTURA DE LOS *FLAVIVIRUS* Y CICLO REPLICATIVO

Morfológicamente, los *flavivirus* son esféricos, de aproximadamente 50 nm de diámetro, con una nucleocápside de 30 nm constituida por el genoma viral de RNA y una cápside icosaédrica formada por la proteína básica C. La nucleocápside esta rodeada por una envoltura lipídica que contiene dos proteínas, la proteína E (de la envoltura) y la proteína M (de membrana). La glicoproteína E contiene la mayoría de los determinantes antigénicos del virus y es indispensable en la entrada viral pues se une al receptor celular.

El genoma de dengue es un RNA de cadena sencilla, de aproximadamente 11kb, de polaridad positiva. En su extremo 5' tiene una estructura Cap tipo I, (m7GpppAmpN2.), que le permite traducirse como lo hacen los RNAm celulares, sin embargo, en su extremo 3' carece de la cola de poli (A), característica de los RNAm eucariotas. En lugar de poli (A), tienen una estructura de tallo y burbuja muy estable y conservada entre los distintos miembros de los *flavivirus*. En el extremo 5' del genoma viral, la región no traducida (RNT), está constituida por aproximadamente 100 bases, mientras que en el extremo 3' la RNT comprende aproximadamente 400 nucleótidos. Como para todos los virus de cadena positiva, el RNA genómico de los *flavivirus* es infeccioso, esto es, la transfección del RNA permite la producción de virus (3, 4, 9).

Dado que el genoma viral tiene solo un sitio de inicio y uno de terminación de la traducción, da origen a una poliproteína, que es procesada co- y post-traduccionalmente, para dar origen a 10 proteínas virales maduras. Hacia el extremo amino, se encuentran codificadas las proteínas estructurales C, prM y E, seguidas por las proteínas no estructurales NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5 (Fig. 4). El primer paso en la infección por los *flavivirus* es la unión a su receptor presente en la superficie de la célula blanco. Se han descrito diversas moléculas en la superficie de distintas líneas celulares y tipos celulares que al parecer funcionan como receptores y coreceptores para la entrada viral, entre ellas están la lectina DC-SIGN, proteínas de estrés como Grp78, Hsp70 y Hsp90 integrinas. Esta interacción dispara la entrada del virión por endocitosis mediada por receptor. El pH bajo de las vesículas endocíticas induce la fusión de la membrana viral con la membrana del endosoma liberando al genoma viral en el citoplasma celular y permitir su traducción en los ribosomas adosados al retículo endoplásmico.

La traducción del genoma viral permite la síntesis de entre otras, de las proteínas no estructurales NS1, NS3, NS4B y NS5, las cuales van a formar parte del complejo de replicación viral. La replicación viral ocurre en dos pasos, primeramente el RNA de polaridad positiva es copiado a un RNA de polaridad negativa, el cual a su vez sirve de molde para la síntesis de múltiples cadenas de RNA de polaridad positiva las cuales podrán ser usadas i) para nuevas rondas de traducción, ii) como molde en la síntesis de RNA de polaridad negativa o iii) para asociarse con las proteínas estructurales C, E y M y formar la progenie viral.

Es importante mencionar que durante la infección por *flavivirus* existe una gran proliferación de membranas internas provenientes del retículo endoplásmico, en las cuales se traducen, replican y se ensamblan los virus. Una vez formadas las partículas virales, éstas viajan al aparato de Golgi en donde se glicosilan para finalmente viajar en vesículas de secreción al exterior de la célula. Durante este último proceso, la furina, presente en las vesículas de secreción, lleva a cabo el paso final en la morfogénesis viral que consiste en procesar a prM en M (3, 9, 11).

## CONSIDERACIONES FINALES

Las infecciones producidas por *flavivirus* constituyen un importante problema de salud pública a nivel mundial. Su capacidad de infectar artrópodos y verte-

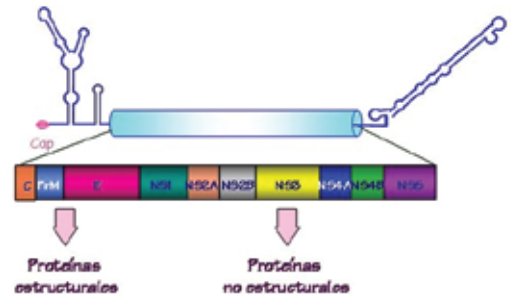


Figura 4. Genoma del virus del dengue. El marco abierto de lectura del genoma del virus del dengue, flanqueado por regiones no traducidas, codifica para tres proteínas estructurales C, prM y E, así como para siete no estructurales, NS1 a NS5.

brados y sus mecanismos de transmisión les permiten mantenerse por mucho tiempo en una población y además diseminarse a nuevos hábitats. Todo lo anterior hace que el estudio de estos virus sea una prioridad. Es de llamar la atención que la capacidad de los *flavivirus* para replicarse en diferentes tipos celulares provenientes de diversos tipos de organismos como aves, mamíferos y artrópodos lo hagan empleando solo los 10 genes para los que codifica. Estos diez genes junto con las regiones regulatorias de la expresión de los genes virales, localizadas en las RNTs, contienen la información genética necesaria para que los *flavivirus* entren, se traduzcan, repliquen y formen nuevos virus en distintos ambientes celulares. La manera en que estos virus se replican al igual que los mecanismos implicados en la patogenia viral son algunos de los aspectos que están siendo abordados por muchos grupos de investigación en el mundo.

## Referencias:

1. Artsob H, Gubler DJ, Enria DA, Morales MA, Pupo M, Bunning ML, Dudley JP. 2009. West Nile Virus in the New World: Trends in the Spread and Proliferation of West Nile Virus in the Western Hemisphere. *Zoonoses Public Health*. En prensa.
2. Basu, A., Chaturvedi, U.C. 2008. Vascular endothelium: the battlefield of dengue viruses. *Fems Immunology and Medical Microbiology*, 53, 287-299.
- 3.- Clyde, K., Kyle J., Harris E. 2006. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. *Journal of Virology*, 80, 11418-11431.
4. Gluber, D.J., Kuno, G., Markoff, L. 2007. *Flavivirus*. En *Fields Virology*, 5ta Edición. Knipe, D.M y Howley, P.M. (Editores). Lippincott-Raven Publishing, Filadelfia, U.S.A. pp. 1153-1252.
5. Gould, E.A., Solomon, T. 2008. Pathogenic *flaviviruses*. *Lancet*, 371, 500-509.
- 6.- Gubler DJ. 2007. The continuing spread of West Nile virus in the western hemisphere. *Clin Infect Dis*. 45:1039-46.
- 7.- Halstead, S. B. 2007. Dengue. *Lancet*, 370, 1644-1652.
- 8.- Leong, A.S., Wong, K.T., Leong, T.Y., Tan, P.H., Wannakrairot, P. 2007. The pathology of dengue hemorrhagic fever. *Seminars in Diagnosis and Pa-*

thology, 4, 227-236.

9.- Lindenbach, B.D., Thiel, H.J., Rice, C. 2007. *Flaviviridae*: The viruses and their replication. En *Fields Virology*, 5ta Edición. Knipe, D.M y Howley, P.M. (Editores). Lippincott-Raven Publishing, Filadelfia, U.S.A. pp. 1101-1152.

10.- Monath T.P. 2008. Treatment of yellow fever. *Antiviral Research*, 78, 116-124.

11.- Perera, R., Kuhn R.J. 2008. Structural proteomics of dengue virus. *Current Opinions in Microbiology*, 11, 369-377.

12.- Peres, L.C., Saggiaro, F.P., Dias, L.B. Jr., Alves, V.A., Brasil, R.A., Luiz, V.E., Neder, L., Rosman, F.C., Fleury, R.N., Ura, S., Orsi, A.T., Talhari, C.,

Ferreira, L.C., Ramos, S.G., Rey, L.C., Martinez-Espinosa, F.E., Sim, F., Filho, O.E., Duarte, M.I., Lambertucci, J.R., Chimelli, L.M., Rosa, P.S., Belone Ade, F. 2008. Infectious diseases in paediatric pathology: experience from a developing country. *Pathology*, 2, 161-175.

13.- Rico-Hesse, R. 2007. Dengue virus evolution and virulence models. *Clinical Infectious Diseases*, 44, 1462-1466.

14.- Xia, J. 2008. Cellular and molecular basis of antibody-dependent enhancement in human dengue pathogenesis. *Future Virology*, 3, 343-361.

www.cdc.org

www.paho.org

## LAS FIEBRES HEMORRÁGICAS VIRALES

**Dr. Juan Ernesto Ludert**

Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, CINVESTAV-IPN

### INTRODUCCIÓN

Los virus causantes de fiebres hemorrágicas se cuentan entre los virus más temidos debido a las altas tasas de mortalidad asociadas a algunos de ellos. Por ejemplo, la mortalidad asociada a la infección con el virus Ébola puede superar el 80%, posiblemente la relación mortalidad a caso más alta que se halla descrito para virus alguno. Muchos de estos virus persisten en la naturaleza en reservorios naturales, pero se comportan como peligrosas zoonosis cuando hay intromisión de los humanos en los hábitats naturales de los reservorios, ya sea por actividades agrícolas o de otra índole. Los virus causantes de fiebres hemorrágicas se agrupan básicamente en 4 familias virales (Tabla 1). Solo se han descrito brotes naturales de enfermedades por filovirus en el África Sud-sahariana, mientras que los géneros *Arenavirus* y *Hantavirus* agrupan virus que a partir de los años cincuenta representan problemas de salud pública en nuestro continente y por ello serán el foco de esta discusión. Los flavivirus causantes de fiebres hemorrágicas (dengue y fiebre amarilla) por su importancia, serán objeto de discusión aparte.

### ARENAVIRUS

**Propiedades de los Virus:** El género *Arenavirus*, único dentro de la familia *Arenaviridae*, debe su nombre la apariencia arenosa que muestran estos virus al ser observados al microscopio electrónico (Figura 1). Los viriones son envueltos y de forma variable (pleomórficos), y presentan como genoma 2 segmentos de ARN de cadena simple, pero con polaridad dual (es decir, que

cada segmento de ARN presenta una región de polaridad positiva y otra de polaridad negativa). El segmento grande del genoma (aproximadamente 7200 nucleótidos) codifica para la polimerasa viral (proteína L) y para una proteína menor (Z) de función desconocida. El segmento pequeño del genoma (aproximadamente 3500 nucleótidos) codifica para las dos principales proteínas estructurales, las glicoproteínas de membrana GP1 y GP2 y la nucleoproteína N. Los extremos 5' y 3' de ambos segmentos genómicos son idénticos y están conservados entre todos los *arenavirus*. La replicación de los *arenavirus* ocurre totalmente en el citoplasma de la célula y la maduración final del virus es por gemación desde la membrana plasmática. La apariencia arenosa de los viriones se debe a la inclusión de ribosomas de la célula huésped que el virus arrastra de manera casual durante su morfogénesis.

**Epidemiología:** Los *arenavirus* se han dividido en dos grandes grupos serológicos. Los llamados *arenavirus* del viejo mundo (complejo Lassa) y los del nuevo mundo (complejo Tacaribe). Entre los *arenavirus* del viejo mundo destacan el virus Lassa, causa importante de fiebres hemorrágicas en África y el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV). Este último es un virus que no causa enfermedad severa en humanos, pero que se ha desarrollado como un importante modelo para el estudio de procesos patogénicos asociados a la respuesta inmunitaria. Dentro del complejo de *arenavirus* de nuevo mundo se agrupan todos los *arenavirus* causantes de las fiebres hemorrágicas de Argentina (virus Junín), de Bolivia (virus Machupo) y de Venezuela (Virus Guanarito), así como otros aislados de roedores,

pero cuyo potencial para infectar humanos se desconoce (Figura 2). De todos los *arenavirus* conocidos, es el virus de la fiebre de Lassa el que representa la mayor carga desde el punto de vista de la salud pública.

El reservorio natural de los *arenavirus* son ratones de campo (orden *Rodentia*), donde el virus es mantenido por transmisión vertical y causa infecciones persistentes asintomáticas. Los humanos son huéspedes accidentales y generalmente finales que adquieren la enfermedad por exposición a aerosoles de las excretas de los roedores, especialmente la orina seca (Figura 2). La mayoría de las infecciones por *arenavirus* del nuevo mundo se dan en hombres de entre 15 y 55 años, debido a la exposición ocupacional que involucran las actividades agrícolas. La relación entre cada *arenavirus* y su respectivo huésped roedor es sumamente estrecha y la distribución geográfica de cada *arenavirus* viene dada estrictamente por la distribución de su reservorio (Figura 3). De hecho los *arenavirus* y sus reservorios son un perfecto ejemplo de coevolución entre un virus y su huésped.

**Aspectos Clínicos:** Las infecciones con *arenavirus* del nuevo mundo causan cuadros clínicos severos y parecidos entre sí, que pueden fácilmente comprometer la vida del paciente, aunque también ocurren infecciones subclínicas. Las tasas de fatalidad entre las personas infectadas se estiman entre el 15 y el 35%. El periodo de incubación va desde 7 a 14 días, cuando empiezan a aparecer síntomas clínicos no específicos como fiebre, mialgia, dolor de cabeza y anorexia. El cuadro clínico se empieza a complicar con la aparición de síntomas que indican daño vascular, tales como postración, náusea, diarrea, vómitos y mareos que dan paso a petequias y

sangramientos gastrointestinales y urogenitales, y que pueden finalmente conducir a un síndrome de shock. Asimismo pueden ocurrir complicaciones neurológicas como convulsiones y coma. La convalecencia suele durar semanas y conlleva fatiga y mareos entre otros síntomas. El laboratorio clínico es de mucha utilidad en el diagnóstico de estas fiebres hemorrágicas ya que prácticamente todos los pacientes manifiestan tempranamente proteinuria, leucopenia y trombocitopenia. El tratamiento específico para hemorragias por *arenavirus* es ribavirina, utilizada sola o en combinación con la administración de sueros hiperinmunes, pero el mismo debe ir acompañado por terapia de soporte intensivo. Además, debe vigilarse cuidadosamente por las complicaciones de origen bacteriano.

Las investigaciones en primates indican que la replicación viral ocurre primeramente en los ganglios linfáticos y en los pulmones luego de una infección por aerosoles. Posteriormente ocurre una viremia que disemina la infección a varios órganos, incluyendo bazo, corazón e hígado. La base fisiológica de la hemorragia sigue siendo una pregunta abierta, pero se presume que la infección masiva de macrófagos genera citocinas y otros factores como TNF, que pudieran estar asociados a la vasculopatía.

Los pacientes infectados con *arenavirus* presentan virus en sangre (viremia) y también excretan virus en la orina (viruria), a partir de los cuales se pueden hacer aislamientos virales con fines de diagnóstico. En el caso de autopsias, también puede realizarse el aislamiento viral a partir de tejidos de hígado, bazo, médula y ganglios linfáticos. Sin embargo, debido a la alta peligrosidad que el manejo de los *arenavirus* representa, la manipulación de muestras de pacientes para fines de aislamiento viral requiere el uso de laboratorios con nivel de bioseguridad tipo 4. La detección de IgM o IgG específicas también tiene valor diagnóstico y puede llevarse a cabo por ELISA o por inmunofluorescencia.

El control de estas enfermedades debe darse principalmente por el control de las poblaciones de roedores, lo cual en zonas rurales y agrícolas donde estas fiebres



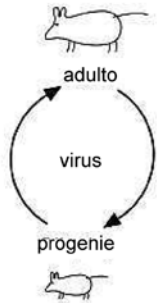
Figura 1. Microfotografía electrónica del virión. Nótese el aspecto arenoso que presenta el virión en su interior.

Fuente: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CT/tda/Wiki/images/en/\\_ecom.jpg](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/CT/tda/Wiki/images/en/_ecom.jpg)

Tabla 1. Familias virales y géneros causantes de fiebres hemorrágicas

Familia	Género	Virus Importantes
<i>Filoviridae</i>	<i>Filovirus</i>	Ebola Marburg
<i>Arenaviridae</i>	<i>Arenavirus</i>	Lassa Machupo Junín Guanarito
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Hantavirus</i>	Hantaan Puumala Virus Sin Nombre Andes
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Dengue Fiebre amarilla

## Ciclo en reservorio natural



## Humano

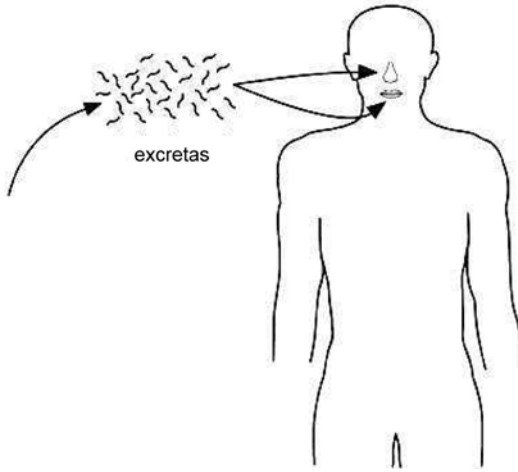


Figura 2. Ciclo de vida de los arenavirus. El ciclo de vida de los hantavirus es básicamente igual, solo que la transmisión entre roedores no ocurre horizontalmente si no verticalmente.

hemorrágicas causan los principales brotes, no siempre es posible. Existe una eficaz vacuna atenuada contra la fiebre hemorrágica argentina (Candid 1), pero esta es una vacuna huérfana ya que no existe interés por parte de las compañías farmacéuticas en desarrollar o comercializar vacunas contra ninguno de estos agentes.

## HANTAVIRUS

**Historia y propiedades de los virus:** La gran mayoría de los miembros de la familia *Bunyaviridae*, a donde pertenecen los *hantavirus* son virus transmitidos por artrópodos, es decir son arbovirus (del inglés arthropod-borne virus). Pero en 1978, se aisló en las inmediaciones del río Hantaan en Corea, un nuevo miembro de la familia, no transmitido por artrópodos si no por ratones, es decir un robovirus (de inglés, rodent-borne virus). El virus Hantaan es causante de una fiebre hemorrágica severa que cursa con síndromes renales (HFRS), la cual afecta prácticamente a toda Eurasia. Esta enfermedad, conocida originalmente como fiebre hemorrágica coreana, afectó a las tropas norteamericanas durante la guerra de Corea, pero no fue sino hasta unos 25 años más tarde cuando un ratón de campo (*Apodemus agrarius*) fué identificado como el reservorio natural del virus. El virus hantaan es el prototipo del género *Hantavirus*. Mas tarde, en 1993, en la región conocida como las 4 esquinas, en el sudeste de los Estados Unidos, se aisló

un nuevo *hantavirus*, el virus Sin Nombre, causante de una neumonía severa que llegó a cursar hasta con 50% de mortalidad, y que luego sería conocida como en Síndrome Pulmonar por *Hantavirus* (HPS). El reservorio del virus Sin Nombre, en el ratón común *Peromyscus maniculatus*. Posteriormente se han aislado en el continente desde Canadá hasta la Patagonia, mas 10 nuevos *hantavirus*, cada uno asociado a una especie distinta de roedor.

Los *hantavirus* presentan viriones envueltos, de unos 80-120 nm de diámetro, con un genoma compuesto de 3 segmentos de ARN de polaridad negativa, denominados según su tamaño S, M y L y de aproximadamente 1700, 3600 y 6500 nucleótidos respectivamente.

**Epidemiología:** Al igual que los *arenavirus*, la distribución geográfica de

los *hantavirus* viene dada por la distribución de sus especies reservorios. En los roedores el virus se mantiene por transmisión horizontal a través de mordeduras o rasguños y la infección cursa de manera persistente y sin síntomas clínicos aparentes. El virus es excretado en la saliva y en la orina de los ratones, y los humanos adquieren la infección por inhalación de aerosoles de las excretas (Figura 2). El humano es usualmente el huésped final, pero datos obtenidos de un brote ocurrido en la Argentina indican que puede haber transmisión limitada entre humanos. La mayoría de las infecciones con *hantavirus* se dan en hombres con edades comprendidas entre los 15 y 60 años, en concordancia con la exposición al virus producto de actividades agrícolas. Luego del brote inicial por *hantavirus* ocurrido en los Estados Unidos en 1993, se han descrito brotes importantes en otras partes de Norte, Centro y Sudamérica. Además, existen estudios serológicos que indican actividad subclínica frecuente en el continente. En México existe evidencia serológica de la circulación de *hantavirus* en roedores, pero no se han reportado casos clínicos en humanos.

**Aspectos clínicos:** Los *hantavirus* están asociados a dos entidades clínicas severas en humanos.

Fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS): La severidad del cuadro clínico de la HFRS puede variar desde



Figura 3. Distribución geográfica de los arenavirus del nuevo mundo y sus reservorios.

moderada a severa y la mortalidad puede variar entre el 5 y el 15%. El periodo de incubación es de 2 a 3 semanas y luego aparecen de manera súbita signos que incluyen fiebre alta por 3-5 días, dolor abdominal, temblores, malestar general y postración. Luego pueden aparecer petequias y sangramiento gastrointestinal. Finalmente, aparecen síntomas renales que incluyen oliguria y proteinuria. Los hallazgos de laboratorio incluyen trombocitopenia y niveles elevados de urea y creatinina en sangre. La muerte suele ocurrir por insuficiencia renal o síndrome de shock. La convalecencia es prolongada y puede ir acompañada de diuresis por varios meses.

Síndrome cardiopulmonar por hantavirus (HPS): El HPS presenta un periodo de incubación de 2 a 3 semanas y los primeros síntomas clínicos también son muy parecidos a los de la influenza y se presentan de manera insidiosa. Posteriormente aparecen los síntomas cardiopulmonares que incluyen taquicardia, disnea, tos, edema pulmonar, hipoxemia e hipotensión. Los análisis radiológicos muestran infiltrados pulmonares bilaterales. El deterioro de la condición del paciente es rápido y la muerte sobreviene por fallo respiratorio. En algunos casos de HPS en Sudamérica se han reportado trastornos hemorrágicos. Los hallazgos de laboratorio incluyen trombocitopenia. Sin embargo, a diferencia del HFRS la convalecencia suele ser corta, con recuperación de la función pulmonar en cuestión de días.

El diagnóstico diferencial de estas enfermedades, sobre todo durante los primeros días de la infección suele ser complicado, debido a lo inespecífico de los síntomas. El diagnóstico de laboratorio puede hacerse por la detección de IgM específica en ensayos de

inmunofluorescencia, los cuales pueden ser complementados por ensayos de RT-PCR.

Las medidas de prevención para las enfermedades por *hantavirus* consisten principalmente en reducir o evitar el contacto con roedores. El tratamiento es fundamentalmente de soporte y no específico, aunque se han obtenido resultados prometedores con ribavirina. No existen vacunas contra los *hantavirus*.

## CONCLUSIONES

Durante la última mitad del siglo XX, la humanidad ha presenciado el surgimiento o resurgimiento de un número importante de infecciones virales. Algunas de estas infecciones como las causadas por el virus del HIV o el virus Nipah eran totalmente desconocidas. Otras, como el dengue, azotaron a la humanidad durante años, fueron controladas y resurgieron de nuevo, acaso con más fuerza. Las causas para la emergencia y re-emergencia de tantas infecciones virales son diversas y no del todo conocidas, pero incluyen factores relativos tanto al virus como al huésped. En el caso de los *arenavirus* y *hantavirus*, el aumento de la actividad agrícola y la invasión de hábitats por parte de los humanos, han sido factores claves para que estas infecciones silentes y confinadas a sus reservorios naturales, pasen a ser severas enfermedades en humanos y problemas de salud pública. Debido a que no se esperan cambios drásticos en las circunstancias que favorecieron el surgimiento de estos virus, es razonable pensar que tanto *hantavirus* como *arenavirus*, continuarán siendo un riesgo de salud en nuestro continente en las décadas futuras.

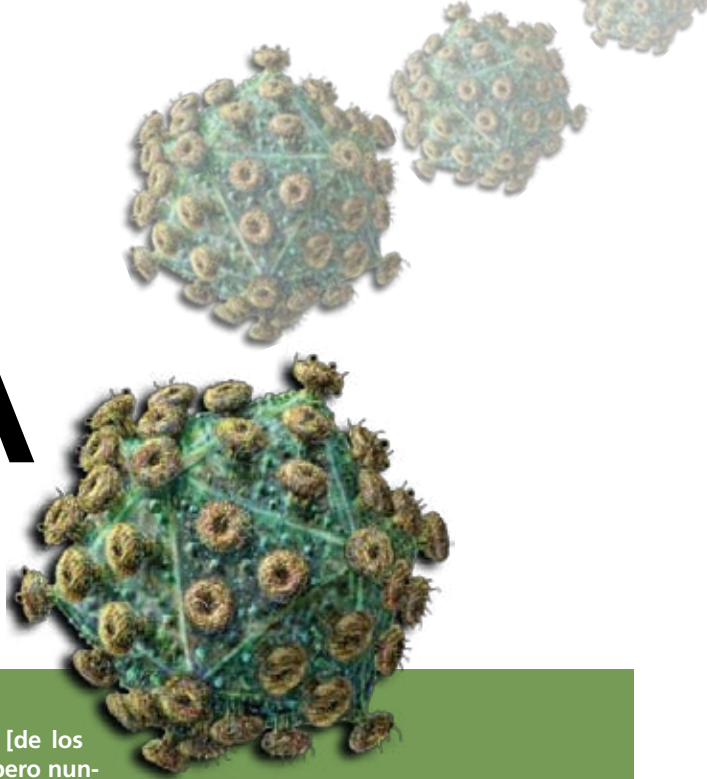
## Referencias

1. Buchmeier M.J., Bowen, M.D. y Peters C.J. *Arenavirus*: the virus and their replication. En: Fields Virology. 4ta Edición. Editado por Knipe D.M. y Howley P.M. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. pp. 1635-1668.
2. Castillo C. y Ossa G. 2002. Síndrome pulmonar por *hantavirus* Andes en Chile. Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias. 18: 35-46.
3. González JP, Emonet S., de Lamballeri X, y Charrel R. 2007. *Arenaviruses*. Current Topics in Microbiology and Immunology. 315: 253-288.
4. Nichol S.T. Bunyavirus. En: Fields Virology. 4ta Edición. Editado por Knipe D.M. y Howley P.M. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. pp. 1603-1633.
5. Puerta H., Cantillo C. Mills J. Hjelte B., Salazar-Bravo J. y Mattar S. 2006. *Hantavirus* del nuevo mundo: Ecología y epidemiología de un virus emergente en Latinoamérica. Medicina (Buenos Aires). 66: 343-356.
6. Ramos C. 2008. Los *hantavirus* causantes de la fiebre hemorrágica con síndrome renal y del síndrome pulmonar. Salud Pública de México. 50: 334-340.



# Los ORÍGENES DEL SIDA

**Dra. Selene Zárate Guerra**  
Profesora Investigadora del Posgrado  
en Ciencias Genómicas.



... “En ese entonces, leí el reporte [de los primeros casos de SIDA] con gran interés, pero nunca me imaginé que estaba viendo las primeras señales de una epidemia, que sólo en 20 años habría infectado a 60 millones de personas, matado a 22 millones y conseguido el status de la epidemia más devastadora en la historia de la humanidad”. *Peter Piot.*

## LOS PRIMEROS CASOS CLÍNICOS

Los primeros casos de SIDA aparecieron en 1981, en el Reporte Semanal de Morbilidad y Mortalidad del Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos. Dicho reporte describía la aparición de grupos de individuos con enfermedades que previamente eran muy raras en la población, por ejemplo Sarcoma de Kaposi, y neumonía causada por *Pneumocystis carinii* (1). Quizá lo más extraño de estos reportes era que en estos casos las enfermedades eran muy agresivas, y que los individuos afectados eran jóvenes homosexuales de Nueva York y California. En esa época aparecieron diversas teorías sobre cuál era la causa de este fenómeno, y no era claro el modo de transmisión, por ejemplo en julio de 1981, el Dr. Curran del CDC declaró que no existía peligro de contagio fuera de las comunidades homosexuales, pero sólo cinco meses después se encontraron casos similares en usuarios de drogas inyectadas y se reportó el primer caso en el Reino Unido. Sin embargo, aún se trataba de una enfermedad sin nombre, y muchos la asociaban con el estilo de vida homosexual (2).

Lo que era un evento aislado en 1981, para 1982 se había esparcido por gran parte de los Estados Unidos, y la enfermedad también se había reportado en hemofílicos y en haitianos, lo que demostraba que no era una enfermedad que sólo afectara a los homosexuales. En diciembre de 1982 se reportó la infección de un niño después de haber recibido transfusiones sanguíneas y se obtuvo evidencia de la primera transmisión de madre a hijo durante el parto. Finalmente, se acuñó el término SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) para referirse a la enfermedad, y aunque no se conocía el modo de transmisión, el reporte de un grupo de pacientes homosexuales del sur de California sugería que la transmisión era sexual.

## LA IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE CAUSANTE DEL SIDA

En 1983 se reportaron los primeros casos de SIDA en mujeres, y se sugirió que la transmisión era a través de relaciones sexuales, los grupos de riesgo incluían las parejas sexuales de pacientes con SIDA, homosexuales y bisexuales con muchas parejas, usuarios de drogas inyectables, hemofílicos y haitianos.

En Mayo de 1983 Luc Montaigner y su grupo de investigación en el Instituto Pasteur reportaron el aislamiento de un nuevo virus y sugirieron que podía ser el causante del SIDA, este virus fue llamado Virus Asociado a Linfadenopatía (LAV) (3). A pesar de este hallazgo, seguían existiendo dudas acerca de la transmisión del virus, especialmente debido al número de casos reportados en niños, lo que, a los ojos de muchos, sugería que su transmisión podía ser casual. Por ejemplo, la policía de San Francisco comenzó a utilizar guantes y tapabocas para que los oficiales trataran con personas "sospechosas de tener SIDA", y en Nueva York, los pacientes con SIDA perdían sus trabajos y eran echados de sus casas.

Reportes europeos sugerían la presencia de dos epidemias de SIDA en el continente. Por un lado, en el Reino Unido, Alemania Occidental y Dinamarca la mayoría de las personas con SIDA eran homosexuales y habían tenido relaciones con norteamericanos. Por otro lado, en Francia y Bélgica, los casos de SIDA se concentraban en personas de África central, o con familias en esa áreas, y que no habían recibido transfusiones sanguíneas, y no reportaban contactos homosexuales ni uso de drogas. Al mismo tiempo doctores de Zambia y Zaire reportaron el surgimiento de una forma muy agresiva de sarcoma de Kaposi, que conducía en la muerte de los pacientes.

En noviembre de 1983 se celebró la primera reunión de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para discutir la situación mundial de SIDA, el número

Tomada con permiso de: <http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre>

Tomada con permiso de: <http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre>

### MAPA DE PROGRESO Hacia el acceso universal

Número estimado de adultos y niños que vivían con el VIH en 2007



Fuente: ONUSIDA/OMS

**Figura 1.** Número de personas que vivían con VIH en 2007. El mapa muestra el número de personas infectadas por país. En México se calculaba que había entre 150,000 y 310,000 personas viviendo con VIH/SIDA ese año.

### MAPA DE PROGRESO Hacia el acceso universal

Países que han establecido objetivos para el acceso universal a la prevención



**Figura 2.** Acceso universal a terapia antiretroviral. En el mapa se muestran en azul los países que han establecido metas para que todos los pacientes infectados con VIH tengan acceso a los medicamentos, independientemente de su situación económica.

“Cuando la enfermedad empezó a aparecer en niños y en personas que habían recibido transfusiones, hubo un cambio en la percepción pública. Hasta ese momento era una epidemia de homosexuales, y resultaba fácil para la gente decir ¿Y a mí qué? Ahora todo el mundo se siente involucrado.” - Harold Jaffe del CDC.

Al mismo tiempo empezaron a surgir reportes en varios países europeos, mientras que en Uganda los doctores comenzaron a reportar los primeros casos de una nueva enfermedad fatal y devastadora que llamaron ‘emanciación’, debido a la cuál sus víctimas perdían una gran cantidad de peso y morían.

## ¿DE DÓNDE SURGIÓ EL VIRUS?

de casos reportados en Estados Unidos hasta entonces era de 3064, de los cuales 1292 habían fallecido.

En 1984 Robert Gallo del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, reportó el aislamiento del virus que causante del SIDA, y lo llamó HTLV-III (4), más tarde se demostraría que se trataba del mismo virus descrito un año antes por los investigadores franceses. En 1985, se desarrolló la primera prueba para diagnóstico de SIDA, lo que permitió iniciar el control de los bancos de sangre. Sin embargo, los activistas homosexuales pidieron que el diagnóstico se mantuviera confidencial, para evitar discriminación contra la gente infectada. Pronto resultó obvio que los temores de discriminación no eran infundados, Ryan White un niño de 13 años que padecía hemofilia y resultó infectado fue expulsado de su escuela.

El 1986 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus definió un nuevo nombre para el virus causante del SIDA, lo llamó el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ese mismo año el director de la OMS calculaba que 10 millones de personas podían estar infectadas con VIH en el mundo. Los estudios de las historias clínicas indicaban un aumento en el número de casos de enfermedades relacionadas con el SIDA en África durante los años setenta:

- **Enfermedad de la emanciación en Kinshasa, Zaire (finales de los años setenta).**
- **Enfermedad de la emanciación en Uganda y Tanzania (principios de los años ochenta).**
- **Chandidiasis esofágica en Rwanda (desde 1983).**
- **Sarcoma de Kaposi agresivo in Kinshasa, Zaire (principios de los años ochenta)**
- **Sarcoma de Kaposi agresivo in Zambia and Uganda (desde 1982 y 1983)**
- **Meningitis por cryptococos en Kinshasa, Zaire (finales de los años setenta o principios de los ochenta).**

Todos estos estudios sugerían que los casos de SIDA se volvieron frecuentes en África a finales de los años setenta y principios de los ochenta, de manera similar a lo ocurrido en los Estados Unidos y en Haití. El SIDA en África se asociaba con gente joven y soltera y su distribución era similar a la de otras enfermedades de transmisión sexual. Una vez que se establecieron los modos de transmisión y la causalidad entre el SIDA y el VIH, quedaba por determinar de dónde había surgido este agente infeccioso.

Estudios en simios permitieron establecer que el VIH es un descendiente del virus de inmunodeficiencia de simio (SIV), ya que algunas cepas de SIV son muy similares al VIH. La cepa pandémica de VIH, conocida como VIH-1, guarda ciertas similitudes con SIV, sin embargo existían algunas diferencias importantes que no permitían establecer una relación directa en la transmisión.

En 1999, un grupo de científicos, encabezados por Paul Sharp y Beatrice Hahn, después de un trabajo de 10 años encontró una cepa de SIV de chimpancé (SIVcpz) casi idéntica al VIH-1, que fue aislada de un subgrupo de chimpancés que vivían en África central del oeste. Los autores concluyeron que los chimpancés habían sido infectados de manera simultánea con dos cepas diferentes de SIV, las cuales recombinaron para dar origen a una nueva cepa de SIV que podría ser transmitida a otros chimpancés y que era capaz de infectar humanos causando SIDA. También concluyeron que los tres grupos de VIH, llamados grupo M, N y O, se derivaron de este tipo de SIVcpz, y cada grupo representaba una transmisión independiente de simios a humanos (5).

Las primeras pistas respecto a la transmisión inicial de chimpancés a humanos se obtuvieron al detectar el virus en muestras de pacientes que habían muerto de causas que ahora podían relacionarse con el SIDA:

1.- Una muestra de plasma tomada en 1959, de un hombre adulto que vivía en lo que hoy se conoce como la República Democrática del Congo.

2.- Una muestra de nodo linfático tomada en 1960 de una mujer adulta, también de la República Democrática del Congo.

3.- Una muestra de tejido de un adolescente norteamericano que murió en 1969.

4.- Una muestra de tejido de un marinero noruego que murió en 1976.

Utilizando la muestra de 1959, en 1988 se determinó que el VIH pudo haber sido introducido en la población humana alrededor de los años cuarenta (6). Sin embargo en el año 2001 (7), los resultados de un nuevo estudio, basado en un modelo computacional de la evolución molecular del virus, sugieren que el primer caso ocurrió alrededor de 1931 en África del Oeste. En el año 2008, un estudio estableció el origen del VIH entre 1884 y 1924, al comparar el genoma

## MAPA DE PROGRESO Hacia el acceso universal

Porcentaje de mujeres y hombres entre 15 y 49 años que se ha sometido a las pruebas del VIH en los últimos 12 meses y conoce su diagnóstico



**Figura 3.** Pruebas de VIH en la población. En el mapa se muestra el porcentaje de la población adulta que se ha realizado pruebas de VIH en el último año. Se ha determinado que el conocer su estado de infección modifica el comportamiento de riesgo de las personas, reduciendo el número de contagios.

de los virus de 1959 y 1960 y demostrar que la diversificación del virus ocurrió mucho antes de que se reconociera la pandemia. Además, los autores sugieren que el virus se originó en Kinshasa, en África del Oeste, y proponen que la dispersión temprana ocurrió al mismo tiempo que el desarrollo de las ciudades coloniales, en las que la sobrepoblación favoreció la transmisión.

## LA TEORÍA DEL CAZADOR

La teoría más aceptada del origen del VIH es la teoría del cazador que postula que el SIVcpz fue transferido a los seres humanos como resultado de la caza de chimpancés donde la sangre contaminada podría entrar en contacto con cortes o heridas del cazador. Normalmente el sistema inmune del cazador habría sido combatida la infección, pero en raras ocasiones el SIV habría sido capaz de adaptarse a su hospedero humano y convertirse en el VIH. El hecho de que se hayan identificado varias cepas tempranas de VIH, cada una con un genotipo ligeramente distinto, apoya esta teoría: cada vez que el SIV pasó de un chimpancé a un hombre, se adaptó de manera diferente y produjo una cepa distinta de VIH. Un artículo publicado en 2004 (8), mostró que aún ahora ocurren transferencias de retrovirus de primates a cazadores. Lo anterior se determinó al estudiar una muestra de 1099 individuos en el Camerún, y descubrir que diez (el 1%) estaban infectados con SFV (virus espumoso

de simio), un virus que, como el SIV, se pensaba que sólo infectaba primates. Los autores sugieren que todas estas infecciones fueron adquiridas a través de la caza de simios y el consumo de carne de los mismos.

## EL VIRUS QUE VINO DE ÁFRICA

Dada la evidencia con la que se cuenta, es muy probable que la transferencia del VIH de chimpancés a humanos haya ocurrido en África; por ejemplo, simios de Asia o Sudamérica no están infectados con el tipo de SIV que causa SIDA en humanos. En Mayo de 2006, se determinó que esta

cepa particular de VIH se encuentra en chimpancés en el sur de Camerún, y que fue muy probablemente el origen de las infecciones con VIH de los grupos M y N. En el caso del grupo N, las infecciones se encuentran principalmente en personas que viven en la misma región, por lo que es de suponer que se trata de una epidemia local. En cuanto a los virus del grupo O, recientemente se ha demostrado que se encuentran más relacionados con virus aislados de gorila, aunque la evidencia sugiere que estos gorilas fueron infectados por los chimpancés, con la misma cepa de SIV que originó a los virus del grupo M y N (7). Además, no es claro como se esparció el virus de Camerún a Kinshasa, donde se cree que comenzó la pandemia, y tampoco resultaba obvio como pasó de África a América. Sin embargo varios estudios sugieren que el virus llegó a través de Haití.

## LA EPIDEMIA EN HAITÍ

La epidemia de SIDA en Haití comenzó a principios de los ochenta, más o menos al mismo tiempo que en los Estados Unidos, lo que provocó la idea de que el SIDA se había originado en Haití. Debido a lo controvertido de esta hipótesis y a la discriminación que se generó contra los haitianos, este tema se volvió difícil de manejar políticamente y durante muchos años se dejó de estudiar la relación entre las epidemias de Estados Unidos y Haití. En 2007, un grupo de investigadores hicieron un análisis utilizando muestras

Tomada con permiso de: <http://www.unaids.org/es/KnowledgeCentre>

del inicio de la epidemia de VIH-1, grupo M, subtipo B (el subtipo más común en Estados Unidos y Haití) demostrando que la cepa había sido traída de África a Haití por una sola persona alrededor de 1966, en una época en la que trabajadores haitianos regresaron a su país después de trabajar en el Congo. El análisis genético mostró que el subtipo B se dispersó en la isla durante algún tiempo, antes de ser transferido a Estados Unidos, probablemente por un sólo individuo, entre 1969 y 1972. Existe la posibilidad de que el VIH haya entrado a Estados Unidos varias veces antes de este evento, sin embargo esta transferencia es la que parece responsable de la epidemia en Estados Unidos, ya que logró establecerse en la comunidad homosexual, con transmisiones dentro de Estados Unidos y Haití, y posteriormente a nivel mundial (9).

## LA EPIDEMIA SE DISPERSA

Después de la transferencia del virus a los Estados Unidos, a principios de los años setenta, hubo un espacio de diez años antes de que los síntomas fueran aparentes en un suficiente número de personas para que los casos fueran detectados por los servicios de salud. En esos diez años el virus se esparció alrededor del mundo, explicando la aparición casi simultánea de casos en Norteamérica y Europa, y con cierto retraso en Asia y Sudamérica. Los viajes internacionales sin lugar a dudas jugaron un papel en la dispersión del virus. En Occidente, la revolución sexual probablemente contribuyó a que el virus se diseminara no sólo en Estados Unidos sino en Europa, mientras que en África la transmisión fue probablemente dentro del continente.

Cuando las transfusiones de sangre se convirtieron en una parte rutinaria de la práctica médica, se desarrolló una industria para cubrir esta demanda. En algunos países como los Estados Unidos se pagaba a los donadores de sangre, lo que atraía a los sectores más desesperados, incluyendo a los usuarios de drogas intravenosas. En los primeros tiempos de la epidemia, los doctores desconocían la facilidad con la que el VIH se podía transmitir a través de sangre contaminada y no se hacían pruebas a la sangre donada. Esta sangre fue enviada a muchos lugares del mundo, y desafortunadamente la mayoría de la gente que recibió donaciones infectadas fue contagiada. A finales de los años 60 los hemofílicos comenzaron a utilizar un producto coagulante llamado Factor VIII para el que se requería juntar la sangre de centenares de do-

nadores individuales, de manera que un solo donador VIH positivo podía contaminar todo un lote de factor VIII. Esto puso a millares de hemofílicos en el mundo en riesgo de contagiarse con VIH, y muchos resultaron infectados con el virus por esta causa.

## CONCLUSIONES

Es probable que nunca sepamos quién fue la primera persona infectada con VIH y la manera en que a partir de este individuo se dispersó la enfermedad. Aunque muchos investigadores favorecen sus teorías personales, la epidemiología del SIDA es demasiado compleja para tener una explicación única. Es muy probable que haya muchos factores que han contribuido al estado actual de la epidemia, como guerras, prácticas coloniales, viajes transcontinentales, uso de drogas inyectadas y cambios en la conducta sexual. Además, la realidad social del siglo XX fue uno de los factores que contribuyó a que esta epidemia se dispersara rápidamente en todo el mundo. Durante los últimos años ha sido posible no sólo demostrar la presencia del VIH en una muestra de sangre, pero también determinar el subtipo particular del virus. Estudiar el subtipo del virus de algunos de los casos confirmados más tempranos de la infección VIH puede ayudar a proporcionar pistas sobre la aparición de este virus en seres humanos y su evolución subsecuente.

## REFERENCIAS

- 1.- MMWR Weekly (1981). "Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men- New York City and California". vol 30 (4); 305-308.
- 2.- Alan Whiteside (2008). "HIV/AIDS. A very short introduction". Oxford University Press. 2008.
- 3.- Barre-Sinoussi F., et. al. (1983), "Isolation of a T-Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)". Science. 220:868-71
- 4.- Popovic M. et. al. (1984). "Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS". Science.224:497-500.
- 5.- Paul Sharp et al. (2001). "The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when?" Phil. Trans. R. Soc. Lond. 356:867-876.
- 6.- Tuofu Zhu, et. al. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature. 391:594-597.
- 7.- Andrew Rambaut, et. al. (2001). "Human immunodeficiency virus: Phylogeny and the origin of HIV-1". Nature. 410:1047-1048.
- 8.- Wolfe ND, et. al. 2004. "Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunter". Lancet. 9.-M. Thomas P. Gilbert, et. al (2007). "The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond". PNAS. 104:18566-18570.



# RESEÑA DE SIMPOSIO

## sobre avances científicos y tecnológicos en Proteómica



Imagen: www.genetadi.com/es/noticias

LA SOCIEDAD MEXICANA DE PROTEÓMICA ORGANIZÓ EL TERCER SIMPOSIO MEXICANO DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS, PROTEÓMICA CELULAR Y MOLECULAR.

Los avances científicos y tecnológicos en el área de proteómica, así como sus aplicaciones en diversos campos del conocimiento, fueron presentados durante el III Simposio de Espectrometría de Masas Proteómica Celular y Molecular realizado en San Luis Potosí del 8 al 12 Noviembre de 2009. Las conferencias magistrales se enfocaron en los últimos avances en el estudio de los proteomas de plantas, frutos, anfibios, parásitos, así como en la búsqueda de biomarcadores para cáncer y algunos otros trastornos en la salud.

En este Simposio, durante la conferencia titulada "Proteomics in Breast Cancer" el Dr. Genaro Pimienta del Burnham Institute for Medical Research mencionó que México cada año mueren más de 3,500 mujeres a causa del cáncer de mama, convirtiéndose en la primera causa de decesos y en la segunda enfermedad más frecuente en la población mexicana. El estudio del Dr. Pimienta se enfoca en el receptor tirosina-cinasa HER (oncogen amplificado en el cáncer de mama), en el cual explora el papel de este receptor a partir de un análisis comparativo del perfil de proteínas combinando la electroforesis en doble dimensión (2D) con la espectrometría de masas.

Por otra parte, el Dr. Díaz Tufino, ofreció la conferencia titulada "Potential Biomarker in Breast Cancer derived from proteomic analysis", en la que mostró que la técnica DiGE (del inglés Differential Gel Electrophoresis) es la más utilizada para identificar posibles marcadores de cáncer de mama. Sus resultados indicaron que la enzima piruvato cinasa isoforma M2, originada del "splicing" de la piruvato cinasa M, se expresa diferencialmente en tres líneas celulares de cáncer, indicando que esta molécula es un candidato potencial como marcador para cáncer de mama.

Interesante resultó la ponencia del Dr. Sergio Encarnación titulada "Proteomics for Gynecological Cancer Study", en la cual se analizaron los patrones diferenciales de proteínas obtenidas a partir

Reseña realizada por:

**Dra. Laura Itzel Quintas Granados**

**Dra. Elizabeth Alvarez Sánchez**

POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS, UACM

de seis líneas celulares relacionadas con cáncer de mama y utilizando electroforesis en doble dimensión se identificaron 74 proteínas comunes por la técnica de MALDI-TOF. Por otro lado, en el estudio del secretoma de cáncer cervicouterino se identificaron 50 proteínas utilizando la metodología HPLC/ESI-MS/MS. Entre dichas proteínas se encuentran la cinasa CaM, RuvB-like 2, peroxiredoxin-6, entre otras. Además el Dr. Encarnación propone, en base a sus resultados, el utilizar seis proteínas que producen auto-anticuerpos en pacientes con cáncer cervical como posibles biomarcadores de esta patología.

El Dr. Reyes Grajeda, presentó resultados respecto al análisis proteómico del estrés oxidativo en un modelo de arterosclerosis inducido por la dieta. Utilizando la metodología DiGE y el software DeCyler, se logró identificar a proteínas vinculadas al estrés oxidativo, proceso que se encuentra asociado con el desarrollo de arterosclerosis.

Respecto a las infecciones virales, en particular a la proteómica del dengue, la Dra. Del Ángel mencionó que este virus contiene en su superficie, dos proteínas una de ellas formando parte de la envoltura (E) y otra de membrana (M). La mayoría de los determinantes antigénicos del virus están presentes en la glicoproteína E la cual participa en la entrada del virus a la célula hospedera. Estas proteínas que funcionan como receptores celulares para el virus del dengue fueron purificadas mediante cromatografía de afinidad e identificadas mediante MALDI-TOF. Entre las cuales se encontraron a las proteínas de choque térmico HSP70 y HSP90.

La Diabetes fue otro de los aspectos abordados durante este Simposio, en donde se hizo mención que

en México, aproximadamente el 10% de la población padece diabetes, lo cual subraya la importancia de la ponencia titulada "Differential proteomic analysis in liver of diabetic DB/DB mice". El Dr. Flores Pérez, mencionó que las complicaciones más comunes asociadas a la diabetes, se presentan en el hígado. De acuerdo a sus estudios existen 36 proteínas expresadas diferencialmente en el hígado de ratones a los cuales se les induce diabetes con respecto a los ratones control. De las proteínas con expresión diferencial, 14 manchas se encuentran ausentes en los ratones que presentan la diabetes, mientras que 4 disminuyen su expresión, en contraste con 8 que incrementan su expresión en el hígado de ratones diabéticos, además de 10 proteínas que aparecieron *de novo*. Estos resultados son interesantes ya que la diabetes es uno de los principales problemas de salud pública en el país.

El Dr. De Bautista, nos presentó los resultados de sus investigaciones acerca de la expresión diferencial de proteínas en el pterigión, frecuentemente llamado carnosidad, que es un crecimiento carnoso que invade la córnea. Esta patología es una de las más frecuentes en México y hasta la fecha se desconocen las causas del padecimiento, sin embargo, se cree que la radiación ultravioleta es el principal agente causal. El tratamiento del pterigión incluye la remoción esta carnosidad vía quirúrgica, sin embargo en el 95% de los casos, este mal regresa. El trabajo del Dr. De Bautista, consistió en realizar un análisis comparativo de los proteomas de una conjuntiva sana y una conjuntiva con pterigión, logrando identificar proteínas diferenciales entre las que se encuentran la peroxiredoxina 2, apolipoproteína A1 y proapolipoproteína.

Otra de las aplicaciones de la metodología proteómica, es en la identificación de potenciales biomarcadores para la tricomonosis, infección de transmisión sexual no viral, causada por *Trichomonas vaginalis*. La Dra. Arroyo presentó un estudio de la inmunoproteómica de este parásito, mostrando las proteínas de *T. vaginalis* que son reconocidas por sueros de pacientes diagnosticados con tricomonosis. Adicionalmente, algunas de las proteínas diferenciales fueron expresadas de manera recombinante y consistentemente inmunodetectadas por los sueros de pacientes. Por otro lado, la ponencia de la Dra. Luing, nos presentó el degradoma de *T. vaginalis*, es decir, la actividad de proteinasas de dicho microorganismo utilizando zimogramas en doble dimensión. En este sentido se lograron identificar 27 proteínas mediante MALDI-TOF, de las cuales 21 corresponden a nueve distin-

tas cisteín proteinasas (TvCP1, TvCP2, TvCP3, TvCP4, TvCP4 like, TvCP12, TvCPT, TvLEGU-1 y TvLEGU-2). Otra de sus contribuciones, fue que algunas de las cisteín proteinasas fueron expresadas diferencialmente en parásitos cultivados en contacto con monocapas de células HeLa, lo cual hace patente su importancia en la relación huésped-parásito.

La Dra. Álvarez del Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM, reportó el proteoma de *T. vaginalis* en presencia de zinc. Este resultado es de gran trascendencia ya que es el primer reporte en el cual se analiza la expresión diferencial de las proteínas del parásito en presencia de  $Zn^{2+}$ , catión presente en el microambiente de las secreciones prostáticas. Los resultados mostrados fueron que la actividad proteolítica, la citoaderencia y la citotoxicidad de este parásito disminuían en presencia de altas concentraciones de este catión, al mismo tiempo que el RNAm de genes involucrados en la citotoxicidad (*tvcp65* y *tvcp39*).

Por otro lado, fueron presentados algunos avances en la tecnología para realizar estudios proteómicos. La Dra. Prieto Conaway de Thermo Fisher Scientific, presentó las ventajas de usar espectrometría de masas de alta resolución [High Resolution Mass Spectrometry (HRMS)] cuya sensibilidad permite analizar crio-cortes de tejido, con el objetivo de determinar la distribución de drogas o metabolitos en los mismos. Para la realización de sus experimentos se utiliza un nuevo equipo de espectrometría de masas llamado LQT Orbitrap Velos, el cual permite identificar y secuenciar proteínas directamente de las muestras de tejido con una exactitud <3 ppm. Este equipo trabaja bajo un rango dinámico, es decir, tiene la habilidad de distinguir una señal de baja intensidad en presencia de una señal con alta intensidad.

Otra de las innovaciones tecnológicas, presentada por el Dr. Robert Ventzki, fue la electroforesis en geometría tridimensional (3D-Gel Electrophoresis) cuyo objetivo es la separación de proteínas por puntos isoeléctricos y pesos moleculares, pero a gran escala, es decir se pueden separar hasta 36 muestras diferentes. Este prototipo es un cilindro, cuyo interior contiene el gel 3D y en la parte superior se colocan las 36 tiras previamente separadas mediante isoelectroenfoque tradicional. En la parte inferior se encuentra un láser que induce la emisión de la fluorescencia de las muestras y una cámara que va registrando en línea la separación de las proteínas en base a sus pesos moleculares. Finalmente, el software genera secciones verticales del gel 3D de manera que se visualizan a los

geles realizados convencionalmente. Con esta nueva tecnología se obtienen 36 imágenes de geles en doble dimensión que pueden ser empalmadas unas con otras, evitando así las variaciones que se dan cuando se realizan corridas diferentes. Este prototipo tiene la ventaja de reducir el efecto “sonrisa”, problema común en los geles de doble dimensión. Sin embargo, la gran desventaja es que no se pueden seleccionar las manchas de interés y analizarlas mediante MALDI-TOF o alguna metodología similar, ya que las muestras no pueden recuperarse, y solamente se obtienen imágenes de geles virtuales.

El Dr. César Batista presentó su investigación referente a las secreciones de la superficie de *Pachymedusa dactyloides*, una rana endémica del sureste mexicano. Dichas secreciones son fuente de péptidos con actividad antibacteriana, antifúngica, antiviral y antiparasitaria. Las secreciones de *P. dactyloides* obtenidas por estimulación eléctrica fueron separadas por RP-HPLC (Reverse Phase-High Performance Liquid Chromatographic) y analizadas utilizando el espectrómetro de masas Orbitrap-FT. Adicionalmente, las fracciones

mayoritarias obtenidas por HPLC fueron fragmentadas utilizando diferentes metodologías como la disociación por transferencia electrónica ETC (del inglés Electron Transfer Dissociation), la disociación inducida por colisión CID (del inglés Collision-Induced Dissociation), la disociación por colisión de alta energía HCD (del inglés *High Energy Collision Dissociation*) y por disociación por pulsos Q P/QD (del inglés Pulsed-Q Dissociation). Los resultados presentados sugieren que las metodologías de fragmentación múltiple son herramientas útiles para la secuenciación “de novo” de péptidos.

El III Simposio de Espectrometría de Masas, Proteómica Celular y Molecular fue una gran experiencia, ya que sirvió como plataforma para establecer interacciones con científicos de renombre mundial, para conocer las nuevas tecnologías en el análisis proteómico y para compartir los resultados obtenidos de las investigaciones realizadas en el Posgrado en Ciencias Genómicas de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México.



## PUBLICACIÓN DE LIBRO

### sobre Diplomado en Salud de las Mujeres

SE PUBLICARÁ PRÓXIMAMENTE EL LIBRO QUE TRATA LOS TEMAS EXPUESTOS EN EL DIPLOMADO SALUD DE LA MUJERES ORGANIZADO POR EL PCG EN COLABORACIÓN CON EL ICYT-DF EN 2008.

El Diplomado en “**Salud de las Mujeres: Cáncer, Biología Molecular, Genómica y Proteómica**” organizado por el Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM en colaboración con el Instituto de Ciencia y Tecnología del DF, se llevó a cabo con la finalidad de tratar temas como el cáncer de mama y el cáncer cervicouterino, los cuales siguen siendo causas importantes de muerte para las mujeres mexicanas. Debido al gran interés de los asistentes a este evento se publicará próximamente el libro “**Salud de las Mujeres: Cáncer, Biología Molecular, Genómica y Proteómica**”, el cual trata los temas expuestos durante el Diplomado.

El libro consta de dos tomos los cuales incluyen 34 capítulos divididos en 7 secciones en donde 33 investigadores de distintas instituciones, que participaron en este evento, profundizan en distintos aspectos del cáncer de la mujer describiendo las bases moleculares relacionadas con el desarrollo del cáncer mamario y el cervicouterino.

Dado que el campo de la Oncología Molecular es muy amplio y se mueve a gran velocidad, este libro resultará de gran importancia para alumnos e investigadores en diversas áreas tales como bioquímica, biología celular, biología molecular, inmunología, farmacología, oncogenómica, farmacogenómica y oncoproteómica, entre otras. Este libro fue editado por la Dra. Elisa Azuara Liceaga y la Dra. Elizabeth Álvarez Sánchez, profesoras-Investigadoras del Posgrado en Ciencias Genómicas, así como por el Dr. Patricio Gariglio Vidal, investigador del Cinvestav-IPN, el cual realizó una estancia sabática para fortalecer la investigación en Oncología Molecular en el Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM.

Cabe mencionar que esta obra es el primer libro editado por el del Posgrado en Ciencias Genómicas, el cual tiene entre sus objetivos primordiales la difusión de los avances científicos relacionados con la genómica y la proteómica enfocado en el entendimiento de los problemas de Salud Pública.

# DINÁMICA BIOMOLECULAR: un laboratorio en nuestra computadora

M. EN C. HELIOS CÁRDENAS HERNÁNDEZ  
ESTUDIANTE DE DOCTORADO EN CIENCIAS GENÓMICAS



Foto: Cortesía de M. en C. Helios Cárdenas, PGC

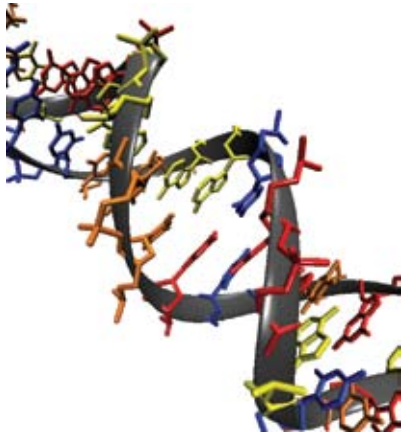
Es difícil imaginar a la Biología de nuestros días y sus grandes contribuciones a la humanidad sin considerar el trabajo desarrollado por los grandes científicos Rosalind Franklin, James Watson y Francis Crick. Por supuesto, me refiero al descubrimiento de la estructura del ADN (Ácido desoxi-ribonucleico). Su conocimiento fue primordial para el entendimiento de diversos mecanismos celulares como la replicación del material genético, su expresión y su regulación. Este es un claro ejemplo de cómo, en un contexto molecular, la estructura se encuentra íntimamente relacionada con la función, es decir, conocer la configuración espacial de los átomos que conformaban al ADN (Fig. 1) fue muy importante para entender su capacidad de interactuar con otras moléculas como proteínas u otros ácidos nucleicos.

En este contexto, el ADN no es la única macromolécula estudiada a este nivel. De igual forma, se ha realizado la determinación de las estructuras tridimensionales de muchas proteínas por metodologías como la cristalografía de rayos X y la NMR (por sus siglas en inglés Nuclear Magnetic Resonance). Todas estas estructuras, tanto de proteínas como ácidos nucleicos y diversos complejos, han sido almacenadas en una base de datos de libre acceso llamada PDB (por sus siglas en inglés Protein Data Bank) la cual cuenta hoy con aproximadamente 58,414 estructuras. Esta apabullante cantidad de información es actualmente utilizada de diversas maneras por un gran número de científicos alrededor del mundo, y es aplicada a problemas tan aparentemente diferentes como los mecanismos de virulencia de algunos parásitos, la resistencia a drogas de algunos agentes patógenos, el desarrollo de nuevos fármacos, ingeniería de proteínas, etcétera.

Actualmente, la dinámica biomolecular es una herramienta utilizada para aprovechar al máximo el

conocimiento generado por la determinación de las estructuras terciarias. Ésta tiene como objetivo modelar el comportamiento espacial y temporal de los átomos que conforman un determinado sistema biomolecular. Con ello es posible estudiar las propiedades fisicoquímicas de un sistema, las cuales difícilmente podrían explicarse si sólo se analizara la estructura, ya que dependen del movimiento y las interacciones de los átomos que lo integran.

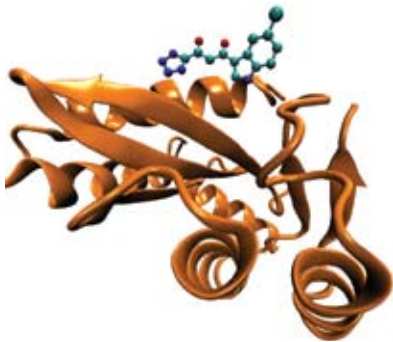
Para entender un poco este tipo de herramienta hay que recordar que los átomos interactúan entre sí formando enlaces, rompiéndolos, formando nuevos, moviéndose en el espacio en función de las fuerzas que éstos "sienten". ¿Cómo se mueven? ¿Qué átomos están formando un enlace? ¿Qué tipo de enlace forman? ¿Cómo estas interacciones modifican la estructura de una proteína, del ADN o el ARN? Para dar respuesta a estas interrogantes, la dinámica biomolecular se basa en los conocimientos generados por distintas ciencias como la física, la química, las matemáticas, la informática y, por supuesto, la biología. De manera general, podemos decir que en las dinámicas moleculares se utiliza un grupo de ecuaciones --que en su conjunto se denominan campo de fuerzas--, las cuales se usan para calcular la energía a la que los átomos están sujetos bajo condiciones particulares de un sistema, y cómo ésta es "traducida" en movimiento. Todos los cálculos se realizan implementando diversos algoritmos en una computadora. Para una estructura dada --los átomos que la forman y sus coordenadas en el espacio tridimensional-- es posible resolver las ecuaciones para cada átomo o grupo de ellos y entonces modelar su comportamiento en función del tiempo, esto es, describir su desplazamiento en el espacio dependiendo de sus interacciones con el sistema.



**Figura 1** Modelo de la estructura del ADN. Se muestran las cuatro bases que lo conforman. Adenina en amarillo, Citosina en azul, Guanina en rojo y Timina en naranja.

Existen áreas como la del desarrollo racional de fármacos donde la dinámica biomolecular es utilizada para el diseño de nuevas terapias farmacológicas basadas en el entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el establecimiento y progresión de determinada enfermedad. Por ejemplo, en la búsqueda de tratamientos efectivos contra la infección del VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) se han desarrollado múltiples fármacos que actúan a diferentes niveles en el ciclo replicativo del virus. Uno de estos niveles es la integración de la copia del provirus en los cromosomas de las células infectadas, proceso realizado por una enzima viral llamada integrasa, la cual ha sido objetivo de diferentes fármacos que inhiben su función.

Al respecto, el uso de la dinámica biomolecular



**Figura 2.** Modelo de la estructura del dominio catalítico de la proteína integrasa del VIH en presencia del inhibidor 5 CITEP. La integrasa se muestra en naranja y el inhibidor en cian, azul y rojo. Tomado y modificado de PDB 1QS4.

para el entendimiento de los mecanismos que gobiernan la acción de un fármaco y la resistencia al mismo es el realizado para el compuesto 5 CITEP (1), capaz de inhibir la integración del provirus *in vitro* (Fig.2). En este estudio se identificaron los determinantes moleculares responsables de la inhibición de la función de la integrasa por el compuesto y la manera en que la generación de una mutante de esta enzima es capaz de recuperar la función de dicha proteína aún en presencia del inhibidor. Por lo tanto, al conocer los mecanismos moleculares involucrados en la resistencia a este fármaco es posible rediseñar compuestos que sean capaces de inhibir la acción de la enzima incluso en presencia de mutaciones.

De manera análoga, se han realizado diversos estudios de dinámica molecular en el área de la ingeniería de proteínas, uno de ellos es el de la enzima fotoactiva Nitrilo Hidratasa (2), importante en la bio-síntesis de diferentes compuestos de interés industrial. Al conocer los mecanismos moleculares que gobiernan la catálisis realizada por esta proteína, es posible el diseño y desarrollo de nuevas enzimas recombinantes capaces de realizar el mismo proceso con mayor eficiencia.

De esta manera, estudiando la dinámica de diferentes sistemas biomoleculares, como son las proteínas en presencia de diferentes fármacos, proteínas con mutaciones de interés, proteínas en condiciones termodinámicas particulares, etcétera, se logra explorar el comportamiento de diversas macromoléculas de interés biológico, clínico o tecnológico bajo diferentes condiciones que no pueden montarse en un laboratorio o que de hacerlo sería muy costoso en cuanto tiempo, recursos humanos y materiales. Por ejemplo, se podría explorar el efecto de diferentes mutantes de una enzima y proponer cuáles de ellas tienen una actividad catalítica deseada. Con el resultado se estudiaría experimentalmente sólo un grupo de las muchas mutantes posibles.

Actualmente, gracias a los avances en la tecnología informática, donde cada vez se cuentan con computadoras con mayor capacidad de procesamiento, es posible tener acceso a sistemas computacionales capaces de realizar los cálculos necesarios para las dinámicas moleculares en un tiempo razonablemente corto. El desarrollo de la dinámica molecular, que toma herramientas de la química, las matemáticas y las ciencias de la computación, permitirá profundizar el estudio de las interacciones entre las biomoléculas y su relación funcional.

## Referencias

1. María L. Barreca, Keun Woo Lee, Alba Chimirri, and James M. Briggs. 2003. Molecular Dynamics Studies of the Wild-Type and Double Mutant HIV-1 Integrase Complexed with the 5CITEP Inhibitor: Mechanism for Inhibition and Drug Resistance. *Biophysical Journal*. Volume 84. 1450-1463.

2. Karina Kubiak and Wieslaw Nowak. 2008. Molecular Dynamics Simulations of the photoactive Protein Ntrile Hydratase. *Biophysical Journal*. Volume 94. 3824-2828.



# PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG

Imagen: Paul & Lindamare Ambrose



LA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA Y APLICADA EN REVISTAS INTERNACIONALES CON ARBITRAJE ESTRICTO, CONSTITUYE UN INDICADOR DE LA CALIDAD E IMPACTO DE LOS PROYECTOS REALIZADOS EN EL PCG.



• **Nicolini H** (Invited editorial). Study of the first psychotic episode and its prodromic phases in México. *Gac Med Mex* 2009; 145; 2: 79-80.

• Contreras J, Dassori A, Medina R, Raventos H, Ontiveros A, **Nicolini H**, Munoz R, Escamilla M. Diagnosis of schizophrenia in latino populations: a comparison of direct interview and consensus based multi-source methods. *J Nerv Ment Dis*. 2009 Jul; 197(7):530-5.

• **Nicolini H**, Kennedy J, Lanzagorta N, Nedstadt G, Arnold P. Overview of Genetics and Obsessive Compulsive Disorder. *J Psychiat Res*. 2009; 170(1): 7-14.

• Hare E, Glahn DC, Dassori A, Raventos H, **Nicolini H**, Ontiveros A, Medina R, Mendoza R, Jerez A, Muñoz R, Almasy L, Escamilla MA. Heritability of age of onset of psychosis in schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)* 2009 Apr 6.

• Escamilla MA, **Nicolini H**, Contreras J, Ontiveros A, Raventos H, Mendoza R, Munoz R, Dassori A, Armas R, Medina R, Contreras S. A Schizophrenia gene locus on chromosome 17q21 in a new set of families of mexican and central american ancestry; evidendence from the NIMH genetics of schizophrenia in latino populations. *International Neuro-Genetics Association of Spanish America and United States (INGASU)*. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(4):442-449.



• **César López-Camarillo**, **Mavil Lopez Casamichana**, **Esther Orozco**, Nancy Guillen, Christian Weber, Laurence A. Marchat. DNA repair mechanisms in eukaryotes: Special focus in *Entamoeba histolytica* and related protozoan parasites. *Infectious Genetics and Evolution*. 2009. 9; 1051-1056.



• **Perez-Ramirez G**, Diaz-Badillo A, **Camacho-Nuez M**, Cisneros A, Munoz M de L. 2009. Multiple recombinants in two dengue virus, serotype-2 isolates from patients from Oaxaca, Mexico. *BMC Microbiol*: 9:260.



• **Genis AD**, Perez J, Mosqueda JJ, Alvarez A, **Camacho M**, Muñoz M de L, Rojas C, Figueroa JV. 2009. Using msa-2b as a molecular marker for genotyping Mexican isolates of *Babesia bovis*. *Infect Genet Evol*. (6):1102.



• **Carvajal-Gamez B**, **Arroyo R**, Lira R, **López-Camarillo C**, **Alvarez-Sánchez ME**. 2010. Identification of two novel *Trichomonas vaginalis* eif-5a genes *Infect Genet Evol*. In press.

## ASISTENCIA A CONGRESOS por parte de estudiantes y profesores del PCG



Imagen: <http://edusanvier.wordpress.com>

• **Rodríguez H.E.**, Mosqueda J, Álvarez S. E, Falcón M.A., Ramos A.J., Mendoza H.G., **Camacho-Nuez M.** Análisis proteómico de la interacción de fases sexuales de *Babesia bigemina* y células del intestino de su vector trasmisor *Boophilus microplus*. Cartel. VIII Congreso Nacional de Parasitología Veterinaria y II Simposio Internacional de Resistencia a Pesticidas: "Perspectivas de la Investigación Genómica en el Control de las Garrapatas y los patógenos que transmiten". 26-28 de Octubre de 2009, Mérida, Yucatán, México.

• **Jacqueline Castañeda- Ortiz**, Juan Mosqueda, Guy H. Palmer, Alfonso Falcón, Alberto Ramos, **Minerva Camacho-Nuez**. Estudio de la diversidad de diferentes aislados de *Anaplasma marginale*. Cartel. VIII Congreso Nacional de Parasitología Veterinaria y II Simposio Internacional de Resistencia a Pesticidas: "Perspectivas de la Investigación Genómica en el Control de las Garrapatas y los patógenos que transmiten". 26-28 de Octubre de 2009, Mérida, Yucatán, México.

• **Nicolini H.** Ponente en el II Internacional Scientific Meeting "Medicina y Matemática" que se llevó a cabo los días 20 y 21 de julio del 2009 en el Hospital General de México D.F., México. Auditorio Aquilino Villanueva con el tema Biología Molecular y Matemáticas. 21 de julio de 2009.

• **Nicolini H.** Conferencia por Invitación "Bases Genéticas de los trastornos Afectivos". Presentada en la reunión Anual de la Asociación Psiquiátrica Mexicana, Acapulco Gro. 14 de Noviembre de 2009.

• **Nicolini H.** Conferencia por Invitación "Genetics of OCD Spectrum disorders". Presentada en la reunión Anual del Internacional Colleague of Obsessive Compulsive Disorders, Instituto du Psiquiatria, Sao Paulo, Brasil, 21 de Noviembre de 2009.

• **Miguel Á. Fonseca Sánchez**, Sergio Rodríguez Cuevas, **Elizabeth Álvarez Sánchez**, Juan P. Luna,

Guillermo Mendoza, **César López-Camarillo**. Proteomic analysis identified glioxalase I as an overexpressed protein in breast cancer from mexican patients. III Simposio de Espectrometría de Masas; Proteómica Celular y Molecular. 8-12 Noviembre, 2009. San Luis Potosí, México.

• **Echarte Lourdes**, Rodríguez Cuevas Sergio, Hidalgo Alfredo, Quintanar Valeria, **López-Camarillo Cesar**. Evaluación del papel de las proteínas MRE11 y rad50 en cáncer de mama. 6ª Jornadas de la Sociedad de Bioquímica y Biología Molecular de la Sociedad Uruguaya de Ciencias. Facultad de Ciencias e Instituto Pasteur, 9 y 10 de Noviembre de 2009. Montevideo, Uruguay.

• **Escalera Cueto Manuel, Fonseca Sánchez Emmanuel**, Del Ángel Rosa María y Yocupicio Monroy Martha. Efecto de los miR-199b y 222 en el ciclo de replicación del virus del dengue. Cartel. VI Congreso Nacional de Virología, 15-19 de noviembre de 2009. Mérida, Yucatán, México.

• **Yocupicio Monroy Martha, Ramírez Roberto y Zárate Selene**. Caracterización de los determinantes moleculares en el reconocimiento de los RNAs virales por helicasas tipo RIG. Cartel. VI Congreso Nacional de Virología, 15-19 de noviembre de 2009. Mérida, Yucatán, México.

• **Zárate Selene** y Martínez Castilla León. Modelos epidemiológicos del VIH. Cartel. VI Congreso Nacional de Virología, 15-19 de noviembre de 2009. Mérida, Yucatán, México.

• **Vázquez Carrillo, L. I., Quintas Granados, L. I., Arroyo, R., Castañón Arreola, M., Alvarez-Sánchez, M. E.** Proteomic Expression map of the interaction of *Trichomonas vaginalis* with prostatic cells. 3er. Simposio Mexicano de Espectrometría de Masas Proteómica Celular y Molecular. 8-12 de noviembre de 2009. San Luis Potosí, S. L. P., México.

• **Cruz-Castañeda A.**, Hernández-Sánchez J., **López-Casamichana M., Olivares-Trejo J.J.** Ehmhbp26

and Ehhmbp45 proteins from *Entamoeba histolytica* optimally bind hemoglobin in intestinal pH. IV International Symposium on Biochemistry and Molecular Biology with the 1st. Ibero-American Congress on Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering and 7th International Congress on Chemistry and Chemical Engineering. 12-16 de octubre de 2009. Havana, Cuba.

• **Cruz-Castañeda A.**, Hernández-Sánchez J., **López-Casamichana M.**, **Olivares-Trejo J.J.** IV International Symposium on Biochemistry and Molecular Biology with the 1st. Ibero-American Congress on Chemistry, Biochemistry and Chemical Engineering and 7th International Congress on Chemistry and Chemical Engineering. Ehhmbp75 is an *E. histolytica* protein expressed under iron starvation conditions and involved in iron acquisition from Hb. 12-16 de octubre de 2009. Havana, Cuba.

• **Carrizo Chávez, M.A.**, **Olivares-Trejo, J.J.** y Velázquez Guadarrama, N. Segundo Congreso Rama de Físicoquímica, Estructura y Diseño de Proteínas. Sociedad Mexicana de Bioquímica. Identificación de la pro-

teína FRPB1 de *Helicobacter pylori* y su participación en la adquisición de hierro. 28 de Septiembre – 1º Octubre de 2009. México, DF.

• **Sánchez-Cruz Cristhian**, **Cruz-Castañeda Areli**, Hernández-Sánchez Javier y **Olivares-Trejo José de Jesús**. XIV Simposio del Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana y Departamento de Ciencias de la Salud. Regulación de la expresión de los genes Ehhmbp26 y Ehhmbp45 de *Entamoeba histolytica* por la presencia de hemoglobina humana.

• **Carrizo Chávez Miguel Ángel**, **González López Marco Antonio**, Velázquez Guadarrama Norma y **Olivares Trejo José de Jesús**. XIV Simposio del Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana y Departamento de Ciencias de la Salud. Identificación y participación de la proteína FRPB1 de *Helicobacter pylori* en la adquisición de hierro. 23-25 de Septiembre de 2009. México, DF.



---

## GRADUADOS

DESDE EL AÑO 2003 A LA FECHA, EN EL PCG-UACM SE HAN GRADUADO 35 ESTUDIANTES DE MAESTRÍA Y TRES DE DOCTORADO.

### MAESTRÍA EN CIENCIAS

#### GENERACIÓN 2006

• **M. en C. David Escalante Santiago**. Tesis: Estudio Molecular de las alteraciones en la neurotransmisión gabaérgica en tejido de pacientes con cirugía de epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico. Co-Directores de Tesis: Dr. Humberto Nicolini Sánchez y Dra. Sandra Adela Orozco Suárez. Octubre de 2009.

---

## CONVENIOS NUEVOS

### Convocatoria de Investigación Básica SEP-CONACYT 2008

Proyecto: "Determinantes moleculares de la activación de la respuesta inmune innata en la infección viral a través de las helicasas tipo RIG-I"

Responsable: **Dra. Selene Zárate Guerra** en colaboración con la **Dra. Martha Yocupicio**.



## El Posgrado en Ciencias Genómicas invita a inscribirse a los programas de **MAESTRÍA Y DOCTORADO** EN CIENCIAS GENÓMICAS

### LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Genómica humana
- Genómica de agentes infecciosos en humanos
- Genómica de agentes infecciosos de importancia veterinaria

El Programa de Maestría en Ciencias Genómicas pertenece al **Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC)** en la vertiente de **Programa de Fomento a la Calidad del Posgrado (PFCP)** del CONACyT, por lo que los estudiantes aceptados podrán solicitar una beca para realizar estudios de Maestría.

### Maestría

#### REQUISITOS

- Licenciatura afín con promedio mínimo de 8.00
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

#### DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 Curriculum vitae con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de licenciatura
- 2 Cartas de recomendación
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

#### RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

5 al 30 de abril de 2010

#### ADMISIÓN

##### Entrevista

11 - 13 de mayo de 2010

#### CURSO PROPEDÉUTICO

24 de mayo al 11 de julio de 2010

#### RESULTADOS

16 de julio de 2010

#### FECHA DE INICIO DE CURSOS

9 de agosto de 2010

### Doctorado

#### REQUISITOS

- Maestría en área afín
- Tiempo completo
- Comprensión de inglés científico

#### DOCUMENTOS

- Solicitud de admisión
- 2 Curriculum vitae con copia de comprobantes
- Original y 2 copias del certificado de estudios de maestría
- Original y 2 copias del acta de examen de maestría
- 2 Cartas de recomendación con copia
- Original y 2 copias del acta de nacimiento
- 1 Fotografía tamaño infantil

#### RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS

Fecha abierta

#### ADMISIÓN

- Entrevista
- Presentación de la tesis de maestría
- Calendario de inscripción abierto

#### INFORMES

Catalina Sánchez,  
Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM  
San Lorenzo # 290 Col. Del Valle, México, D.F.  
Tel. 5488-6661 ext. 15313  
genomicas\_uacm@yahoo.com.mx

[www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html](http://www.uacm.edu.mx/SitioGenomicas/index.html)

#### PLANTA ACADÉMICA

Dra. Esther Orozco,  
**Fundadora  
del Posgrado**

Dra. Minerva Camacho, **UACM**  
Dr. César López, **UACM**  
Dra. Martha Yocupicio, **UACM**  
Dra. Elizabeth Álvarez, **UACM**  
Dr. Humberto Nicolini, **UACM**

Dra. Elisa Azuara, **UACM**  
Dr. José de Jesús Olivares, **UACM**  
Dr. Mauricio Castañón, **UACM**  
Dra. Selene Zárate, **UACM**  
Dra. Sara Frías, **INP/UACM**

# CIENCIAArte

## Visión y Representación en el Arte Infantil y Rupestre



**M. en C. Eduardo Flores**  
Estudiante de Doctorado  
Posgrado en Ciencias Genómicas

### PRESENTACIÓN

**E**n esta ocasión, presentamos en CienciaArte, un texto inédito del artista visual Ernesto Leonides\*, quien nos ofrece un excelente ensayo sobre la imagen, el mundo y sus representaciones. Con gran lucidez nos muestra cómo en la historia de la humanidad, la imagen es un fenómeno cultural pero también mental, cuyo poder visionario no hemos valorado lo suficiente. Y es con este cauce que nos amplía nuestra “visión” del arte, bajo signos antropológicos, psíquicos, poéticos y científicos, nos demuestra esa manera en que construimos la imagen del mundo.

“...sorprendente, el misterio de que formas y trazos signifiquen cosas que no son...” dice Ernest Gombrich al iniciar su libro sobre “arte y representación”: entendiendo que si “el modelo”, animal, cosa o persona se “presenta” a nuestra visión; se “representa” al trasladar a otro soporte (papel, muro, tela, etc.) la imagen óptica o mental que de el tenemos. Esta sorpresa de ánimo debía ocurrirnos con el mismo impacto, en relación a toda forma de representación pictórica; sea medieval o renacentista, occidental u oriental, antigua o moderna. Sin embargo no ocurre así, el espectador occidental se siente más a “gusto” ante imágenes que pretenden fidelidad al modelo, es decir, que se apegan a la “realidad” y naturaleza de las cosas, por ejemplo, se sienten mejor ante un Velásquez cumbre del naturalismo imitativo, que ante un cuadro de Picasso, cuya distorsión de “la realidad” incomoda al espectador promedio: “...esto podría haberlo hecho un niño...” frases como esta las hemos escuchado corrientemente cuando se habla de arte moderno; lo cual no hace sino demostrar lo poco que entendemos el funcionamiento y la intencionalidad del pensamiento humano ya sea en un adulto, un niño y mucho menos en relación a la forma en que sentían las personas del pasado, específicamente los hombres del paleolítico; que por primera vez,

se pusieron a prueba en “el acto” de representar la realidad circundante.

Los “especialistas” en imágenes, han hablado sobre los supuestos paralelismos entre la representación de los niños (en la infancia del lenguaje) y la de los hombres de las pinturas rupestres (en la infancia de la humanidad) que en la etapa del llamado pensamiento mítico, se sirvieran, de forma privilegiada, para explicar su mundo, su cosmos, con imágenes de animales altamente sintéticas y simbólicas. ¿Qué utilidad presta el símbolo? ¿Qué buscaban esos lejanos hombres imponentes en las paredes de las cuevas? ¿Creían que estas pinturas los dotaban de algún poder? ¿Qué clase de poder? Abundan referencias del arte y los artistas del pasado, en las que se aprecia las atribuciones sobrenaturales que se les hacía a las imágenes producidas.

Según Gombrich, se sabe que Fidias encadenaba sus esculturas para que no pudieran moverse una vez terminadas o de artistas que evitaban la última pincelada para que sus pinturas no cobraran vida... en las inscripciones egipcias se evitaba dar forma final a animales nocivos como el escorpión, a quien se le dejaba sin cola; se esgrafiaba la imagen del león en la piedra cortado en dos mitades. En la iglesia oriental bizantina y griega las imágenes malvadas del diablo o judas no se representaban nunca mirando fuera del cuadro para evitar que “el mal de ojo” dañara al que lo contemplara.

Quien haya observado a un niño mientras dibuja, habrá notado el complejo diálogo que establece con los personajes que va suscitando su mano y la explicación que de ellos da a los que le preguntan sobre las razones de ser de su mundo creado. No cabe duda que la imagen es tenida por los niños y era mirada por los hombres del pasado como algo más que un signo.

Este asunto no se esclarece tan fácilmente; para algunos autores como Arnold Hausser, historiador del arte: entre el arte prehistórico y el infantil, no hay paralelismo alguno; para otros, psicólogos de la representación, como Dorothy Bloch y E. Gombrich: (“dado que la creación artística es un proceso mental la ciencia del arte tiene que ser una psicología...”) sí existen tales conexiones. Para estos autores, hay una coincidencia básica pero no simple, de primordial interés para comprender la intencionalidad de ambos grupos: ni los niños ni los hombres del paleolítico, buscaban o quieren “deco-

rar" a través de su ejercicio dibujístico.

"la producción artística comienza con hechuras que están al servicio del culto, era mas importante que dichas imágenes estuvieran presentes y menos que fueran vistas. El bisonte dibujado en las paredes de las cuevas es un instrumento mágico, se exhibe a los congéneres, pero está sobre todo destinado a los espíritus." Walter Benjamín

"la palabra magia, refleja la impresión que los niños tienen de sus pensamientos y deseos. Creen estar dotados de poderes misteriosos. El niño se transforma con frecuencia, crea la ilusión de ser invisible, llena el mundo de espíritus aliados a los que podría llamar por teléfono cuando el peligro amenaza..." Dorothy Bloch

El niño no quiere embellecer el mundo cuando pinta o dibuja, sino conocerlo. Los hombres del paleolítico tampoco, de lo contrario no habrían pintado sus imágenes en la parte más recóndita e inaccesible de las cuevas.

Los dibujos de los niños muestran lo que ellos conocen y no lo que ven realmente, no dan al objeto una actitud óptica (de concentración visual en la comprensión formal del modelo), sino teórica y sintética, no prescinden de nada que consideren es un atributo del objeto y aumentan la escala de lo que es importante (lo mismo hacia el arte medieval y todo tipo de expresión religiosa popular como el exvoto), pero descuidan todo lo que no juega un papel directo en el conjunto.

La mano es muy culta de acuerdo a su tiempo y facultades epistemológicas, elige el qué y el cómo "representar".

"un acto de elección solo tiene interés sintomático y sólo expresa algo a condición de que podamos reconstruir la situación en que se eligió." Ernest Gombrich

"Los mundos inhóspitos", eso es lo que los antiguos artistas eligieron y pretendían poseer a través de las imágenes. Es, hasta una etapa muy posterior de la humanidad, que esa noción dejó de expresarse.

"nunca pintaré un ángel, porque nunca he visto alguno..." Gustave Courbet

En oposición a esta frase positivista, realista y rigorista, expresión legítima de su tiempo; pongamos esta otra, fruto de la indagación de un hombre que se paso la vida intentado explicar las misteriosas intencionalidades que podrían haber habitado la mente de los artistas del pasado:

"la figura sagrada solo el arte la puede suscitar, es aquella que no puede tener modelo." André Malraux

Es que, además de que Courbet nunca haya visto un ángel que le sirviera como modelo (queda muy claro esto. tampoco en la edad media nadie los vio y sin embargo, aquellos hombres, llenaron las catedrales de aquellas criaturas). Es obvio que de lo que se trata, es de un cambio en la psique de la época. De lo que se trata, es de una mutación que se ha llevado acabo en la concepción del mundo; una variante epistemológica en la utilización de "la realidad".

Como una realidad y como una representación poética,

donde los símbolos religiosos han sido excluidos, por su insana peligrosidad, proscritos. Ese fue el anhelo de Courbet y de los artistas del naturalismo del siglo XIX al trabajar con las imágenes, en una sociedad cada vez más laica y más crítica. ¿Y el anhelo de los hombres que pintaban las cuevas? hay algo mas que "animales surgidos de la realidad visible" así como hay algo mas que "el papá y la mamá..." en las imágenes que brotan de las manos y la mente de un niño.

Expresar lo que "creemos" del mundo, es muy distinto a referirnos a lo que "sabemos" del mundo. Ambas cosas no dejan nunca de ser inciertas ya seamos niños o adultos, seres antiguos o modernos.

La distinción entre lo que realmente vemos y lo que inferimos mediante la inteligencia, es tan vieja como la meditación sobre la validez de los datos de la percepción, tanto en el campo místico-religioso y más recientemente dentro del saber fenomenológico-fisiológico.

El artista primitivo registraba lo que "veía" pero también confiaba en lo que "sabía", aunque ahora se piense que sabia poco, al respecto de lo que nosotros consideramos requisitos técnicos y formales para levantar una imagen en una pared. Pero esto ha ocurrido siempre durante las fases de transición que contemplan el pasado artístico, al que generalmente se califica como "decadente".

"los rudimentos sobre perspectiva que maneja un profesor de pintura con sus alumnos de doce años; los descubrimientos y efectos pictóricos que se han trivializado en carteles, anuncios y hasta los artificios decorativos de una caja de galletas, le hubieran parecido a giotto (el mas grande innovador de la pintura mural del siglo XIII) un asunto de magia pura..." Ernest Gombrich

"el arte (al menos el mas antiguo) se origina en la metafísica, no quiere ser imitativo aunque se sirva de cosas existentes; se trata de imágenes suspendidas en el sueño de los vivos." André Malraux

Pero aun tratándose de imágenes ya secularizadas, éstas, experimentan variaciones en los criterios de parecido al que son sometidas por distintas épocas que las observan. Otro nivel de "realidad" hará que obras de Van Gogh, Picasso o Klee se parezcan a las cosas que representan o se distancien mas del modelo que las originó.

El arte primitivo avanzó, según Hauser, muy lentamente, sus características: "la frontalidad, falta de perspectiva, renuncia a la formación de grupos y figuras integrados (composición), va de una fidelidad lineal a la naturaleza a una técnica mas ágil y espontánea, a la impresión visual y la solución pictórica..." tal proceso técnico, desde su gestación y hasta su desaparición como actividad "estética" entretuvo a esos hombres, mas de 30,000 años. Algo así como el doble de tiempo que lleva el devenir humano que conocemos como civilización o proceso histórico y que engloba todas las formas artísticas por el hombre producidas, desde antes

de Egipto y posteriores a la invención de la escritura, hasta la actualidad, dotada de música e imágenes creadas por ordenador. Todo el tiempo y los cambios y progresos de esos hombres antiguos, no parecen ser tan arriesgados y contundentes ante nuestros ojos de hombres "modernos" nacidos en el siglo XX, acostumbrados a la vertiginosa sucesión de estímulos sensoriales, imágenes e ideas, ¿por que?

Debemos considerar que según los "expertos" la evolución física y psíquica, en lo que corresponde a la estructura, peso y función cerebral; no ha cambiado desde hace unos 37,000 años (como: homo sapiens). Luego, si morfológicamente somos iguales, lo mismo que nuestra motricidad y habilidades, si filogenéticamente estamos dotados de la misma inteligencia ¿por que nos parecen tan distintos aquellos hombres? también los niños se nos presentan como una otredad absoluta y convivimos con ellos a diario el tiempo de los vivos.

Gombrich nos habla de que, por "ensayo y error" el hombre ha ampliado sus facultades de finura motriz y sutileza mental. a esos resultados de nuestro antiguo y reciente aprendizaje acumulado Gombrich lo denomina "esquema". Pensamos y actuamos utilizando esquemas, vemos a través de esquemas. Todos los saberes humanos, ciencias y artes, se sirven de esquemas para elaborar y ampliar sus discursos. El dibujo mismo de los niños utiliza esquemas para expresarse. El ejemplo mas claro, la figura con que, convencionalmente, representan una casa o la forma de un hombre. Esta síntesis gráfica es definitivamente un esquema, pero, en el dibujo del niño, el esquema, sólo es importante en un primer momento, los procesos y operaciones del pensamiento mas complejos en el niño, ocurren después y transforman el dibujo en algo más.

"el modo en que el niño, a través del lenguaje del arte se refiere al mundo visible es a la vez tan obvio y tan misterioso..." Ernest Gombrich

Crear que el refinamiento, la negación de significados y la incorporación de nuevos conceptos, es decir, la "depuración del lenguaje" es una labor sólo de adultos es un equívoco, nuestros niños también someten su realidad a ciertos procedimientos mentales para (a su nivel), lograr una más eficaz aproximación al mundo.

El lenguaje pone en juego relaciones: mente-cerebro-realidad los lenguajes implican "reglas": sintaxis, semántica, etc. Se trata de un sistema simbólico complejo y específico. Acciona aspectos cognitivos como memoria, escritura y abstracción, en relación a la forma en que conocemos, categorizamos y organizamos la realidad. El arte (al menos el dibujo) es por mucho, un sistema mucho mas sencillo y basto, de inicio, en tanto sus alcances, que otras formas de lenguajes. En él, caben todos los personajes que pueblan nuestra realidad y su ejecución no requiere, digamos, memorizar un código, hecho de signos altamente abstractos como lo es el alfabeto

para comunicar.

El mito de la invención del dibujo, contado por el gran historiador antiguo Plinio (el viejo) nos revela la pureza, la espontaneidad y los pocos artificios y relaciones técnicas que se requiere para iniciarse en su ejecución: "en la ciudad de corinto, una mujer ante la próxima partida del amante, toma una lámpara y acercándola al rostro de perfil del que se marcha, delinea con tiza, sobre la pared, la sombra del amado para quedarse con su imagen para siempre..."

Dorothy Bloch nos asegura que el niño cuando dibuja por ejemplo, la realidad de su familia, ejecuta a través del hecho grafico, ya sea, el deseo de que la armonía se mantenga o el deseo de restablecer una realidad ya fragmentada (el padre ausente, la pérdida de un hermanito, etc.) ¿no tendrá también en esto un objetivo similar al del arte mas antiguo? "no era el pensamiento el que mataba, no era la fe la que ejecutaba el milagro, el hecho real, la imagen concreta, el hecho simbólico de la representación plástica era la trampa para la caza. el pintor y cazador paleolítico debió pensar que con la pintura poseía ya la cosa misma; poder sobre el animal, la anticipación del efecto deseado..." Arnold Hauser El universo mental del niño al igual que el de los hombres antiguos, está y estaba muy ligado al miedo y a la muerte. "he pasado muchas sesiones (Dorothy bloch es terapeuta infantil) en las que era asesinada y resucitada únicamente para ser asesinada nuevamente por el niño... contrariamente a lo que se cree, el niño piensa demasiado en la muerte. ¿hay alguien más vulnerable física y psíquicamente que el niño en el mundo de los adultos? el niño puede sentirse responsable o victima potencial de sucesos infastuosos. ¿Hay una muerte en la familia, un accidente? él es el autor secreto, causante del desastre. Mantener el secreto es fundamental para evitar a su vez, que caigan sobre él, otras fuerzas destructivas..."

Sabemos o suponemos que antiguamente, el mundo del hombre se presentaba altamente hostil. Repleto de existentes e inexistentes criaturas inmundas, presencia de potencias infernales, adivinación demoníaca, revelación mística y protecciones mágicas. Sitiado por la idea recurrente de la muerte y la sensación de poseer un cuerpo sometido a fuerzas sobrenaturales, la cotidianeidad de aquellos hombres, estaba revestida de secretos y peligros.

¿Por qué vienen de noche los gatos a importunar? durante miles de años, los gatos (bastante mas grandes que los merodeadores de nuestra azotea), comieron niños de una humanidad que ya "pintaba" en las cuevas. Lo que hoy sabemos o creemos saber nos distancia de aquellos hombres. ¿Y la oscuridad absoluta antes del fuego y a pesar del fuego estrenado? dormir con la certeza de la luz y del resguardo, hace que nuestras noches no sean como las de aquellos hombres y aquellos niños. Alumbrar la noche fue una proeza reciente; pero nuestros niños aun temen a la oscuridad. ¿Será acaso algún remanente en sus almas puras de aquellas

noches aciagas? Carl Gustav Jung estaría muy de acuerdo con esta idea.

Pero ¿somos los adultos de hoy inmunes a estos inventos mentales?

"...se considera siniestro en grado sumo aquello que está relacionado con la muerte, con cadáveres, la aparición de muertos, los espíritus. difícilmente hay otro dominio en el cual nuestras ideas y sentimientos se han modificado tan poco desde los tiempos primitivos." Sigmund Freud

A aquellos hombres, esas ideas, los indujeron a realizar los primeros enterramientos humanos (hace unos 100,000 años). Consistentes en fosas donde el difunto era colocado en posición fetal, acompañado de flores y plantas medicinales. ¿Se trataba de un conjuro para resucitar a sus muertos o por el contrario una forma de evitar su retorno?. ¿O solo de una metáfora (sembrar a un hombre)? Tal vez un "símbolo" sobre sus deseos mas profundos de prevalecer.

"nosotros somos tan solo números nacidos para consumir los frutos de la tierra y abonarla." Horacio

"solo quien haya comido amapolas con los muertos, descubrirá para siempre los acordes mas armónicos..." Rainer María Rilke

Lo verdaderamente humano es dejar "rastros" para sentir tranquilidad de alma, ya aplacados los hados de la muerte. Estas lamentaciones de Horacio y Rilke son ya un rastro, y toda creación e invención, concretada o no, que provenga de la inteligencia humana lo es también. Lo importante es que la cantidad de enunciados ocultos o no (en términos de arte pocas cosas pueden resultar obvias) y el tipo de influencias (conscientes o no) que emiten para el tiempo en que fueron hechas y para mucho después de muertos los hombres que las ejecutaron, se cumplan y emanen: ¡todo lo que ya no esta vivo es símbolo! Obvio es también que el criterio de una imagen mítico-mágica no es el parecido con su o sus modelos, y que siempre, luego de su hechura humana haya "un gesto que duerme en el símbolo." ¿Pero cual era el mundo simbólico del hombre primitivo? ¿Cuál es el mundo simbólico del niño? André Malraux nos dice que: "el símbolo expresa lo que solo por el (símbolo) puede ser expresado."

El símbolo sintetiza una idea o un cuerpo de ideas de mayor magnitud o complejidad, dando cabal solución a las lagunas que los niños pudieran tener en el uso del lenguaje para relacionarse con el mundo. El asunto de la muerte, la posibilidad de dios y por ende una trascendencia, el hecho manifiesto del amor y los afectos, son, por abstractos, muy complicados, de no poder contarse con el repertorio verbal necesario para ello; y aun con ello, luego de la rosa-mujer de Paul Valery se ha dicho y abundado muy poco sobre el amor: "el primer hombre que comparo a la mujer con una rosa fue un genio, el segundo, un perfecto idiota."

Quizás estos conceptos del área de los afectos y sus efectos como périmetro, fueron también para los hombres que

se estrenaban recientemente en el lenguaje hablado difíciles de expresar (la escritura tuvo que esperar aun mucho mas que la pintura). El niño y el artista primitivo poseen y tenían en el dibujo una herramienta mas apropiada para expresarse espiritualmente.

"cuando hacemos un muñeco de nieve no sentimos que estamos construyendo un fantasma de hombre. Sólo después de acabado introducimos la idea de referencia. La creación es antes que la comparación. Le daremos nombre propio y nos dará pena cuando se derrita. El hacedor convierte a la imagen creada en replica de algo que nadie ha visto nunca. Un hombre simbólico. Sostengo que, lo que aprehendemos al estudiar los simbolismos, es precisamente que en nuestras mentes los limites de esas definiciones, son elásticos." Ernest Gombrich.

Hasta aquí, parece, queda claro que, para el niño y el hombre antiguo, las imágenes poseían y poseen, una realidad interna superior a la que para nosotros tienen, pero mas allá del aspecto sobrenatural para el que fueron creadas, el hecho técnico y material de su ejecución sugieren el rigor, la importancia y la seriedad que estos artistas daban y dan a la representación.

"...embellecer es un proceso técnico ¿espiritualizar también?" se pregunta André Malraux al referirse a las imágenes mas poderosas elaboradas por el hombre, (no todas las imágenes que más impactan nuestra alma son religiosas) entre ellas habria que incluir el arte de los niños que subyuga por mantenerse en el territorio de lo misterioso a pesar de todos los estudios a los que ha sido sometido por el adulto.

El adulto no cree en el mundo del niño y por ello, en aquel espacio donde aquellos poderes pudieran cumplirse; pero que, por falta de "fe" no se concretan de facto en este mundo (que no es el del niño). El adulto siempre descreo, abusa de sus niños y desperdicia sus facultades. Sólo en Hamelin supieron lo que era salir del misterio para entrar al reino de la desesperanza, luego de perderlos; como escarmiento a la mezquindad, avaricia y deslealtad que son comunes en el mundo de los adultos. un adiós a los niños, es también la despedida de las mejores facultades del pensamiento y las cualidades morales que posee la humanidad.

En lo que respecta a la pintura rupestre, no hay nada mas sorprendente y espiritual, que el hecho de que en tiempos y piedras vetustas, los hombres antiguos, los más antiguos, pusieran sus manos y con pintura vegetal, grasa animal, gotas de sangre y espíritu desprendido de su ser; se adhiriera como vehículo corporal a las paredes, para delinear el contorno, la silueta del cuerpo, también el alma del animal, su presa, para así, lograr que lo inasible del mundo cediera ante su impulso propiciatorio y se dejara interpretar.

En el ámbito de lo humano expresable, todo es interpretación. y tal vez, las pinturas que ahora aceptamos como fieles a la naturaleza, parecerán a las futuras generaciones

tan poco convincentes como nos parecen a nosotros, las pinturas egipcias (solo en términos de “parecido” a la realidad y no a su poder como creación sobrenatural). en el campo de las imágenes, aquellas que en el siglo XIX sorprenderían con la fuerza de una “realidad inédita” (lo que llamamos realidad concreta esta siempre en vías de convertirse en una realidad inédita. lo cual, es en si, una contradicción. pues la realidad como concepto, creemos que es para la conciencia o que debe ser: “constante” de lo contrario revienta los márgenes de “la realidad” por ejemplo, una habitación que cambiara de forma no debemos tenerla por una experiencia “real” sino como alucinatoria), a través de esa realidad inédita: “aquello que teníamos por realidad resulto un espejismo ¡todos los sentidos y la percepción equivocándose! la fotografía parecía una representación muy real; una foto, que es la proyección en papel de un momento que, al tacto es plano y a la vista tridimensional, fue convincente hasta que llego el cine, que introdujo la noción de movimiento, dibujado con luz sobre una pantalla que, sugiere tridimensionalidad; mientras no sea tocada por nuestras manos...nuestros sentidos están preparados para eso que llaman “fantasía”, que es una nueva realidad. Sabemos cómo funciona la realidad y cómo funcionan nuestros artificios...” Eduardo Flores Soto

Para los asistentes (hombres de su tiempo), en el siglo XIX a las primeras funciones del cinematógrafo Lumiere, recién creado ese efecto retiniano, esa vibración lumínica, su verosimilitud era insuperable; ahora no parecen poseer la velocidad y el color de la gente viva, esas imágenes con textura gastada y en blanco y negro, a otra velocidad de rotación de cuadros, parecen tan profundamente antiguas y con un ritmo de muertos, haciendo que lo que de humanos tenían los modelos ahí preservados, se despuliera hasta la inocencia o lo cómico, lo que alguna vez tuvieron de prójimo con nosotros.

“la primera vez que vi el cine comprendí que aportaba algo absolutamente nuevo a la filosofía. nos proporcionaba la capacidad de entender nuestra forma de conocer. El cine es, en sí mismo, un modelo de la conciencia.” Henri Bergson

Es hasta finales del siglo XIX, con el cine (y el fonógrafo), que se accionan cuerdas dormidas en nuestro espíritu ¿o se trata de experiencias sentimentales ya existentes y desplazadas solamente hacia el nuevo medio, o que nunca antes se habían manifestado? Amado Nervo y Juan de Dios Peza, ambos poetas mexicanos, se habían referido ya (en el tiempo inmediatamente posterior al invento, inmersos aún en el furor) elogiosamente sobre la cámara lumière, como si se tratase del resucitador de muertos. el cine es pues, a pesar del tiempo, un prodigio técnico, complejo objeto filosófico, un abrevadero de sentido espiritual; también la demostración de que la representación es tan flexible como la mente, que es el “nutridero” blando de la rigidez de la percepción en una época dada.

Existe en nuestro tiempo “la realidad virtual” que dicen, engaña el cerebro de los usuarios. Éste, digamos “holograma en movimiento” aun siendo la ultima innovación de las tres dimensiones espaciales físicas simuladas; no pasa la prueba porque aun no podemos abrazar con el tacto “la figura”, pero si pudiéramos tocarla, ¡estaríamos ya frente a la “persona”! y ya no se necesitaría la representación fiel de ella. ¿quién prefiere la imagen de alguien a la persona misma? pensemos que la mujer de Corinto hubiera elegido (igual que nosotros, creo) abrazar una vez mas al viajero, que a contemplar su imagen por siempre, en fin.

La imagen es al modelo y convoca al todo del que surge. Describir al mundo y reconocerse en el, son necesidades de sangre por lo elementales y profundas. El mundo es agarrado por el lenguaje (el arte es un lenguaje) y por él se comunica a los demás. La realidad misma suscita en el hombre la creación de lenguajes que nos hablan del mundo pero que no son el mundo. El nuestro, es otro mundo psíquicamente. Sin embargo, el hecho de que lleguen hasta nosotros los ecos que generan las imágenes elaboradas por aquellos hombres desaparecidos en un tiempo ya sin fecha, para “gentes” que todo lo cuentan y documentan ¿no es el acontecimiento espiritual más grande que pueda existir?

\*Ernesto Leonides.  
México. 2009.

#### Referencias bibliográficas:

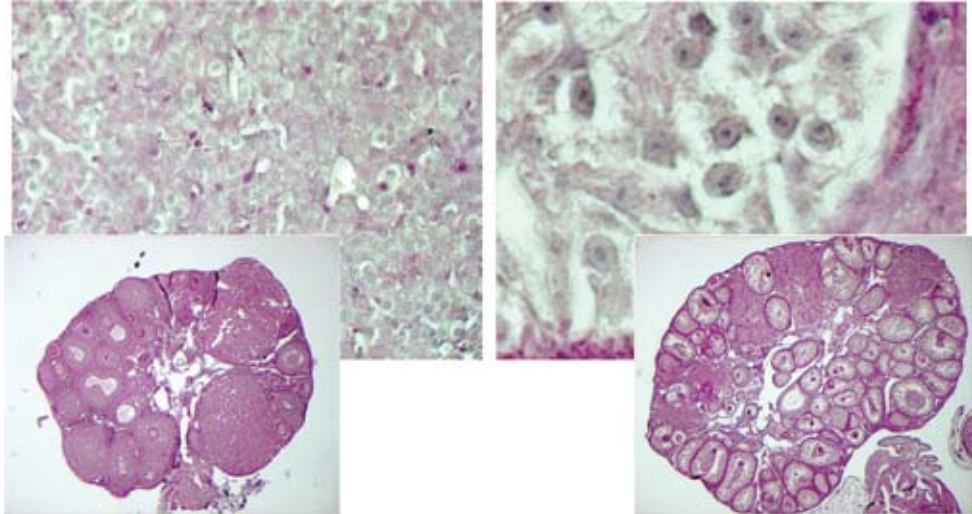
- Plinio, el viejo: “historia natural. libro xxxv; discusión sobre el arte de la pintura.”
- Walter Benjamin: “el arte en la época de la reproductibilidad técnica.”
- Arnold Hauser: “historia social de la literatura y el arte.”
- Dorothy Bloch: “para que la bruja no me coma.”
- André Malraux: “la metamorfosis del arte.”
- Eduardo flores soto: “conversaciones.”
- Ernest Gombrich: “arte e ilusión.”
- Sigmund Freud: “lo siniestro.”

*\*Ernesto Leonides es Artista Visual, estudió en la Escuela Nacional de Pintura Escultura y Grabado “La Esmeralda”-INBA. Tiene estudios de cine en el CUEC. Actualmente desarrolla guiones de ficción y obra plástica basada en una búsqueda sobre los fundamentos científicos que explican el cosmos y su dimensionalidad. Gran lector de la cultura científica.*



# DESDE EL PORTA OBJETOS:

*Imágenes del MicroUniverso*



## Gen que mantiene hembras a las hembras

En humanos y otros mamíferos, el sexo del individuo es determinado por sus cromosomas sexuales: las hembras tienen 2 cromosomas X y en los machos sólo uno es X y el otro es Y. Sin embargo, la definición del sexo puede no depender sólo de los cromosomas sexuales, tal como revela un estudio reciente. Las imágenes de microscopía muestran a la izquierda un ovario de una rata adulta, con un acercamiento (panel arriba izquierda) las células granulosas típicas en las hembras. Sin embargo, cuando el gen somático *Foxl2* (que no se encuentra en los cromosomas sexuales) es inactivado, las células granulosas adquieren las características morfológicas típicas de las células de Sertoli que se encuentran normalmente en los testículos de ratón macho (panel derecha). Este nuevo estudio es discutido por su autor Mathias Treier en un video accesible en YouTube <<http://www.youtube.com/watch?v=-oL7RKUN-chY>>

Créditos: : Imágenes tomadas con permiso del European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Press Release <[http://www.embl.de/aboutus/communication\\_outreach/media\\_relations/index.html](http://www.embl.de/aboutus/communication_outreach/media_relations/index.html)>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Manuel Pérez Rocha

**RECTOR**

María Rosa Cataldo

**Coordinadora Académica**

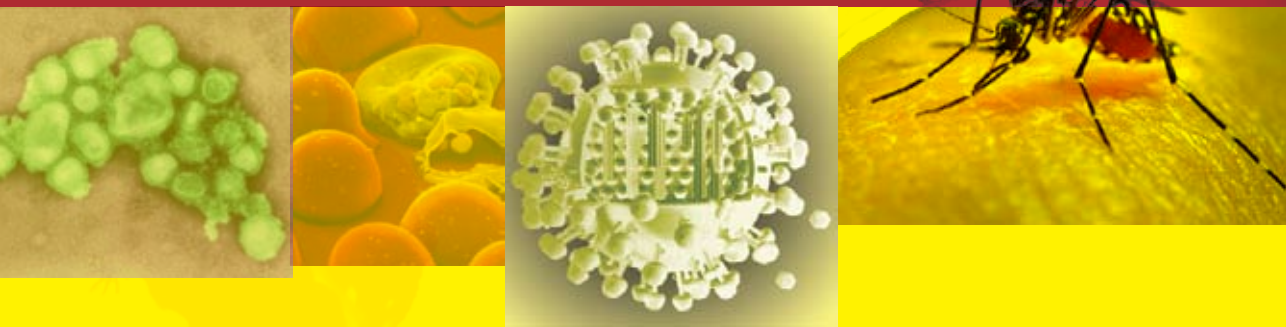
**Coordinación de Difusión Cultural  
y Extensión Universitaria**

Carlos Ruano

**Coordinador del Colegio de Ciencia y Tecnología**

*Genómicas hoy.*

Boletín cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas UACM  
fue impresa en febrero de 2010  
en el taller de impresión de la Universidad  
Autónoma de la Ciudad de México  
con un tiraje de dos mil quinientos ejemplares



**Genómicas hoy es una publicación del  
Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM**

Diseño: Sollange Archer