

AVANCE y perspectiva

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional

Jesús Calderón Tinoco
Homenaje

De las amibas a los linfocitos

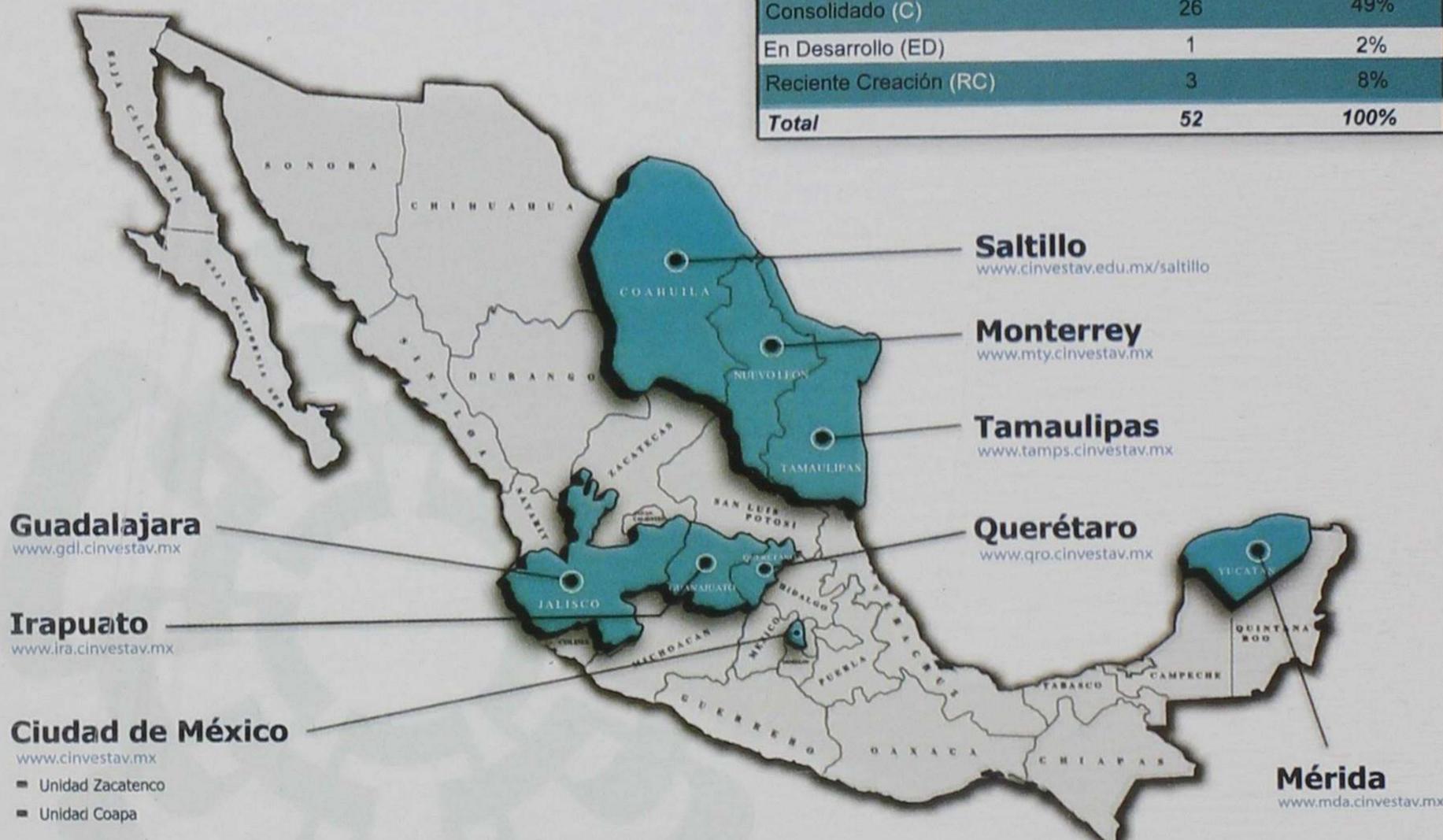
Entrevista con Jorge Suárez Díaz
(1920-2009)



Programas Académicos en el Cinvestav

52 Programas Académicos aprobados en el Padrón Nacional de Posgrado de Calidad del CONACYT (PNPC)

Clasificación	Número de Programas	Porcentaje
Competente a Nivel Internacional (NI)	22	41%
Consolidado (C)	26	49%
En Desarrollo (ED)	1	2%
Reciente Creación (RC)	3	8%
Total	52	100%



Programas Académicos

Programa	Nivel	PNPC	Nivel	PNPC	Ubicación
Ciencias Biológicas y de la Salud					
Biología Celular	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Biología Marina	Maestría	C	-	-	Mérida
Biomedicina Molecular	Maestría	C	Doctorado	C	Ciudad de México (Zacatenco)
Bioquímica	Maestría	C	Doctorado	ED	Ciudad de México (Zacatenco)
Ciencias Marinas	-	-	Doctorado	C	Mérida
Farmacología	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Fisiología Celular y Molecular; y Neurobiología Celular y Molecular	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Genética y Biología Molecular	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Neurofarmacología y Terapéutica Experimental	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Coapa)
Infectómica y Patogénesis	Maestría	C	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Toxicología	Maestría	NI	Doctorado	C	Ciudad de México (Zacatenco)
Programas Interdisciplinarios (PA, por aprobar)					
Ciencias Ambientales	-	-	Doctorado	PA	Mérida
Desarrollo Científico y Tecnológico para la Sociedad	-	-	Doctorado	PA	Ciudad de México (Zacatenco)
Nanociencias y Nanotecnología	-	-	Doctorado	PA	Ciudad de México (Zacatenco)
Diseño Interactivo	Maestría	PA	-	-	Ciudad de México (Zacatenco)

Programa	Nivel	PNPC	Nivel	PNPC	Ubicación
Ciencias Exactas y Naturales					
Ciencias Químicas	-	-	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Física	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Física Aplicada y Física Teórica	-	-	Doctorado	C	Mérida
Física Aplicada y Físicoquímica	Maestría	NI	-	-	Mérida
Ingeniería y Física Biomédicas	Maestría	RC	-	-	Monterrey
Matemáticas	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Ciencias Sociales y Humanidades					
Ecología Humana	Maestría	C	-	-	Mérida
Investigaciones Educativas	Maestría	C	Doctorado	NI	Ciudad de México (Coapa)
Matemática Educativa	Maestría	C	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Tecnología y Ciencias de la Ingeniería					
Biotecnología	Maestría	NI	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Biotecnología de Plantas	Maestría	C	Doctorado	C	Irapuato
Control Automático	Maestría	C	Doctorado	NI	Ciudad de México (Zacatenco)
Ingeniería Eléctrica	Maestría	C	Doctorado	C	Ciudad de México (Zacatenco)
Computación	Maestría	C	Doctorado	C	Ciudad de México (Zacatenco)
Ingeniería Eléctrica	Maestría	C	Doctorado	C	Guadalajara
Ingeniería Cerámica	Maestría	C	-	-	Saltillo
Ingeniería Metalúrgica	Maestría	C	-	-	Saltillo
Ingeniería Metalúrgica y Cerámica	-	-	Doctorado	C	Saltillo
Materiales	Maestría	C	Doctorado	C	Querétaro
Robótica y Manufactura Avanzada	Maestría	RC	Doctorado	RC	Saltillo

Para mayor información acerca de los procesos de admisión e inicio de cursos favor de contactar a la Coordinación de Relaciones Internacionales al correo cori@cinvestav.mx ó visitar la página <http://cori.cinvestav.mx>

Dr. René Asomoza Palacio
Director General
rasomoza@admon.cinvestav.mx

Dr. Arnulfo Albores Medina
Secretario Académico
aalbores@cinvestav.mx

Dr. Velumani Subramaniam
Coordinador Relaciones Internacionales
velu@cinvestav.mx

"El Cinvestav es un impresionante centro que ha demostrado que cuando los recursos están disponibles para una institución con capacidad de liderazgo, y cuando se ha aislado de las presiones de la burocracia tradicional, México puede tener instituciones con verdadera clase mundial en enseñanza e investigación"

OECD (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico)

Coordinación de Relaciones Internacionales

Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 Tel: +52 55 5747 4001 / 4002
Col. San Pedro Zacatenco, 07360, Fax: +52 55 5747 4003
México D.F.

AVANCE y perspectiva

Sumario

CORRESPONDENCIA

- 05 Un promotor del avance científico y tecnológico
E. Méndez Docurro

SEMBLANZA BREVE

- 07 Incorporación de un inmunólogo
al Departamento de Biología Celular
S. Villa Treviño

PERFILES: HOMENAJE A JESÚS CALDERÓN T.

- 11 Los macrófagos y el procesamiento de antígenos:
inicio de la carrera científica de Jesús Calderón
F. Navarro García y L. Santos Argümedo

- 17 De las amibas a los linfocitos:
movilidad de la superficie celular
A. Martínez Palomo y otros

- 22 Jesús Calderón: macrófagos, el receptor
del Interferón gamma y la inmunología
M. A. Meraz Ríos

- 27 La aventura de crear una unidad
de anticuerpos monoclonales y su vinculación
con la iniciativa privada
J. M. Hernández y G. León Ávila

- 33 Colagenasas y *Entamoeba Histolytica*
M. L. Muñoz Moreno

- 39 *Entamoeba Histolytica*: proteasas y evasión
de la lisis por complemento
S. Arias Negrete y E. E. Ávila

- 45 Los Neutrófilos y la Amibiasis
M. Shibayama y otros

DIÁLOGOS

- 51 Entrevista con Jorge Suárez Díaz
R. Asomoza y M. de Ibarrola

ESPACIO ABIERTO

- 61 Bioética: principios, fundamentos
y evolución humana
O. Rojo Asenjo y E. Verduzco Ríos

- 65 ADN antiguo: perspectivas de investigación
R. Montiel

MATICES

- 73 El Dr. Marcelino Cereijido no existe
M. Cereijido

LIBROS Y REVISTAS

- 78 Revistas científicas latinoamericanas
M. A. Pérez Angón



Consejo editorial

José Víctor Calderón
Bioquímica

Ricardo Cantoral Uriza
Matemática Educativa

Marcelino Cerejido
Fisiología

Carlos Artemio Coello Coello
Computación

Francisco Javier Espinoza Beltrán
Unidad Querétaro

Alonso Fernández Guasti
Farmacobiología

Julia Elena Fraga Berdugo
Ecología Humana
Unidad Mérida

Eugenio Frixione
Metodología y Teoría
de la Ciencia

Gerardo Gold Bouchot
Recursos del Mar
Unidad Mérida

José Mustre de León
Física Aplicada
Unidad Mérida

Fabiola Constanza Alonso
Ingeniería Metalúrgica
Unidad Saltillo

Juan José Peña Cabriales
Biotecnología y Bioquímica
Unidad Irapuato

Cristina G. Reynaga Peña
Ingeniería Genética
Unidad Irapuato

José Ruiz Herrera
Ingeniería Genética de Plantas
Unidad Irapuato

Martha Rzedowski Calderón
Control Automático

Arturo Sánchez Carmona
Unidad Guadalajara

Revista Avance y Perspectiva

Miguel Ángel Pérez Angón
Susana Quintanilla
Dirección editorial

Fernando Navarro
Coordinador de la sección temática
Biología Celular

Héctor Martínez Martínez
Jefe de Difusión

Felipe Campos Gutiérrez
Corrección

María Calderón, ReD basic color
Diseño

Luisa A. Bonilla Canepa
Josefina Miranda López
Coordinación editorial

Verónica Arellano
Apoyo editorial

revista@cinvestav.mx
mirandal@cinvestav.mx
www.cinvestav.mx/publicaciones
Teléfono y fax: 5747 3371

Cinvestav

Dr. René Asomoza Palacio
Director General

Dr. Arnulfo Albores Medina
Secretario Académico

Dr. Marco Antonio Meraz Ríos
Secretario de Planeación

C. P. Guillermo Augusto Tena y Pérez
Secretario Administrativo



Cinvestav

La revista *Avance y Perspectiva*, antes *Cinvestav*, órgano de difusión del Cinvestav-IPN (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional) es una publicación trimestral dedicada a la difusión y divulgación de la actividad científica y de la vida académica del Centro. Los artículos publicados son responsabilidad de sus autores. Se autoriza la publicación parcial o total del material publicado con el requisito de que se cite la fuente. La edición correspondiente a enero-marzo, nueva época, volumen 2, número 1, se terminó de imprimir en el mes de junio de 2009. El tiraje consta de 5000 ejemplares. Editores responsables: Susana Quintanilla Osorio y Miguel Ángel Pérez Angón. Número de Certificado de Reserva otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2008-102914483900-102. Número de Certificado de Licitud de Título: (en trámite). Número de Certificado de Licitud de Contenido: (en trámite). ISSN 1870-5499. Domicilio de la Publicación: Av. Instituto Politécnico Nacional, núm. 2508. Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 073360, Deleg. Gustavo A. Madero, México D.F. Imprenta: Litoláser S.A. de C.V., Primera Privada de Aquiles Serdán núm. 28, Col. Santo Domingo Azcapotzalco, C.P. 02160, Deleg. Azcapotzalco, México D.F. Distribuidor: Cinvestav, Av. Instituto Politécnico Nacional, núm. 2508. Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 073360, Deleg. Gustavo A. Madero, México D.F. Web del Cinvestav: www.cinvestav.mx

La obra que se reproduce en las fotografías de este número es de la artista plástica **Martha Block**, a quien agradecemos su colaboración.



Black

Un promotor del avance científico y tecnológico

Eugenio Méndez Docurro

El 28 de febrero falleció Jorge Suárez Díaz, distinguido ingeniero de comunicaciones eléctricas y alto especialista en la materia. La larga trayectoria de Jorge, su talento y acuciosidad fueron determinantes para el desarrollo de la tecnología en comunicaciones. Su desaparición es una gran pérdida para México.

Fue profesor y director de la Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica del IPN. También, Director General de Telecomunicaciones y participante de los trabajos que se hicieron en la Comisión Nacional del Espacio Exterior y en la Comisión de Telecomunicaciones y Obras Públicas, después Secretaría de Comunicaciones y Transportes. Luego dirigió por muchos años y hasta su muerte, la Sección de Proyectos de Ingeniería del Departamento de Ingeniería Eléctrica del Cinvestav.

Por todo lo anterior y como su amigo, quiero manifestar mi pena por el deceso de Jorge Suárez Díaz, a mi juicio el mejor discípulo de nuestro maestro, el doctor Manuel Cerrillo Valdivia, impulsor incansable del avance de la ciencia y la tecnología, como maestro y director que fue de la Escuela de Ingeniería Mecánica y Eléctrica y más tarde, a distancia, desde el Instituto Tecnológico de Massachussets, asesor fundamental para la creación del que hoy es el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

Que el recuerdo de Jorge permanezca por siempre en la memoria de su familia, sus amigos, compañeros, discípulos y de la institución a la que sirvió con denuedo y eficacia.

El Ing. Méndez Docurro, fue director general del Instituto Politécnico Nacional y promotor principal de la creación del Cinvestav, cmendez@ipn.mx



Incorporación de un inmunólogo al Departamento de Biología Celular

Saúl Villa Treviño

Jesús Calderón Tinoco generó una nueva línea de investigación al incorporarse a la planta académica del Cinvestav: inmunología de la interacción huésped-parásito de la *E. histolytica*.

El Departamento de Biología Celular poco antes de la incorporación del Dr. Jesús Calderón Tinoco

Al nacimiento del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional, el 8 de noviembre de 1961, con un presupuesto de 15 millones de pesos, contaba con un plantel directivo presidido por el Dr. Arturo Rosenblueth. El Dr. Manuel Ortega era el Secretario encargado de la Sección de Estudios Aplicados y había un plantel de investigadores de 9 doctores, 9 licenciados y 4 doctores visitantes. Se iniciaron las actividades científicas y académicas y la construcción de cuatro Departamentos: Matemáticas, Física, Ingeniería y Fisiología, este último representante del área biológica. El pionero del desarrollo de esta área fue el Departamento de Fisiología, donde nuestro ilustre primer director Arturo Rosenblueth fungía también como jefe y el joven biólogo Pablo Rudomín, uno de los actuales decanos del Centro, era profesor adjunto. Para el 5 de julio de 1963 cuando fueron inauguradas las instalaciones del Cinvestav, el Departamento de Fisiología fue acompañado por la creación del segundo departamento del área biológica, el de Bioquímica. Siguiendo los lineamientos de nuestro director el Dr. Arturo Rosenblueth, claramente expresados en su discurso inaugural el 5 de julio de 1963: "Este acto de inauguración corona relevantemente el final de la primera y más importante etapa de la elaboración de este Centro, la de la gestación. Creemos que el organismo es sano y exento de vicios congénitos. Esperamos, por lo tanto, que su crecimiento

El Dr. Saúl Villa Treviño es investigador titular del Departamento de Biología Celular del Cinvestav, svilla@cell.cinvestav.mx

y desarrollo serán exuberantes". Fueron los profesores del Departamento de Bioquímica los que generaron los dos siguientes departamentos del área biológica, el Departamento de Genética y nuestro Departamento de Biología Celular. Con la misma lógica de creación de los primeros cuatro departamentos y con el apoyo decidido de la dirección del Centro, tres profesores luchábamos por sentar las bases sólidas del Departamento de Biología Celular que nos dieran la libertad de caminar construyendo. Manuel Ortega, Fernando Bastarrachea y Saúl Villa Treviño fuimos los pioneros del Departamento de Genética y Biología Celular, en 1967, departamento que fuera el antecesor del Departamento de Biología Celular. En 1973, los doctores Bastarrachea y Ortega se responsabilizaron de la creación del Departamento de Genética; el de Biología Celular nació formalmente bajo mi dirección en el mismo año, el 10 de febrero. Ya de manera independiente, éramos sólo cinco los profesores, los doctores Isaura Meza Gómez-Palacio, Rubén López Revilla, Adolfo Martínez Palomo, Marcos Rojkind Matluk y Saúl Villa Treviño. Los cursos de posgrado que impartíamos eran los de Síntesis de Proteínas, Transporte a través de Membranas, Estructura Celular, Integración de Macromoléculas y Estructura del Genoma de Eucariontes. Una deficiencia de creación fue que la Inmunología brillaba por su ausencia. Este era el contexto donde una febril actividad científica y académica generada por cinco jóvenes investigadores consolidaba al Departamento de Biología Celular.

Preámbulo a la llegada del Dr. Jesús Calderón Tinoco

Por su currículum supe que Jesús Calderón Tinoco nació en Uruapan, Michoacán, el 30 de octubre de 1943 y que estudió la carrera de médico cirujano en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Es interesante anotar que en el transcurso de su carrera no sólo se desempeñó como estudiante. Tempranamente fue profesor de Bioquímica en la misma Facultad y antes de recibirse como médico también se inició como investigador. Según relatos de sus colaboradores, para cubrir sus necesidades básicas, como comer y sobrevivir, se desempeñó como lavaplatos en un restaurante cercano a Ciudad Universitaria. Tuvo como pre-

ceptor en la investigación al Dr. Félix Córdoba, quien lo inició en la investigación en Inmunología y lo ayudó a cursar, de forma sobresaliente, la carrera de médico cirujano. De esa manera, recibió su flamante título en 1972. De su paso como joven investigador, y mucho antes de recibir su título de médico, consta su primera publicación: F. Córdoba, P. Rivera, J. Calderón y C. Agundis, *The immunological specificity of antibodies to pyridoxal-5'-phosphate*, *Immunochemistry* 7, 543 (1970). Sin duda alguna, Jesús fue un hombre recio y como tal consiguió la oportunidad de hacer una estancia posdoctoral en un lugar de excelencia, con el Dr. Emilio R. Unanue en el Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard. Ya como *Research Fellow* y con la dedicación y determinación que tuvo durante toda su vida, no sólo las mantuvo, sino que las acrecentó al llegar a Boston; estos fueron los ingredientes para el éxito en su estancia posdoctoral. De su paso por el Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard quedan ocho publicaciones.

J. Calderón y E.R. Unanue, *The release of antigen molecules from macrophages: characterization of the phenomena*, *Journal of Immunology* 112, 1804 (1974).

J. Calderón, R.T. Williams y E.R. Unanue, *Inhibitor of cell proliferation released of cultures of macrophages*, *Proceedings of the National Academy of Sciences, EUA.* 4273, (1974).

J. Calderón y E.R. Unanue, *Two biological activities regulating cell proliferation found in cultures of peritoneal exudate cell*, *Nature* 253, 359 (1975).

J. Calderón, J-M. Kiely, J.L. Lefko y E.R. Unanue, *The modulation of lymphocyte functions by molecules secreted by macrophages. I. Description and partial biochemical analysis*, *Journal of Experimental Medicine* 142, 151 (1975).

E.R. Unanue y J. Calderón, *Evaluation of the role of macrophages in immune induction*, *Federation Proceedings*, 34, 1737 (1975).

E.R. Unanue, J-M. Kiely y J. Calderón, *The modulation of lymphocyte functions by molecules secreted by macrophages. II. Conditions leading to increased secretion*, *Journal of Experimental Medicine* 144, 155 (1976).

E.R. Unanue, D.I. Beller, J. Calderón, J-M. Kiely y M.J. Stacker, *Regulation of immunity and inflammation by mediators from macrophages*, *American Journal of Pathology* 85, 465 (1976).



M.J. Stadecker, J. Calderón, M.L. Karnovsky y E.R. Unanue, *Synthesis and release of thymidine by macrophages*, *Journal of Immunology* **119**, 1738 (1977).

En estas publicaciones se describen logros científicos muy importantes, como lo valida su publicación en revistas de muy alto impacto y en las más de 1000 citas en la literatura mundial. Esta fue la carta de presentación de Jesús Calderón Tinoco de regreso a México a fines de 1975.

Incorporación de Jesús Calderón Tinoco al Departamento de Biología Celular

El Dr. Jesús Calderón Tinoco ingresó al Departamento de Biología Celular del Cinvestav el 1° de agosto de 1975. La fama que lo precedía por sus logros alcanzados en Harvard tuvo eco dentro del grupo de inmunólogos de México. El Dr. Ruy Pérez Tamayo, mi muy apreciado profesor, miembro eminente del grupo de inmunólogos de México, fue quien vehementemente lo recomendó. De esta manera conocí a Jesús Calderón, quien

llegó a cubrir de inmediato el requisito de incorporar a la Inmunología como parte del currículum del posgrado en Biología Celular. En el anuario del Centro 1975-1976 aparece por primera vez la Inmunología, como actividad de investigación científica y como parte de los cursos avanzados:

Jesús Calderón Tinoco. Profesor Adjunto. Médico Cirujano (1972). Facultad de Medicina, UNAM. Temas de Investigación: 1. Estudio de las actividades biológicas y caracterización fisicoquímica de factores de macrófagos que activan la respuesta inmune. 2. Catabolismo de antígenos por macrófagos en diferentes estados de activación. 3. Aspectos inmunológicos de la interacción huésped-parásito de la *Entamoeba histolytica*.

Como responsable de su incorporación al Departamento de Biología Celular me siento muy honrado, y como decano del mismo me uno al agradecimiento y admiración de nuestro Colegio de Profesores para nuestro amigo y compañero Jesús Calderón Tinoco.



Los macrófagos y el procesamiento de antígenos: inicio de la carrera científica de Jesús Calderón

Fernando Navarro García y Leopoldo Santos Argümedo

La estancia posdoctoral de Jesús Calderón Tinoco en la Universidad de Harvard fue determinante en su trabajo de investigación asociado al papel que juegan los macrófagos en la etapa efectiva de la inmunidad.

Macrófagos y respuesta inmune

Para entender las contribuciones de Jesús Calderón en el estudio de los macrófagos, convendría entender de manera simple que son y cuáles son las funciones de los macrófagos con la información disponible en este momento. Si revisamos en *PubMed* (motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos *Medline* de citas bibliográficas y resúmenes de artículos de investigación biomédica) encontraremos que la palabra clave Macrófago nos muestra 190,503 referencias, de las cuales, casi el 10% son revisiones bibliográficas (18,949). Para ser más concreto y selectivo con toda esa información, si buscamos en un libro de texto de inmunología, en el índice alfabético, vamos a encontrar que la palabra macrófago tiene más de 70 subtítulos relacionados. Estos subtemas incluyen funciones importantes del sistema inmune como son: activación de macrófagos, presentación de antígeno, captación y procesamiento de antígeno, síntesis de quimiocinas y citocinas, interacción con células T, señales co-estimuladoras, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, receptores para inmunoglobulinas, así como diversos receptores presentes en la membrana de los macrófagos. Lo anterior, sin mencionar las que serían las funciones efectoras de los macrófagos que incluyen: eliminación de células T apoptóticas, rechazo crónico de trasplantes, amplificación de la respuesta inmune, inflamación, destrucción de patógenos intracelulares, destrucción de tejido localizado, síntesis de radicales de oxígeno, ingestión-muerte de patógenos y respuesta a infecciones.

El Dr. Fernando Navarro García es investigador titular y jefe del Departamento de Biología Celular del Cinvestav, fnavarro@cell.cinvestav.mx

El Dr. Leopoldo Santos Argümedo es investigador del Departamento de Biomedicina Molecular del Cinvestav, lesantos@cinvestav.mx

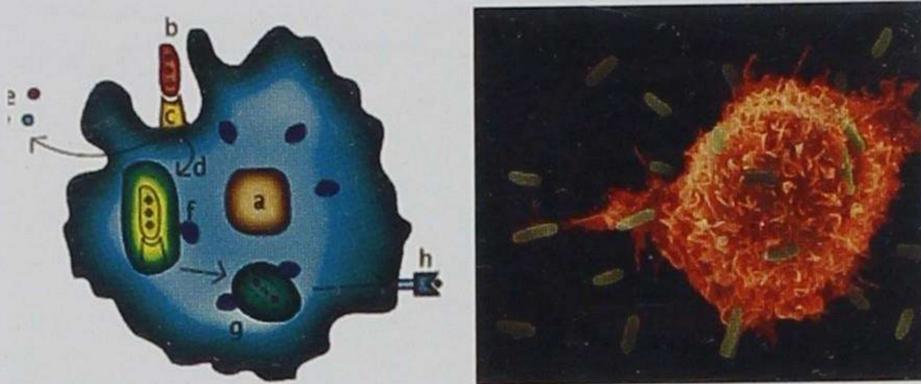


Fig. 1. Macrófagos. Panel izquierdo: representación esquemática de las funciones de los macrófagos. (a) núcleo, (b) bacteria, (c) receptor de patógenos, (d) internalización de la bacteria, (e) citocinas secretadas, (f) lisosoma fusionándose con vacuolas, (g) digestión de la bacteria, (h) cargado de los antígenos en el MHCII y presentación. Panel derecho: fotografía de un macrófago atacando a las bacterias *Escherichia coli* (SEM x 8,800; seudocoloreado).

La relación de los macrófagos con el sistema inmune, así como la bibliografía al respecto es vasta, delinea claramente la relevancia del tema en el cual estaba inmerso Jesús Calderón, además era más complejo a inicios de los años 70 cuando muchas de estas funciones y su relación con la inmunidad no eran conocidas. Los macrófagos son células que siempre han llamado poderosamente la atención de los inmunólogos. En el siglo XIX, el científico ruso Élie Metchnikoff (1845-1916) creía que la respuesta innata de los macrófagos comprendía toda la defensa del huésped y, de hecho, ahora es claro que los invertebrados, como la estrella de mar que él estudiaba, dependen enteramente de la inmunidad innata para su defensa contra infecciones. Élie Metchnikoff recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus trabajos sobre la inmunidad en 1908. Descubrió que ciertas células aisladas digerían partículas que él había introducido en el tubo digestivo de las larvas de peces en las que estudiaba. A estas células las llamó fagocitos y más tarde los identificó como glóbulos blancos que formaban la primera línea de defensa contra las infecciones en los seres vivos. El término macrófago fue asignado por Aschoff en 1924 a un conjunto de células componentes del sistema retículo-endotelial, término que ya no se usa porque incluía a otras estirpes celulares no relacionadas. Después de 1969 se definió con el concepto de sistema fagocítico mononuclear, formado por una variedad de macrófagos, derivados de monocitos procedentes de la médula ósea.¹

El conjunto de células formado por los precursores de la médula ósea, los monocitos circulantes en la sangre y los ma-

crófagos tisulares, se denomina sistema fagocítico mononuclear. Los macrófagos reciben diferentes nombres según el lugar donde se encuentren, debido a que históricamente no se reconocían como el mismo tipo celular. Los macrófagos se denominan: microglía, a los macrófagos del cerebro; células de Kupffer, los del hígado; células espumosas, los predominantes de la arteriosclerosis que fagocitan el colesterol; osteoclastos, los del tejido óseo; histiocito, los del tejido conjuntivo; células mesangiales, los del riñón; células endoteliales, los de los granulomas; células sinusoidales, los del bazo.¹

Los macrófagos (palabra que procede del griego y significa gran comedor) son células blancas de la sangre, de aproximadamente 21 micrómetros de diámetro, que se encuentran en los tejidos producidos por la división de monocitos. Los monocitos y los macrófagos son fagocitos, actúan tanto en la defensa no específica (o inmunidad innata), como en iniciar los mecanismos de defensa específicos (o inmunidad mediada por células) de animales vertebrados. Su papel es fagocitar (ingerir y luego digerir) remanentes celulares y patógenos, funcionando como células estacionarias o móviles, y estimular a los linfocitos y otras células inmunes para que respondan a los patógenos.¹

Los macrófagos son células versátiles que tienen muchas funciones. Como células carroñeras, liberan al cuerpo de células inservibles y otros remanentes celulares. Los macrófagos son las principales entre las células que “presentan” antígenos, una función crucial en la iniciación de la respuesta inmune. Como células secretoras, los monocitos y macrófagos son vitales para la regulación de la respuesta inmune y el desarrollo de inflamación; ambas células producen un sorprendente arreglo de sustancias químicas poderosas (citocinas: una categoría de moléculas de señalización que, como las hormonas o neurotransmisores, son usadas exclusivamente en la comunicación celular) que incluyen enzimas, proteínas del complemento y factores regulatorios tales como la interleucina-1 (IL-1, una de las primeras citocinas descritas). Al mismo tiempo, los macrófagos acarrean receptores para linfocinas (citocinas producidas por linfocitos), que les permiten ser “activados” dentro de buscadores de microbios y células tumorales altamente poderosas.

Después de digerir a un patógeno, el macrófago presentará los antígenos (frecuentemente, fragmentos de proteína que son usados por el sistema inmunológico para su identifica-

ción) a las células T cooperadora correspondientes (ayudadora; células blancas de la sangre conocidas también como linfocitos, la T proviene de timo). La presentación se realiza por la integración de los fragmentos del antígeno a moléculas clase II del complejo principal de histocompatibilidad (abreviado en Inglés como MHCII), indicando a otras células blancas de la sangre que es momento de iniciar los mecanismos de la inmunidad específica.

Eventualmente, la presentación de antígenos resulta en la producción de citocinas que ayudan en la generación de anticuerpos (proteínas presentes en la sangre y fluidos corporales que identifican y neutralizan objetos foráneos) que se adhieren a los antígenos de los patógenos. Estos anticuerpos hacen que los macrófagos coman más fácilmente a los microorganismos patógenos, ya que cuentan en su membrana con receptores que atrapan los complejos antígeno-anticuerpo, este fenómeno se conoce como opsonización.

La presentación de antígenos sobre la superficie de macrófagos infectados (insertados en las moléculas del MHCII) en un nódulo linfático estimula a células TH1 (células T cooperadora tipo 1) para proliferar (principalmente debido a la secreción de IL-1 por los macrófagos). Cuando una célula B (linfocito B, la B proviene de *Bone marrow* o médula ósea en español, un órgano en los mamíferos en el cual estas células maduran) reconoce antígeno no procesado del patógeno en el nódulo linfático, gracias a la presencia de anticuerpos específicos en su superficie, el antígeno es endocitado y procesado. El antígeno procesado es luego presentado en el MHCII sobre la superficie de las células B. Las células TH1 que han proliferado reconocen con sus receptores específicos al complejo antígeno-MHCII, además de incluir en este diálogo molecular a las moléculas co-estimuladoras como CD40L, entre otras. El contacto de la célula B y T a través del antígeno y de las moléculas co-estimuladoras promueve que las células B produzcan anticuerpos que ayudan a la opsonización del antígeno, haciendo que los microorganismos puedan ser removidos por fagocitosis de forma más eficiente.

Los macrófagos proveen además otra línea de defensa contra células tumorales y células somáticas infectadas con hongos y parásitos. Una vez que una célula T ha reconocido su antígeno particular sobre la superficie del macrófago, se convierte en una célula efectora activada. El linfocito T activado produce sustancias químicas conocidas como linfocinas que estimulan a los macrófagos para una destrucción más agresi-

va de patógenos y células tumorales. Estos macrófagos activados pueden entonces digerir a los patógenos intracelulares o liberar enzimas para la destrucción de parásitos y células tumorales mucho más eficientemente. Los macrófagos no generan una respuesta específica para un antígeno, pero atacan las células presentes en el área local donde fueron activados.

Para apreciar lo explicado anteriormente y cuáles fueron las aportaciones de Jesús Calderón, necesitamos saber cómo era su grupo de investigación y qué conocimientos existían en ese momento. Luego podremos sopesar los hallazgos publicados por Jesús Calderón y sus colaboradores, y por supuesto, la trascendencia de estos datos.

Benacerraf, Unanue y Calderón

A pesar de los esfuerzos de Élie Metchnikoff por explicar la inmunidad por mecanismos celulares, el estudio de la inmunidad estuvo dominado durante la primera mitad del siglo XX por el estudio de los anticuerpos (inmunidad humoral). No fue sino hasta la segunda mitad del siglo XX cuando un conjunto de hallazgos y desarrollos metodológicos, acompañados de un marco teórico adecuado, permitieron un cambio en el paradigma que explicaba el origen y los mecanismos de la inmunidad. El primer cambio fundamental fue la llegada a escena de los linfocitos. Por increíble que pueda parecer, aún

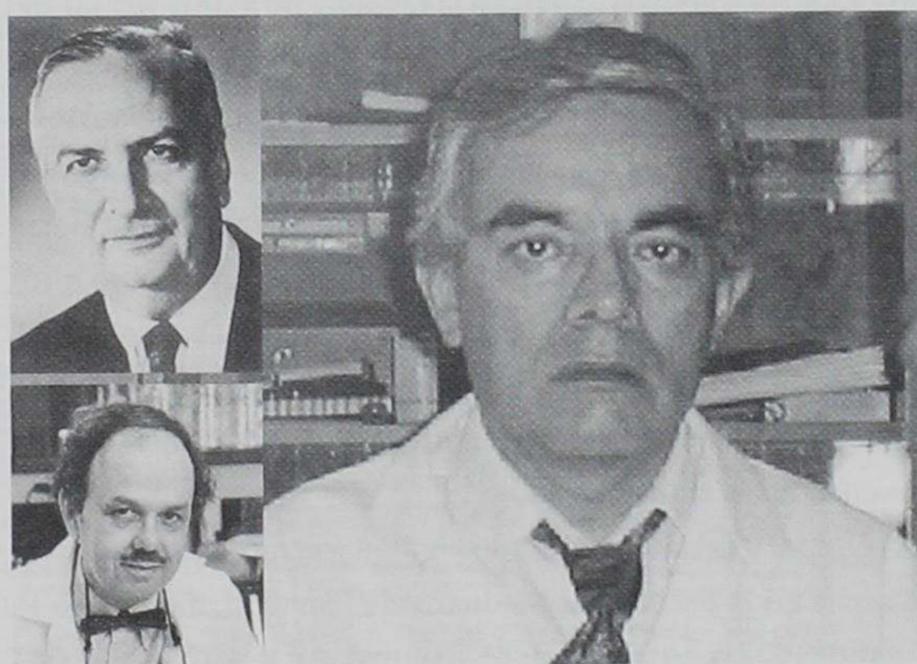


Fig. 2. Buscadores de las funciones de los macrófagos. Recuadro superior: Baruj Benacerraf (premio Nobel 1980). Recuadro inferior: Emil R. Unanue. Foto central: Jesús Calderón Tinoco

a principios de la década de los cincuenta la función de estas células no se entendía con precisión. Sin embargo, el impulso dado por fenómenos como el rechazo de injertos y los mecanismos de hipersensibilidad tardía, en las décadas de los cuarenta y cincuenta del siglo xx, así como el desarrollo de métodos para el cultivo de las células responsables de la inmunidad, permitió el análisis de la función de estas células en forma sistemática y controlada.

El paradigma que dominó en segunda mitad del siglo xx fue impulsado por dos grandes teóricos de la inmunología, Niels K. Jerne (1911-1994) y Frank Macfarlane Burnet (1899-1985). Jerne propuso inicialmente, y en concordancia con las propuestas visionarias de Paul Ehrlich (1854-1915) a principios del siglo xx, que la especificidad inmunológica residía en los linfocitos y que estos deberían poseer (de forma individual) receptores para cada uno de los antígenos que existen en la naturaleza, esto es, que por cada antígeno debe haber un linfocito con capacidad de reconocerlo. Burnet tomó estas ideas y las expandió en lo que conocemos ahora como la teoría de la selección clonal, que permitió explicar de una manera más precisa fenómenos como la especificidad y la tolerancia inmunológica. Así puestas las cosas, los linfocitos eran los orquestadores de la inmunidad, mientras que los fagocitos eran sus ejecutores, sin una participación activa en la fase de inducción de la respuesta.¹

Con el desarrollo de métodos *in vitro* para el estudio de la inducción de la inmunidad se pudo demostrar que los macrófagos no sólo participan en la fase efectora de la respuesta, sino que su participación en la inducción era esencial, sin su participación simplemente no había inmunidad. Dentro de este reposicionamiento del macrófago como célula fundamental de la inmunidad se enmarcan los trabajos de Baruj Benacerraf (1920), médico venezolano quien describió a los genes *Ir* (que más tarde se demostró forman parte del MHC). Los productos de dichos genes (las proteínas del MHC) son los responsables de presentar antígenos a los linfocitos T y de desencadenar la inmunidad.

Un colaborador destacado de Benacerraf, en sus años de estancia en la Escuela de Medicina de Harvard, fue Emilio R. Unanue (Cuba, 1934) quien contribuyó, y a la fecha sigue trabajando, en la caracterización de los macrófagos durante los eventos de la inducción de la inmunidad. El grupo de Unanue, al cual se incorporó Jesús Calderón como investigador pos-

doctoral a principios de la década de los setenta, trabajaba en los mecanismos mediante los cuales el macrófago ayuda a la activación y proliferación de los linfocitos. Puesto que el elemento disparador de la respuesta inmunológica es el antígeno, y dado que a fines de los sesenta se había demostrado la participación del macrófago en la inducción de la inmunidad, los primeros trabajos de Jesús Calderón en el laboratorio de Unanue se orientaron a analizar el destino del antígeno.²

Dos procesos de los macrófagos que interesaron a Calderón

Se había descrito que el antígeno debe ser “procesado” por el macrófago, ya que los linfocitos eran incapaces de reconocerlo en su forma nativa; Calderón analizó la liberación de un antígeno modelo (la hemocianina de la lapa californiana, KLH por sus siglas en inglés) de macrófagos purificados y cultivados de la cavidad peritoneal del ratón. En este trabajo se demostró que una pequeña fracción de la proteína es “ingerida” por los macrófagos y luego lentamente liberada en fragmentos más pequeños, aunque algunos de estos todavía reaccionan con anticuerpos (lo que sugiere que algunos de estos fragmentos todavía conservan determinantes antigénicos que dependen de la conformación tridimensional de la proteína).²

La degradación de la proteína requería que los macrófagos estuvieran vivos y metabólicamente activos, descartando una degradación no “específica”, producto de las enzimas proteolíticas liberadas por las células muertas. La importancia de esta degradación parcial y liberación de fragmentos más pequeños, pero inmunológicamente relevantes, permitiría (en teoría) un mejor reconocimiento por parte de los linfocitos. Aunque algunos de estos resultados pueden parecerse arcaicos a la luz de la inmunología de principios del siglo XXI, en su contexto histórico trataban de explicar precisamente la naturaleza del procesamiento y presentación de los antígenos por parte de los macrófagos y su papel en la inducción de la respuesta inmunológica.

Los linfocitos y los macrófagos se comunican entre sí a través de la interacción directa de sus proteínas en la membrana (p. ej., las moléculas del MHC cargadas con antígeno del macrófago con los receptores para el antígeno de los linfocitos T), también pueden comunicarse gracias a mediadores

químicos que son liberados al ambiente extracelular. Dichas sustancias pueden aislarse y caracterizarse y son lo que en la actualidad conocemos con el nombre de "citocinas". En este último campo es donde se enmarcan la mayoría de las aportaciones de Jesús Calderón en su estancia en el laboratorio de Unanue. Como se desprende del segundo artículo publicado en este periodo de su vida académica, Calderón encontró que los macrófagos liberan al medio extracelular una sustancia que es capaz de inhibir la proliferación de un tipo de células leucémicas del ratón (denominadas EL-4). Este efecto puede apreciarse también en otras líneas celulares, pero su efecto más marcado es sobre las células EL-4. Este trabajo, publicado en 1974 en la prestigiosa revista de la Academia de Ciencias de los Estados Unidos (PNAS), fue "apadrinado" por Baruj Benacerraf.

En ese mismo año (1974) se publicó otra comunicación, que corroboraba los hallazgos de un posible factor inhibidor, pero además describía la presencia de factor(es) estimulador(es) de la proliferación de timocitos (linfocito T del timo). El trabajo publicado en la prestigiosa revista *Nature*, describe así que los macrófagos no sólo son capaces de producir y liberar sustancias que inhiben la proliferación de otras células, sino que además pueden liberar factores que por el contrario, estimulan dicha proliferación.⁴ Ambos factores pudieron separarse debido a que el factor inhibidor resultó ser de un peso molecular suficientemente pequeño como para aislarlo por diálisis. Mientras que el factor inhibidor podía fácilmente salir de la bolsa de diálisis, el factor estimulador quedaba atrapado, pero libre del efecto inhibidor.⁹ La importancia de estos hallazgos reside en que se demuestra que los macrófagos no son únicamente espectadores pasivos de la inmunidad, sino que son incluso capaces de modular dicha inmunidad mediante factores con actividades biológicas antagónicas.

En una serie de trabajos posteriores se describió la caracterización bioquímica de los factores liberados por los macrófagos.⁵ En forma muy resumida se demostró que los macrófagos liberan timidina y que esta pequeña molécula era la responsable de la inhibición de la proliferación de las células EL-4. En cambio, la caracterización del factor estimulante de la proliferación de timocitos no consiguió revelarse del todo. En primer lugar, se encontró que la concentración de dicha(s) molécula(s) es muy pequeña para permitir su caracterización molecular por los métodos bioquímicos disponi-

bles en aquel tiempo.⁶ Sin embargo, esta serie de trabajos permitió concluir que se trataba de una o varias proteínas con peso molecular en el intervalo de 15-20 kDa. Dicho factor inmunoestimulante mostró otra característica de lo que modernamente conocemos como citocinas, esto es, que la misma molécula puede ejercer una multiplicidad de funciones (pleiotropía) ya que no sólo inducen la proliferación de linfocitos por sí solas, sino que favorecen la diferenciación celular tanto de linfocitos B como T. Es muy probable que el factor inmunoestimulante estudiado por Jesús Calderón durante estos años fuera la Interleucina 1 (IL-1),⁷ una molécula que por fin pudo ser clonada y caracterizada molecularmente hasta principios de la década de los ochenta y como se desprende de su nombre, fue la primera interleucina, representando una nueva familia de moléculas de comunicación intercelular y una serie de mediadores solubles que regulan la iniciación y la actividad de la respuesta inmunológica.

Los trabajos publicados de Jesús Calderón durante su estancia en el laboratorio de Emilio Unanue contribuyeron de manera importante, no sólo a consolidar el conocimiento que tenemos sobre la participación activa de los macrófagos en la etapa efectora de la inmunidad, sino que confirmaron la posición fundamental que tienen estas células durante la inducción de la respuesta inmunológica⁸ y el papel regulador que tienen para modular la magnitud de la misma.

REFERENCIAS

1. A.M. Silverstein, *A History of Immunology* (Academic Press, 1989); V.L. Sato y M.L. Gefter, *Cellular Immunology. Selected Readings and Critical Commentary* (Massachusetts, Addison-Wesley Publishing Company, 1981).
2. J. Calderón, E.R. Unanue, *J. Immunol.* **112**(5): 1804-14 (1974).
3. J. Calderón, R.T. William, E.R. Unanue, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.* **71**, 4273 (1974).
4. J. Calderón, E.R. Unanue, *Nature* **253**, 359 (1975).
5. E.R. Unanue, J. Calderón, *Fed. Proc.* **34**, 1737 (1975).
6. J. Calderón, J.M. Kiely, J.L. Lefko, E.R. Unanue, *J. Exp. Med.* **142**, 151 (1975).
7. E.R. Unanue, J.M. Kiely, J. Calderón, *J. Exp. Med.* **144**, 155 (1976).
8. E.R. Unanue, D.I. Beller, J. Calderón, J.M. Kiely, M.J. Stadecker. *Am. J. Pathol.* **85**, 465 (1976).
9. M.J. Stadecker, J. Calderón, M.L. Karnovsky, E.R. Unanue, *J. Immunol.* **119**, 1738 (1977).



De las amibas a los linfocitos: movilidad de la superficie celular

Adolfo Martínez Palomo, Arturo González Robles y Bibiana Chávez Murguía

Los mecanismos de regulación de las interacciones celulares y las consecuencias de sus alteraciones como causa de enfermedades son temas de ardua investigación en la medicina moderna.

La membrana de los linfocitos es una bicapa fluida

En el último tercio del siglo pasado, coincidiendo con el inicio de la carrera científica del doctor Jesús Calderón, el conocimiento de las células de los organismos animales experimentaba una verdadera revolución. Surgía la biología celular gracias al desarrollo de la microscopía electrónica y de las modernas técnicas de la bioquímica y la fisiología celular. Con todo ello, viejos dogmas, como la rigidez de las membranas y la simplicidad de la superficie externa de las células animales, se derrumbaron.

Una primera sorpresa fue descubrir que la membrana que recubre a las células (la membrana plasmática), lejos de ser rígida, tiene consistencia no muy diferente a la del aceite comestible. Además, las proteínas se desplazan en el plano transversal de la membrana plasmática siguiendo movimientos de componentes del citoesqueleto del citoplasma celular. Dicha movilidad es indispensable para que la superficie celular actúe como sitio de reconocimiento de señales químicas, requeridas para el funcionamiento coordinado de las células.

En 1970, Frye y Edidin¹ tuvieron la ocurrencia de poner en contacto dos células diferentes, cultivadas en el laboratorio: una proveniente de ratón; y la otra, de humano. Marcaron la superficie de cada célula con colorantes que emiten diferente color al ser visualizados con el microscopio de fluorescencia. El siguiente paso fue favorecer la fusión de los dos tipos celulares y observar el comportamiento de la superficie de las células en interacción. Tan sencillo como suena, ésta fue toda la

Los autores son investigadores titulares del Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav, amartine@cinvestav.mx

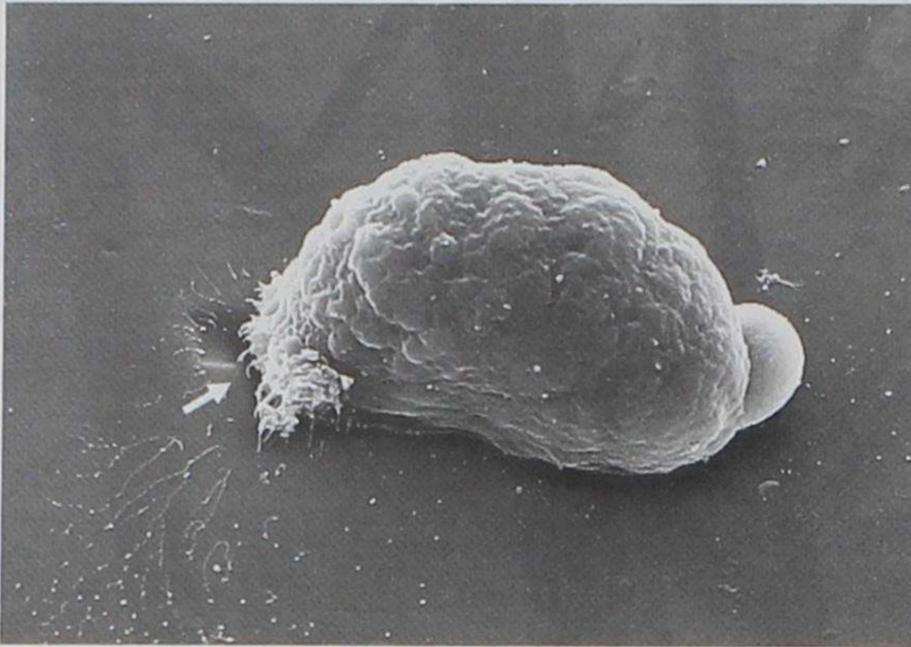


Figura 1. Fotomicrografía electrónica de barrido. Se muestra un trofozoíto de *Entamoeba histolytica* con un casquete formado en el polo posterior, a consecuencia de la interacción con Concanavalina A.

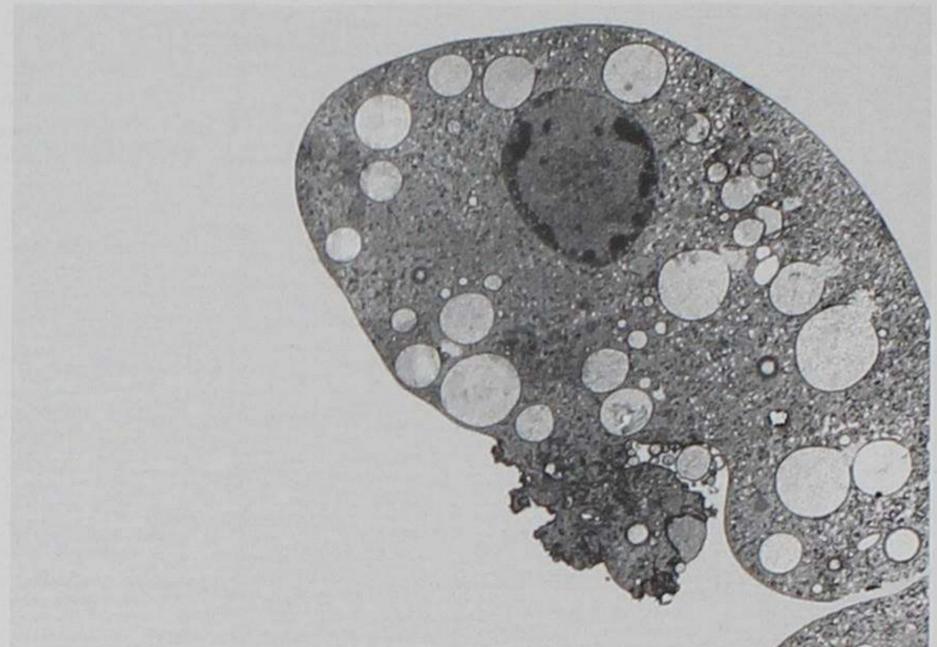


Figura 2. Fotomicrografía electrónica de transmisión en la que una amiba ha formado un casquete, visible en la parte inferior del citoplasma del parásito.

fundamentación teórica de su experimento. Al analizar al microscopio de fluorescencia lo que ocurría poco después de iniciar la fusión de los dos tipos de células, los científicos no daban crédito a sus ojos: minuto a minuto el colorante fluorescente verde que cubría a la célula de ratón se mezclaba paulatinamente con el rojo de la superficie de la célula proveniente de un ser humano; las proteínas de superficie de las dos células se entremezclaban hasta constituir un mosaico bicolor. Ésta fue la primera demostración objetiva de la movilidad de las proteínas de membrana. Los investigadores se hicieron famosos con esta observación, aparentemente simple, confirmada hasta la saciedad en todo tipo de células en cultivo, excepto en las de origen epitelial.

Dos años más tarde, en 1972, una vez eliminado el concepto erróneo de la rigidez de la membrana plasmática y de sus componentes, Edidin y Weiss² observaron por vez primera, en la superficie de células cultivadas, el resultado de la interacción de anticuerpos solubles con antígenos de la membrana plasmática: los complejos antígeno-anticuerpo, inicialmente distribuidos uniformemente a lo largo de toda la superficie celular, se desplazaban progresivamente sobre la membrana plasmática hacia un extremo de las células, para formar lo que llamaron “casquetes” (*caps*). Hasta aquí los resultados eran de gran interés por revelar la plasticidad y

movilidad de algunas de las moléculas proteínicas de la membrana. Pero surgió de inmediato la pregunta: ¿cuál es el significado fisiológico de la movilidad membranal? ¿qué ocurre si se reduce o se acentúa la movilidad de las proteínas de la membrana plasmática?

No faltaron investigadores biomédicos de imaginación calenturienta que informaron pronto de la existencia de supuestos defectos en la formación de casquetes en linfocitos, como manifestación de varias enfermedades. Llegaron incluso a suponer que la alteración de los casquetes en esas células sanguíneas podría constituir una prueba diagnóstica sencilla y segura. Primero fue la enfermedad de Huntington (1979),³ luego el mismísimo proceso de envejecimiento, que supuestamente correlacionaba con la disminución de la capacidad de los linfocitos de formar casquetes al ser puestos en contacto con anticuerpos (1980).⁴ Más tarde le tocó el turno al síndrome de Down (1984),⁵ a la enfermedad de Alzheimer (1987)⁶ y a la distrofia muscular de Duchenne (1989).⁷

Todo esto quedó en el olvido, pero el conocimiento de la movilidad de los componentes de la membrana plasmática de los linfocitos guardaba una sorpresa para los inmunólogos que, posiblemente, hubiera sido tema preferido de investigación para Jesús Calderón.

Las amibas de Calderón como modelo de la fluidez de la membrana

Pronto se hizo necesario encontrar otros sistemas celulares, además de los linfocitos, los macrófagos y los fibroblastos, que pudieran dar luz sobre el significado del fenómeno de la movilidad membranal y la formación de casquetes. Un excelente modelo surgió por casualidad: las amibas que parasitan el intestino humano.

Después de haber hecho algunas de las contribuciones más importantes al conocimiento de la biología celular de los macrófagos, Jesús Calderón volvió su atención a una célula aparentemente muy diferente, la *Entamoeba histolytica*, protozoo parásito famoso por haber destruido el hígado y el intestino de innumerables pacientes a lo largo de los siglos. Y es que, en la intimidad de un tubo de cultivo, amibas y macrófagos son muy parecidos: su aspecto, su tamaño, su voraz capacidad fagocítica y su capacidad potencial de destruir células de todo tipo que tengan la mala ocurrencia de ponerse en contacto, son características comunes a amibas y macrófagos.

Como modelo celular, las amibas llegaron al Cinvestav en 1972 y desde entonces han encontrado comfortable cobijo en las incubadoras de un número cada vez mayor de laboratorios. En uno de ellos, en el anterior Departamento de Patología Experimental, encontramos que una lectina (la concanavalina A), al contacto con la superficie de las amibas, induce la asombrosa movilidad del complejo lectina-receptor, de forma que en el transcurso de pocos minutos se forman casquetes polares (figuras 1 y 2), que se acumulan en el extremo posterior de las amibas (el uroide).^{8,9}

Surgió entonces la posibilidad de que la formación y posterior desaparición de los complejos de superficie, análogos a complejos antígeno-anticuerpo, pudieran representar un eficiente mecanismo de evasión de la respuesta humoral del huésped frente a la invasión amibiana. Por ello, Calderón realizó en 1980, junto con Lourdes Muñoz y H. Acosta,¹⁰ cuidadosos experimentos para analizar el destino de los anticuerpos anti-amibas al entrar en contacto con los antígenos de membrana de las amibas en cultivo. Sus observaciones demostraron que los anticuerpos unidos inicialmente a lo largo de la superficie celular, al cabo de poco tiempo se desplazan hacia

el polo posterior y forman casquetes, que finalmente son desechados al medio de cultivo. Ese complejo y eficiente mecanismo de redistribución y liberación de fragmentos de membrana plasmática representa, al parecer, una forma eficiente para desechar los complejos antígeno-anticuerpo y con ello prevenir o, al menos, disminuir el posible efecto letal de esos anticuerpos sobre las amibas.

Calderón y colaboradores mostraron, además, la extraordinaria capacidad regenerativa de la membrana plasmática de las amibas, puesto que los casquetes se forman una y otra vez al repetir la interacción con los anticuerpos. En cada ocasión el resultado es el mismo: la formación de los casquetes y su desprendimiento de la parte posterior de la amiba. La conclusión fue tan obvia como importante: "las propiedades de redistribución superficial, liberación de los casquetes y regeneración de la membrana plasmática pueden contribuir a la sobrevivencia del parásito en el huésped durante la infección amibiana".¹⁰

Las observaciones sobre la formación de casquetes en las amibas patógenas fueron confirmadas poco después. Otros, en la misma institución, se encargaron de estudiar el mecanismo de formación de casquetes en amibas y el papel crucial que en ello juegan los elementos del citoesqueleto, sobre todo la actina y la miosina.¹¹

Linfocitos y sinapsis inmunológicas

El concepto de la movilidad de los componentes de la membrana plasmática de los linfocitos ha sido fundamental para analizar los detalles del funcionamiento de los linfocitos T ("T" por madurar en el timo) y ha resultado ser indispensable para el reconocimiento y la comunicación entre las células del sistema inmunológico. Los linfocitos T son responsables de la delicada tarea de reconocer células extrañas al organismo, como por ejemplo: células tumorales y células infectadas y producir la muerte de las mismas después de entrar en contacto íntimo.

Los linfocitos citotóxicos T producen la muerte solamente de células que tienen ciertos componentes específicos en su superficie y no aniquilan a las células normales adyacentes. Los



propios linfocitos citotóxicos no sufren alteraciones a consecuencia de la lisis de las células blanco, que expresan antígenos específicos. Esta especificidad de la función efectora de los linfocitos asegura que las células normales no mueran como resultado de la interacción con los linfocitos.

El proceso se inicia con la activación de las células T, cuando entran en contacto con una célula "presentadora de antígenos". Las moléculas de la membrana de las células T se movilizan rápidamente para formar una unión estrecha con componentes de la superficie de la célula blanco, llamada "sinapsis inmunológica". En esta sinapsis las membranas de las dos células en interacción están separadas por un espacio de tan sólo 15 nm.

Las primeras señales en las sinapsis inmunológicas ocurren en los primeros diez segundos de interacción; los cambios citoplásmicos tienen lugar a los dos minutos; los gránulos líticos se liberan hacia los diez minutos y, finalmente, la secreción de citoquinas ocurre hacia las dos horas de iniciado el contacto intercelular.

En la formación de la sinapsis inmunológica intervienen también varios componentes del citoesqueleto, entre ellos las integrinas. Durante y después de la activación de las células T las sinapsis inmunológicas tienen varias funciones, entre ellas:

- Facilitan el contacto entre los componentes de superficie de las células presentadoras de antígenos y la célula T, permiti-

tiendo que ese contacto concentre los componentes y los estabilice durante cierto tiempo.

- Aseguran la liberación y entrega selectiva de señales y de gránulos líticos de secreción a las células presentadoras de antígeno o a las células blanco. Así, la liberación selectiva y concentrada de perforinas destruye eficientemente las células blanco.
- Renuevan las moléculas de señal, como parte del proceso final de la activación de las células T.

La secreción direccional de moléculas y de gránulos líticos depende de componentes del citoesqueleto, entre otros del centro organizador de los microtúbulos (MTOC).

A los pocos minutos de iniciada la estimulación del linfocito el MTOC se polariza justo por debajo de la sinapsis inmunológica, que a su vez está asociada con el complejo de Golgi, en el que se sintetizan y se inicia el transporte de las proteínas destinadas a la secreción.¹²⁻¹⁵

A casi cuarenta años de haber sido demostrada la movilidad de los componentes de la membrana plasmática de las células animales y tres décadas después del trabajo pionero de Jesús Calderón, los detalles íntimos de los mecanismos normales de regulación de las interacciones celulares y el estudio de las consecuencias de sus alteraciones como causas de enfermedad siguen siendo temas de ardua investigación en la biomedicina moderna.

REFERENCIAS

1. L. D. Frye, M. Edidin, *J. Cell. Sci.* **7**, 291 (1970).
2. M. Edidin, A. Weiss, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **69**, 2456 (1972).
3. A. B. Noronha y col. *Ann. Neurol.* **6**, 447 (1979).
4. F. Naeim, R. L. Walford, *J. Gerontol.* **35**, 650 (1980).
5. M. Chiricolo y col. *Gerontology* **30**, 145 (1984).
6. D. Brohée, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **50**, 370 (1987).
7. O. R. Baricordi y col. *Hum. Genet.* **83**, 217 (1989).
8. P. Pinto da Silva, A. Martínez-Palomo, A. González-Robles, *J. Cell Biol.* **64**, 538 (1975).
9. D. Trissl, A. Martínez-Palomo, C. Argüello, M. de la Torre, R. de la Hoz, *J. Exp. Med.* **145**, 652 (1977).
10. J. Calderón, M. L. Muñoz, H. M. Acosta, *J. Exp. Med.* **151**, 184 (1980).
11. M. Espinosa-Cantellano, A. Martínez-Palomo, *Exp. Parasitol.* **79**, 424 (1994).
12. A. K. Abbas, A. H. Lichtman, S. Pillai, *Cellular and Molecular Immunology* (Nueva York, Saunders, 2008).
13. M. Huse, E. J. Quann, M. M. Davis, *Nature Immunol.* **9**, 1105 (2008).
14. J. S. Orange, *Nature Reviews Immunol.* **8**, 713 (2008).
15. M. L. Dustin, *Immunol. Rev.* **221**, 77 (2008).

Jesús Calderón: macrófagos, el receptor del Interferón gamma y la inmunología

Marco Antonio Meraz Ríos

En el mismo laboratorio que mi maestro

A finales de 1990, poco tiempo después de terminar mi Doctorado en el laboratorio de la Dra. Isaura Meza Gómez-Palacio, me encontraba listo para continuar con mi vida académica. Había asistido a varios congresos internacionales y escrito a varios investigadores, cuyas líneas de investigación estaban asociadas con la biología molecular de protozoarios parásitos. Así había conseguido que se interesaran en mí varios destacados profesores del campo, quienes me ofrecieron una posición posdoctoral en sus laboratorios. Prácticamente tenía resuelto irme a Melbourne, Australia, con el Dr. David Kemp, cuando encontré en el pasillo del Departamento de Biología Celular al Dr. Jesús Calderón Tinoco, quien con su singular alegría y optimismo, me preguntó sobre mi futuro inmediato. Le comenté mis deseos de continuar en el campo de la parasitología molecular y que estaba decidido irme a Australia. Él, como siempre, me dio sus entusiastas consejos, mostrando su apoyo y solidaridad incondicional. Al final de la plática me dijo: ¡Ah!, por cierto, el Dr. Robert D. Schreiber anda buscando un biólogo molecular y le he dicho que conozco a uno muy bueno, refiriéndose a mí. Esa frase captó mi atención y le pregunté más sobre el Dr. Schreiber. Me dijo que era un gran amigo suyo, con quien había realizado su último periodo sabático y que trabajaba con el receptor del Interferón gamma. Terminamos nuestra plática y nos despedimos.

Pasaron varios días antes de encontrarnos de nuevo. Al hacerlo le pregunté donde trabajaba el Dr. Schreiber, su respues-

ta fue: La Escuela de Medicina de la Universidad de Washington en St. Louis Missouri. Seguí preguntándole más cosas y entonces me dijo: no te preocupes, todo lo que quieras saber podrás preguntárselo personalmente. Le pregunté, ¿va a venir?, y me contestó, no, le pedí que te mande un boleto de avión para que puedas ir a visitarlo. Efectivamente, un mes más tarde, me encontraba volando a la ciudad de St. Louis. Era el mes de septiembre y mi llegada a la ciudad fue en las mejores condiciones que podía imaginar: un clima estupendo, la ciudad viva y la gente en el laboratorio, trabajando al máximo nivel.

Me entrevisté con el Dr. Schreiber y con doce profesores más. Finalmente, lo hice con el jefe del Departamento de Patología, el Dr. Emilio Unanue. En ese entonces no sabía que era cubano nacionalizado norteamericano. La entrevista con el Dr. Unanue resultó muy reveladora, ya que era otro gran amigo del Dr. Jesús Calderón. Terminando las entrevistas, Robert Schreiber (Bob), me invitó a cenar y así recibí inmediatamente la propuesta de una posición posdoctoral en su laboratorio, comenzando en noviembre; dos meses después.

Durante la cena, me percaté que cada vez que alguien se refería al Dr. Calderón, lo hacía con mucho respeto y un gran cariño. De hecho, se dirigían a él por su nombre de pila, Jesús. Bob me contó que en una ocasión a su esposa le dio mucha risa que él le anunciara la llegada de Jesús, ya que lo hizo con una reverencia divina y con la expresión: *Jesus is coming*,

El Dr. Marco Antonio Meraz Ríos es investigador titular del Departamento de Biomedicina Molecular y Secretario de Planeación del Cinvestav, mmeraz@cinvestav.mx



claro, entendiendo que ellos son judíos. Ya instalado en el laboratorio, empecé a reconocer el gran desafío que representaba estar en el mismo laboratorio de mi maestro. Es decir de un gran maestro. Todo lo que escuchaba eran las grandes proezas de su trabajo y la dedicación que este hombre puso en sus proyectos. Fue en este laboratorio donde se identificó y aisló al receptor del Interferón gamma y donde se hicieron los primeros estudios sobre los mecanismos de procesamiento y señalización, los que ahora constituyen las bases de la transducción de señal del sistema inmunológico. No tardé en descubrir que no sólo en el laboratorio de Bob, sino en todo el Departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, contaban las proezas de Jesús: noches interminables de trabajo y los experimentos ingeniosos y bien logrados que el Dr. Calderón construyó en torno al aislamiento y purificación de esta molécula receptora.

Procesos muy artesanales

Los procesos para aislar una molécula de estas características eran muy artesanales en aquel entonces. Sin embargo, eso lo comentaré en forma más detallada tomando como base los artículos que Jesús Calderón publicó al respecto.

Para empezar la historia de Jesús y su encuentro con el receptor del Interferón gamma, nos remontaremos hasta 1974,

cuando aparece su primer trabajo en colaboración con el Dr. Emilio Unanue, quien es uno de los inmunólogos más reconocidos en el campo. El trabajo se tituló: *The release of antigen molecules from macrophages: characterization of the phenomena* y se publicó en el *Journal of Immunology* en 1974.

Aquí se describía, por primera vez, el procesamiento antigénico llevado a cabo por el macrófago. En el mismo año Jesús realizó otra gran contribución al mundo de la inmunología, publicó: *An inhibitor of cell proliferation released by cultures of macrophages*;¹ este trabajo sentó las bases para la búsqueda de las moléculas inmunoregulatoras que ahora conocemos como interleucinas o citocinas. Un año después, en 1975, publicó un artículo de revisión titulado: *Evaluation of the role of macrophages in immune induction*,² trabajo que resumía sus aportaciones al campo de los macrófagos. En el mismo año, publica en la revista *Nature*, *Two biological activities regulating cell proliferation found in cultures of peritoneal exudate cells*³ para consolidar sus notables aportaciones al emergente campo de la inmunología.

En 1976 escribe otro trabajo seminal: *Regulation of immunity and inflammation by mediators from macrophages*,⁴ este trabajo describe de manera detallada el estado del arte de las moléculas liberadas por los macrófagos, sus funciones y establece que los fagocitos mononucleares secretan moléculas en el ambiente extracelular y que éstas pueden agruparse en tres categorías: a) enzimas que afectan las proteínas extracelulares (colagenasa,

elastasa, proteasas lisosomales, activadores de plasminógenos); b) moléculas implicadas en los procesos de defensa (proteínas del complemento, interferones, lisozima) y c) los factores que regulan actividades de células circundantes. Estas últimas incluyen moléculas linfo-estimuladoras, un factor estimulador de colonias y los inhibidores del crecimiento de la célula. Las condiciones para la secreción de estas moléculas, dependen de la actividad de los fagocitos. Las moléculas linfo-estimuladoras secretadas por los macrófagos ejercen varios efectos: 1) aumento en la síntesis de la DNA de los linfocitos, 2) maduración de timocitos tempranos a células T maduras y 3) diferenciación de algunas células B a células productoras de anticuerpos. Jesús describe también el aislamiento y caracterización parcial de un factor mitogénico, de naturaleza proteínica con un peso molecular de 15,000 a 20,000 daltones. Esta molécula resultó ser después el M-CSF y GM-CSF. En 1977, hizo otra gran aportación científica: demostró que el inhibidor de la síntesis de DNA y de la proliferación celular liberado por los macrófagos era la timidina. El inhibidor se sintetiza de *novo* y la cantidad de inhibidor presente en líquidos de cultivo es suficiente para bloquear el crecimiento de una gran variedad de células de la leucemia. Estos hallazgos fueron fundamentales para entender la biología de los macrófagos.

Receptor del Interferón gamma

Como podrán notar, Jesús hizo contribuciones muy importantes en el estudio de los macrófagos; posteriormente, regresó a México. En 1987 volvió al laboratorio del Dr. Schreiber, a trabajar con el receptor del Interferón gamma (IFN-gamma). El primer trabajo que publicó fue: *Reduced receptor binding by a human Interferon gamma fragment lacking 11 carboxyl-terminal amino acids.*⁵ Aplicando su experiencia como bioquímico y biólogo celular, demostró que el Interferón gamma humano recombinante al ser tratado con (1) clostripaina ó (2) pronasa, produce un fragmento estable con peso molecular de 15,500 daltones, con un corte entre los aminoácidos 129 y 130; además, que este fragmento carente de 11 aminoácidos en el carboxilo terminal mostró una reducción de 1000 a 2000

veces en su capacidad de unirse a los receptores celulares del IFN-gamma a 4°C. El fragmento presenta una reducción de 50 veces en su capacidad de inducir actividad antiviral al ser probado en fibroblastos y una reducción de diez veces en su capacidad de inducir la expresión de receptores de Fc. Estos resultados indicaban que el carboxilo terminal del IFN-gamma humano contribuye sustantivamente a la formación del sitio de unión, que se une al receptor. Hoy sabemos que el Interferón gamma es un homodímero que se une antiparalelamente y que tiene la capacidad de juntar a dos receptores a través de la unión de su región carboxilo terminal con el receptor. En 1988, Jesús desarrolló una gran herramienta para el estudio del receptor del Interferón gamma: los anticuerpos monoclonales específicos de ésta molécula⁶ y, posteriormente en el mismo año, la purificación masiva del receptor de interferón a partir de placenta.⁷ Estos trabajos fueron fundamentales para posteriormente clonar el receptor y entender su funcionamiento. Sin lugar a dudas, puedo asegurar que derivado de estos trabajos, hoy entendemos con gran detalle el procesamiento del interferón y la forma en que las células se comunican y responden a estímulos externos.

Una vez aislado y purificado el receptor, se abrió la posibilidad de entender cómo se regulaba esta molécula y cómo interactuaba con otras del sistema inmunológico. Lamentablemente, la molécula no actuaba sola y requería de un segundo componente que hiciera funcional al receptor. Gracias a Jesús se habían producido varios anticuerpos monoclonales específicos para la cadena alfa del receptor. Esos anticuerpos también lograron comercializarse para ponerlos a disposición de la comunidad científica mundial. De esa forma, el Dr. Schreiber recibía regalías de sus ventas y, claro, solicitudes de donación de todo el mundo. Por otro lado, Jesús también participó en la elaboración de los protocolos de purificación de varias interleucinas y factores de crecimiento, que eran probados en el laboratorio de Bob y que a su vez le servían de apoyo económico para hacer su investigación. Es decir, cada que Jesús visitaba el laboratorio de Bob, se creaba un ambiente académico y de compañerismo tan grande, que cada uno de los estudiantes y posdoctorantes que trabajábamos en el laboratorio en ese momento queríamos contactarlo y platicarle nuestros experimentos y avances.

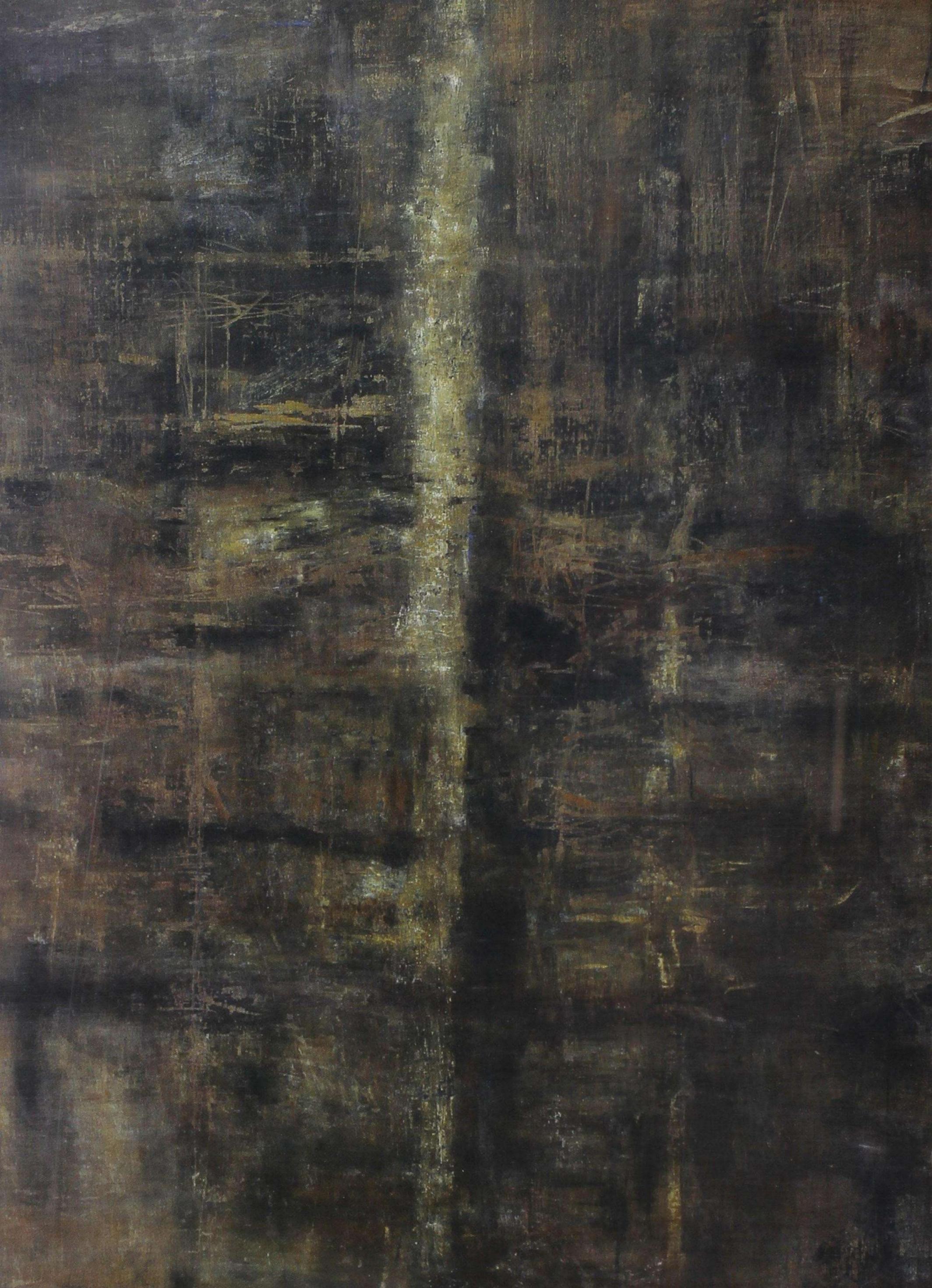
La chispa de Jesús

Siempre llegaba con una gran tarea hecha. Sin duda pasaba horas enteras en la biblioteca del Cinvestav, revisando los últimos artículos de todo lo relacionado con señalización, receptor de interferón, moléculas de adhesión, etc., pues a cada uno de nosotros nos preguntaba si ya habíamos leído tal o cual artículo y, sobretodo, que opinábamos de las hipótesis que circulaban en el campo de nuestro tema. Una vez pasada la prueba a la que nos sometía y demostrábamos que nuestro estado de actualización no era tan malo, surgían las ideas y los comentarios, siempre llenos de la chispa de Jesús, con sus anécdotas y sus ocurrencias. Todos sabíamos dónde estaba, porque su buen humor delataba su presencia.

Cuando Jesús regresaba a México, lo hacía con un gran entusiasmo, y sobretodo, con ideas renovadas y también con muchos reactivos. Bob recibía cada año cerca de un litro de TNF, un litro de Interferón alfa, un litro de Interferón gamma, un litro de IL-10, un litro de Taq polimerasa (para que tengan una idea de la cantidad de este material, se usaban dos microlitros de solución para inducir la respuesta biológica de las células) y, claro, él mismo producía los anticuerpos monoclonales para una gran variedad de estas citocinas. De tal forma que el Dr. Schreiber, no sólo con Jesús, sino con toda la comunidad científica que se lo pedía, compartía todo este material. Así, Jesús surtía a su laboratorio de ideas y de reactivos para que siguiera produciendo el talento que lo caracterizó. Sin lugar a duda, puedo decir que ha sido un gran privilegio conocer a estos dos personajes, tan inteligentes y bondadosos, y un gran honor convivir con Jesús Calderón, un gran ser humano.

REFERENCIAS

1. *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* **71**, 4273 (1974).
2. *Fed. Proc.* **34**, 1737 (1975).
3. *Nature* **253**, 359 (1975).
4. *Am. J. Pathol.* **85**, 465 (1976).
5. P.O. Leinikki, J. Calderón, M.H. Luquette, R.D. Schreiber, *J. Immunol.* **139**, 3360 (1987).
6. K.C. Sheehan, J. Calderón, R.D. Schreiber, *J. Immunol.* **140**, 4231 (1981).
7. J. Calderón, K.C. Sheehan, C. Chance, M.L. Thomas, R.D. Schreiber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **85**, 4837 (1988).



La aventura de crear una unidad de anticuerpos monoclonales y su vinculación con la iniciativa privada

José Manuel Hernández y Gloria León Ávila

Además de compartir sus conocimientos sobre la frontera de la inmunología, Jesús Calderón Tinoco colaboró con empresas porcinas en la detección de virus patógenos en cerdos.

Siempre dispuesto a ayudar

Era el verano de 1984. En el Departamento de Biología Celular del Cinvestav los estudiantes estábamos muy emocionados porque tendríamos la participación de un invitado, el Dr. Jesús Calderón, una eminencia en la preparación de anticuerpos monoclonales, quien daría un curso teórico-práctico sobre esta novedosa metodología. Aunque la elaboración de anticuerpos¹ monoclonales² (figuras 1 y 2) había sido descrita en 1975 por Kohler y Milstein, en México aún no existían laboratorios donde se generaran estos útiles reactivos y éste fue uno de los primeros intentos de introducir esta técnica en nuestro medio. Para asistir a este curso, era requisito estar inmerso en un proyecto *ad hoc* (aun así, por ser de cupo limitado, muchos nos quedamos fuera); la parte práctica se llevaría a cabo en el laboratorio del Dr. Calderón quien, con el altruismo que le caracterizó, ofreció el laboratorio a su cargo y aportó la mayoría de los recursos materiales. Varios miembros de nuestro departamento adquirieron el conocimiento práctico del protocolo seguido en esa ocasión; sin embargo, después del curso pocos continuaron con el establecimiento de la metodología. En los laboratorios de los doctores José Luis Saborío y Jesús Calderón se continuó con el proceso para la estandarización de los métodos de producción de anticuerpos monoclonales. El Dr. Calderón, poco después del curso, y micropipetas en mano, se dirigió al norte para iniciar una estancia sabática en San Luis Missouri, EUA, con el grupo del Dr. Emilio Unanue, en el laboratorio del

El Dr. José Manuel Hernández es investigador titular del Departamento de Biología Celular del Cinvestav, manolo@cell.cinvestav.mx

La Dra. Gloria León Ávila es investigadora del Departamento de Parasitología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, leongloria@hotmail.com

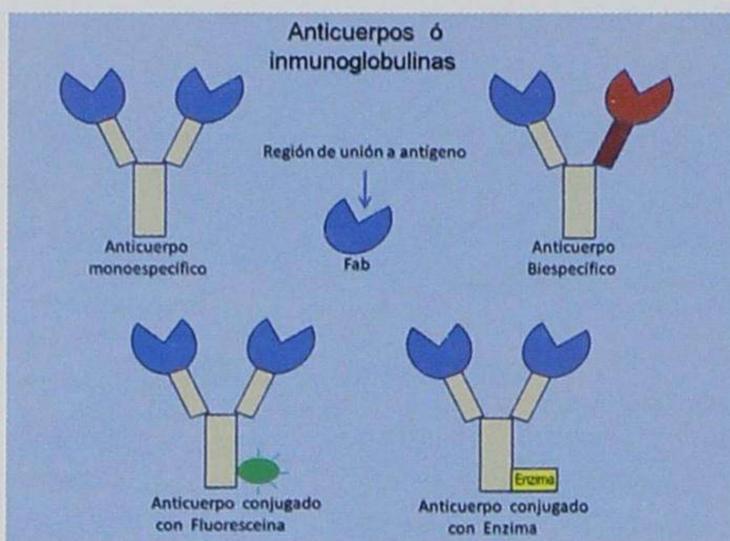


Figura 1

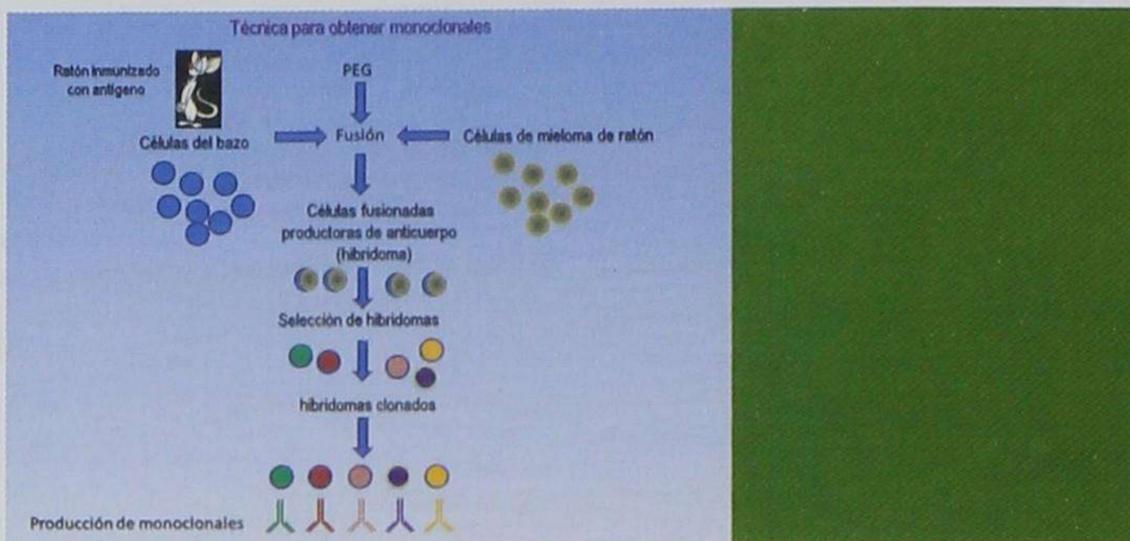


Figura 2

Dr. Robert D. Schreiber, especialista en la caracterización del receptor del Interferón gamma. Durante su permanencia con Schreiber, el Dr. Calderón preparó anticuerpos específicos que de forma exquisita reconocían las regiones interna, externa o membranal del mencionado receptor, de tal manera que algunos de estos reactivos fueron útiles para su identificación, y otros eran capaces de activar o bloquear la vía de señalización. Estos anticuerpos fueron de inapreciable valor para la elucidación de los complejos proteínicos y de tirosina cinasas (proteínas que fosforilan los residuos de tirosina) que intervienen en la ruta de activación del Interferón gamma al unirse a su receptor. Durante su prolongada permanencia en San Luis Missouri, el Dr. Calderón tuvo propuestas para permanecer en La Unión Americana, sin embargo, su nacionalismo lo trajo de regreso en 1988.

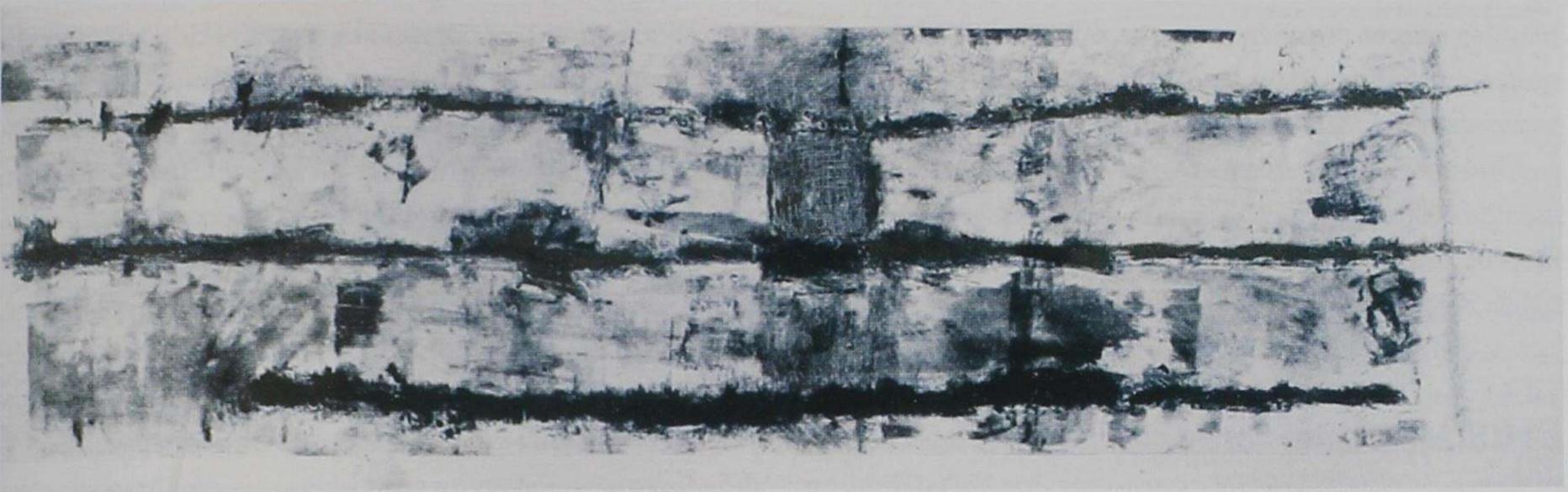
Jesús, con su entusiasmo característico y su sed de conocimiento, además de su curso regular de inmunología, promovió seminarios departamentales con invitados extranjeros y de otras instituciones, en donde compartió sus conocimientos recientes sobre la frontera de la inmunología. También estableció, junto con otros investigadores y principalmente con estudiantes “el journal club de inmunología”, que continuó cada viernes a las 9:00. A partir de estas interacciones con alumnos, muchos recurrimos a él para resolver dudas experimentales y otros lo seleccionamos como asesor, ya que no pudimos tener el privilegio de que fuese nuestro tutor. Entre otras cosas, tenía fama de raro y enojón, sin embargo, seguía esta conducta para evitar desperdiciar su tiempo en banali-

dades. Esta actitud era solo una coraza de protección al primer abordaje, ya que cuando no se sentía sujeto de presión, mostraba su bonhomía, su carácter pausado y divertido, siempre dispuesto a ayudar. Invariablemente, uno recibía respuesta de su parte y frecuentemente salía de su oficina con una lista de artículos para leer.

Una característica interesante de Jesús era que preparaba los anticuerpos secundarios conjugados³ para uso cotidiano en sus proyectos, práctica que ejercía con regularidad (figura 1). Los colegas y amigos, con el conocimiento de su experiencia, le solicitaban asesoría para preparar sus propios reactivos. Esta destreza, asociada a la falta de innumerables anticuerpos específicos, promovió en él la voluntad de crear una unidad de servicio para la producción de anticuerpos monoclonales, idea que concibió desde el curso que organizó en 1984.

Impacto de la URIAM

El proyecto pudo cristalizar por la combinación de varios acontecimientos. Debido a que el Dr. José Luis Saborío decidió residir en EUA, y como el personal del laboratorio que dirigió estaba debidamente capacitado para la purificación de proteínas y producción de anticuerpos monoclonales y policlonales, con la participación del recién doctorado José Manuel Hernández. Por negociación del Dr. Calderón ante el Colegio de Profesores de Biología Celular y con el apoyo de la Dra. Isaura Meza, jefa del departamento en aquella época, fue



posible la formación, en agosto de 1990, de la Unidad de anticuerpos monoclonales y reactivos inmunológicos (URIAM) en las instalaciones del ex laboratorio del Dr. Saborío, con el apoyo de Armando Pérez como auxiliar y Armando Sánchez y Fortunato Mote como técnicos. Los recursos financieros se obtuvieron a través de un apoyo solicitado al Conacyt, el cual fue concedido en la convocatoria correspondiente.

Al poco tiempo de ser creada la unidad, ya contábamos con solicitudes de varios investigadores para elaborar anticuerpos: los Doctores Sergio Estrada Parra y Oscar Rojas del Departamento de Inmunología, Silvia Giono del Departamento de Microbiología de la ENCB-IPN, Cecilia Ximénez del Hospital Infantil, Antonio Lazcano de la Facultad de Ciencias de la UNAM, Alejandro Blanco de la Unidad de Irapuato y Leopoldo Santos Argümedo, entre otros. Las interacciones con estos profesores solo son una muestra de las numerosas acciones de apoyo de la URIAM hacia la comunidad científica, tanto en la realización de inmunoensayos como en la producción de anticuerpos policlonales y monoclonales.

El Dr. Calderón promovió constantemente que la URIAM ofreciera cursos de entrenamiento para difundir las bondades de los ensayos inmunológicos. Se organizaron en colaboración con el Departamento de Metrología y apoyados por la Dirección General del Cinvestav. A los cursos asistieron profesores pertenecientes a diversas instituciones como los Institutos Tecnológicos, quienes fungieron como promotores en sus instituciones de la calidad de la investigación realizada en Cinvestav. Esto generó a su vez solicitudes de nuevos estu-

diantes para nuestra institución. Por otro lado, a los mencionados cursos también asistió personal contratado por compañías farmacéuticas que permitieron el inicio de vínculos con la industria.¹

Actividades de divulgación

La docencia y difusión de la ciencia fueron actividades que fascinaron a Jesús, como miembro de la Academia Mexicana de Ciencias participó en: el verano de la ciencia, en actividades de difusión en universidades del interior y tuvo a su cargo la noble tarea de realizar el programa "Domingos en la ciencia". A través de estas interacciones académicas del Dr. Calderón, el Departamento de Ciencias Químico Biológicas y de la Salud de la Universidad de Sonora (UNISON) y la URIAM organizaron (con fondos propios) un curso teórico-práctico de inmunoensayos dirigido a estudiantes del último semestre de licenciatura. El Cinvestav estuvo representado por Jesús Calderón, Manuel Hernández, Carlos Velázquez y Judith Valdez. Indudablemente este curso tuvo impacto inmediato sobre la matrícula del Departamento de Biología Celular, ya que a partir de ese año se duplicó el número de solicitudes de ingreso a la maestría de jóvenes provenientes de la UNISON. Durante la misma estancia en la UNISON se presentó un video elaborado por el Dr. Eugenio Frixione sobre las disciplinas que cultiva el Cinvestav; debido a esto y al curso teórico-práctico, varios departamentos del Área Biológica recibieron

también nuevos estudiantes de esta universidad. El Departamento de Ciencias Químico Biológicas y de la Salud de esta universidad ha fortalecido su plantilla de profesores investigadores con egresados de Biología Celular y de otros departamentos del Cinvestav, de tal modo que ahora ya cuentan con un programa de posgrado que pertenece al Programa Nacional de Posgrado del Conacyt.

La URIAM y la iniciativa privada

En los años 80, en La Piedad, Michoacán (una ciudad situada entre los límites de Jalisco, Michoacán y Guanajuato, por donde pasan las vías de comunicación de norte a sur, y las ciudades del entorno se caracterizan por la producción de ganado porcino), sufrieron pérdidas económicas considerables por la muerte de miles de lechones causada por una enfermedad misteriosa. No se contaba con evidencias claras de que correspondiera a un complejo de síntomas descrito con anterioridad como “síndrome del ojo azul” (SOA), que de manera curiosa es una enfermedad enzoótica de la región del Bajío.

Con el objeto de desentrañar este enigma e identificar el patógeno, el personal de la compañía LAPISA realizó la toma de muestras de tejido y sangre de tres casos en diferentes granjas. El químico Humberto Rodríguez y el Dr. Francisco Rincón, representante de la compañía, acudieron a la Unidad de Microscopía en Biología Celular, que dirigía el Dr. Eugenio Frixione. Al considerar la posibilidad de que el patógeno fuese un virus, el Dr. Frixione acertadamente recurrió al apoyo de los doctores Carlos Fernández y Carlos Argüello, a sugerencia de estos últimos, por su reconocida experiencia en inmunología, se sumó al equipo de investigación el Dr. Calderón. Además se incorporaron José Tapia y Manuel Hernández.

Sin duda, se conjuntó una mezcla de talento, experiencia y juventud que permitió en poco tiempo la caracterización de los tres aislados, confirmándose la presencia de un virus patógeno de cerdos en los tres casos. Dos de los aislados fueron identificados como paramixovirus, que son virus de cadena sencilla de RNA causantes de SOA (denominados CI y CII), y el tercero denominado CIII resultó ser un virus de DNA, el herpesvirus de la enfermedad de Aujeszky. Estos resultados entusiasmaron a los colegas de la compañía LAPISA y de esta

interacción surgió un proyecto de investigación aplicada soportado económicamente por la misma compañía y por un convenio legal Cinvestav-LAPISA. El proyecto tuvo como objetivos el aislamiento y caracterización de los virus CI y CII, así como la elaboración de anticuerpos monoclonales.

Se cumplieron todos los objetivos exitosamente cubriendo los requisitos que la empresa solicitó en tiempo y forma. A fines de 1993 se entregaron las cepas virales aisladas, un protocolo para el crecimiento y multiplicación del virus para la producción de una vacuna inactivada experimental, un modelo de reto en ratones y un grupo de anticuerpos monoclonales que identificaban inequívocamente al virus en inmunoensayos y por inmunofluorescencia.

Aun cuando se tuvieron todas las evidencias de la presencia de estos virus, para las autoridades de la SAGARPA, y sobre todo para los porcicultores, resultaba inconveniente aceptar una enfermedad ya que esto bloquearía sus ventas de ganado. Por la razón anterior, la producción de la vacuna experimental se detuvo y solo se hicieron escasas pruebas. Sin embargo, estudiantes de los laboratorios de José Tapia y Manuel Hernández continuaron caracterizando los aislados y la respuesta inmune al virus. Después de cinco años se reiniciaron pláticas para activar la asesoría y a fines de 1999, ya con las secuencias de los virus, se persuadió a las autoridades para que se aceptasen el uso —restringido a la zona del Bajío— de la vacuna inactivada contra SOA. La vacuna redujo casi totalmente la incidencia de la enfermedad; sin embargo, como es un virus de RNA sufrió mutaciones en campo y debido a esto, aparecieron nuevos brotes. Algunos fueron identificados hace tres años en el laboratorio del Dr. José Tapia, lo que permitió proponer una vacuna que contiene dos variantes inactivadas. De la primera vacuna se están recibiendo regalías y se recibirán hasta cumplir 10 años. La segunda generación de la vacuna sustituirá a la primera, tiene una patente en trámite y se encuentra en formulación y período de pruebas.

Es indudable que para realizar un proyecto de estas características fue determinante la participación de personas con calidad científica y humana fuera de lo común, algunos desafortunadamente no pudieron ver cristalizado el sueño inicial del proyecto. Mil gracias a Humberto Rodríguez†, Carlos Fernández†, Carlos Argüello† y Jesús Calderón por su cariño, tolerancia, sencillez y enseñanzas.

Relevancia de los anticuerpos

Los Anticuerpos son proteínas que producen los linfocitos B, células especializadas del sistema inmunológico de los seres vivos. Los anticuerpos se unen a elementos extraños en el organismo (que llamamos antígenos), para neutralizarlos actuando como etiquetas para que los macrófagos (células de defensa) los tomen, digieran y amplifiquen las señales inmunológicas secretando factores y presentando a los linfocitos T fragmentos de los antígenos. Así se inicia la comunicación celular para la defensa del organismo que dará una respuesta inmune protectora en el futuro.¹

Los anticuerpos pueden ser policlonales, derivados de la activación (por el antígeno) de varias clonas de linfocitos B o monoclonales, llamados así cuando provienen del cultivo de un solo clon aislado de linfocitos B que en la etapa final de diferenciación se llama célula plasmática.

Anticuerpos monoclonales (AMo): Kohler y Milstein en 1975 fusionaron linfocitos B –provenientes del bazo de un ratón inducido a producir anticuerpos contra eritrocitos de oveja– con células de mieloma de ratón –el mieloma es una línea de células cancerosas que son inmortales y crecen indefinidamente–, obteniendo un híbrido capaz de secretar inmunoglobulinas que fue llamado “hibridoma” (figura 2). Por ese descubrimiento estos investigadores recibieron el Premio Nobel en 1984.²

También pueden generarse anticuerpos biespecíficos que reconocen dos antígenos y se obtienen de la fusión de dos hibridomas. Los anticuerpos recombinantes son el resultado del uso de la biología molecular para confeccionarlos.

Los anticuerpos monoclonales cambiaron el panorama en la detección de proteínas porque permitieron mayor sensibilidad y especificidad. Estos anticuerpos tienen la característica de ser únicos con la misma especificidad y afinidad

para un determinante en la proteína blanco, ocupan sólo de 3 a 5 aminoácidos, resultando muy difícil que crucen contra otra proteína no relacionada. Con el uso de anticuerpos monoclonales, se mejoró no sólo la identificación de grupos sanguíneos, otras proteínas y hormonas del suero, sino que además, se hizo más sensible el diagnóstico (en el orden de nanogramos sin usar fluorescencia o radiactividad, donde puede aumentarse la sensibilidad hasta femtogramos y atogramos respectivamente) por inmunoensayos de muchas enfermedades en humanos como la hepatitis (B y C), la tripanosomiasis y el SIDA entre otras. Los AMo también son útiles para la localización y co-localización de moléculas en la célula, para inmunoprecipitar complejos proteínicos y para purificar por afinidad. Todas estas características de los AMo permiten el diseño de diagnósticos finos y su utilización en terapéutica dirigida a blancos en el organismo completo.

En la terapéutica ya es razonable el número de anticuerpos monoclonales usados para identificar moléculas que participan en enfermedades y son muchos los casos donde se usan para tratamiento. Un ejemplo que debe resaltarse es el Trastuzumab, dirigido contra el receptor del factor de crecimiento HER-2/neu efectivo en muchos casos de cáncer de mama. Este AMo ha sido combinado con quimioterapia o con drogas citotóxicas, creando nuevas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama metastático.

Los anticuerpos conjugados (figura 1, cuando llevan unidas enzimas como la peroxidasa, fosfatasa alcalina o fluoróforos como la rodamina y fluoresceína), son reactivos muy poderosos para amplificar de manera directa (cuando el anticuerpo primario es conjugado directamente) o indirecta (cuando el anticuerpo primario, que ya se unió a su antígeno, es reconocido como un anticuerpo secundario conjugado) los inmunoensayos (ELISA, Inmunoblot, inmunofluorescencia, radioinmunoensayo).

REFERENCIAS

1. G. Kohler, C. Milstein, *Nature* **256**, 495 (1975).
2. E. Coligan, *Short Protocols in Immunology* (Wiley, Nueva York, 2005).
3. M. Stern y R. Herrmann, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **54**, 11 (2005).
4. P. Carter, *Nature Reviews in Cancer* **1**, 119 (2001).
5. P. Carter, *Nature Reviews in Immunology* **6**, 343 (2006).



Colagenasas y *Entamoeba Histolytica*

María de Lourdes Muñoz Moreno

El descubrimiento de la colagenasa en *E. histolytica*, contribuyó al conocimiento del mecanismo de invasión, así como al desarrollo de un método de diagnóstico.

Para poder hablar de la colagenasa de *Entamoeba histolytica* iniciaremos hablando de la matriz extracelular (ECM) que desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de los tejidos animales. En condiciones normales, las fibras de elastina y colágena resisten la desestructuración espontánea y sólo pueden degradarse por las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP) de bacterias o de parásitos, o alternativamente de forma indirecta, por los activadores del plasminógeno.

Las MMP son ahora reconocidas como las protagonistas en la regulación de las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular. Ellas están encargadas de la modificación de la estructura de la matriz, la disponibilidad del factor de crecimiento y la función de los sistemas de señalamiento de la superficie celular, con el consecuente efecto en la diferenciación celular, proliferación y apoptosis. Asimismo, juegan un papel central en la morfogénesis, cicatrización, reparación de tejido, remodelación en respuesta a un daño y en la progresión de enfermedades tales como artritis, cáncer y enfermedades cardiovasculares. Las MMP intervienen en la mayoría de los procesos fisiológicos que requieren la remodelación de la ECM y tienen un papel bien definido en procesos celulares diversos como la proliferación y la apoptosis. Además de esta función reparadora y de remodelación (reabsorción ósea, recambio endometrial, etc.), la presencia de niveles elevados de algunas MMP se asocia con la destrucción tisular en una amplia variedad de procesos patológicos¹ como: diseminación de

La Dra. María de Lourdes Muñoz Moreno es investigadora titular del Departamento de Genética y Biología Molecular del Cinvestav, lmunoz@cinvestav.mx

metástasis tumorales, artritis, formación de aneurismas, aterosclerosis, invasión por parásitos, etc.

La primera MMP, una colagenasa, se describió en 1960. Veinte años después, un grupo de investigadores de Estocolmo encontró que diversas líneas celulares tumorales malignas producían grandes cantidades de otras enzimas de este tipo, que estaban íntimamente ligadas a la producción de metástasis. Desde entonces, varias investigaciones han demostrado que las MMP están involucradas en el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades.^{2,3,4}

Las MMP constituyen una familia de al menos 25 enzimas proteolíticas (endopeptidasas). Estas enzimas pertenecen a la familia de las metalopeptidasas ya que su sitio activo contiene un ión zinc (Zn^{2+}). Aunque poseen una similitud estructural en la secuencia de aminoácidos, un gen diferente controla a cada una de ellas. Como mencionamos, las MMP se encargan de la remodelación de la ECM, pero también en su conjunto pueden degradar todos los constituyentes de ésta. Por su funcionalidad, y según el sustrato que son capaces de degradar, pueden agruparse en seis subfamilias: colagenasas, gelatinasas, estromelisina, matrilisinas, MMP de membrana y metaloelastasas.⁶

Otras características de las MMP^{2,5,6} son:

- 1) Se sintetizan como proenzimas inactivas (zimógeno) que pueden almacenarse en los gránulos de las células inflamatorias, aunque la mayoría se secretan y se encuentran ancladas a la superficie celular, a otras proteínas de membrana o de la ECM.
- 2) Requieren activación para llevar a cabo su acción proteolítica; el sitio activo (catalítico) contiene zinc y precisa un segundo cofactor como el calcio (Ca^{2+}).
- 3) Su actividad enzimática es óptima a pH fisiológico.
- 4) Su acción proteolítica es inhibida por los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP) y, en menor medida, por la α_2 -macroglobulina plasmática.

Dentro del grupo de las colagenasas existen tres tipos: colagenasa 1 (MMP-1), colagenasa 2 o colagenasa de neutrofilos (MMP-8) y la colagenasa 3 (MMP-13). Ellas consisten de propeptidos, uno catalítico y el dominio hemopexina.

Todas las MMP tienen en su estructura tres regiones o dominios diferentes: el dominio propéptido (predominio), el dominio catalítico y el extremo carboxi (C)-terminal; cada uno de ellos con una función específica. Se ha demostrado

que el paso primordial en la activación de la forma latente de las MMP se basa en el mecanismo 'llave' de la cisterna (Cys), de manera que la proteólisis y la escisión del propéptido iniciada por proteinasas tisulares o plasmáticas (plamina, calicreínas, catepsinas) u otras MMP desestabilizan la unión Cys- Zn^{2+} y convierten la MMP en su forma activa.^{5,7} El activador fisiológico principal de las MMP es la plasmita generada a partir del plasminógeno por la acción del activador tisular del plasminógeno (tPA), unido a la fibrina, y por la urocinasa activadora del plasminógeno (uPA), unida a su vez a un receptor de la superficie celular.⁸

Las MMP se expresan a niveles bajos en los tejidos normales, pero se sintetizan y activan rápidamente en situaciones que requieren la remodelación tisular. A nivel transcripcional, la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral α , el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el inductor de MMP extracelular tienen efecto estimulador.¹

Los inhibidores naturales específicos de las MMP son los TIMP, que se unen a ellas de forma irreversible en una razón molar de 1:2, por lo que el nivel neto de actividad proteolítica dependerá de las concentraciones relativas de las MMP activas y sus inhibidores. Además, los TIMP poseen propiedades reguladoras del crecimiento celular. Hasta el momento se han identificado cuatro inhibidores en mamíferos: TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 y TIMP-4. A pesar de tener cierta similitud estructural entre ellos, existen diferencias entre la especificidad de los diversos TIMP. Así, TIMP-1 resulta particularmente importante en la regulación de la actividad de MMP-9, TIMP-2 para el control de la actividad de MMP-2^{9,10} y TIMP-3, a diferencia de los anteriores, puede inducir apoptosis celular.¹¹

Existe un interés creciente por conocer el papel que desempeñan las MMP en aquellas enfermedades en las que la desestructuración de la ECM es un hallazgo característico. En este sentido, diversas publicaciones han demostrado la implicación de las MMP en algunas vasculopatías, especialmente en la formación de aneurismas, la hiperplasia intimal y la aterosclerosis, lo que ha llevado a estudiar la inhibición de las MMP en modelos experimentales de enfermedades vasculares.^{10,12,13} Asimismo, estas enzimas son capaces de degradar casi todos los componentes de la ECM y la membrana basal (BM) especialmente en enfermedades destructivas de tejido,^{3,14} incluyendo algunas enfermedades producidas por patógenos como

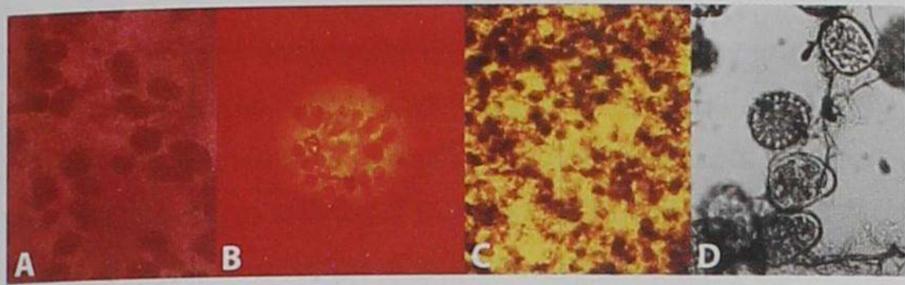


Figura 1. *Entamoeba histolytica* incubada sobre geles de colágena tipo I y calcio. Los trofozoítos de *E. histolytica* fueron incubados por 0, 0.5 y 16 horas en geles de colágena tipo I nativa, fijadas y finalmente teñidos con rojo de Sirio.

las bacterias y protozoarios como la *E. histolytica*.^{4,15} Es muy importante hacer patente que las colagenasas pueden ser inducidas por diferentes factores en las células plasmáticas o en ciertos patógenos.

La habilidad que tienen muchas células tumorales y parásitos tales como la *E. histolytica*, de invadir los tejidos de órganos tan importantes como el hígado, el pulmón y el cerebro entre otros, es mediante la degradación de la matriz extracelular, porque este proceso permite la diseminación de un sitio localizado.¹⁻⁷ Dentro de los componentes de la ECM se encuentran moléculas tales como la colágena tipo I, III y IV.^{1,5,6} La colágena tipo IV puede ser degradada por diversas metaloproteinasas, sin embargo la colágena tipo I puede ser degradada exclusivamente por las actividades de colagenasa cuando la colágena se encuentra en su forma nativa.

La penetración y destrucción de los tejidos por los trofozoítos de *E. histolytica* es característica durante la infección amibiana. Se desconocen en la actualidad las bases moleculares exactas del mecanismo de invasión de este parásito. Dentro de estos mecanismos se ha propuesto la participación de: una toxina,¹⁶ una citolisina,¹⁷ una lipasa,¹⁶ de proteasas,^{18,19,20} el ameboporo^{21,22} y la colagenasa de la amiba.^{4,23} Aunque recientemente se ha sugerido que el ameboporo no parece participar en los mecanismos de acción citolítica en los abscesos agudos del hígado.²⁴ Asimismo, aunque estos elementos podrían participar en el daño celular, no existe ninguna demostración clara de que algunas de estas enzimas participen en el proceso de penetración y destrucción de los tejidos, a excepción de la colagenasa. Además no se ha demostrado una correlación entre los niveles de dichas enzimas y la virulencia de las cepas investigadas, excepto en el caso de la colagenasa. Esto nos explicaría el

daño producido a las células y el daño generalizado en el tejido conjuntivo, ya que las colágenas, excepto la tipo IV, no tienen sitios susceptibles a enzimas proteolíticas no colagenolíticas. De ahí que la única posibilidad de que una enzima participe directamente en la invasión de los tejidos es la colagenasa.

En los trabajos que realizamos con Jesús Calderón y Marcos Rojkind, encontramos que los trofozoítos de *E. histolytica* se adherían y degradaban a las colágenas tipo I y III que se encuentran en los tejidos de los humanos, lo que explicaría el hecho de que la amiba tenga esa gran capacidad de degradar e invadir los tejidos que infecta. Esta colagenasa o colagenasas fueron capaces de degradar la colágena tipo I y III a diferentes velocidades y, hasta este momento, no se sabe si se trata de diferentes enzimas en forma similar a lo que se observa en neutrófilos humanos²⁵ o si se trata de una misma enzima con especificidades y velocidad de degradación diferentes. Esta colagenasa se expresó a niveles bajos en trofozoítos normales, pero se activó rápidamente en presencia de su sustrato (colágena tipo I) y Ca^{2+} . El experimento clásico inicial que nos permitió detectar esta activación de colagenasa, fue incubando trofozoítos sobre geles de colágena (figura 1, A) que se tiñeron posteriormente con rojo de sirio después de haber sido fijada la preparación (figura 1). En esta figura puede observarse como los trofozoítos inician la degradación del gel de colágena nativa a la media hora (figura 1, B) y después de 16 hrs de incubación, prácticamente degradaron toda la colágena (figura 1, C); observando los trofozoítos con un mayor acercamiento, podemos ver como quedan unidos a unas fibras de colágena tipo I remanentes (figura 1, D). Asimismo, se demostró que se trata de una verdadera colagenasa⁴ ya que:

- 1) Los productos de degradación obtenidos sugieren que la hidrólisis enzimática se lleva al cabo en la región helicoidal de la colágena.
- 2) La enzima degrada al sustrato en estado nativo, a pH fisiológico.
- 3) Los factores que inhibieron la actividad enzimática son los mismos que se han reportado como inhibidores de las colagenasas de mamífero.²⁶

Inicialmente se sugirió que la colagenasa era de membrana, debido a que el área de lisis era proporcional al área de contacto de las amibas con el sustrato y la ruptura de las células por congelación y descongelación produjo una enzima

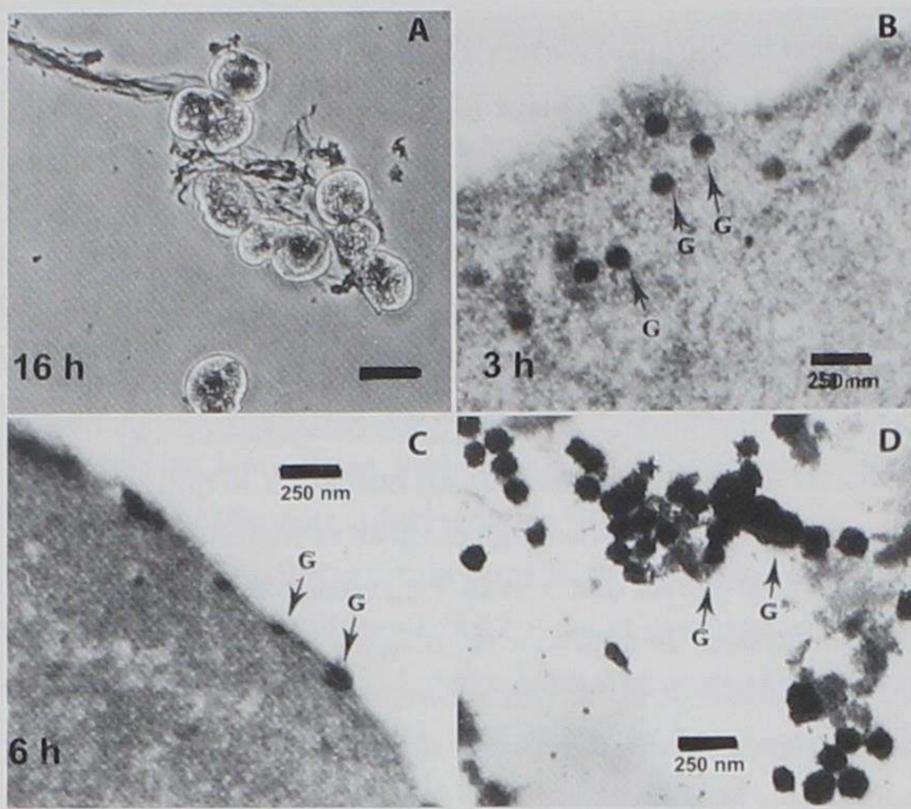


Figura 2. Microscopia electrónica de trofozoítos de *E. histolytica* incubados con colágena tipo I y calcio. Los trofozoítos fueron incubados, fijados y tratados para ser observados mediante el microscopio electrónico. Las flechas señalan la localización de los EDG en el citoplasma (A), en la membrana plasmática (B) y en el espacio extracelular (C).

unida a la fracción particulada, la cual pudo desprenderse parcialmente con detergente.^{4,27} Sin embargo, posteriormente descubrimos que los trofozoítos cuando interaccionan con colágena nativa tipo I, en presencia de Ca^{2+} son activados^{28,29} y se dispara la secreción de unos gránulos electrodensos³⁰ (EDG) que permanecen en forma particulada en el espacio extracelular³¹ y que contienen esta actividad colagenolítica, junto con otras actividades proteolíticas.^{30,31} Estos EDG pueden observarse en la figura 2.

Los resultados de este trabajo representaron el primer hallazgo que demostraba una actividad enzimática, que verdaderamente podría participar en el mecanismo de invasión de los tejidos por el parásito, de manera similar a como sucede con las células cancerígenas o en el caso de las células del sistema inmune, que pueden migrar prácticamente a cualquier lugar del organismo debido a su actividad colagenolítica, que les permite diseminarse a otros tejidos.

Actualmente ya se ha descifrado el genoma de la *E. histolytica* y dentro de las proteínas descritas, existen 22 genes que puede predecirse codifican para MMS, dentro de éstas hay 6

que contienen el motivo característico para unir zinc.³² Esperaríamos encontrar dentro de este grupo la colagenasa o colagenasas específicas por la colágena nativa tipo I y III. Sin embargo, para definir finalmente la enzima específica por colágena nativa, tendrá que clonarse y expresar algunos de estos candidatos para determinar su actividad y especificidad.

Cuando Jesús y yo observábamos a los trofozoítos en el microscopio, siempre nos parecía que eran morfológicamente similares a los macrófagos, de ahí se generaron una serie de ideas para investigar cómo era su activación y si existía el incremento de algunas actividades enzimáticas. Asimismo, estudiamos la interacción de anticuerpos policlonales sobre la superficie de los trofozoítos, encontrando que éstos formaban un *cap* que finalmente era liberado al espacio extracelular, sugiriendo un mecanismo de evasión de la respuesta inmune por las amibas durante la infección del huésped.³³

Es evidente que este parásito tiene mecanismos de evasión de la respuesta inmune y procesos de activación que le permiten entrar a los tejidos, lo que describiríamos como un proceso de invasión y en el cual estaría interviniendo la colagenasa junto con otras actividades proteolíticas. Asimismo, empleando los EDG secretados por los trofozoítos de *E. histolytica* durante su interacción con colágena tipo I y Ca^{2+} se desarrolló un método para el diagnóstico de la amibiasis invasora en heces de pacientes con el padecimiento³¹ y se detectaron los componentes de los EDG en la infección del lumen de un modelo animal experimental.³⁴ Basados en nuestros resultados y los de otros autores, el modelo que proponemos como mecanismo de invasión del parásito *E. histolytica* inicia con la interacción de los trofozoítos con la matriz extracelular y las células epiteliales, lo que dará como resultado la activación de los trofozoítos, con el consecuente rearrreglo del citoesqueleto en respuesta a las señales enviadas por receptores transmembranales que reconocen las proteínas de la ECM, tales como la colágena^{4,27} y la fibronectina.³⁵ Esto se ha demostrado con trofozoítos que presentan una mutación en el citoesqueleto, donde se observa que es necesario un citoesqueleto intacto para que las amibas puedan secretar los EDG y otras proteasas y por lo tanto mantener todas sus funciones invasivas incluyendo la actividad de colagenasa.^{36,37}

Posterior al rearrreglo del citoesqueleto, los trofozoítos con la colágena también inducen el mecanismo de transducción de señales donde están involucrados pp125FAK y p42MA-

PK y donde se ha demostrado la asociación dependiente de colágena con paxillina y SRC con pp125FAK.^{38,39} La colágena también induce un aumento dependiente de tiempo de la actividad de unión de DNA de la proteína activadora 1, lo cual se correlaciona con un aumento en la expresión de Fos. La transducción de señales de esta manera, induce la síntesis de proteínas que le permitirá al parásito secretar los gránulos electrodensos que contienen actividad de colagenasa, proteasas y enzimas líticas entre otras, junto con algunas proteínas importantes para su patogenicidad permitiéndole invadir los

tejidos del huésped. Todo este proceso podrá estar regulado, entre otras, por proteínas tales como la calmodulina⁴⁰ y iones como el calcio.

La conclusión de este trabajo es, que el descubrimiento de la colagenasa en el parásito *E. histolytica* contribuyó al conocimiento del mecanismo de invasión y generó una gran línea de investigación, así como también el desarrollo de un método de diagnóstico, en heces de pacientes, para las amibas patógenas.

Este escrito se ha desarrollado en honor del Dr. Jesús Calderón Tinoco quien para mí ha sido un gran maestro.

REFERENCIAS

1. S.D. Shapiro, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **10**, 602 (1998).
2. S. Donnell, M. Morgan, C. LYNCH, *Biochem Soc Trans* **27**, 734 (1999).
3. U. Benbow, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**, 25371 (1999).
4. M.L. Muñoz, J. Calderón, M. Rojkind, *J. Exp. Med.* **155**, 42 (1982).
5. G. Murphy, H. Nagase, *Mol. Aspects. Med.* **29**, 290 (2008).
6. H. Nagase, Jr. J.F. Woessner, *J. Biol. Chem.* **274**, 21491 (1999).
7. M.D. Sternlicht, Z. Werb, *Annu Rev. Cell. Dev. Biol.* **17**, 463 (2001).
8. A. Estreicher, *et al.*, *J. Cell. Biol.* **111**, 783 (1990).
9. Q. Meng, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **274**, 10184 (1999).
10. M. Loftus, M.M. Thompson, *Vasc. Med.* **7**, 117 (2002).
11. A.H. Baker, *et al.*, *J. Clin. Invest.* **101**, 1478 (1998).
12. R.R. Pauly, *et al.*, *Circ. Res.* **75**, 41 (1994).
13. Z.S. Galis, *et al.*, *J. Clin. Invest.* **94**, 2493 (1994).
14. I. Wahlgren, *et al.*, *J. Pathol.* **194**, 217 (2001).
15. X. Luan, *et al.*, *Can. J. Microbiol.* **53**, 1168 (2007).
16. H.J. Bos, *Exp. Parasitol.* **47**, 369 (1979).
17. R. López-Revilla, S. Said-Fernández, *Am J Trop Med Hyg.* **29**, 209 (1980).
18. I. Bruchhaus, *et al.*, *Eukaryot. Cell.* **2**, 501 (2003).
19. E.E. Ávila, J. Calderón, *Exp. Parasitol.* **76**, 232 (1993).
20. G. García-Rivera, *et al.*, *Mol. Microbiol.* **33**, 556 (1999).
21. R. Bracha, *et al.*, *Mol. Microbiol.* **34**, 463 (1999).
22. O. Hecht, *et al.*, *J. Biol. Chem.* **279**, 17834 (2004).
23. M.L. Muñoz, *et al.*, *J. Protozool.* **31**, 468 (1984).
24. A. González, *et al.*, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1149**, 375 (2008).
25. A.L. Horwitz, A.J. Hance, R.G. Cristal, *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA.* **74**, 897 (1977).
26. E. Harper, *Annu. Rev. Biochem.* **49**, 1063 (1980).
27. M.L. Muñoz, J. Calderón, M. Rojkind, *Arch. Invest. Med. (Mex)*. **13** Suppl **3**, 191 (1982).
28. M.L. Muñoz, P. Das, R. Tovar. *Arch. Med. Res.* **28** SPEC No: 193(1997).
29. M. de Lourdes Muñoz, P. Das, R. Tovar, *Cell. Motil. Cytoskeleton.* **50**, 45 (2001).
30. G. León, *et al.*, *Mol. Biochem. Parasitol.* **85**, 233 (1997).
31. M.L. Muñoz, *et al.*, *J. Clin. Microbiol.* **28**, 2418 (1990).
32. M. Tillack, *et al.*, *BMC. Genomics.* **8**, 170 (2007).
33. J. Calderón, M. de Lourdes Muñoz, H.M. Acosta, *J. Exp. Med.* **151**, 184 (1980).
34. M. Araiza-Orozco, *et al.*, *Folia Parasitol. (Praha).* **46**, 161 (1999).
35. P. Talamás-Rohana, I. Meza, *J. Cell. Biol.* **106**, 1787 (1998).
36. J. Serrano, *et al.*, *Mol. Microbiol.* **11**, 787 (1992).
37. J.J. Serrano, M. de la Garza, M. Reyes, G. León, R. Tovar, M.L. Muñoz. *Parasitol. Res.* **82**, 200 (1996).
38. E. Pérez, M.L. Muñoz, A. Ortega, *Exp. Parasitol.* **82**, 164 (1996).
39. E. Pérez, M.L. Muñoz, A. Ortega, *FEMS Microbiol. Lett.* **159**, 187 (1998).
40. L. Muñoz, *et al.*, *Comp. Biochem. Physiol.* **103**, 517 (1992).



Entamoeba Histolytica: proteasas y evasión de la lisis por complemento

Sergio Arias Negrete y Eva Edilia Ávila

Las cisteín-proteasas de la *Entamoeba histolytica*

Las contribuciones de Jesús Calderón Tinoco permitieron mejorar las condiciones para realizar el análisis bioquímico de las proteínas de *E. histolytica*.

A principios de la década de los ochenta, el Dr. Jesús Calderón trabajaba afanosamente en el estudio del casquete (*capping*) en *Entamoeba histolytica*. Seguramente ya se ha comentado sobre el tema en este mismo volumen. El investigador se emocionaba debido a que el dinamismo de la membrana de las amibas permitía que sus componentes, que habían unido anticuerpos, se movieran en el plano de la membrana y al final del proceso el casquete se liberaba. El interés del Dr. Calderón era analizar este aglomerado de membranas para conocer sus componentes. Los primeros experimentos para determinar las proteínas del casquete resultaron desastrosos, pues no se observaban las bandas de proteínas o los patrones proteínicos no eran reproducibles.

El nombre científico de la amiba es *Entamoeba histolytica*, el nombre deriva de su capacidad para destruir los tejidos del huésped mediante las enzimas degradadoras que contiene, argumentaba Calderón. Se ha descrito que la amiba posee un alto contenido de proteasas, las cuales son enzimas hidrolíticas capaces de degradar proteínas. Ahora bien, ¿cómo lograr desactivarlas para que no interfirieran en el análisis de las proteínas del parásito? La resolución de este problema fue el objetivo de la investigación de Jesús Calderón en los siguientes meses.

Desde la década de los cincuenta varias publicaciones daban cuenta de la alta actividad proteolítica presente en la

El Dr. Sergio Arias Negrete y la Dra. Eva Edilia Ávila son investigadores del Departamento de Biología de la Universidad de Guanajuato y egresados del Departamento de Biología Celular del Cinvestav, sergio@quijote.ugto.mx y edilia@quijote.ugto.mx

amiba. Además, se habían determinado algunos de los sustratos que son degradados, entre ellos: la gelatina, la caseína y la hemoglobina. Por otro lado, se había sugerido cierta asociación entre la actividad proteolítica con la virulencia en dos cepas de amibas. El antecedente más importante al trabajo del Dr. Calderón sobre las proteasas de *E. histolytica* fue el de McLaughlin *et al.* en 1977,¹ quienes registraron la presencia de una proteasa ácida y una proteasa neutra dependiente de grupos sulfhidrilos en la amiba. Para comprender los experimentos del Dr. Calderón, recordemos que una de las formas más sencillas y lógicas de clasificar a las enzimas proteolíticas es por su mecanismo enzimático. Desde este punto de vista existen cuatro grandes grupos de proteasas:

Serín-proteasas

Este grupo de proteasas requieren un grupo OH muy reactivo en su sitio activo, generalmente localizado en un residuo de serina. El sitio activo de estas proteasas incluye también un residuo de histidina y uno de aspártico; estos tres aminoácidos son conocidos como la triada catalítica. Ejemplos de serín-proteasas son la tripsina, las proteasas del sistema del complemento y las proteasas bacterianas llamadas subtilisinas.

Cisteín-proteasas

Estas proteasas necesitan el grupo SH de una cisteína en su sitio activo. La triada catalítica incluye también un residuo de histidina y uno de aspártico, de manera similar a las serín-proteasas. Ejemplos de cisteín-proteasas son las catepsinas de los lisosomas de muchas células eucariotas, la papaína, otras proteasas vegetales y las enzimas más abundantes del parásito *E. histolytica*, como veremos más adelante.

Proteasas ácidas o aspártico-proteasas

Estas enzimas poseen dos aminoácidos de aspártico en su sitio activo y su actividad ocurre a pH ácido. Ejemplos de esta familia de enzimas son la pepsina que participa en la diges-

tión de los alimentos y la aspartil-proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana HIV-1.

Metalo-proteasas

Esta familia de enzimas requiere para su actividad un ión metálico, tal como el Zinc⁺², en su sitio activo. Existen otras enzimas que incluyen en su estructura un ión metálico como el Calcio⁺², pero no son metalo-proteasas porque el ión metálico no se encuentra en su sitio activo y no es indispensable para la actividad enzimática, su función en muchos casos es contribuir a la estabilidad de la enzima.

Una manera de averiguar los tipos de proteasas que posee un organismo es empleando inhibidores específicos para cada uno de los grupos de enzimas, clasificados por su mecanismo enzimático. Además, mediante esta clasificación puede determinarse cuáles inhibidores serán útiles para disminuir la actividad proteolítica de cada grupo de proteasas. Esta es la investigación que realizó el Dr. Calderón para determinar el tipo de enzimas proteolíticas presentes en la amiba y la manera de inhibirlas. Posteriormente, pudieron analizarse los componentes del casquete y otros estudios bioquímicos en la amiba.

Los resultados del Dr. Calderón² demostraron que la *E. histolytica* posee predominantemente actividad de cisteín-proteasas. Esta observación tiene una importante implicación práctica para el desarrollo de estudios bioquímicos con *E. histolytica*. Cuando se rompen las amibas liberan alta actividad proteolítica, capaz de destruir sus propias proteínas, especialmente en presencia de compuestos reductores tales como el ditioneol, el 2-mecaptoetanol o la cisteína, los cuales incrementan la actividad de las cisteín-proteasas.

Otra observación del trabajo del Dr. Calderón fue que a tiempos cortos la actividad proteolítica de la amiba es sumamente resistente a compuestos desnaturizantes tales como el detergente dodecil sulfato de sodio (SDS) y la urea.² Ello es importante porque en el análisis electroforético de proteínas las muestras se tratan usualmente con SDS en condiciones reductoras. Puede esperarse que en estas condiciones todas las actividades enzimáticas de la célula estén inactivas, pero no es el caso de las cisteín-proteasas de la amiba, las cuales se encuentran activas. Este primer estudio del Dr. Calderón, donde

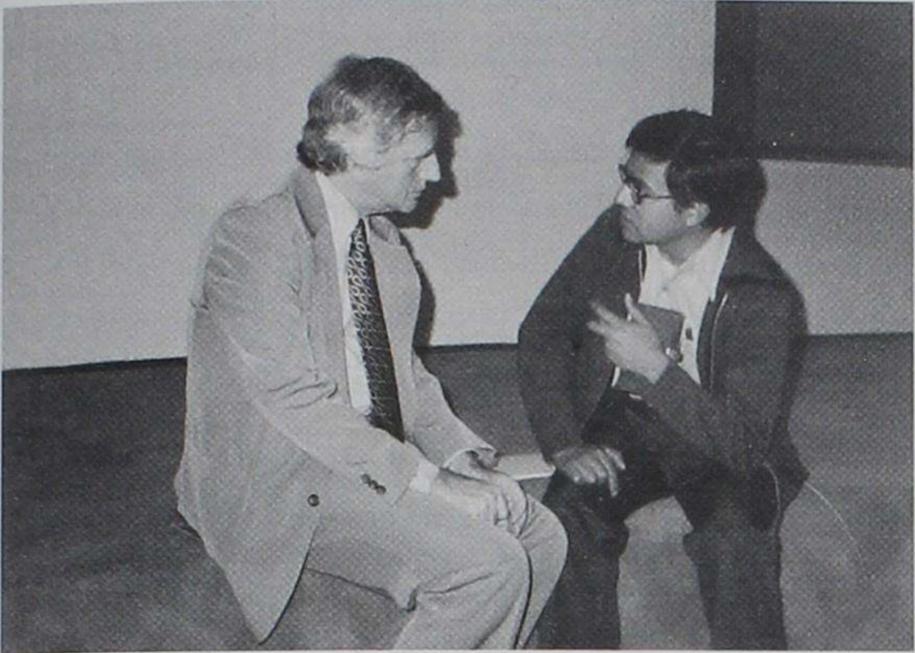


Figura 1. El Dr. Michael Sela y el Dr. Jesús Calderón a principios de los años ochenta.

se describió la alta actividad de cisteín-proteasas de la amiba y su inhibición, contribuyó a establecer mejores condiciones para el análisis bioquímico de las proteínas de *E. histolytica*.

En 1985, cuando el Dr. Calderón publicó su estudio sobre la inhibición de las cisteín-proteasas de la amiba, otro grupo de investigación reportó la purificación de una proteasa tipo catepsina, es decir una cisteín-proteasa de *E. histolytica*. A estos estudios siguieron muchos otros; las cisteín-proteasas de la amiba han despertado gran interés entre los investigadores en todo el mundo por su implicación como uno de los factores de virulencia.

Como resultado del trabajo de investigación de un gran número de laboratorios, muchos de ellos mexicanos, hoy se sabe que las cisteín-proteasas de la amiba son importantes factores en la virulencia de la *E. histolytica*. Además, estas enzimas se han implicado en la inflamación del intestino durante la infección amibiana, en la invasión del tejido y en la degradación de proteínas importantes para la integridad de la mucosa intestinal del huésped. Entre las moléculas del huésped degradadas por las cisteín-proteasas amibianas se encuentran las mucinas, la colágena, las proteínas de la matriz extracelular, los anticuerpos y algunos componentes del sistema del complemento, entre otras.

Otra contribución del Dr. Jesús Calderón respecto a las proteasas de *E. histolytica* se refiere a las proteasas en la superficie del parásito,³ ya otros investigadores habían registrado la

presencia de cisteín-proteasas en su membrana plasmática. El Dr. Calderón pensaba que las proteasas secretables o que se encontraban expuestas en la superficie del parásito tenían especial importancia por la interacción potencial de las amibas vivas con las moléculas del huésped.

Para demostrar la presencia de cisteín-proteasas en la superficie de la amiba, el Dr. Calderón empleó una estrategia sencilla. Buscó la actividad proteolítica en la superficie de amibas íntegras y fijadas con glutaraldehído, para su sorpresa la encontró. Es decir, las amibas perfectamente conservadas por fijación con glutaraldehído aún mantienen actividad de cisteín-proteasa, siempre y cuando se añada un agente reductor. Esta sencilla observación demostró sin lugar a dudas la actividad proteolítica en la superficie de *E. histolytica*. Además, las proteasas en la superficie de las amibas fijadas fueron capaces de romper sustratos importantes para el huésped como el factor C3 del sistema del complemento. Esto corroboró reportes de otro grupo de investigación, quienes habían demostrado que una proteasa amibiana secretable rompe la molécula C3 del complemento.

En conclusión: los estudios de Jesús Calderón demostraron las actividades proteolíticas predominantes de la *E. histolytica*, describieron las condiciones para inhibirlas y contribuyeron a establecer mejores condiciones para el análisis bioquímico y electroforético de las proteínas amibianas. Además, sus investigaciones establecieron claramente la presencia de cisteín-proteasas en la superficie de la *E. histolytica*.

El sistema del complemento y la *Entamoeba histolytica*

El Dr. Jesús Calderón tenía especial interés en conocer cuáles mecanismos inmunes estaban involucrados en la destrucción de las amibas. Uno de estos mecanismos es la activación del sistema del complemento. Por ello es importante dar una breve explicación sobre este mecanismo de defensa.

El sistema del complemento está constituido por veinte glicoproteínas que circulan en los fluidos extracelulares de los vertebrados y sus principales funciones son: la fagocitosis, la inflamación y la destrucción del agente patógeno. Existen tres vías para la activación del complemento: la clásica que

requiere anticuerpos específicos contra el agente patógeno, la vía alternativa que ocurre en ausencia de anticuerpos y la vía de las lectinas muy semejante a la vía clásica, porque emplea casi todos sus componentes. En esta última vía, descrita en la década de los noventa, participa una proteína sérica que reconoce manosa (MBP) que se une a la membrana de diversos microorganismos para activar los componentes de la vía clásica (figura 2).

Al efectuarse la activación del complemento por cualquiera de las tres vías, las proteínas interaccionan en una secuencia precisa, a manera de cascada. Una proteína activa a la siguiente y así sucesivamente, de esta manera se producen fragmentos proteínicos con actividad biológica con la capacidad de interaccionar con algunos microorganismos y células inmunes. Las tres vías convergen en un punto común: la activación de la molécula C3, la cual es atacada por una proteasa para generar los fragmentos C3a y C3b, para continuar con la consiguiente muerte del patógeno mediante la formación del "complejo de ataque a membrana" (figura 2).

El Dr. Jesús Calderón realizó dos contribuciones al estudio de la interacción entre la *E. histolytica* y el sistema del complemento: a) La activación del complemento por las vías alternativa y clásica en ausencia de anticuerpos y b) la adquisición de la resistencia *in vitro* de las amibas a la lisis por este sistema.

El hábitat natural de los trofozoítos de *E. histolytica* es el intestino grueso; cuando las amibas migran al hígado se produce un absceso hepático amibiano, lo cual supone el contacto de las amibas con el torrente sanguíneo conteniendo las proteínas del sistema del complemento. Si bien este sistema puede destruir a los trofozoítos, ¿cómo pueden las amibas llegar al hígado para luego formar el absceso hepático amibiano?

En la década de los ochenta ya se conocía que la *E. histolytica* activaba al complemento por la vía alternativa, lo cual tenía por consecuencia la muerte de las amibas en tan sólo 15 min, en tanto que los anticuerpos específicos tenían poca influencia en este daño. En la introducción del artículo publicado por Calderón y Schreiber⁴ en 1985, se menciona que en los estudios previos sobre la activación del complemento por amibas no se había determinado formalmente la unión del factor C3b en la membrana. En ese trabajo se demostró que los trofozoítos activaban las vías clásica y alternativa del complemento. En un experimento se usaron amibas incuba-

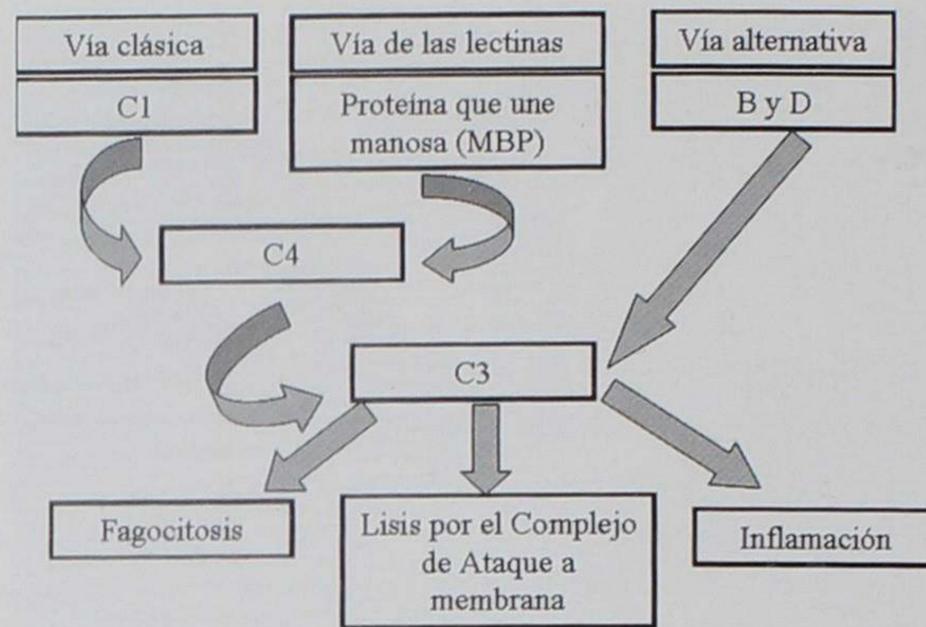


Figura 2. Esquema simplificado de la activación del sistema complemento.

das con suero humano fresco (lítico) o calentado (56° C, 45 min; sin actividad lítica) y suplementado con C3 radiactivo. Así, demostraron que el suero humano sin anticuerpos anti-amiba se activaba y el componente C3 radiactivo se depositaba en la membrana de las amibas, en tanto que el suero humano inactivo con calor no favoreció el depósito del C3 a la superficie amibiana.

Asimismo, se removieron selectivamente del suero humano los componentes del complemento de manera que podía interrumpirse su activación por cualquiera de las dos vías entonces conocidas e investigar cuál era la vía de activación involucrada. Calderón y Schreiber usaron a la amiba como blanco de la acción lítica del complemento. Al suero fresco de humano se le eliminó el factor B (que participa en la vía alternativa) y no se observó la unión de C3 a los trofozoítos, pero sí al adicionarlo; este resultado indicaba la activación de la vía alternativa. Cuando se eliminó el factor C4 tampoco se observó el depósito de C3 en la superficie, pero sí se unió al adicionar C4. En el momento en que el Dr. Jesús Calderón realizó estos estudios, se sabía que el C4 únicamente participaba en la vía clásica; en la actualidad se conoce la participación de esta molécula en la vía de las lectinas.

En la siguiente serie de experimentos se preparó un suero humano sin los factores C1q y D (participantes en las vías clásica y alternativa, respectivamente). Este suero fue reconstituido con dichos factores por separado. El suero (+C1q, -D) mató al 67% de las amibas en 5 min (vía clásica en ausencia

de anticuerpos). Por otra parte, el suero (-C1q + D) destruyó al 32% de las amibas a los 60 min solamente (activación de la vía alternativa). De esta manera se demostró la activación de ambas vías del complemento por las amibas. En ese momento se desconocía la existencia de la vía de las lectinas, la cual también podría estar participando en la lisis de las amibas. Es importante mencionar que este trabajo inicial realizado por del Dr. Calderón sentó las bases de múltiples estudios relacionados con este interesante aspecto.

Resistencia de las amibas a la lisis por complemento

La destrucción de las amibas por el complemento ocurre en pocos minutos, sin embargo, en ese tiempo no existía ninguna explicación al hecho de que las amibas, aún habiendo estado expuestas al sistema del complemento durante el proceso invasivo, podían sobrevivir y producir el absceso hepático. A partir de esta observación, en el grupo del Dr. Jesús Calderón surgió la inquietud por conocer el mecanismo de evasión de la actividad destructiva del complemento.

Por ello, conociendo el hábitat de la *E. histolytica*, en varios estudios intentaron relacionar la virulencia amibiana con la susceptibilidad a la lisis por complemento, pero no se encontró dicha correlación en amibas mantenidas en cultivo axénico (en ausencia de otros microorganismos). Asimismo, se había observado que las amibas patógenas recién aisladas de pacientes con absceso hepático amibiano, fueron menos susceptibles a la lisis cuando se compararon con las amibas menos patógenas, aisladas de pacientes con disentería amibiana.

El Dr. Jesús Calderón y Rosalinda Tovar⁵ explicaron que los anticuerpos anti-amiba y el suero, podían inducir en los trofozoítos amibianos un cierto grado de resistencia a la destrucción por el complemento. A raíz de estas observaciones, Jesús Calderón realizó un estudio para entender cómo, a pesar de la activación del complemento por las amibas, se desarrollaba la enfermedad. Precisamente, el suero humano fresco al 40% v/v mataba casi al 95% de las amibas. Calderón encontró que las amibas expuestas diariamente a concentraciones crecientes de suero lítico de humano (del 10% al 40% v/v) desarrollaban una resistencia a la lisis por complemento, pero

no así al incubarlas con suero humano inactivo por calor. Este fenómeno fue observado en *E. histolytica* HM1, cepa patógena, y en dos clonas derivadas de ésta, pero no en un cepa de baja virulencia, *E. histolytica* HK9. La resistencia adquirida a la lisis por complemento se perdió al cabo de seis semanas después de suspender las exposiciones al suero lítico. Esta fue la primera observación sobre la adquisición *in vitro* por la *E. histolytica* de un mecanismo de evasión de la respuesta inmune humoral; el desarrollo temporal de la resistencia a la lisis por el sistema del complemento.⁴

Posteriormente, otros investigadores describieron que la resistencia al complemento podía adquirirse también con suero fresco de bovino y al pasar las amibas por el hígado de hámster. Otros autores realizaron varios estudios para determinar el mecanismo molecular de resistencia a la lisis por complemento. Se encontró que las amibas resistentes incorporan menor cantidad del factor C9 (componente del complejo de ataque a membrana) comparadas con las amibas susceptibles. Además, las amibas susceptibles podían adquirir resistencia al complemento al ser incubadas con extractos de amibas resistentes, así como con lisados de eritrocitos de humano. Actualmente se ha detectado una proteína semejante a CD59 en las amibas aisladas del intestino grueso de humanos. Estos resultados sugieren que uno de los mecanismos de resistencia a la lisis por complemento puede deberse a la presencia de CD59 en la amiba, proteína que regula la actividad lítica del complejo de ataque a membrana. Así, el trabajo del Dr. Jesús Calderón sentó las bases para determinar un mecanismo de evasión de la respuesta inmune mediada por la lisis del complemento

REFERENCIAS

1. J. McLaughlin, G. Faubert, *Can. J. Microbiol.* **23**, 420 (1977).
2. E. E. Ávila, M. Sánchez-Garza, J. Calderón, *J. Protozool.* **32**, 163 (1985).
3. E. E. Ávila, J. Calderón, *Exp. Parasitol.* **76**, 232 (1993).
4. J. Calderón, R.D. Schreiber, *Infect. Immun.* **50**, 560 (1985).
5. J. Calderón, R.G. T-G, *Biomedical Press.* **227**, 230 (1980).
6. J. Calderón, R. Tovar, *Immunology* **58**, 467 (1986).



Los Neutrófilos y la Amibiasis

Mineko Shibayama, Víctor Tsutsumi y José D. Villalba Magdaleno

Parasitismo

Uno de los logros científicos de Jesús Calderón Tinoco, está asociado al papel de la respuesta inmune en el control de la enfermedad amibiana.

El parasitismo es una de las asociaciones que se establece por la convivencia de seres de distintas especies. Como sucede con la mayor parte de los fenómenos biológicos, los aspectos del parasitismo no son absolutamente precisos, por lo cual no es posible definirlo con exactitud. El que la mayor parte de los parásitos que invaden el organismo humano produzcan lesiones y perturbaciones funcionales es una razón importante para interesar a los científicos en el conocimiento de estos micro-organismos. La relación entre el parásito *Entamoeba histolytica* y su huésped, fue uno de los temas importantes que estudió el Dr. Jesús Calderón, cuyas contribuciones permitieron ampliar el conocimiento que tenemos sobre dicha interacción y comprender mejor la fisiopatogenia de la amibiasis.

Las infecciones causadas por *E. histolytica* representan un problema de salud pública en el mundo; México no es la excepción, como cualquier otro país en vías de desarrollo. El parásito *E. histolytica* generalmente limita su actividad a la luz intestinal y eventualmente puede invadir la mucosa intestinal con manifestaciones clínicas bien definidas, conocidas como colitis ulcerativa amibiana, disentería amibiana fulminante, ameboma o granuloma amibiano. Sin embargo cuando la ameba alcanza la circulación sanguínea y llega al hígado por la vena porta puede invadir otros tejidos, causando una extensa necrosis conocida como absceso hepático amibiano (AHA, figura 1). Esta invasión puede presentarse en otros órganos y tejidos, tales como: cerebro, piel, órganos genitales y pulmones.

Los doctores Mineko Shibayama Salas y Víctor Tsutsumi son investigadores titulares del Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Cinvestav, mineko@cinvestav.mx vtsutsu@cinvestav.mx

El Dr. José D'Artagnan Villalba Magdaleno, realiza su estancia posdoctoral en el mismo departamento, jdvillalba@yahoo.com

Los estudios en el campo de la inmunología se vieron limitados durante largo tiempo debido a la incapacidad para cultivar al protozoo parásito *E. histolytica* en cultivos axénicos (libres de otros microorganismos). Mucho se ha avanzado en el conocimiento de la biología de la *E. histolytica* a partir de la creación de los primeros medios sintéticos para su cultivo¹ y su posterior mejoramiento.² Los cultivos axénicos de trofozoítos de *E. histolytica* representaron un avance importante, ya que han permitido estudiar tanto la morfología como la fisiología celular y molecular de este parásito. No menos importante ha sido el desarrollo y el uso de modelos animales para inducir las lesiones amebianas intestinales y hepáticas,³ que han facilitado la comprensión de algunos aspectos importantes en la relación huésped-parásito, incluyendo la participación de diversas moléculas como las lectinas, proteasas, ameboporos, etc., que contribuyen importantemente al conocimiento de esta enfermedad parasitaria en el humano.

En este artículo se hace una breve revisión de uno de los logros científicos que aportó el Dr. Jesús Calderón, que se refiere al papel de la respuesta inmune en el control de la enfermedad amebiana, en particular la participación del leucocito neutrófilo como el posible responsable celular de la protección a la infección amebiana.

Con base en estudios realizados en modelos animales, se ha sugerido que la inmunidad celular desempeña un papel protector importante en la amebiasis como un mecanismo de resistencia. Esto se ha comprobado con la supresión de la respuesta del tipo celular en animales tratados con diferentes fármacos, como la ciclosporina y la dexametasona, retados posteriormente con cepas virulentas de *E. histolytica*, resultando un aumento en la capacidad invasiva de este parásito.

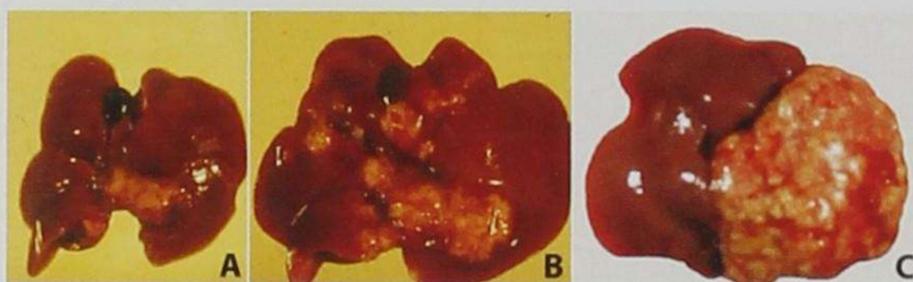


Fig. 1. Hígado de hámster inoculado por vía intrahepática con trofozoítos de *E. histolytica*. Presencia de múltiples lesiones blanquecinas en la superficie hepática. En a) 24 h, b) 7 días y c) 18 días post-inoculación.

Puesto que la función principal del sistema leucocitario es defender al organismo contra los microorganismos invasores, las observaciones clínicas e histológicas previamente conocidas sobre la amebiasis, condujeron al Dr. Calderón a interesarse en la relación del neutrófilo con los trofozoítos de *E. histolytica*.

Papel del neutrófilo en la amebiasis

La respuesta inmune a una infección localizada es la formación de un exudado inflamatorio, compuesto principalmente por neutrófilos y mononucleares. Los leucocitos neutrófilos son las células blancas predominantes (40-75%) en la sangre periférica de un adulto sano. Miden entre 12 a 15 μm de diámetro y se caracterizan por presentar un núcleo con 2 a 5 lóbulos conectados por delgados puentes de cromatina. Su citoplasma incluye abundantes gránulos que contienen potentes enzimas hidrolíticas. La liberación extracelular de estas sustancias citotóxicas puede ocurrir cuando estos son activados a través de sus receptores presentes en la superficie celular. Los neutrófilos utilizan también vías dependientes del oxígeno y nitrógeno para generar sustancias microbicidas (especies reactivas de oxígeno e intermediarios de nitrógeno) y, en consecuencia, destruir a numerosos patógenos. Para combatir en forma adecuada a un microorganismo invasor, estos leucocitos son capaces de desplazarse libremente mediante la formación de pseudópodos y abandonar la circulación sanguínea a través de un mecanismo llamado diapédesis, para luego migrar hacia el área donde se inicia la infección y prevenir la invasión del microorganismo patógeno.

En 1981, Guerrant,⁴ empleando cinemicroscopía para estudiar la interacción de los neutrófilos con los trofozoítos de *E. histolytica*, encontró que, a pesar de que los numerosos polimorfonucleares rodean al parásito, este último es capaz de ocasionar la pérdida de la motilidad, la desgranulación, la muerte y aún la fagocitosis del neutrófilo. Por otra parte, estudios histopatológicos del AHA en modelos animales susceptibles a la infección, realizados por Tsutsumi *et al.*⁵ han demostrado que los neutrófilos, aunque representan la primera línea de defensa del huésped a la invasión hepática amebiana, no son capaces de eliminar al parásito (figura 2). El

análisis exhaustivo de la secuencia de desarrollo del AHA experimental después de la inoculación intraportal de los parásitos en el hígado de hámster, mostró inicialmente la producción de múltiples focos inflamatorios de tipo agudo alrededor de los trofozoítos y, en etapas tardías, la aparición de una reacción inflamatoria de tipo crónico y granulomatoso con una extensa lisis de las células inflamatorias acompañada de necrosis tisular. Basados en estos estudios se sugirió que la lisis de las células inflamatorias, en especial los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, es consecuencia de la interacción con las amibas virulentas, y la destrucción del tejido hepático se debe a su vez a la acción de las potentes enzimas liberadas por estas células inflamatorias lisadas, más que a un efecto directo de los parásitos sobre los hepatocitos. Estas observaciones, confirmadas por estudios de microscopía electrónica,⁶ constituyen las bases morfológicas de la participación de la respuesta inmune en la amibiasis invasora y su papel en la producción del daño a los tejidos. Posteriormente, Shibayama *et al.*⁷ reportaron que los trofozoítos de *E. histolytica* inoculados por vía intraperitoneal producían igualmente múltiples focos de células inflamatorias interactuando con la superficie de la amiba, con lisis de las primeras para posteriormente desarrollar AHA. Los estudios ultraestructurales mostraron a las amibas rodeadas por un número importante de neutrófilos, muchos de los cuales mostraron signos de lisis celular, y al igual que en los estudios previos, se refuerza su papel en el daño al parénquima hepático (figura 3). Las observaciones anteriores sirvieron de base para los estudios *in vitro* reportados por Salata *et al.*⁸ sobre el efecto de los trofozoítos íntegros o extractos proteínicos amibianos en la quimiotaxis del neutrófilo. Sugiriendo que es el resultado de un incremento en la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias y quimioatrayentes, que incluyen a IL-8, GM-CSF, IL-1 e IL-6.⁹

Ratones neutropénicos

La participación de las células inflamatorias en la producción del daño hepático ha sido igualmente corroborada por estudios realizados por el grupo del Dr. Ruy Pérez-Tamayo,¹⁰ que mostraron datos similares al utilizar hámsteres a los cuales se les

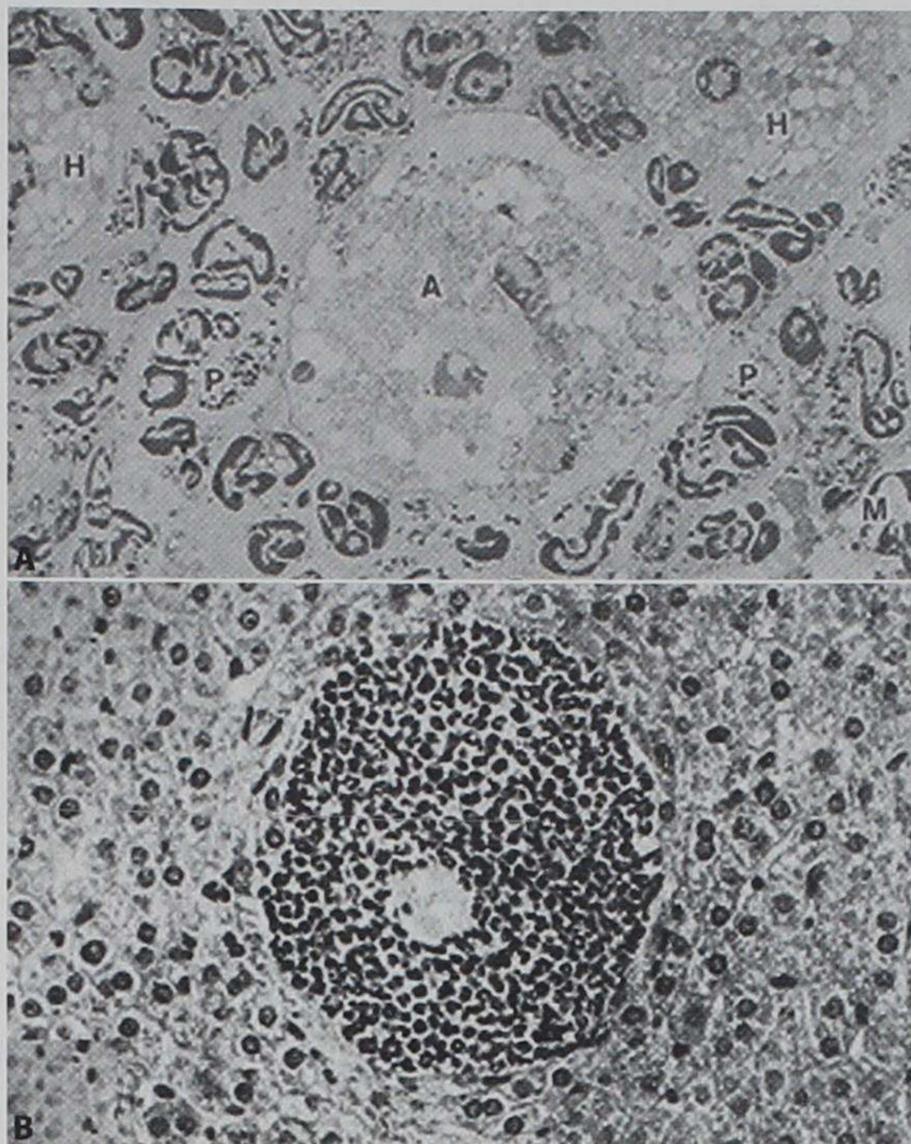


Fig. 2. Reacción inflamatoria hepática después de la inoculación de trofozoítos virulentos de *E. histolytica* en la vena porta del hámster: a) Lesión hepática a las 3 h después de la inoculación, muestra una amiba central (A) rodeada por neutrófilos (P) y escasos macrófagos (M) con hepatocitos vacuolados (H). 3000X, b) 6 h post-inoculación la lesión adopta una configuración redonda con una amiba en el centro y abundantes neutrófilos en la periferia. 300X.

indujo leucopenia, además de disminuir las proteínas del complemento, y demostraron que la necrosis tisular en AHA experimental, es debida a la acción indirecta a través de la lisis de las células inflamatorias, más que a la acción directa del parásito.

Por otra parte, aunque el ratón es utilizado comúnmente en diferentes áreas de experimentación, para los estudios de la amibiasis ha tenido poca aplicación, es debido a su baja susceptibilidad y variabilidad en la respuesta inmune en contra de la *E. histolytica*. Sin embargo, considerando que los neutrófilos forman parte importante de las repuestas innatas y estas células están mejor caracterizadas en los ratones, el Dr. Calderón realizó estudios en estos animales, resistentes tanto a la infección intestinal como a la hepática por *E. histolytica*.

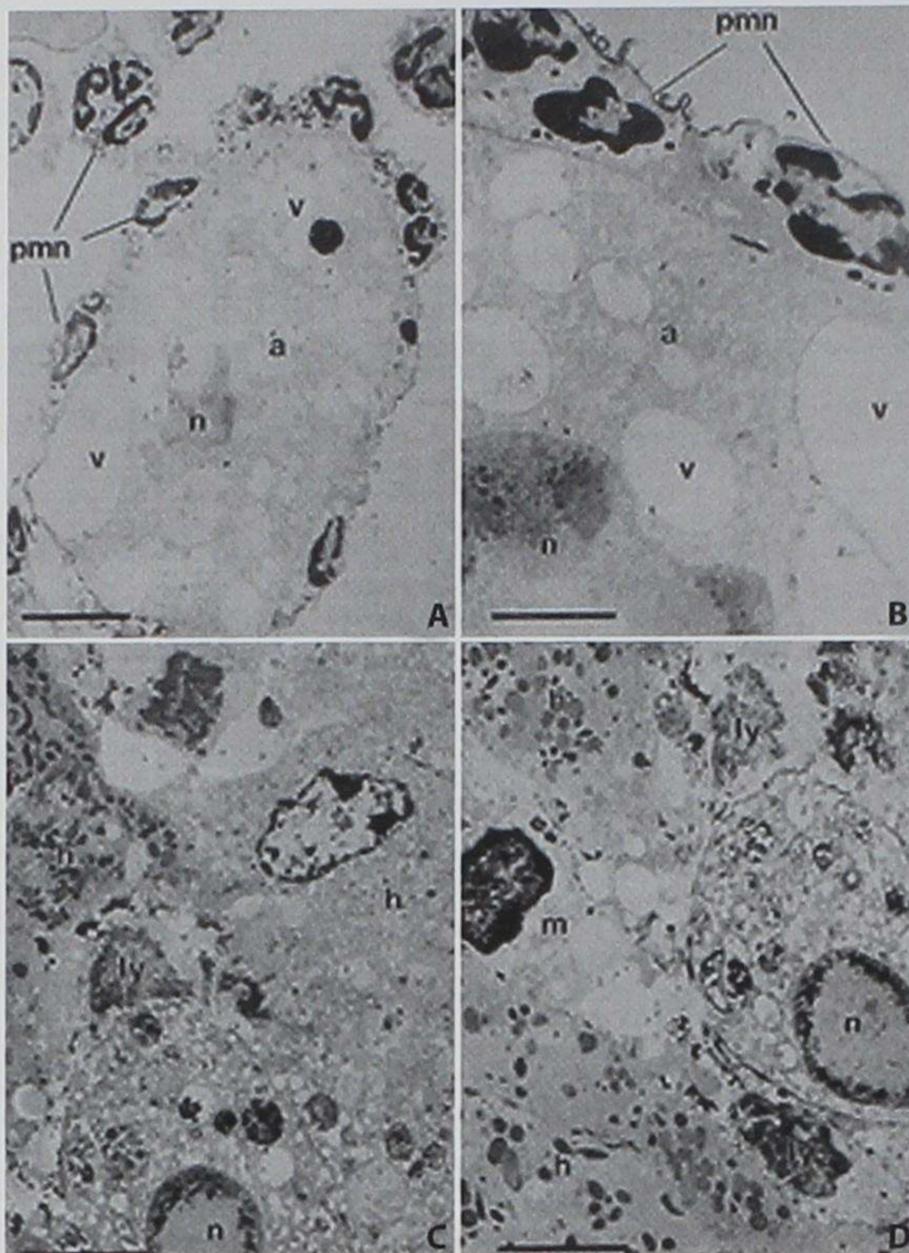


Fig. 3. Micrografía electrónica de trasmisión de la interacción entre trofozoítos de *E. histolytica* y células inflamatorias: a) Múltiples leucocitos polimorfonucleares se encuentran en contacto con la superficie del parásito; b) Los neutrófilos se adhieren a la amiba extendiendo su citoplasma; c) y d) El parénquima hepático presenta a las amibas rodeadas por células inflamatorias con signo de daño celular. (a, amiba; h, hepatocito; ly, célula inflamatoria lisada; m, macrófago; n, núcleo; pmn, leucocito polimorfonuclear; v, vacuola). Barra = 5 μ m.

Para estos estudios utilizó en su laboratorio ratones neutropénicos empleando un anticuerpo monoclonal (Rb-6) y encontró que estos animales (Balb/c) desarrollaban un importante daño hepático, con grandes áreas de necrosis y un mayor número de amibas en el sitio de la infección. En contraste, los hígados de los ratones que no se les indujo neutropenia, presentaron lesiones más pequeñas, autolimitadas y que se curaban más rápido (figura 4). Los datos del Dr. Calderón demostraron que, en el caso de los animales resistentes

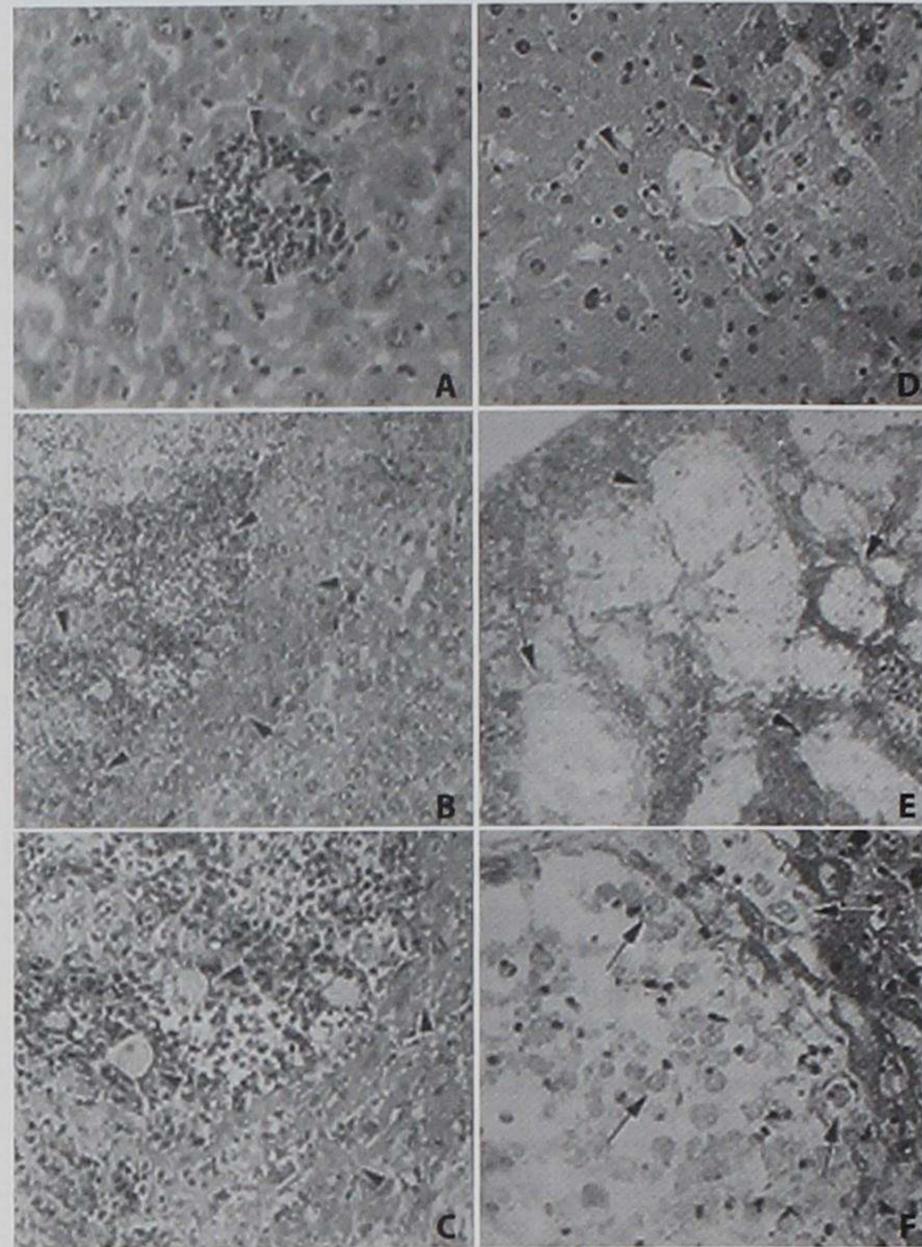


Fig. 4. Desarrollo de la lesión hepática amibiana en el ratón Balb/c normal (a, b, c) y neutropénico (d, e, f). Después de 12 h post-inoculación, las amibas fueron rodeadas por varias capas de neutrófilos (a). Diversas áreas en el parénquima hepático presentaron una reacción inflamatoria y necrosis a las 24 h (b). Amplificación de la zona de inflamación con amibas (c). En el ratón neutropénico, las amibas fueron localizadas en las ramas de la vena porta y sinusoides hepáticos. No se observa inflamación (d). El tejido hepático mostró grandes áreas de necrosis de tipo lítico (e) caracterizada por espacios irregulares conteniendo un gran número de amibas (flechas) y ausencia de inflamación (f).

como los ratones, el leucocito polimorfonuclear del tipo de los neutrófilos sí juega un papel importante en el control de la infección hepática amibiana, a diferencia de los estudios en el hámster donde, como se ha mencionado, tiene un papel en la patogénesis o desarrollo del daño hepático. En este estudio también se demostró que la *E. histolytica* es capaz de inducir la muerte celular programada en los hepatocitos en ausencia de las células inflamatorias. La respuesta inmune eficiente en aquellos individuos genéticamente resistentes a la invasión de

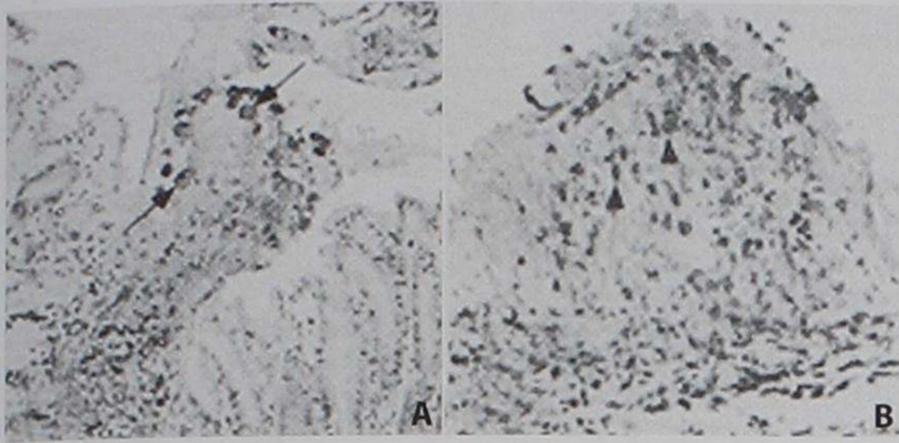


Fig. 5. Inmunohistoquímica de la lesión intestinal en el ratón Balb/c. Se observa en a) la ulceración de la mucosa intestinal con presencia de moco y trofozoítos de *E. histolytica* (flechas). 20X. En b) el intestino del ratón neutropénico, se visualiza una reacción granulomatosa. Se observa la presencia de macrófagos (cabeza de flecha). 40X

la mucosa intestinal por los trofozoítos de *E. histolytica*, puede deberse a diversos factores, entre ellos la generación de una respuesta inflamatoria efectiva que contribuya a la eliminación de los parásitos. Así, estudios posteriores del Dr. Calderón se enfocaron a la infección a nivel intestinal en el mismo modelo de ratón neutropénico antes descrito. Encontró que, en contraste a los hallazgos previos donde los neutrófilos son críticos en la eliminación de los trofozoítos amibianos en el AHA, los neutrófilos no parecen ser requeridos para eliminar la *E. histolytica* en la mucosa intestinal, pero parecen ser importantes como una medida de protección, ya que estos animales neutropénicos presentaron un incremento en la formación de granulomas, dato histopatológico que fue observado por primera vez a nivel experimental en la infección intestinal (figura 5). De esta manera se sugiere que la respuesta inmune innata a través de los neutrófilos es suficiente para prevenir la infección amibiana a nivel hepático e intestinal en el modelo del ratón.

Reconociendo que este espacio no hace justicia a la larga trayectoria científica del Dr. Jesús Calderón, sí pretendemos destacar su responsabilidad, dedicación y la extraordinaria labor que realizó con su trabajo callado pero nunca anónimo, sin esperar distinciones ni halagos, sino por la satisfacción del deber cumplido, por su trabajo que fue su gran pasión y porque dejó páginas escritas para la historia de la investigación. Asimismo, queremos resaltar al maestro, amigo y compañero que siempre supo ser. Sus compañeros y exalumnos le dedica-

ron un merecido homenaje con el "Simposio de Protozoarios Patógenos" llevado a cabo en el Auditorio Rosenblueth del Cinvestav, el 1º de diciembre del 2008. Homenaje ayer, hoy, siempre.

Recuerdos de ayer, cuando todos en el Cinvestav supieron rodearle de afecto, hoy por ser ejemplo, y siempre, por aprender que una parte importante de nuestra grandeza es recordar a nuestros compañeros.

REFERENCIAS

1. L.S. Diamond, D.R. Harlow, C.C. Cunnick, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **72**, 431 (1978).
2. L.S. Diamond, *Arch. Invest. Med. (México)* **11(S1)**, 47 (1980).
3. V. Tsutsumi, M. Shibayama, *Arch. Med. Res.* **37**, 210 (2006).
4. R.L. Guerrant, et al. *J. Infect. Dis.* **143**, 83 (1981).
5. V. Tsutsumi, et al. *Am. J. Pathol.* **117**, 81 (1984).
6. V. Tsutsumi, A. Martínez-Palomo, *Am. J. Pathol.* **130**, 112 (1988).
7. M. Shibayama, et al. *Exp. Parasitol.* **88**, 20 (1998).
8. R.A. Salata, et al. *J. Parasitol.* **75**, 644 (1989).
9. L. Eckmann, S.L. Reed, J.R. Smith, M.F. Kagnoff, *J. Clin. Invest.* **96**, 1269 (1995).
10. R. Pérez-Tamayo, et al. *J. Parasitol.* **77**, 982 (1991).
11. L. Rivero-Nava, et al. *Exp. Parasitol.* **101**, 183 (2002).
12. C. Velázquez, et al. *Parasite Immunol.* **20**, 255 (1998).
13. C. et al. *J. Eukaryot. Microbiol.* **42**, 636 (1995).



Entrevista con Jorge Suárez Díaz

María de Ibarrola y René Asomoza

María de Ibarrola (MI): Ingeniero, ¿cómo inició la formación del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados?

Jorge Suárez (JS): Para entender qué motivó la creación del Centro se necesitan ciertos antecedentes que pueden ser interesantes para los jóvenes que no han tenido la oportunidad de conocerlos. A mi modo de ver, los orígenes del Centro se remontan a la segunda mitad de la década de los treinta, cuando el Dr. Manuel Cerrillo llegó a la Dirección de la Escuela Superior de Ingeniería Mecánica y Eléctrica (ESIME) del Instituto Politécnico Nacional (IPN). Él siempre tuvo la idea de que era necesario formar una escuela de graduados en la ESIME y la estableció al final de los años treinta. Sin embargo, como tenía mucho interés en superarse, al poco tiempo se fue a Estados Unidos a realizar un doctorado. Al faltar él, como sucede mucho en México, la escuela no funcionó y al poco tiempo la cancelaron. Cerrillo volvió a la ESIME como profesor a principios de la década de los cuarenta, que fue cuando lo conocí. Yo era estudiante en esa época y fue mi maestro en el segundo año de la carrera de ingeniería de comunicaciones y electrónica y me solicitó que fuera su ayudante. Acepté y estuve con él hasta que terminé mi carrera y me fui a tomar unos cursos de especialización al extranjero. Poco tiempo después, Cerrillo volvió a establecer la escuela de graduados, pero ésta fue cerrada dos años más tarde cuando Cerrillo se había ido a trabajar a Estados Unidos, aunque había sembrado la idea de que la ESIME y el Politécnico

requerían de una escuela de graduados. A fines de 1959 se inició el sexenio del presidente Adolfo López Mateos y nombró como subsecretario de Enseñanzas Técnica y Superior a Víctor Bravo Ahuja y como director general del IPN a Eugenio Méndez Docurro, quienes habían mostrado interés en las cuestiones educativas. Ellos intentaron revivir el proyecto de la escuela de graduados del IPN y consultaron para este fin a Cerrillo, que ya era investigador del *Massachusetts Institute of Technology* (MIT). Él se entusiasmó con la iniciativa y manifestó la importancia que tendría una escuela más amplia y mejor formada que las anteriores. Lo invitaron a dar unas pláticas sobre la pertinencia de establecer una escuela de graduados o un centro de investigación, así como sobre las características que éste debía tener. Con el inicio de estas pláticas comenzó a gestarse el Centro. Cerrillo dirigió un seminario, al que asistieron algunos investigadores del MIT a dar conferencias sobre el tema.

MI: ¿Puede platicarnos más sobre este seminario? Había oído hablar de él, pero no sabía que había venido gente del MIT, ¿quiénes estaban?

JS: No recuerdo a todos los que vinieron, pero entre ellos estaban Fano, Simmerman, director del Laboratorio de Electrónica del MIT, y un profesor del área de comunicaciones, creo que fue Bagdady.

Con motivo del fallecimiento del Ing. Jorge Suárez Díaz, reproducimos la entrevista publicada en *Avance y Perspectiva*, vol.23, número 2, pp. 39-48, abril-junio, 2004.

Los doctores María de Ibarrola Nicolín y René Asomoza Palacio son investigadores titulares de los departamentos de Investigaciones Educativas y Sección Electrónica del Estado Sólido del Cinvestav, respectivamente. Correo electrónico: ibarrola@cinvestav.mx, rasomoza@admon.cinvestav.mx

MI: ¿Y de México?

JS: Estuvimos Méndez Docurro, un servidor y otros que no recuerdo.

MI: ¿Estaba el profesor Juan Manuel Gutiérrez Vázquez?

JS: No, al principio no; creo que se incorporó al final. El caso es que se empezó con conferencias sobre ciencias, tecnología y educación. El presidente López Mateos realizó una gira de trabajo por Estados Unidos. Aprovechando esto, se logró concertar una entrevista entre él y Cerrillo, quien le explicó de qué se trataba el proyecto y los alcances que podía tener una escuela de graduados y un centro de investigación para nuestro país. Como Cerrillo era una persona con mucha capacidad de persuasión, convenció a López Mateos, quien autorizó que el proyecto siguiera adelante. Esa es la fecha en que se inicia el Centro, con la instrucción específica del Presidente para que se empezara a planear y a establecer. Se realizó un seminario más formal que el anterior para que Cerrillo y gente del MIT nos explicaran de qué se trataría la nueva institución. Se resaltaron todas las posibilidades que tendría y todo lo que podría servir al país. Asimismo se nombró una comisión que se encargaría de redactar un documento para sentar las bases del Centro presidida por Humberto Olguín Hermida, un periodista muy brillante, que tenía una gran capacidad de sintetizar lo que oía. Él había sido Premio Nacional de Oratoria. Se le invitó para que oyera todas las conferencias y después redactara el documento. Era licenciado en derecho, y se pensó que podrían escaparse muchos aspectos de ciencia y tecnología; por eso me pidieron que fuera su asesor en las cuestiones técnicas.

MI: ¿Nada más ustedes dos?

JS: La comisión estaba encabezada por Cerrillo y formaban parte de ella las personas que participaban en las conferencias, pero nosotros redactamos las bases de acuerdo con lo que nos explicaba Cerrillo. Después que terminaron las conferencias redactamos el documento que se entregó

a las autoridades correspondientes y se proporcionó una copia, en su oportunidad, al director del Centro.

René Asomoza (RA): ¿Usted tiene copia de ese documento?

JS: No, desafortunadamente no conservé ninguna copia. Después de esto empezó la discusión en torno a cómo se llamaría la nueva institución, cuáles serían sus bases jurídicas y cómo estaría ligada al Politécnico o a la ESIME. Se pensó que no sería conveniente que quedara dentro de la estructura administrativa del IPN, para que no estuviera sujeta a los vaivenes políticos de éste, pues a veces había muchos problemas estudiantiles.

MI: Acababa de pasar una huelga muy larga.

RA: Y además se habían cerrado dos escuelas.

JS: Exactamente. Como resultado de esta discusión el Centro fue creado administrativamente independiente del IPN. Se trataba de que, como su nombre lo indica, perteneciera al Politécnico, pero no estuviera sujeto a su administración. Se escogió el nombre de Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Después comenzaron a construirse los edificios. Ésa es, en síntesis, la génesis del Cinvestav.

MI: Ingeniero, ¿a qué se debió que Cerrillo no se quedara como director y haya entrado Rosenblueth? Ahí hay un aspecto muy interesante.

JS: Todo el grupo suponía que Cerrillo iba a ser el primer director. Pero no había nada establecido ni firme sobre ello, ni el compromiso de él para serlo. Nunca supe que Cerrillo hubiera aceptado, ni él llegó a decirme que quisiera ser director. Cuando se le propuso que se hiciera cargo del Centro, él respondió: "No voy a ser el director, me voy a Estados Unidos al MIT, a seguir investigando. Tengo mucho trabajo." Todos nos quedamos muy sorprendidos. Vino una desilusión grande, porque Cerrillo había dado las bases para su creación. Tal vez por eso se pensaba que él sería el director. En ese momento, las autoridades empeza-

ron a buscar a otra persona idónea para el cargo. Incluso creo que el propio Cerrillo sugirió a Rosenblueth, a quien había conocido cuando estaba en Harvard. Para esas fechas ya se estaba viendo quiénes iban a participar en el Centro, gente como José Ádem y otros. Rosenblueth sí aceptó, pero con una serie de condiciones.

MI: ¿Usted conoce las condiciones que puso Rosenblueth para aceptar el cargo?

JS: Con detalle no, pero entre ellas había un elemento que ya se había discutido: que no estuviera ligado administrativamente al Politécnico. Bueno, el caso es que Rosenblueth aceptó y posteriormente tomó posesión del cargo. Entonces sucedió algo muy curioso, que me parece importante señalar. En las bases del Centro estaba especificado que una de sus funciones principales iba a ser la investigación tecnológica, con el fin de impulsar el desarrollo del país en esta área. Todos pensamos que esto había quedado bien claro. Pasó el tiempo, y cuando yo estaba en la Dirección General de Telecomunicaciones de la Secretaría de Comunicaciones y Transportes, el Ing. Padilla Segura, a quien le gustaba mucho imprimir cosas importantes, hizo la sugerencia de que se publicaran las bases del Centro en una edición muy elegante. Yo nunca tuve la precaución de quedarme con una copia, y le pregunté a Olgún Hermida, que era muy amigo mío, si él tenía una. Me respondió que no, pero que ese documento debía estar en el archivo del Centro. Pedimos oficialmente al Centro una copia de las bases y no apareció por ninguna parte. La habían perdido, y nunca la volvieron a encontrar.

MI: Mi alumna, Rebeca Reynoso, tiene la transcripción completa del texto que mandó Cerrillo, pero no sé si tenga las bases. Incluso, ella la tiene identificada como una carta que mandó Cerrillo desde Cambridge y que fue redactada por un periodista.

JS: Debe haber sido Humberto Olgún.

MI: Sí. Y lo que usted nos dice redondea mejor la historia.

JS: Las bases estaban en un documento amplio que después no apareció. Ahí se especificaba que la función fundamental del Centro iba a ser la combinación de ciencia y tecnología. Claro que se planteó desarrollar también la física, la biología y otras ciencias, pero la función principal sería la comunión armónica de la ingeniería y la ciencia.

MI: Ahí entramos en el tema que usted maneja más. Hasta donde conozco la historia del Centro, cuando Rosenblueth entra le da un giro de 180 grados y pone como prioridad a la investigación de corte científico.

JS: Especialmente de biología.

MI: Pero también de matemáticas y de física, por su amistad con Ádem. Lo que entiendo es que el Departamento de Ingeniería Eléctrica, que siempre señala a Méndez Docurro como una parte importante, tuvo dificultades para desarrollarse por falta de personas que se hicieran cargo. Tan es así que Cerrillo no aceptó este último puesto.

JS: Sí, fue por falta de personas idóneas por lo que no tuvo la promoción adecuada.

MI: ¿Y el Ing. José María Borrego?

JS: Borrego, quien se había graduado en el MIT, fue propuesto por Cerrillo y estuvo un tiempo en México a cargo del Departamento.

MI: Y no se quedó.

RA: Estuvo un par de años. Él fundó el Departamento.

JS: Él era especialista en física del estado sólido, que fue el tema con el que se inició el Departamento de Ingeniería Eléctrica.

MI: Después estuvo un tiempo el Ing. Enrique G. León López.

JS: Estuvo muy poco tiempo. Incluso le dieron todo el equipo que había solicitado y éste se quedó empacado porque León López se fue al poco tiempo.

MI: ¿Cuándo ingresó usted al Centro?

JS: Me integré posteriormente, el primero de abril de 1978.

MI: ¿Por qué no ingresó antes?

JS: En ese tiempo estaba trabajando en la Secretaría de Comunicaciones y Transportes, era director técnico de la Comisión de Telecomunicaciones y Meteorología y en 1964 me nombraron director general de Telecomunicaciones. A mediados de 1965 presenté un plan muy ambicioso, de grandes alcances para desarrollar en cinco años. El plan se aprobó y se le dio mucha difusión. Cerca de un año después, a finales de 1966, el Comité Olímpico se acercó al secretario de Comunicaciones y le solicitó que se viera la posibilidad para que todo lo que incluía el plan estuviera listo para los Juegos Olímpicos de 1968. Como todo lo que sucede en México, el Comité no sabía nada de comunicaciones ni había planeado nada.

MI: ¿Hicieron mucho de telecomunicaciones, verdad?

JS: Fue un plan muy amplio. Se establecieron varios servicios, entre ellos una red de telecomunicaciones de microondas de alta capacidad de transmisión de información de 13 500 kilómetros de desarrollo, la estación terrena para comunicación vía satélite, toda la red de estaciones costaneras, el servicio de telesecundaria a través de la red de microondas, la ampliación del servicio de Telex, así como otros servicios. Pero fue muy pesado hacer todo eso en dos años. Era casi imposible lograrlo. Empezamos a contactar con las empresas proveedoras de equipos de telecomunicaciones, les manifestamos cómo estaba el asunto y su respuesta fue: “Es imposible. Las fábricas no pueden tener todo el equipo necesario para realizar el plan en ese tiempo.” Eran empresas con mucha capacidad que ya tenían gran experiencia: la Standard Electric Lorenz, la Siemens, la General Electric inglesa, la Nec. Yo les manifesté: “No

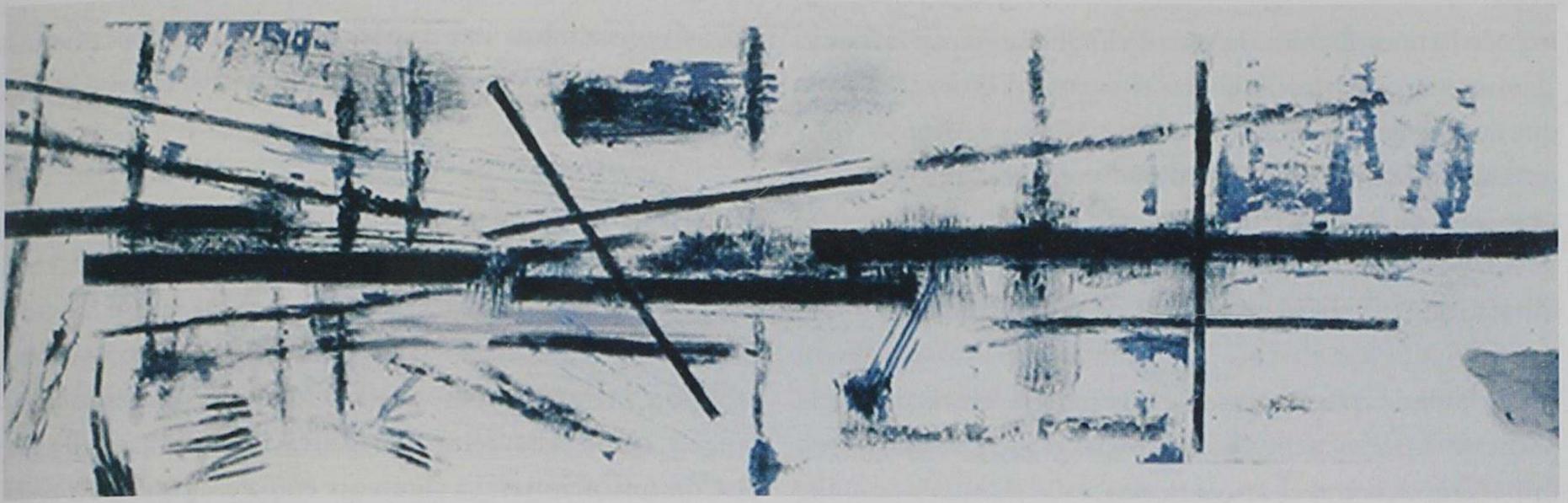
sólo se requiere fabricar el equipo, sino realizar las instalaciones, hacer caminos, casetas, etcétera. Es nuestro compromiso y no puede ser de otra manera. Vean qué pueden hacer. Tenemos que terminar en ese tiempo y no hay otra opción”. Como eran contratos de mucho dinero, todas las compañías estaban interesadas en ellos. Había contratos de varios cientos de millones de pesos. Los presidentes de las empresas me decían que no podían arriesgarse; por ejemplo, de la Standard Electric Lorenz, que fue la que obtuvo un contrato mayor, estuvo conmigo el Dr. Carl, su director técnico, una persona muy competente y me dijo: “No podemos fabricar el equipo necesario en ese tiempo.” Yo le respondí: “Vea usted si pueden ampliar la fábrica.” Me contestó: “Déjeme ir a Alemania a ver qué pueden hacer”. Yo insistí: “No es ver si pueden. O se comprometen formalmente o no participan, habrá penalidades muy severas en los contratos si no cumplen”. Se fue y como a los ocho días me llamó: “Ya vi con la fábrica y vamos a hacer toda la lucha para fabricar el equipo”. Yo dije: “No se trata de hacer la lucha. O firman de que sí pueden o mejor se retiran.” Para tener todo listo en el tiempo establecido tuvimos que contratar varias empresas, la Standard Electric Lorenz y cinco o seis más, como la RCA, Teletra de Italia, Toshiba.

MI: ¿Y por qué razones entró usted al Centro?

JS: Porque me invitó el jefe del Departamento de Ingeniería Eléctrica en ese tiempo, Héctor Nava Jaimes, y Juan Milton Garduño, jefe de la Sección de Comunicaciones, y estuvo de acuerdo Guillermo Massieu, quien era el director del Centro.

MI: ¿Y llegó al Centro con algún proyecto específico?

JS: Venía con la idea de tratar de realizar lo que había planteado Cerrillo en las bases del Centro: realizar proyectos tecnológicos de utilidad nacional para beneficio del país. Con esa idea, Héctor Nava, Juan Milton Garduño y yo empezamos a promover algunos proyectos, especialmente con Petróleos Mexicanos (Pemex) y el Instituto Mexicano del Petróleo (IMP). Ahí teníamos un buen amigo, el Ing. Alfon-



so Nava (hermano de Héctor Nava), que había sido alumno mío en la ESIME y era un ingeniero muy competente. En ese tiempo era gerente de Ingeniería de Telecomunicaciones. A través de él, establecimos contacto con los directores de Pemex y del IMP y logramos que nos dieran un contrato por veinte millones de dólares. Con eso se construyó este edificio. Fue el primer contrato grande que tuvimos. En ese tiempo todavía no se creaba la Sección de Proyectos de Ingeniería. Éramos parte de la Sección de Comunicaciones del Departamento de Ingeniería Eléctrica.

MI: ¿Para qué era el contrato?

JS: Para desarrollar todos los sistemas de telecomunicaciones que Pemex requería en esa época.

MI: ¿Y qué fue lo que hizo el Centro?

JS: Hizo todos los proyectos de telecomunicaciones que requería Pemex en esa época.

MI: ¿El proyecto o la implantación?

JS: Incluía todo, el diseño de los proyectos, la construcción e implantación.

RA: ¿Cuánto tiempo duró el proyecto?

JS: Como tres o cuatro años.

MI: ¿El grupo de Proyectos de Ingeniería estuvo separado del resto del Departamento de Ingeniería Eléctrica desde el principio?

JS: Inicialmente trabajamos en la Sección de Comunicaciones del Departamento, cuyo jefe era Juan Milton Garduño. Sin embargo, participaron muchas personas de esa Sección y de la de Control. También intervinieron los estudiantes de esa Sección. Ese proyecto dejó mucho dinero. Todo el edificio y parte de los equipos y mobiliario que hay en él se deben a esos proyectos.

RA: ¿Por qué no hubo otros proyectos después?

JS: No recuerdo bien, pero una de las razones es que murió Alfonso Nava. Estaba muy enfermo del corazón, e incluso lo operaron a corazón abierto. Fue una operación muy delicada; su muerte nos restó mucho del apoyo que nos estaban dando Pemex y el IMP.

MI: Murió cuando Héctor Nava era director del Centro.

JS: Sí, incluso recuerdo que nos vimos en la capilla de velación. Alfonso Nava había previsto que realizáramos otros proyectos con Pemex, sobre control y telecomunicaciones. Poco antes de su muerte, nos invitó a la Sonda de Campeche. Participó mucha gente de Control Automático, entre ellos Antonio Osorio. De aquí iban el Dr. Muñoz, más dos personas cuyos nombres no recuerdo, y dos o tres personas

más de Pemex. Estuvimos viendo lo que se requería hacer. Tuvimos una conferencia con el personal de Pemex para que nos explicaran todo lo que se necesitaba y Alfonso Nava me encargó que fuera el coordinador general de los nuevos proyectos de Pemex.

MI: ¿De qué trataba el proyecto?

JS: De todo lo que requería Pemex para la Sonda de Campeche en esa época. Era un conjunto grande de proyectos importantes, como el caso anterior.

MI: ¿Y ya no se realizó?

JS: Ya no.

RA: En su opinión, ¿cómo funcionó la parte de desarrollo tecnológico en el Cinvestav?

JS: Funcionó muy bien mientras tuvo los proyectos externos, que proporcionaron mucho dinero y se desarrollaron en su mayoría con Pemex y con la Secretaría de Comunicaciones y Transportes. Hubo algunos más pequeños con otras empresas, pero no tuvieron la misma intensidad. Con la muerte de Alfonso Nava se vino abajo todo lo relacionado con Pemex.

MI: ¿Y qué otros proyectos de interés recuerda aunque no sean del tamaño de los de Pemex?

JS: Desarrollamos otro proyecto grande para la Dirección General de Telecomunicaciones de la Secretaría de Comunicaciones y Transportes: un sistema electrónico computarizado de supervisión y control de sus sistemas de telecomunicaciones, entre ellos el de la Red Federal de Microondas con cerca de 300 repetidoras, 80 terminales en ciudades importantes del país, 7 centros regionales de supervisión y control y un gran Centro Maestro de Supervisión y Control de sus sistemas de comunicación, particularmente de la Red Federal de Microondas. Hicimos algunos otros en coordinación con la Sección de Electrónica del Estado Sólido, varios proyectos grandes para ins-

talar sistemas fotovoltaicos para teleaulas en varios estados de la República y para televisión educativa. Fueron como dieciocho proyectos.

MI: ¿Y qué pasó con el de las celdas solares? ¿No era una prioridad de desarrollo tecnológico en su momento?

RA: Sí, se planteó su desarrollo en el Cinvestav. Era muy amplio e incluía la comercialización para diferentes instancias, como la Secretaría de Educación Pública (SEP) y la de Comunicaciones. La siguiente etapa era transferir toda esa tecnología a industriales interesados en desarrollarla en México. Pero en eso vino la apertura de fronteras y se perdió el interés; ya no resultaba competitivo como negocio, porque la fabricación de celdas tiene mucho que ver con la cantidad que se fabrique. Si fabricas una cantidad mayor, bajan los costos.

JS: Creo que eso también fue una falta de previsión del gobierno, porque si hubiera visto lo que el Cinvestav estaba produciendo (las celdas solares ya con una fabricación casi en serie), se hubiera planeado mejor su utilización favoreciendo que se hicieran en México en lugar de que entraran fábricas extranjeras.

MI: ¿Fue porque entraron las fábricas o porque decayó el tema de la energía solar?

JS: El tema de la energía solar sigue vigente; muchos países actualmente siguen promoviendo su utilización en gran escala.

RA: En ese momento fue una cuestión de competitividad. La Exxon y otras compañías petroleras que fabrican celdas, elaboraban mil veces más que el Cinvestav y vendían más barato. Era una cuestión de mercado. Luego el interés bajó, pero creo que se está recuperando. De hecho, nunca se ha perdido totalmente.

MI: Siempre me llamó la atención lo que sentí como una caída súbita del interés por la energía solar en México. Podría ser una solución que ya nadie menciona.

RA: Sí la mencionan. En Japón se está trabajando en eso. Francia acaba de abrir un proyecto muy grande.

MI: Pero en México no.

RA: En México no. Hubo un periodo de auge, y la culminación fue lo que se hizo en el Cinvestav. Después de la apertura de fronteras cayó el interés y el apoyo. Es cierto que antes se incluía entre las prioridades nacionales y que después dejó de hacerse.

MI: Pero las celdas solares aún se utilizan para muchas de las teleaulas.

JS: Y todavía se pueden extender más las teleaulas y otras instalaciones en las que se requieran sistemas de celdas solares.

MI: Hay todavía una enorme cantidad de zonas que no tienen energía eléctrica.

JS: Después tuvimos un proyecto que se iba a hacer para el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el que íbamos a establecer la red de telecomunicaciones para llevar los servicios médicos a las zonas rurales, con instalaciones de energía eléctrica basadas en celdas solares. Al principio, la gente del IMSS estuvo muy entusiasmada, pero después perdió el interés. Era el ambicioso proyecto de la "telemedicina".

MI: ¿Alguien más ha continuado esta labor o sólo dejó de hacerse?

JS: No sé por qué las instituciones médicas perdieron el interés. En otros países se están desarrollando proyectos muy interesantes sobre telemedicina.

RA: También hubo una propuesta de llevar servicios a las clínicas rurales, tanto de iluminación como de comunicaciones y sistemas de esterilización para instrumental y cosas así. Tuvimos varias juntas con gente del IMSS; sin embargo,

cuando salió García Sainz se acabó todo. Parecería que las cosas son más de personas que de políticas y de planeación.

JS: Ahora me acuerdo de otro proyecto enorme que también se acabó cuando salió la persona encargada. Fue en el tiempo en que Héctor Nava era el director del Cinvestav y Manuel Ortega estaba en la Subsecretaría de Educación e Investigación Tecnológicas, casi al fin de sexenio. Propuse al Departamento Central del Distrito Federal un proyecto para establecer una red telemática para las dependencias gubernamentales. Ortega consiguió la cita con el jefe del Gobierno del D. F. y estuvo en la reunión. Nos acompañó también uno de los urbanizadores más competentes en México, el primer urbanizador de México, el arquitecto Cacho, quien nos iba a asesorar en los aspectos de urbanización; era muy brillante y se entusiasmó mucho. Presentamos al Lic. Aguirre Velázquez el proyecto durante más de una hora. Originalmente nos había concedido un cuarto de hora, pero debido a que mostró mucho interés se extendió el tiempo. Luego se lo pasó a sus asesores y ahí se atoró. Nada más para contestar tardaron tres meses. Después vino el cambio de sexenio y se acabó el proyecto.

RA: ¿Y en qué consistía?

JS: En una "red telemática" muy completa y amplia para interconectar a todas las dependencias públicas, no sólo del Distrito Federal, sino las de los estados de la República con el fin de que todas estas dependencias quedaran interconectadas con todos los servicios de telecomunicaciones: voz, datos y video, de modo que cualquier ciudadano pudiera a través de ella realizar todos los trámites oficiales que requiriera, sin tener que desplazarse físicamente de un lugar a otro. Con este sistema se cambiaría el movimiento lento y complicado de la gente y de vehículos por el movimiento ágil y rápido de la información, evitando la contaminación que producen los automóviles y camiones que circulan en las ciudades, ahorrando energéticos y tiempo.

MI: ¿El hecho de que no lo hiciera el Centro implica que no lo iba a hacer nadie?

JS: El único proyecto formal que se presentó, hasta donde tengo conocimiento, fue el del Cinvestav. A Aguirre Velázquez le pareció muy interesante. Y nunca se ha realizado algo parecido hasta la fecha.

RA: ¿Y cómo ve el futuro del desarrollo tecnológico en el Cinvestav?

JS: Creo que deben darse más facilidades para las actividades tecnológicas. No sé si será nada más un sueño mío, pero pienso que si no se desarrolla la tecnología en México no saldremos de donde estamos. Para que haya un verdadero desarrollo del país se necesita impulsar la tecnología, que es la que deja dinero y puede sostener a otras ramas de la investigación y otros proyectos. Si se desarrolla la tecnología, la misma ciencia tendrá mucho más dinero del que tiene actualmente. La grandeza económica de Estados Unidos se debe al desarrollo tecnológico que tiene.

MI: ¿Y cómo podría desarrollarse esta tecnología?, ¿Qué lugar tendría el Centro en su desarrollo?

JS: Si al Centro le dan facilidades para desarrollar tecnología puede hacerlo, porque pagaría gente y traería investigadores de donde se encuentren. Desarrollar la tecnología traería muchos beneficios de todo género, no sólo para el Cinvestav sino para todo el país.

MI: ¿Eso implica que el Centro no ha podido desarrollar tecnología?

JS: Nunca ha tenido las facilidades para hacerlo, por eso es tan limitado este campo.

RA: ¿Pero a qué facilidades se refiere?

JS: Facilidades para que inyecte recursos y contrate gente para desarrollar proyectos específicos en el Departamento de Ingeniería Eléctrica y crear otros departamentos tecnológicos.

RA: Sin embargo, hay que considerar que, por ejemplo, los proyectos de Pemex fueron, en realidad, para satisfacer sus necesidades, diseñarles una red, pero no hubo tecnología, aunque sí hubo dinero.

JS: Hubo dinero, pero de la iniciativa privada. Y se realizaron pequeños desarrollos. Por ejemplo, tenían conmutadores telefónicos muy antiguos, de los cuales algunas partes ya estaban obsoletas. En el Centro se diseñaron partes específicas, se construyeron y se insertaron en los conmutadores, dando mejor resultado que las que tenían. Y todo se desarrolló en el Centro. No fue nada más comprar el equipo e instalarlo.

MI: ¿Usted cree que actualmente hay más desarrollo tecnológico en el Cinvestav que antes?

JS: No creo. Pienso que en el Centro estamos estancados en este aspecto.

MI: ¿Y en las Unidades? ¿En Querétaro, Irapuato, Guadalajara?

JS: Bueno, en Irapuato, por ejemplo, hay cierto desarrollo tecnológico y avances en biología, pero no en ingeniería eléctrica, ingeniería mecánica y otras ingenierías, como las celdas solares, que se han quedado sin progreso, después que lograron avanzar tanto.

RA: Pero creo que en Guadalajara han tenido éxito.

JS: Bueno, sí. Me faltó decir que uno de los proyectos grandes fue el de Guadalajara, promovido por Juan Milton Garduño, entonces jefe del Departamento de Ingeniería Eléctrica y apoyado intensamente por Manuel Ortega, que en esa época era Subsecretario de Educación e Investigación Tecnológicas. Él concertó con algunas empresas para que se les diera permiso de operar en México, y estableció que debían aportar una cantidad de dinero relativamente grande para el desarrollo tecnológico del país. Así

se dio el permiso a la IBM, que aportó mucho dinero para el proyecto de Guadalajara. Con el tiempo, esta Unidad se ligó fuertemente a Estados Unidos, de donde le encargaron muchas partes de electrónica. Todavía se sostiene como uno de los proyectos más sólidos y genera mucho dinero. Es más, a partir de la Unidad se formó una empresa, que todavía existe.

MI: Cuando dice que hacen falta recursos al Centro, ¿a qué tipo de recursos se refiere?

JS: Le voy a platicar algo: en el Cinvestav no hay interés por desarrollar proyectos, pues no los toman en cuenta en la COPEI. No valen los proyectos tecnológicos. Si uno entrega artículos, que a veces no valen nada, le dan tantos puntos, ya establecidos en el reglamento. Pero no hay nada establecido para proyectos tecnológicos. Por lo que, prácticamente, no los toman en cuenta.

RA: Pero hay un apartado que toma en cuenta todo el desarrollo, por etapas.

JS: Pero no se califica bien a quienes presentan proyectos. Tengo entendido, según platican los colegas, que no se evalúan bien.

RA: No es así. Por poner un ejemplo, en Guadalajara han hecho muchos desarrollos y siempre se les ha evaluado bien.

JS: Pues todos los de Zacatenco se quejan.

RA: Lo que pasa es que en Zacatenco, como usted dijo, no hacen desarrollo. Presentan reportes caseros de algo que no tiene la misma repercusión que los proyectos de Guadalajara. Por eso no pueden compararse. Unos son evaluados de un modo y otros de otro por la trascendencia que tienen sus aportaciones.

JS: Bueno, la Unidad Guadalajara es un modelo que muestra que se pueden hacer cosas, pero llevarlas a cabo cuesta dinero. El desarrollo tecnológico cuesta, pero deja mucho más. Lástima que el programa de Manuel Ortega no se continuó después de que él dejó la Subsecretaría, pues habría sido una inyección fuerte de recursos y promoción para nuevos investigadores y tecnólogos.

MI: ¿En la Sección de Proyectos de Ingeniería tiene alumnos propios?

JS: No.

MI: ¿Pero participa en la formación de los ingenieros?

RA: En la Sección de Comunicaciones.

MI: ¿Ha participado en la conformación de los planes de estudio?

JS: Sí. Por ejemplo, cuando desapareció Metrología, que estaba interesada en ligarse con nosotros, hubo la intención de formar una sección no sólo de desarrollo de proyectos, sino académica. Se propusieron los cambios en los planes de estudio, pero el esfuerzo no trascendió.

MI: ¿Cómo va su propuesta de materiales educativos?

JS: Adelantada. Nos faltan muchos recursos, porque no tenemos ni máquinas y estamos muy limitados de personal (3 auxiliares de investigación), pero posiblemente pronto hagamos un intento con un curso propedéutico que estamos trabajando sobre comunicaciones. Se está preparando el material para ver qué reacción tienen los estudiantes. Hemos tenido contacto con funcionarios del IPN quienes han mostrado interés por el proyecto. Veremos si con las nuevas autoridades podemos hacer algo interesante.

Ciudad de México, 2001



Bioética: principios, fundamentos y evolución humana

Onofre Rojo Asenjo y Esperanza Verduzco Ríos

El surgimiento y auge de la bioética han sido una consecuencia del desarrollo tecnológico en los últimos cien años, desarrollo que ha proporcionado la infraestructura para revolucionar el estudio, el conocimiento, la manipulación de la vida en general y la vida humana en particular. La bioética es una respuesta a la necesidad de atender el conjunto de problemas emergentes, de nuevos dilemas morales para los que la ética tradicional ha resultado insuficiente y que requieren de una nueva teoría explicativa y orientadora.

Con vocación interdisciplinaria la bioética aborda esos temas emergentes que eran impensables hace sólo algunas décadas, que provienen principalmente de las nuevas técnicas para el tratamiento y prevención de las enfermedades; de las formas en que se realizan la investigación clínica y farmacéutica; de las posibilidades científico-técnicas de producción y manipulación de la vida; de la salud como derecho humano y obligación del estado etc., realidades que han intrincado en forma creciente la dimensión moral del actuar humano.

Desde la perspectiva teórico-metodológica, la bioética también ha reactivado temas que eran ya objeto de la ética tradicional pero que se niegan a desaparecer, como la tendencia a tratar de fundamentar de algún modo, tanto el juicio ético en general como las decisiones en torno a conflictos concretos que demandan urgente resolución.

La posmodernidad ha acentuado la tendencia a ver como ociosa la reflexión sobre los fundamentos, porque estos ciertamente generan controversias y discusiones sin llegar a resultados manejables y determinantes cuando lo urgente es el

pronunciamiento ético sobre situaciones de gran conflicto. Por esto, en los comités institucionales de ética y bioética, lo que importa es que se delibere sobre lo complejo, que se discuta con base en un plano de interdisciplinariedad¹ para llegar a consensos que propicien la toma de decisiones y eviten el entrapamiento y la inacción.

No obstante el pragmatismo de esta posición –su indudable valor operativo que permite tomar decisiones y actuar en algún sentido– la necesidad de certidumbre, de algún espacio de objetividad para justificar y dar solidez a los juicios de valor, a las decisiones y acciones, ha sido una tendencia que continúa presente. La misma interdisciplinariedad que entraña la reflexión y la discusión bioética es una muestra no sólo de la complejidad del objeto¹ sino también de esa exigencia de fundamentos; de que las decisiones a tomar se sustenten en la mayor y más diversa información posible.

Tradicionalmente se ha fundamentado lo moral en principios filosóficos, en formulaciones conceptuales que aparecen como postulados de extensión universal e inobjetable –ya sean estos los principios generales de la bioética o los llamados primeros principios de la ética tradicional– que por su gran extensión son muy pobres en contenido factual es decir, tienen poca relación con situaciones reales y concretas. Una característica de estos postulados es que debido a su reducido contenido fáctico no generan rechazo o controversia y no parece haber mayores objeciones sobre su validez, por lo que pueden constituir una plataforma de consenso mínimo para las deliberaciones bioéticas.

El Dr. Onofre Rojo Asenjo es profesor emérito del IPN, orojo@cinvestav.mx

La Dra. Esperanza Verduzco Ríos es profesora de la ESM-IPN, everduzco@dg-ipn.net

Estos principios parecen expresar, por un lado, la extensión general de una cierta predisposición moral en los humanos, que sería el fundamento sobre el que pueden operar los acuerdos, los consensos. Pero por otro lado, al ser muy escaso su contenido operativo e identificable, estos principios no señalan caminos específicos, no despejan dilemas ni angustias concretas.

Empero, si esto último nos lleva a negar la función orientadora de los principios así sea sólo como puntos cardinales, si asumimos que estos radican sólo en la lógica de la enunciación, que sólo son pronunciables, que al valer ciertamente para todo nada dicen o de nada sirven cuando nos encontramos ante conflictos morales concretos, estaríamos negando la existencia de ese sentimiento moral común a la especie humana del que parecen ser expresión, y entonces cabría preguntarse, ¿sin ese sentido moral común cuál sería la condición de posibilidad de los consensos? Podrá decirse también que los principios son inútiles por obvios, pero entonces habría que explicar por qué nadie sostiene la enunciación contraria.

Si bien es cierto que tales principios por sí mismos no generan controversia, ésta si surge cuando a partir de ellos, por una posición religiosa o por mera especulación y argumentación racional se llega al establecimiento de códigos de comportamiento moral con pretensión de validez universal, que constituirían una deontología de la acción particular en diferentes ámbitos y disciplinas. Esto conduce al dogmatismo para el que no hay dilemas morales pues todo se resuelve según el dictado absoluto de la norma, para el que la riqueza de lo concreto y la complejidad de lo real tienen que adecuarse a la rigidez, pobreza y simplicidad del código. Como dice J.L. Martínez: “reducir la ética a argumentación racional [...] no sólo es empobrecerla sino desvirtuarla [...] es dejar fuera el diálogo ético, el gran bagaje de valores, creencias, carácter, vínculos, ideales, contextos, etc., que tenemos las personas y de los cuales no podemos prescindir”.² Los principios no se deliberan, sólo las situaciones concretas, los casos, las circunstancias únicas, los eventos de gran complejidad que requieren discernimiento, valoración, ponderación y un abordaje interdisciplinario que lleve a un pronunciamiento ético para decidir en situaciones de urgencia o inéditas.

La deliberación ética se da respecto de casos que ocurren en circunstancias particulares, ricos en variables, contenido y contextos, cuyo abordaje y resultado no es simple o incontro-

vertible, por esto requiere ser manejada en su carácter complejo. Es característica de la deliberación ética, recurrir no tanto a procedimientos demostrativos, sino al diálogo desde la experiencia humana que atiende a la realidad no a las teorías, que pueda armonizar hechos y valores, “el primer principio de la ética ha de ser siempre el atenerse a la realidad no a las teorías”.³

Por la complejidad de los procesos, en muchos casos de situaciones límite, las deliberaciones y las decisiones se procesan más en el ámbito de la *doxa* que en el de la *episteme* por haber opiniones divergentes, determinaciones culturales diversas, aportaciones de diferentes saberes etc., por lo que para estas *para-doxas* no existen recetas, ni códigos de validez universal sino sólo lo que puede llamarse un diálogo ético⁵ que permita llegar a decisiones, a consensos cuya validez no es apodíctica sino mas bien analógica, prudencial, pero con un fundamento: el sentido moral común, sentido primigenio anterior a toda teoría y todo juicio, estructura antropológica básica que es condición de posibilidad tanto del diálogo ético, como de los acuerdos y consensos a los que el diálogo aspira. Dice Diego Gracia que el fundamento último de la ética no son los principios sino algo previo a ellos, algo más fundamental: el sentido moral común.

Se podrá argumentar que al establecer al sentido moral común como fundamento, se estaría recorriendo la fundamentación un paso más allá y entonces se exigiría a su vez explicación de la existencia de ese sentimiento primigenio. En este sentido, recientemente ha tomado fuerza, en el campo de las neurociencias, la investigación en torno a si existe en los humanos de manera innata una estructura moral biológicamente determinada, situación semejante a la posición sostenida por Noam Chomsky de la existencia de una gramática universal.

Existen al respecto una serie de estudios entre los que sobresale uno de psicobiología de la Universidad de Harvard encabezado por Marc D. Hauser, quien en su obra *Moral Minds* establece la existencia de un sentimiento moral básico como resultado de la evolución de la especie humana y como un mecanismo de supervivencia. Las sociedades humanas comparten, casi universalmente, ciertas reglas básicas de actuar por lo que es posible pensar en una suerte de estructura moral general.⁴

Esto ha llevado a algunos investigadores a sostener que el sentimiento moral previo a toda teoría se encuentra en la cons-

titución neuronal humana como producto de la evolución; que fueron razones prácticas de convivencia y supervivencia, las que dieron lugar al desarrollo evolutivo de sentimientos y comportamientos morales y no razones religiosas o filosóficas que son construcciones culturales posteriores; que las fuentes de los principios morales no vienen de las religiones ni de las diferentes culturas sino que estas últimas inciden en las estructuras innatas y así pueden proveer la materia para el desarrollo de los diferentes códigos. De tal manera que, como producto de la evolución, los humanos nacemos con una predisposición moral básica y general.

Cabría preguntarse de qué manera podrían nutrir y enriquecer estos aportes de las neurociencias, tanto a la teoría y la deliberación, como a la práctica bioéticas. Al menos ya desde la perspectiva teórica pueden plantearse algunos cuestionamientos:

a) Podría afirmarse que al postular el sentimiento moral común como fundamento del juicio ético no estaría incurriéndose en la llamada falacia naturalista pues aquí no hay un tránsito del ser al deber: el sentimiento moral común está en la misma constitución biológica de lo humano, en el plano de lo que es, en el plano del hecho, no del derecho, no de la ética, ni de lo jurídico, ni de lo religioso.

b) Derivada de la sugerencia anterior, ¿en qué medida o de qué manera, la existencia de esta primigenia estructura moral de los humanos estaría nutriendo las posiciones clásicas del realismo moral y de las diversas formas de jusnaturalismo?

c) Podría pensarse en una suerte de derivación kantiana de la distinción entre lo “puesto” y lo “dado”, pero ahora no en el campo de la construcción del conocimiento humano, sino en el de la construcción del mundo moral, donde lo “puesto” por el sujeto sería esa estructura moral primigenia innata, ese *a priori* anterior a todo juicio, que requiere del aporte de lo “dado” por la vida social y las diferentes culturas para la gestación y desarrollo de los códigos morales.

Aunque en este escrito se sugieren sólo algunas de las repercusiones en la teoría bioética de ciertos aportes de la psicobiología y las neurociencias, se afirma también la necesidad de considerar cómo pueden verse abonadas por tales aportes, la práctica, la deliberación y las decisiones bioéticas.

Algunas posiciones podrían negarse a la interdisciplinariedad, podrán ignorar, omitir o desdeñar los aportes de estos y otros campos de la ciencia experimental y de las ciencias sociales; el riesgo sería no atenerse a la realidad con las consecuencias dogmáticas que esto conlleva.

Sin que sea su propósito, las neurociencias están otorgando a los estudiosos de la bioética y sus fundamentos, un sugestivo material para mayor discernimiento de lo humano; como afirma J.A. Mainetti “Concebir una razón humana amplia y comprensiva, tanto en su uso teórico como práctico, que incluya como parte de ella la razón científico-técnica, constituye el gran desafío bioético *in extremis* del tiempo en que vivimos”.⁵ Atender estos y otros muchos desafíos es una exigencia para la bioética que quiera asumirse como ciencia de la supervivencia.

REFERENCIAS

1. R. García, et al., *Interdisciplinariedad y sistemas Complejos, en Ciencias sociales y formación Ambiental* E. Leff, comp. (Gedisa, Barcelona, 1994).
2. J. L. Martínez, *Prólogo a Comités de bioética-Dilemas éticos de la medicina actual*. p. 14 (Desclée de Brouwer, Bilbao, 2003).
3. D. Gracia, *Teoría y práctica de los comités de ética en Comités de bioética- Dilemas éticos de la medicina actual*, p. 67 (Desclée de Brouwer, Bilbao 2003).
4. M. D. Hauser, *Moral Minds-How Nature Designed Our Sense of Right and Wrong* (Ecco/HarperCollins Publishers, 2006)
5. J. A. Mainetti, *Quirón, Revista de medicina y bioética* 38, 134 (2007).



ADN antiguo: perspectivas de investigación

Rafael Montiel

Replicación *in vitro*

Las técnicas de secuenciación modernas han sido determinantes para recuperar y caracterizar ADN de material antiguo

Se denomina ADN antiguo (ADNa) al ácido desoxirribonucleico recuperado de restos biológicos preservados natural o artificialmente. Desde los primeros años de la década de los 80 se ha estudiado la posibilidad de recuperar el ADN de los restos preservados de un organismo. Algunos de los primeros trabajos tuvieron un considerable impacto en la comunidad científica, pues obtener ADN de restos de gran antigüedad ofrece expectativas únicas en muchas áreas del conocimiento con el fin de abarcar todos los niveles de la organización biológica. No obstante, después de esta primera etapa de optimismo sobrevino un período escéptico, marcado por la dificultad de clonar el ADN obtenido y por las dudas acerca de la validez de algunos trabajos, lo que llevó a pensar que la presencia de ADN en algunos restos antiguos era poco más que anecdótica e incluso que no podría constituirse una disciplina científica con este tipo de análisis. Por fortuna, trabajos posteriores han demostrado la persistencia de pequeños fragmentos de ADN en muy diversos tipos de restos de organismos. A pesar de encontrarse sumamente fragmentados, estos pequeños segmentos de ADN contienen información que puede ser muy útil en estudios de evolución molecular y genómica, así como de reconstrucción filogenética, ecológica, poblacional, antropológica y arqueológica, sin olvidar la posibilidad de obtener datos del individuo analizado con fines forenses.

El Dr. Rafael Montiel es investigador titular del Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad del Cinvestav Unidad Irapuato, montiel@ira.cinvestav.mx

Wang y Lu¹ fueron los primeros investigadores en publicar un artículo referente a la extracción de ADN a partir de los restos mortales de un individuo. El artículo, publicado en China, pasó prácticamente inadvertido en el mundo científico occidental. Por este motivo, se considera que la disciplina del ADN antiguo tuvo su origen a mediados de la década de los 80 a partir de la publicación de dos artículos en la revista *Nature*. Russell Higuchi y Alan C. Wilson, de la Universidad de California en Berkeley, obtuvieron ADN a partir de la piel momificada de un cuagga (*Equus quagga*), un miembro de la familia de los caballos ahora extinto.² Higuchi y Wilson examinaron el músculo disecado de un espécimen que tenía 140 años de antigüedad, obteniendo ADN en muy pocas cantidades (el 1% del esperado en músculo fresco) y de bajo peso molecular (<500 pb). El ADN obtenido fue clonado con dificultad, pero mediante el uso de una sonda marcada lograron identificarse clonas que contenían ADN mitocondrial. A partir de estas clonas se obtuvo la secuencia de un fragmento de 229pb que posteriormente fue comparado con una secuencia homóloga de cebra, encontrando que sólo diferían en 12 pares de bases. La conclusión fue que estas dos especies tuvieron un antepasado común hace 3 ó 4 millones de años. Esta fue la primera secuencia de ADN determinada de una especie extinta.²

Más o menos al mismo tiempo, Svante Pääbo tuvo la idea de experimentar con momias egipcias para buscar algún contenido de ADN. Sus estudios, completamente independientes de los investigadores de Berkeley, comprendieron 23 momias y empezaron con el análisis histológico de diferentes tejidos de cada una de ellas; utilizaron tinciones convencionales y tinciones con bromuro de etidio para detectar ADN.^{3,4} Pääbo identificó la presencia de ADN en el núcleo de células del tejido cartilaginoso del oído externo de una momia y en los tejidos epidérmicos y subcutáneos del rostro de otra. No obstante, cuando extrajo el ADN de esta última encontró que no era posible clonarlo debido a que sus pirimidinas estaban modificadas. Sin embargo, a partir de la piel de la momia de un niño de un año de edad que había presentado excelentes condiciones histológicas, Pääbo extrajo ADN en cantidades de 20µg/g de tejido, lo que representa aproximadamente el 5% de la cantidad esperada en tejidos frescos. La mayoría del ADN extraído era de menos de 500pb de acuerdo a su movilidad electroforética.^{2,3}

Posteriormente, dos grupos más fueron capaces de realizar estudios de ADNA, pero todos reportaban dificultades en clonar el ADN obtenido. Así, la extrema dificultad para la clonación del ADNA obstaculizó el desarrollo de la disciplina, ya que complicaba la replicación de los resultados, condición primordial para que un estudio pueda considerarse de validez científica.⁵ Afortunadamente, el desarrollo de la técnica para la replicación *in vitro* del ADN mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa, o PCR, proporcionó una de las herramientas más poderosas en el campo del ADNA, pues permite obtener millones de copias de un segmento determinado a partir de unas pocas moléculas. Poco después de que este método fuese desarrollado, se utilizó por primera vez en ADNA por Pääbo y Wilson.⁶

Restos óseos

Otra de las contribuciones importantes hechas en este campo fue el descubrimiento de la posibilidad de obtener ADN de restos esqueléticos. La importancia de este hecho radica en que los huesos y los dientes son los restos más abundantes del registro fósil, debido a que resisten mejor la degradación, lo que permite disponer de gran cantidad de material para estudios genéticos de todo tipo en un amplio espectro de especies y antigüedades. En 1989 fueron publicados los primeros tres artículos acerca de la recuperación de ADN de restos óseos. El menos conocido es un artículo publicado en una revista científica mexicana, por Rocío Vargas, entonces investigadora del Instituto de Investigaciones Antropológicas de la UNAM. En su artículo informaba de la recuperación de material genético de restos óseos humanos de entre 650 y 750 años de antigüedad.⁷ Por otra parte, Horai y colaboradores publicaron un artículo en una revista japonesa, en el que informaban de la recuperación de ADN de restos óseos con antigüedades de 60 a 6,000 años.⁸ No obstante, el que tuvo más impacto fue nuevamente un artículo publicado en *Nature*: Hagelberg y colaboradores recuperaron ADN de huesos de 300 a 5,500 años de antigüedad.⁹

Ahora bien, dentro de los estudios de la preservación del ADN en restos esqueléticos, la posibilidad de recuperar ADN a partir de piezas dentales es particularmente interesante, pues

la extrema dureza de los dientes hace que sean todavía más resistentes que los huesos y en consecuencia más abundantes. Por esto es destacable el estudio de Hänni y colaboradores: publicaron el primer trabajo sobre la recuperación de ADN a partir de dientes antiguos, en el que se informaba de la recuperación de ADN de piezas de 150 a 5,500 años de antigüedad.¹⁰ Análisis posteriores de restos humanos en el ámbito forense han demostrado que el ADN puede preservarse en el interior de los dientes en las condiciones más extremas de humedad, temperatura, acidez y en diversos tipos de suelos.¹¹ Más aún, los estudios con restos de mucho mayor antigüedad, indican que el ADN recuperado de piezas dentales es de mejor calidad que el recuperado a partir de huesos o tejidos blandos,¹² lo que resalta todavía más la importancia de los dientes en el campo del ADN. La razón de esta mejor preservación del ADN en los dientes no ha sido estudiada formalmente, aunque se ha sugerido que la composición de la dentina y la extrema dureza del esmalte pueden desempeñar un papel importante en la protección del ADN.¹³

Paleogenómica

A partir de 1989 se multiplicaron los trabajos sobre ADN antiguo. Investigadores de distintos países han registrado la extracción de ADN de una gran variedad de restos biológicos de diversas especies, desde plantas e insectos hasta seres humanos, pasando por diferentes tipos de aves y mamíferos. Algunos de estos trabajos merecen especial atención por sus características metodológicas o por las implicaciones de sus resultados. En este sentido, podemos destacar los trabajos realizados con muestras de mamut de más de 50,000 años de antigüedad,¹⁴ que demostraron por primera vez la reproducibilidad de los resultados en laboratorios independientes y la recuperación de secuencias de mtDNA de un individuo Neandertal;¹⁵ trabajo pionero al que le siguieron una serie de estudios que condujeron al establecimiento de la genética Neandertal.¹⁶ Sin embargo, el siguiente gran paso en el campo del ADN fue dado recientemente, cuando Noonan *et al.* y Poinar *et al.*¹⁷ mostraron cómo nuevas aproximaciones, como la metagenómica y la aplicación de nuevas tecnologías de secuenciación, pueden llevar al ADN al nivel genómico, iniciando así los estudios de pa-

leogenómica. Estas nuevas metodologías están produciendo resultados espectaculares, como la secuenciación de 3.3 millones de pb del genoma del mamut lanudo¹⁸ y están siendo usadas actualmente en el proyecto genoma de Neandertal.¹⁹

Por otro lado, durante las primeras etapas del desarrollo del campo del ADN, los trabajos que más llamaron la atención fueron los que informaron de la extracción de ADN de restos de millones de años de antigüedad, siendo no obstante los que recibieron más críticas y suscitaban mayor polémica. En 1990 se publicó un trabajo sobre la extracción de ADN de una hoja fosilizada de una magnolia del Mioceno, de 17 a 20 millones de años de antigüedad,²⁰ sin embargo, tales resultados no han podido ser reproducidos y han sido muy criticados.²¹ De igual forma, se han publicado diversos estudios que informan de la recuperación de ADN de organismos conservados en ámbar, incluyendo insectos de hasta 135 millones de años de antigüedad, pero también han sido motivo de discusión e incluso han llegado a considerarse un fiasco.²² En lo concerniente a restos óseos, se ha informado de la extracción de ADN de huesos que probablemente pertenecieron a dos dinosaurios del Cretáceo de 80 millones de años de antigüedad, aunque este estudio ha sido extensamente rebatido.²³

No obstante, cuando todos estos trabajos fueron realizados no existían las técnicas de secuenciación actuales, que se ajustan mejor a las condiciones en las que se presenta el ADN antiguo,^{17,19} sería interesante realizar una nueva exploración de este tipo de restos recurriendo a técnicas de secuenciación masiva, como la pirosecuenciación, con todas las reservas que merecen estos estudios y con la mayor prudencia en el análisis de los resultados. En cualquier caso, los restos incluidos en ámbar son quizá los más indicados para realizar un nuevo intento de recuperación de ADN de gran antigüedad, ya que si en algún sitio cabe la posibilidad de encontrar ADN antiguo, será seguramente en fósiles preservados en ámbar. Por sus características, el ámbar puede ofrecer un ambiente ventajoso único para la retención de secuencias de ADN, porque los componentes de la resina eliminan la humedad de los tejidos, produciendo un grado extremo de momificación, los protegen de la degradación microbiana y los aíslan parcialmente del oxígeno atmosférico.^{21,24} En los tejidos conservados en ámbar, la preservación general bioquímica es excepcional, como lo demuestran los estudios de la racemización de aminoácidos.²⁵ También es



sorprendente la preservación histológica, incluso a nivel subcelular, pues han sido observados núcleos celulares y mitocondrias.²⁶ Así, sin perder de vista los errores del pasado, se antoja interesante la aplicación de nuevas metodologías para el análisis de muestras preservadas en ámbar, ya que los resultados podrían ser de utilidad en diversas áreas de investigación.

En general, el hecho de poder recuperar y caracterizar ADN de material antiguo, presenta múltiples perspectivas, ya que esta vía de estudio permite prácticamente “retroceder” en el tiempo para obtener información relevante de los organismos estudiados, información que de otra manera sería imposible conocer. Por ejemplo, en lo referente a la zoología, se ha probado la utilidad del ADN en los estudios que ayudan a esclarecer las relaciones filogenéticas y evolución de especies extintas, como el cuagga.²⁷ Incluso, algunas secuencias antiguas se han utilizado como grupo externo (*outgroup*) para esclarecer las relaciones de grupos actuales, como en el caso de los elefantes. Estudios similares pueden llevarse a cabo estudiando plantas antiguas. Así mismo, los estudios de ADN también pueden ayudar a esclarecer cuestiones de la ecología de los animales extintos, pues se ha demostrado que a partir de sus excrementos preservados es posible determinar la especie de las diferentes plantas y organismos que constituyeron su dieta, análisis que ha sido denominado “coproscopía molecular”.²⁹

Arqueología y antropología

Las contribuciones de los estudios del ADN antiguo en la arqueología y la antropología pueden darse en los dos niveles de acción de estos campos. Por un lado, pueden ayudar a obtener datos importantes de un yacimiento en particular, enmarcándolos dentro del contexto de la población y, por otro, pueden ayudar a esclarecer o a construir teorías generales sobre grupos de poblaciones, incluyendo sus relaciones y migraciones. En la interpretación de los sitios arqueológicos, es útil la identificación del sexo de los individuos, sobre todo en los casos donde las condiciones de preservación no permitan la determinación morfológica, o en el caso de individuos infantiles, en los que todavía no se han definido las diferencias sexuales en el nivel anatómico. Diversos trabajos han de-

mostrado que es posible la determinación del sexo en restos arqueológicos³⁰ y en algunos casos esta aproximación ha contribuido a esclarecer costumbres de un grupo concreto de individuos, como en el caso de los romanos de Ashkelon en Israel, que practicaban el infanticidio de los varones, contrariamente a las costumbres generales de la sociedad romana en la que las víctimas solían ser mayoritariamente del sexo femenino.³¹ En cuanto a los análisis poblacionales, los estudios de ADN están contribuyendo a aclarar el origen de los japoneses, de los indígenas americanos y de las poblaciones de las islas del Pacífico,³² por citar algunos ejemplos. No obstante, diversos investigadores han sugerido que es necesario mucho más trabajo del habitual para considerar como auténtico el ADN recuperado de restos humanos, debido a la gran dificultad tanto para evitar como para detectar la contaminación de las muestras con ADN humano moderno,³³ lo que ha generado una de las polémicas que actualmente existen en este campo.³⁴

Por otra parte, el análisis del ADN de restos arqueológicos también puede ofrecer datos acerca de las enfermedades que sufrieron las poblaciones estudiadas. La detección de enfermedades en poblaciones antiguas, podría ser importante en la evaluación de su prevalencia y en algunos casos, ayudar en la determinación de los movimientos migratorios de las poblaciones y las interacciones entre ellas. También podría investigarse el origen de algunas enfermedades en determinadas poblaciones, como el de la sífilis en el continente americano, lo que ayudaría a esclarecer las dudas de si fue o no introducida al nuevo mundo por los españoles. También es posible buscar mutaciones puntuales que den origen a enfermedades genéticas si se conoce el gen específico y la localización de la mutación; así como determinar la presencia de cualquier enfermedad que deje su huella genética, como infecciones virales o bacterianas.³⁵ Por ejemplo, se ha detectado ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en restos humanos momificados; de *Mycobacterium leprae* en tejido óseo y de *Yersinia pestis* en pulpa dentaria. Estos estudios podrían esclarecer mecanismos evolutivos de gran relevancia, como la evolución de la resistencia a antibióticos y de la variación en la virulencia.

Por su parte, el estudio de restos de plantas y animales relacionados con el hombre, puede ayudar en temas como el

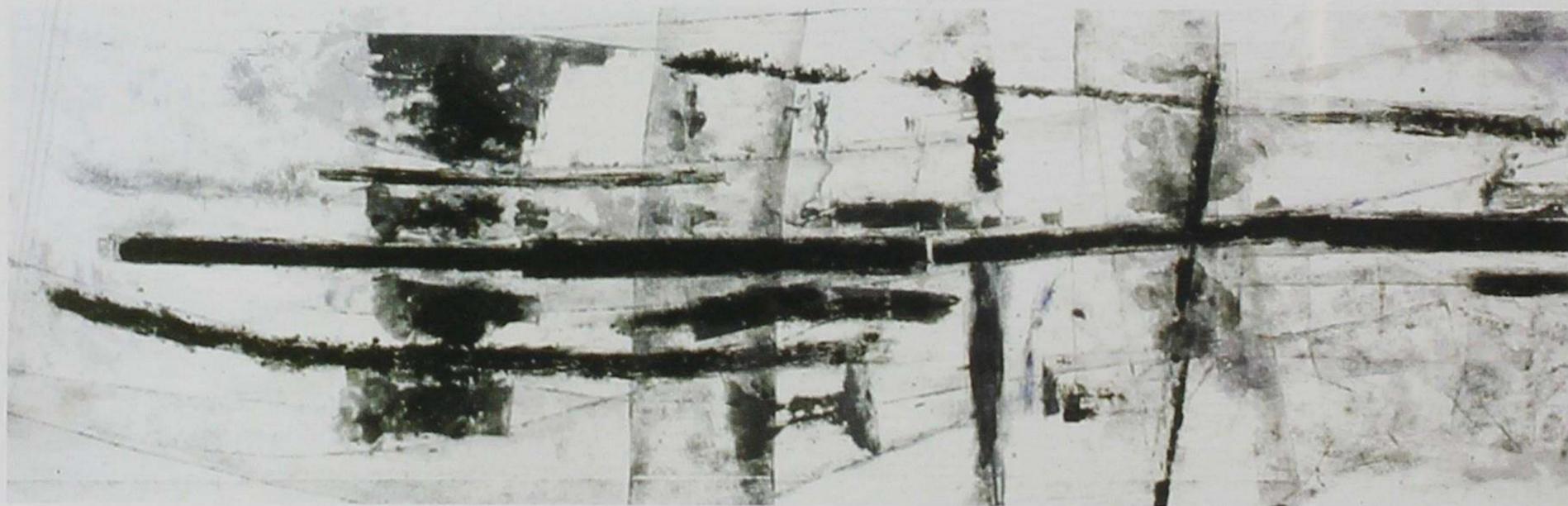
origen de su domesticación y en la caracterización de las modificaciones genéticas ocurridas durante este proceso. Entre otros, se han hecho estudios con muestras de maíz precolombino, de trigo y de calabaza,³⁷ encontradas en yacimientos arqueológicos, que demuestran la preservación de ADN en este tipo de restos.

Otro campo de gran interés, lo representan los estudios de evolución molecular. Gracias al desarrollo de las técnicas de ADN, es posible diseñar investigaciones introduciendo una variable temporal para observar directamente el proceso de cambio. Se requiere contar con especímenes lo suficientemente antiguos de la misma especie o al menos de la misma línea filogenética que los individuos actuales, para analizar determinado gen o segmento de ADN y poder así observar cómo y a qué velocidad evoluciona a través del tiempo.³⁸ En el caso de la región de control del ADN mitocondrial humano, se han calculado tasas más rápidas que en el ADN nuclear usando métodos filogenéticos y todavía más rápidas mediante observaciones empíricas.³⁹ En este caso, el intervalo de 500,000 a un millón de años actualmente aceptado para la preservación del ADN,⁴⁰ se adecua perfectamente para observar la evolución de esta zona de la molécula y quizá la limitación esté dada por la disponibilidad de restos humanos, o de otras especies, que conformen un amplio mosaico en tiempo y espacio. Sin embargo, para analizar regiones del genoma de más lenta evolución, será necesario contar con organismos

de millones de años de antigüedad, lo que prácticamente excluiría los restos no fosilizados como fuente de información genética. Esto habla de la importancia de seguir investigando sobre la posibilidad de recuperar ADN de restos geológicamente antiguos, como los incluidos en ámbar.

En México existe una gran variedad de materiales susceptibles de análisis de ADN: desde colecciones paleoantropológicas, que podrían ser de gran utilidad tanto para ahondar en el conocimiento de la genética y cultura de las sociedades precolombinas, como para esclarecer el poblamiento del continente americano;⁴¹ así como para estudios de evolución molecular mitocondrial;³⁴ importantes colecciones de muestras incluidas en copal y ámbar; sin olvidar las abundantes muestras precolombinas de distintas plantas, como el maíz, frijol y el chile. Con las nuevas técnicas de análisis con las que cuenta el Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad (Langebio), del Cinvestav, estas muestras pueden ver aumentado su valor intrínseco como verdaderos tesoros que guardan la información necesaria para encuadrar, con una dimensión temporal, la inmensa riqueza preservada en la biodiversidad mexicana.

Con estas miras, en el Langebio se está trabajando en la instalación y puesta en funcionamiento de un laboratorio específico de ADN antiguo, que con estándares internacionales se sitúe como referencia latinoamericana de paleogenómica y a la vanguardia mundial en estudios genéticos precolombinos.⁴²



REFERENCIAS

1. G.H. Wang, C.C. Lu, *Sheng Wu Hua Xue and Sheng Wu Li Jin Zhan*, **39**, 70 (1981).
2. R. Higuchi, *et al.*, *Nature*, **312**, 282 (1984).
3. S. Pääbo, *J. Archaeol. Sci.* **12**, 411 (1985).
4. S. Pääbo, *Nature*, **314**, 644 (1985).
5. S. Pääbo, R. Higuchi, *J. Biol. Chem.* **264**, 9709 (1982); O. Handt *et al.*, *Experientia*, **50**, 524 (1994).
6. S. Pääbo, A.C. Wilson, *Nature*, **334**, 387 (1988).
7. S.R. Vargas, *Información Científica y Tecnológica* **11**, 19 (1989).
8. S. Horai, *et al.*, *Proc. Japan Academy Series B* **65**, 229 (1989).
9. E. Hagelberg, B. Sykes, R. Hedges, *Nature* **342**, 485 (1989).
10. C. Hänni, *et al.*, *Comptes Rendes de l'Académie des Sciences III*, **310**, 365 (1990).
11. T.R. Schwartz, *J. Forensic Sci.* **36**, 979 (1991); A. Álvarez García, *et al.*, *Int. J. Legal Medicine* **109**, 125 (1996).
12. K. Kurosaki, T. Matsushita, S. Ueda, *Am. J. Human Genetics* **53**, 638 (1993); S.R. Woodward, *et al.*, *PCR Methods and Applications* **3**, 244 (1994); H. Oota, *et al.*, *Am. J. Physical Anthropology* **98**, 133 (1995); H. Zierdt, S. Hummel, B. Herrmann, *Human Biology* **68**, 185 (1996).
13. P. Francalacci, *Human Evolution* **10**, 81 (1995).
14. M. Höss, S. Pääbo, N.K. Vereshchagin, *Nature* **370**, 333 (1994); P.G. Taylor, *Mol. Biol. Evolution* **13**, 283 (1996).
15. M. Krings, *Cell* **90**, 19 (1996).
16. M. Krings, *et al.*, *Nature Genetics* **26**, 144 (2000); M.B. Hebsgaard, *et al.*, *J. Mol. Evolution* **64**, 50 (2007).
17. J.P. Noonan, *et al.*, *Science* **309**, 597 (2005); H.N. Poinar, *et al.*, *Science* **311**, 392 (2006).
18. W. Miller *et al.*, *Nature* **456**, 387 (2008).
19. R.E. Green, *Nature* **444**, 330 (2006); J.P. Noonan *et al.*, *Science* **314**, 1113 (2006); R. Dalton, *Nature* **457**, 645 (2009).
20. E.M. Golenberg, *Nature* **344**, 656 (1990);
21. A. Sidow, A.C. Wilson, S. Pääbo, *Phil. Trans. Royal Soc. London: B Biological Sciences* **333**, 429 (1991); S. Pääbo, A.C. Wilson, *Current Biology* **1**, 45 (1991); T. Lindahl, *Nature* **362**, 709 (1993).
22. R. DeSalle, *et al.*, *Science* **257**, 1933 (1992); R.J. Cano *et al.*, *Nature* **363**, 536 (1993); T. Lindahl, *Cell* **90**, 1 (1997).
23. S.R. Woodward, N.J. Weyand, M. Bunnell, *Science* **266**, 1229 (1994); M.W. Allard, D. Young, Y. Huyen, *Science* **268**, 1192 (1995); S.B. Hedges, M.H. Schweitzer, *Science* **268**, 1191 (1995); S. Henikoff, *Science* **268**, 1192 (1995); H. Zischler, *Science* **268**, 1192 (1995).
24. J.J. Austin, A.B. Smith, R.H. Thomas, *Trends in Ecology and Evolution*, **12**, 303 (1997).
25. H.N. Poinar *et al.*, *Science* **272**, 864 (1996).
26. D.A. Grimaldi, *et al.*, *Am. Museum Novitates* **3097**, 29 (1994).
27. J.A. Leonard, *Biol. Lett.* **1**, 291 (2005).
28. H. Yang, E.M. Golenberg, J. Shoshani, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA*, **93**, 1190 (1996).
29. H.N. Poinar, *Science* **281**, 402 (1998).
30. S. Hummel, B. Herrmann, *Naturwissenschaften* **78**, 266 (1991); M. Faerman, *Gene* **167**, 327 (1995).
31. M. Faerman, *Nature* **385**, 212 (1997).
32. H. Oota, *Am. J. Human Genetics* **64**, 250 (1999); A.C. Stone, *Am. J. Human Genetics*, **62**, 1153 (1998); E. Hagelberg, *Electrophoresis* **18**, 1529 (1997).
33. M.B. Richards, B.C. Sykes, R.E.M. Hedges, *J. Archaeol. Sci.* **22**, 291 (1995); O. Handt, *Am. J. Human Genetics* **59**, 368 (1996); C.J. Kolman, N. Tuross, *Am. J. Phys. Anthropol.* **111**, 5 (2000); R. Montiel, A. Malgosa, P. Francalacci, *Human Biology* **73**, 689 (2001).
34. R. Montiel, P. Francalacci, A. Malgosa, en C. Santos, M. Lima (eds.), *Recent Advances in Molecular Biology and Evolution: Applications to Biological Anthropology* (Research Signpost, Kerala, 2007) p. 209.
35. A. Malgosa, en S.G. Pandalai (ed.), *Recent Research Developments in Microbiology Vol. 9, Part II*. (Research Signpost, Kerala, 2005) p. 213
36. W.L. Salo *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA*, **91**, 2091 (1994); R. Montiel *et al.*, *FEMS Microbiol. Lett.* **226**, 413 (2003); M. Drancourt *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA*, **95**, 12637 (1998).
37. F. Rollo, *Nature* **335**, 774 (1988); V. Jaenicke-Després *et al.*, *Science* **302**, 1206 (2003); V.V. Lia *et al.*, *Proc. Biol. Sci.* **274**, 545 (2007); T.A. Brown *et al.*, *Experientia*, **50**, 571 (1994); D.L. Erickson *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. EUA*, **51**, 18315 (2005).
38. R. Montiel, Tesis doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, 2001 (disponible en <http://www.tdcat.cesca.es/TDCat-0726101-095837>); *D.M. Science*, **295**, 2270 (2002).
39. C. Santos *et al.*, *Mol. Biol. Evolution* **22**, 1490 (2005).
40. E. Willerslev, A. Cooper, *Proc. Biol. Sci.* **272**, 3 (2005).
41. E. Solórzano, en: C. Santos, M. Lima (eds.), *Recent Advances in Molecular Biology and Evolution: Applications to Biological Anthropology*. (Research Signpost, Kerala, 2007) p. 303.
42. La mayor parte del equipo de uso exclusivo para el laboratorio de ADN antiguo fue adquirido con fondos del Convenio inter-secretarial (SAGARPA-SEP-Conacyt-Gobierno del Estado de Guanajuato) para equipamiento del Langebio. Para la instalación y puesta en funcionamiento del laboratorio se cuenta con apoyo del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Guanajuato, Concyteg (Convenio 08-03-K662-076 A04).



El Dr. Marcelino Cereijido no existe

Marcelino Cereijido

Lo mío es el periodismo, y si bien me encantaría trabajar en la Sección Política de algún gran diario, tuve que aceptar una chamba de hambre en la “Sección de Ciencias”, donde prácticamente no hago otra cosa que traducir y condensar artículos que nos envían las agencias internacionales de noticias. Tengo orden de escoger sólo lo portentoso: “Encontraron agua en Marte”, “Nacen dos niñas coreanas unidas por la cabeza”, “Incremento casi explosivo de obesidad infantil”. Es que en este país la ciencia sólo atrae a quien no tuvo otra cosa a mano para llevarse al baño, y se consuela leyendo chismeríos sobre rarezas en mi sección: “¿Sabía usted que si una persona saltara como una pulga podría brincarse un edificio de veinte pisos?”, o “¡Un agujero negro sideral puede tragarse toda una galaxia!”

En medio de ese opio e intrascendencia, cierta vez apareció en mi canastilla de correos un sobre amarillo con agujeros, de esos que usamos para correspondencia interna entre las oficinas de la empresa, con un letrero que decía: “Este libro nos llegó por error a la Sección Literatura; te lo paso” firmado “Roque V”. Así tuve en mis manos un ejemplar de *El Dr. Marcelino Cereijido y Sus Patrañas*¹ cuyo autor es, curiosamente, el mismo Dr. Marcelino Cereijido del título. Libro extraño si los hay, pero uno le encuentra sentido en cuanto lo acaba de leer. Se trata de una recopilación de artículos publicados originalmente en *Avance y Perspectiva*, la revista del Cinvestav, que pintan al mentado doctor Marcelino Cereijido como un científico desfa-

chatado, pues él mismo confiesa (¡se jacta!) de tomar artículos de colegas extranjeros aparecidos en revistas internacionales de primera magnitud, les cambia el nombre de la sustancia química investigada, convierte algunas tablas en figuras (y viceversa) para disimular el parecido con el artículo fusilado, y los publica de nuevo como si fueran propios. Me costó creerlo y, para convencerme, tuve que ir a la biblioteca del Cinvestav a mirarlos con mis propios ojos.

Cereijido explica que se siente obligado a proceder de ese modo asaz exótico, por pura responsabilidad moral, pues no puede arriesgar que dichos conocimientos valiosos para la ciencia y de posible aplicación para curar seres humanos se lleguen a perder. Cuenta que para que se los acepten, ha tenido que llegar a inventarse coautores famosos (uno de ellos fue un Premio Nobel a quien ninguna revista osaría rechazarle un manuscrito). En su libro *El Dr. Marcelino Cereijido y Sus Patrañas* tiene incluso la osadía de confesarnos que el cuento “Leyenda” que figura en la página 1013 de las *Obras Completas de Jorge Luis Borges* no es en realidad de Borges sino de su propia autoría y, de nuevo, Cereijido se disculpa de haberlo insertado “por error” en el manuscrito del genial autor cuando fungía como corrector de estilo en la editorial EMECÉ de Argentina. Todo el libro de Cereijido es un tanto descabellado, porque incluso menciona experimentos realizados con cámaras de televisión ocultas en los mingitorios del Cinvestav, es decir, y si entiendo bien, filmaban los manoseos del

Firmaré el presente artículo con el seudónimo “Marcelino Cereijido”, como parte de mi tesis de que no existe ninguna persona de ese nombre que pueda querellarme.

pito de cuanto cristiano iba a orinar, y de partes intimísimas de las colegas que osaran sentarse en los inodoros de baños para mujeres.

En cuanto leí *El Dr. Marcelino Cereijido y Sus Patrañas*, mi desconocimiento de la sociología científica me llevó a imaginar que su autor sería algún zafado intrascendente, pero muy pronto me enteré de que el Dr. Cereijido es Investigador Nacional de Nivel 3 del Sistema Nacional de Investigadores, mereció el Premio Nacional de Ciencias y otras preseas no menos rimbombantes. Quise entonces hacerle una nota, lo llamé, pero no conseguí entrevistarle. Esas evasivas sistemáticas son desde ya una rareza, porque en general es muy fácil que al periodista lo reciban, dado que desde los investigadores a los políticos, y desde los astros del deporte hasta los literatos interrumpen lo que sea en cuanto husmean que pueden aparecer en un articulito, y ni que decir cuando les anuncio que voy a ir acompañado de un fotógrafo del diario. Pero Cereijido resultó un hueso duro de roer, pues llevo cinco años intentándolo, y por lo que iré argumentando párrafos más abajo, se me hace que estoy persiguiendo un imposible.

O está de viaje o se quedó en casa a escribir algún artículo, corregir una tesis, fue a dar un curso a la UNAM o anda engripado. Tampoco se le puede ver cuando figura estar en el Cinvestav, pues está en una junta, o salió a comer con su grupo para celebrar alguna graduación, o se acerca la fecha límite para presentar un informe ineludible y me derivan a hablar con un colaborador que, desafortunadamente, ese día tampoco ha llegado a trabajar o tiene turno para usar el microscopio confocal y no puede atenderme. En cuanto al teléfono: llamar a Cereijido quiere decir dejar algún mensaje en su correo de voz, y olvidarse de que a uno le contesten la llamada.

Gracias a las páginas en la red, estoy al tanto de los donativos que fue recibiendo, discípulos que fue graduando de maestro o de doctor, y hasta he ido un par de veces a la UAM porque me había enterado que fungiría como sinodal y salí volando hacia allá prometiéndome que esa vez no lo dejaría escapar. Pero tampoco ahí tuve fortuna porque no asistió y fue remplazado por sinodales suplentes. Me encarnicé, y quise conocer su cara. Pero descubrí que cuando el Presidente Ernesto Zedillo le entregó el Premio Nacional de Ciencias, fue un familiar a recibirlo en su nombre. Y así me fui enterando de que el Dr. Cereijido no asiste a congresos porque –ale-

ga– le disgusta viajar. También lo comprendo porque lo dice él mismo con todas las letras en su artículo “*El Día Que La Ciencia Me Salvó La Vida*” que forma parte del libro *El Dr. Marcelino Cereijido y Sus Patrañas*. Sus discípulos lo adoran, porque regularmente les pide que lo remplacen en conferencias en el exterior, les pasa el dinero de su pasaje y estadía, y consigue que los organizadores los acepten como reemplazantes. Pero a Cereijido en sí, aunque aparezca en los programas impresos, uno sabe que no lo verá por ningún lado.

¡Al diablo con Cereijido! me dije varias veces. Pero cada tanto, recuerdo al elusivo personaje y reincido. Cierta vez, por ejemplo, esperaba su salida de un seminario departamental. Miré atentamente a cada miembro de la audiencia que iba abandonando el salón de conferencias, pero a Cereijido no logré detectarlo; de alguna manera se había salido sin que yo lo viera y un profesor muy amable que advirtió mi desorientación se ofreció a ayudarme. Pero en cuanto le informé “Busco al Dr. Cereijido” me tomó del antebrazo con mano amable, sacudió la cabeza resignadamente, y se marchó pasillo abajo murmurando “¡Hasta dónde hemos caído! ¡Si resucitara Rosenblueth y nos viera!” (Rosenblueth fue un sabio famoso, creador del Cinvestav). En otra oportunidad pedí su nombre en *Medline Query*, fui a *PubMed*, imprimí el título y la referencia de algunos de sus trabajos y me fui a entrevistar a dos o tres de sus coautores que figuraban en ellos. Muy simpáticos por cierto, me explicaron de pe a pa el contenido de algunos artículos, o sea que esas personas existen y sus artículos suenan convincentes. Pero cuando pasé a comentarles mi frustración por no encontrar a Cereijido, sólo sonrieron enigmáticamente. Uno de ellos musitó “Por qué no pregunta en la Dirección”. Se me antojó que esas palabras tenían cierto mensaje velado y, fuera cierto o no, brotó una duda en mi cabeza que luego se fue transformando en hipótesis.

Fui a la Dirección, pero me pasaron de una oficina a otra, pues ninguno se sintió autorizado a informarme detalles de solicitudes, contratos, compras, asistencias, requisiciones, facturas. “¿Autorizado?” ¿Cómo es eso? ¿Para pedir informe sobre Cereijido hay que estar autorizado? A lo sumo me regalaron catálogos satinados con información y fotos del Cinvestav, del Departamento de Fisiología, de cursos de verano. No insistí; tengo otras cosas en que perder mi tiempo, y acabé por olvidarme del caso. (Adviértase que ya lo empezaba a llamar “caso”).

El caso (como digo: voy a llamarlo caso) me fue familiarizando con la gente del Cinvestav, su sociología y política científica. Me enteré por ejemplo que la manera de trabajar de los investigadores las normas que enmarcan su quehacer, no las generan ellos con base en la epistemología ni la sociología propia de cada disciplina, sino que se ven obligados a adaptarse a imposiciones administrativas que les vienen desde muy arriba.

Como jamás he salido de México no estoy al tanto de si ese estilo de trabajo en dicho Centro es una característica exclusiva de la comunidad del Cinvestav, o si en todo el mundo los asuntos relativos a la infraestructura de la investigación, asistencia técnica y otros eslabones de la cadena de actividades de las que así y todo se responsabiliza y se exige cuentas al investigador le son impuestas por arreglos entre líderes sindicales y administrativos para evitar una huelga. Peor aún, pues cuando fui a la Secretaría de Educación a empaparme del asunto, primero me quisieron sacar de encima, pero en cuanto exhibí mi tarjetón de plástico acreditándome como reportero acabaron por confesarme que esas exigencias y "normatividades" (esa palabreja es nueva en mi vocabulario) les son impuestas por la Secretaría de Hacienda.

Pero los de Hacienda, a quienes también fui a entrevistar, se disculparon argumentando que ya les llegan estipuladas desde el Banco Mundial. Horarios, promociones, vacaciones, días económicos, no dependen necesariamente de los requerimientos del trabajo en equipo, o de las habilidades de los investigadores y profesores, sino que están diseñados para que las comisiones evaluadoras puedan calificarlos con mayor facilidad, dentro de taxonomías que ellos mismos pergeñan.

Algunos maestros me han comentado que cuando gradúan un doctor, dentro de los plazos que les impone el Conacyt, la SEP o algún otro programa, quedan datos por elaborar, completar y publicar. Afortunadamente existen "posdoctorados", pero no se permite que el graduado siga un año más con su mentor, para evitar "que se formen grupos de poder". Me picó la curiosidad, quise enterarme de si -de nuevo- se trata de una veleidad nacional o es que así trabajan también en el Primer Mundo (como el lector podrá advertir, ya me estoy empapando en cosas que hacen a la Sección Científica de mi periódico). Por suerte mi jefe me mandó a San Luis Potosí a cubrir un simposio internacional de física, y así me enteré nada menos que del *top quark*. Se trata de una partícula subatómica encontrada en 1993 en el FermiLab, pero oficialmente se tardaron dos años más en reconocer que

era en realidad la basurita que con tanto empeño se había estado buscando. En ese momento la investigación había tomado 18 años, requerido perfeccionamientos colosales en los aceleradores de partículas (el del FermiLab se llevó a 1.8 Tev que según me explicaron es un chingo de energía), refinamientos pasmosos en los instrumentos de detección. El descubrimiento comportó el análisis de 16 millones de colisiones de las cuales sólo se logró identificar un puñado de registros que daban evidencia del bendito *top quark*. Nada más en el FermiLab el equipo de investigadores tenía 440 miembros (matemáticos, físicos, computólogos, ingenieros) a quienes se sumaban colaboradores de 35 instituciones pertenecientes a una docena de países. También me pasaron artículos sobre cromosomas secuenciados por equipos desparrramados entre Estados Unidos, Japón, Alemania, Francia, Canadá, Inglaterra. Uno de ellos estaba firmado por 263 coautores.

Parece que por allá los científicos son tan bochornosamente dependientes, que sólo consiguen trabajar cuando se agrupan. Ya de regreso en el DF me pasé a preguntar "¿Cómo se las arreglarán en el Fermilab para evitar las vacaciones móviles, días económicos, horarios elásticos, juntas, informes? ¿Cuál es la probabilidad matemática de que medio millar de colaboradores se encuentre alguna vez bajo el mismo techo? ¿Cómo resuelven aquello de los grupos de poder? Seguramente deben disfrazar el calificativo llamándolos grupos de trabajo para hacerlo menos bochornoso". No me pude contestar, me faltaba información, o quizás pregunté incorrectamente, o mi inglés es más defectuoso de lo que temía, porque en realidad esas fueron preguntas que les dirigí a unos cuantos gringos que asistieron al congreso de San Luis Potosí, y según parece no entendieron bien a bien de qué les estaba hablando.

Y hasta tuve una que otra anécdota chusca. Fui a hablar con unos miembros de la COPEI, la comisión que califica a los investigadores del Cinvestav, para tocar el punto del trabajo en equipos. Algunos de los trabajos de Cereijido están firmados por cuatro o cinco colaboradores. "¿Debo entender que se trata de un autor y cuatro o cinco zanahorias dependientes?" les pregunté para no andar con vueltas. Traté de averiguar por qué penalizan a quienes se integran en grupos de trabajo. "Detecté un artículo del CERN de Ginebra, les dije, que está firmado por 321 autores. ¿Ustedes hubieran dividido los puntos por 321? ¡Ni el mismo acelerador que usaron hubiera podido desintegrar la autoría en más pedacitos!" Mi

pregunta no les hizo ninguna gracia. ¿Usted ha visto algún trabajo de Galileo y colaboradores, o de Newton *et al.*, o de “Darwin, Fulano y Mengano?” me retrucaron con cierta brusquedad. “¡Los verdaderos científicos no se parapetan en grupitos de poder!”. Mi cara dura me llevó a dejar caer el ejemplo del *top quark*, tanto como para ver qué decían los miembros de la COPEI que entrevisté, pero ni me dieron tiempo de explicarles que habían intervenido cientos de científicos que pertenecían hasta laboratorios y países distintos.

“¡*Top quark*! ¡Eso es burocracia de la peor especie, pura mercadotecnia! Seguro que se lo fusilaron a los rusos. Justamente, *quark* en ruso quiere decir ¡Vivan las Repúblicas Soviético Socialistas!” me espetaron, y se retiraron fastidiados.

Pero la verdadera sorpresa la tuve en la boda de mi prima Nechi. Ya se habían ido los novios y la casi totalidad de los invitados. En una mesa quedábamos un grupito de aburridos en el que ¡albricias! había dos profesores del Cinvestav a punto de caer dormidos por la hora y los rones. Obviamente no diré sus nombres (un verdadero periodista jamás delata sus fuentes). De lo que dijeron –se dijeron entre ellos debería precisar– colegí que Cereijido era un personaje inexistente. Ni siquiera es un aviador, pues un aviador al menos aparece a cobrar los días de quincena. A él en cambio le depositan en su cuenta, pues no es más que un nombre, un sello de goma, un personaje ficticio creado para solicitar dinero que, en cuanto se consigue, se reparte entre los custodios del secreto.

¡Como no había prestado atención a que algunos me lo describían como “un argentino chaparrito con secuelas de polio” pero otros como “un cuate francés pelirrojo que siempre anda de corbata azul”!

A fuer de sincero, debo puntualizar que, cuando ya me hice figurita conocida en los cenáculos del Cinvestav pude explorar a fondo mi sospecha, que no es más que una hipótesis trasnochada a partir de lo que había oído en la boda de Nechi. Así constaté que el interés por conseguir donativos ha llegado a unir a una israelí (La Dra. Liora Shoshani) nada menos que con un palestino (el Dr. Rub-el ibn Contrer-al) que hicieron figurar como investigador principal al mascarón de proa “Marcelino Cereijido”. Y ahora ¿cómo van a usar ese dinero? me pregunté. Pero luego, con mis propios ojos, comprobé que las firmas que rezan “M. Cereijido” en las requisiciones, las estampa una tal Elizabeth del Oso, secretaria del grupo. En otros casos me contestaron airadamente, al borde de la indignación, con brusquedad. Pero me las aguanté, y el mal trago tuvo una compensación, pues el interpelado me espetó airadamente “¡Un guadalupano de hueso colorado como Marcelino Cereijido jamás se prestaría a semejantes indignidades! No hace diez minutos salió para la Basílica de Guadalupe a confesarse como todos los viernes”.

¿Guadalupano? ¿Marcelino Cereijido guadalupano? ¿A confesarse como todos los viernes? ¡Haberlo dicho! Salí volando del Cinvestav, me zambullí en un taxi parado justo en el sitio frente al portón de entrada y cinco minutos después recorría la Basílica de Guadalupe que a esas horas estaba casi desierta. Me fue fácil dar con Cereijido. No podía ser ninguno de esos campesinos desarrapados que enfilaban de rodillas hacia el altar. Tampoco ninguno de esos gringos ni japoneses que, cámara pendiente colgada frente al ombligo, admiraban el amplio edificio y su decoración, y fotografiaban hasta el cartel “Prohibido tomar fotografías con flash”. Había visto la

imagen del supuesto Cereijido en *Google* y allá lo vi emergiendo de un confesionario. Fui hacia él, lo reconocí sobre todo por su inconfundible y marcado estrabismo divergente y sus dientes verdes salidos, pero tuve una idea mejor: desvié repentinamente hacia el confesionario, me arrodillé y alcancé a preguntar casi con vehemencia: “Padre ¿Usted cree que una sola aparición pueda bastar para creer en su existencia?”, esperaba fervientemente que el sacerdote me confirmara que el feligrés que ahora marchaba hacia la salida era realmente el Dr. Marcelino Cereijido. El cura salió encabronadamente del confesionario, a unos metros se detuvo frente a dos sólidos muchachotes de pelo recién cortado y vestidos de impecable traje negro, camisa blanca y corbata oscura, algo les dijo señalándome con el mentón, e inmediatamente éstos me llevaron alzado de las axilas hasta la reja que da a la calzada de los Misterios. “Oye rojillo” alcancé a escuchar mientras me

arrojaban a la banqueta “¡Ni se te ocurra volver a ofender a nuestra santísima madre!”

Pero estoy convencido: Cereijido ¡no existe!, es una entelequia, una entidad inventada, un científico ficticio inflado con premios y trabajos, y llevado a un nivel suficiente como para que le paguen un sueldo y le otorguen fondos con cierta facilidad... que luego serán aprovechados por “Los custodios del secreto”. Lo usan además para que mande cartas recomendando candidatos para becas, y figure como invitado a conferencias que, por supuesto, no se presentará a dar, pero cuyos fondos para viaje, hospedaje, honorarios, serán distribuidos entre los que se encargan de perpetuar la patraña. Para probarlo haré lo siguiente: firmaré el presente artículo con su mismísimo nombre, Marcelino Cereijido, y lo desafío a que, si es que existe, venga a llevarme a juicio por calumnias.

REFERENCIAS

1. M. Cereijido, *El Dr. Marcelino Cereijido y sus patrañas* (Ediciones del Zorzal, Buenos Aires, 2004).

Revistas científicas latinoamericanas

Miguel Ángel Pérez Angón

Algunos indicadores sugieren que las revistas latinoamericanas, incluidas en los índices internacionales de referencia, están ahora mejor ubicadas que en el pasado.

Revistas indizadas

¿Que relevancia tiene para una revista científica estar incluida en los índices internacionales de referencia como el *Science Citation Index*? Por supuesto, la principal razón para ello es trascender el medio local, tener acceso a la comunidad científica internacional y romper el círculo vicioso de la ciencia perdida que se publica en la mayoría de las revistas editadas en los países en vías de desarrollo.¹ Además, estar incluido en este tipo de índices representa varias ventajas: contar con la producción anual de varios indicadores que monitorean los patrones de citación y publicación, que permiten comparar el desempeño de las principales revistas publicadas en el medio internacional y acceso a sistemas de búsquedas electrónicas sobre temas, autores, instituciones, direcciones, etcétera.

Desgraciadamente, es muy pobre la cobertura que dan estos índices a las revistas publicadas en los países en desarrollo. De las aproximadamente seis mil revistas que están incluidas en los índices generados por el *Institute for Scientific Information* (ISI) de los EUA, conocido ahora como *ISI Web of Science* (WoS), sólo 121 (el 1.1%) son publicadas por los 27 países de Latinoamérica y del Caribe (LA-C), mientras que los

EUA publican el 36% y la UE el 35%.² En cambio, el porcentaje de artículos publicados por los científicos latinoamericanos en las revistas incluidas en el WoS en 2003 fue de 3.5%.³

SCOPUS: un nuevo índice de referencia

La editorial Elsevier de Holanda generó en los últimos años un nuevo índice de referencia, SCOPUS, con características similares a los índices del ISI WoS (*Science Citation Index*, *Social Science Citation Index* y *Arts and Humanities Citation Index*): cobertura disciplinaria, citas, direcciones de adscripción y recientemente factores de impacto (FI) para cada revista.⁴ Sin embargo, como este nuevo sistema surgió a partir de otros sistemas de referencia, es más incluyente que el WoS. SCOPUS registra 248 títulos de revistas latinoamericanas mientras que el WoS sólo incluye 121 títulos, con un traslape de 88 títulos en ambos sistemas y con una cobertura de 165,224 y 137,821 artículos publicados en total, respectivamente.⁵

No obstante, la principal diferencia entre ambos sistemas de referencia radica en la forma de calcular los respectivos factores de impacto (FI) para cada revista (tabla 1). Mientras que WoS ha publicado estos factores de impacto desde hace varios años,⁶ ésta es la primera vez que SCOPUS lo hace y su metodología no es muy clara. Por ejemplo, mientras que la *Revista Mexicana de Astronomía y Astrofísica* (RMAA) ha mantenido los FI más altos por varios años entre todo el grupo de revistas latinoamericanas incluidas en el WoS,⁶ en el esquema de SCOPUS obtiene

El Dr. Miguel Ángel Pérez Angón es investigador titular del Departamento de Física, mperez@fis.cinvestav.mx

Núm.	Revista	Vigencia	Artículos	FI	Vigencia	Artículos	FI-1
1	Agrociencia	3	202	0.091	27	139	0
2	Atmósfera	16	259	0.340	18	276	0.59
3	Cienc Marc	9	448	0.391	14	516	0.48
4	Arch Med Res	29	2365	1.275	22	1251	2.38
5	Bol Soc Mat Mex	5	209	0.289	10	209	0.5
6	Rev Mex Astron Astrofis	22	1230	3.296	10	197	1.13
7	Rev Mex Cienc Geol	2	69	0.650	1	32	0
8	Rev Mex Fis	14	2018	0.229	10	1482	0.51
9	Ing Hidraul Mex	9	301	0.232	12	325	0
10	Rev Invest Clin	34	3249	0.277	41	2532	0.71
11	Rev Mex Psicol	7	57	0.114	-	-	-
12	Salud Ment	25	967	0.726	42	2997	0.59
13	Salud Publica Mex	13	1267	0.266	42	2997	0.58
14	Trimest Econ	33	1379	0.067	27	242	0.45
15	Crit Rev Hispanoam Filos	31	638	-	1	1	-
16	Hist Mex	31	1251	-	23	12	-
17	Geofis Int	2	-	-	-	-	-
18	Rev Lat Mat Educ	2	-	-	-	-	-
19	Invest Bibliotecologica	2	-	-	-	-	-

Tabla 1. Revistas mexicanas cubiertas en WoS y SCOPUS (2008). Las revistas de reciente ingreso a estos índices todavía no cuentan con datos bibliométricos.

un FI relativamente bajo (tabla 1). No está de más decir que esta diferencia de metodología para calcular los FI de cada revista complicará aún más los sistemas de evaluación académica que son aplicados en nuestro país para definir promociones o nuevas contrataciones de profesores e investigadores.⁷

El índice mexicano

El Conacyt integró desde 1993 el *Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica* con el propósito de impulsar a las mejores revistas mexicanas a los índices internacionales de referencias como WoS o SCOPUS.⁸ En este sentido el índice del Conacyt ha sido todo un éxito ya que en 1977 sólo tres revistas mexicanas estaban incluidas en el WoS y para la edición de 2008 este número se incrementó a 19 revistas.⁵ Todos los títulos de las revistas mexicanas con nuevo registro en el WoS han estado reconocidas por el índice del Conacyt.⁹

Finalmente, deseo destacar que a pesar de esta buena noticia, un estudio reciente arroja tendencias que no son muy saludables para las revistas científicas editadas en LA-C:⁶

1) Más del 50% de los artículos publicados en las revistas de LA-C, en el WoS no recibieron cita alguna en comparación con el 35% registrado por el mismo tipo de artículos publicados por científicos de estos países en el resto de las revistas del WoS (1973-2005).

2) La práctica de intercitación entre científicos del área LA-C es muy baja, tanto en las revistas editadas en LA-C como en el resto de las revistas registradas en el WoS. Este fenómeno ya había sido registrado en 1984¹⁰ por E. Garfield (el fundador del WoS), indica que los científicos latinoamericanos no están al tanto, o prefieren no citar el trabajo de sus propios colegas ubicados en el área de LA-C.

3) Las revistas de LA-C con los FI más altos reciben el mayor porcentaje de citas y de artículos generados por científicos no locales. Además, los artículos publicados en inglés en las revistas de LA-C registradas en el WoS generan el mayor porcentaje de citas en todas las revistas del WoS.

REFERENCIAS

1. F.J. Ayala, Science, **267**, 826 (1995); A.M. Ramírez, E.O. García, A. del Río, en *Investigación sobre la comunicación científica*; M. Almada, S. Liberman, J.M. Russell, eds. (UNAM, 2002) p. 171.
2. ISI WoS, versión extendida (1900-2006).
3. ISI WoS, *J. Citation Reports* (2004).
4. SCOPUS, disponible en: <http://www.scopus.com.pbidi.unam.mx:8080/scopus/home.url>
5. F. Collazo Reyes, M.E. Luna-Morales, J.M. Russell, M.A. Pérez-Angón, artículo aceptado al 5º Congreso Internacional de Americanistas, México, D.F. (julio 2009).
6. F. Collazo-Reyes, L.E. Luna-Morales, J.M. Russell, M.A. Pérez-Angón, *Scientometrics* **75**, 145 (2008).
7. M.A. Pérez Angón, *Cinvestav* **1**(5), 28 (2006).
8. M. Bonilla, M.A. Pérez-Angón, *Interciencia* **24**, 102 (1999).
9. Disponible en: http://www.conacyt.gob.mx/Indice-de-Revistas_Convocatoria-2008.pdf
10. E. Garfield, *Current Contents* **20**, 3 (1984).

Contribuciones

Las contribuciones para *Avance y Perspectiva* deberán enviarse a las oficinas del Cinvestav o a la dirección electrónica: revista@cinvestav.mx de la siguiente manera:

Textos:

- Los artículos deben de entregarse en Word.
- Si el texto incluye tablas y figuras, éstas se entregarán en archivo por separado; se debe indicar en el original la ubicación de las mismas.
- Las notas deberán incluirse al final del trabajo, incorporadas a la bibliografía o, en su caso, a las referencias debidamente numeradas.

- Las referencias deben apegarse a los modelos siguientes:

- Libro:

N. Wiener, *Cibernética: o el control y la comunicación en animales y máquinas* (Barcelona, Tusquets, 1985).

- Artículo de revista:

J. Ádem, *Avance y Perspectiva*, 10, 168 (1991).

- Todos los textos deben incluir el nombre del autor, grado académico, adscripción y cargo que desempeña, teléfono y correo electrónico.

Imágenes y gráficas:

- TIFF, 17 x 10 cm (mínimo), 300 dpi, en CD-ROM. No se aceptarán imágenes de Internet.

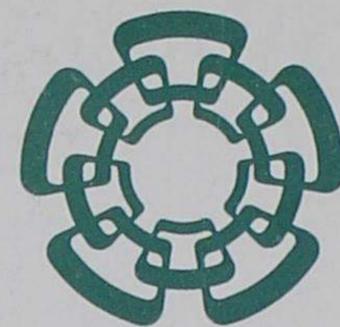


Cinvestav

revista@cinvestav.mx | www.cinvestav.mx/publicaciones

Av. IPN 2508, Zacatenco, C. P. 07360 | Teléfono y fax: 5747 7076

¿QUÉ HACER CON
LA CIENCIA
Y LA TECNOLOGÍA?



Cinvestav



Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

**Doctorado en Ciencias con Especialidad en
DESARROLLO CIENTÍFICO Y TECNOLÓGICO
PARA LA SOCIEDAD**

- ❖ Programa de posgrado transdisciplinario
- ❖ A cargo de 38 investigadores reconocidos en disciplinas científicas, tecnológicas y sociales
- ❖ Becas para aspirantes aceptados
- ❖ Futuro de egresados en los sectores productivo, público y académico

<http://transdisciplinario.cinvestav.mx>

e-mail: transdisciplinario@cinvestav.mx

Tel: [55] 5747-3800 ext. 6774 y 6780, lunes a viernes de 8:00 am a 3:00 pm



Cinvestav