

---

# EDITORIAL

---

Las enfermedades infecciosas han sido un gran reto en morbilidad, mortalidad y secuelas para la humanidad a través de los siglos. Sin embargo, el avance de las diferentes disciplinas científicas permitió incrementar el conocimiento de los microorganismos causantes y, ante todo, la interacción microorganismo-huésped, y así lograr grandes progresos en la lucha contra estas enfermedades, en particular en el siglo XX.<sup>1</sup> Innumerales son los ejemplos, como el descubrimiento y uso clínico de los antibióticos, que se consideraron como las drogas milagrosas, o el desarrollo de vacunas que ha llevado a la erradicación o control significativo de enfermedades como viruela, poliomielitis, sarampión, enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae*,<sup>2</sup> etc. Este conocimiento también ha permitido desarrollar medidas de prevención de vectores y reservorios, medidas generales de higiene y políticas de salud pública con un gran impacto positivo en la prevención y control de estas enfermedades. El impacto es más evidente cuando se analiza el paralelismo entre países desarrollados y en desarrollo, dado que en los primeros se presenta una transición epidemiológica de enfermedades infecciosas a enfermedades crónicas-degenerativas como principales causas de mortalidad, y en países en desarrollo como México, aunque se observa un repunte de los índices de mortalidad por enfermedades crónico-degenerativas, todavía existe un rezago epidemiológico por enfermedades infecciosas ligadas a la pobreza.<sup>3,4</sup>

En el siglo pasado, el éxito obtenido en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas llevó a una sobreestimación de los logros, al grado de pensar “que se podía cerrar el libro de las enfermedades infecciosas” (Cirujano General de la Nación de los Estados Unidos de América, 1969).

No obstante estos avances, todavía en la actualidad cerca de 25% de muertes a nivel mundial<sup>1,2</sup> están directamente relacionadas con alguna enfermedad infecciosa como la tuberculosis, que sigue causando

casi dos millones de muertes por año.<sup>7</sup> La aparición y diseminación de resistencia a los antibióticos de uso común, como es el caso de multidrogorresistencia en tuberculosis (MDR, XDR),<sup>7,8</sup> el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina nosocomial y comunitario, los gram negativos multirresistentes causantes de infecciones nosocomiales,<sup>9,10</sup> entre muchos otros factores, ponen en jaque el tratamiento y control de estas enfermedades. Asimismo, las enfermedades emergentes o reemergentes ya son un ejemplo rutinario desde la segunda mitad del siglo pasado a la actualidad:<sup>1,2</sup> fiebre amarilla, dengue, paludismo, rickettsiosis, enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*, enfermedad de los legionarios por *Legionella pneumophila*, Cyclosporidae, *Helicobacter pylori*, rotavirus, VIH, hepatitis C, hantavirus, coronavirus humanos incluyendo SARS, metaneumovirus, virus monkeypox, virus del Nilo occidental, virus Nipah, ébola, influenza H5N1 y el ejemplo de más actualidad y tangible para el mundo, y sobre todo para México, la pandemia por virus de influenza humana AH1N1 de origen porcino o S-OIV (por las siglas en inglés de swine-origin influenza virus).<sup>11,12</sup>

Por otra parte, las enfermedades crónico-degenerativas como cáncer, diabetes, enfermedad cardíaca isquémica, entre otras, ya sea por las características de la enfermedad o los agresivos tratamientos para mejorar y prolongar la vida de estos pacientes con drogas inmunosupresoras, trasplantes, cirugía prostética, ingresos hospitalarios prolongados particularmente en unidades de cuidados intensivos, también se convierten en factores que favorecen la aparición de un sinnúmero de enfermedades infecciosas, y muchos de estos individuos mueren, más que por su enfermedad de base, por una enfermedad infecciosa agregada. Además de las enfermedades infecciosas convencionales ahora conocemos la asociación y etiología de microorganismos que causan enfermedades no infecciosas: papilomavirus y cáncer cervicouterino, *Helicobacter* con úlcera péptica y

cáncer gástrico, virus de hepatitis con cirrosis y cáncer hepático, etc.<sup>13</sup>

A todo lo anterior se suma el conocimiento de la manipulación de agentes infecciosos de alta virulencia y diseminación, con poco o nulo tratamiento o prevención disponibles, para su uso como arma biológica, dando origen a la era del bioterrorismo.<sup>14</sup>

En varios de los ejemplos mencionados previamente, como es el caso de SARS, pandemia de influenza AH1N1 o en la aparición y diseminación generalizada de tuberculosis MDR y XDR, se demuestra que las enfermedades infecciosas son un problema de salud global no confinado a los países poco desarrollados, ya que la movilización mundial de viajeros internacionales y refugiados, y la migración asociada a múltiples factores sociales, económicos y ambientales, llevan los problemas infecciosos de una punta del mundo a otra en cuestión de días u horas.<sup>1,2</sup>

Por lo tanto, después de un siglo de combatir enfermedades infecciosas con vacunas y antibióticos y múltiples medidas de salud pública, éstas siguen siendo una amenaza para la salud pública mundial y, por ende, sigue siendo prioritario conocer más en detalle la interacción huésped-microorganismo para desarrollar mejores métodos de prevención y control.

Los científicos han enfrentado a los microorganismos utilizando todas las armas para generar conocimientos: desde la causalidad a través de los postulados de Koch; los grandes avances en la microbiología convencional para la identificación directa y cultivo; la identificación indirecta de una respuesta inmune; la identificación parcial de material genético; el estudio de la interacción huésped-microorganismo en múltiples respuestas del huésped para entender que en su afán de defenderse transforma la respuesta en manifestaciones de enfermedad o la controla; la respuesta del propio microorganismo para modificar su estructura genética y expresar elementos que le ayudan a invadir, a sobrevivir y atacar al huésped; la interacción con vectores y reservorios, etc.<sup>15</sup> Todo lo anterior refleja años de estudios sobre los microorganismos y la capacidad del huésped de responder a agresión externa, su capacidad de respuesta ante estímulos *in vitro* en modelos animales y la evidencia en la fisiopatología de las infecciones en humanos.<sup>15</sup> Sin duda esto llevó a grandes avances en el diagnóstico por la identificación de anticuerpos, proteínas y de material genético de agentes infecciosos en múltiples secreciones y tejidos; hibridación, PCR en punto final y tiempo real, de múltiples agentes parasitarios, virales, micóticos y bacterianos; a inactivar muestras de microorganismos altamente transmisibles y virulentos como ántrax, *Francisella*, influenza H5N1, con el fin de trabajar en identificación molecular y dis-

minuir su riesgo de transmisión en los laboratorios; a la identificación de genotipos que apoyan la asociación epidemiológica y favorecen el control de brotes; a predecir escenarios clínicos futuros y a la elección de cepas para la elaboración de vacunas.<sup>16-18</sup>

El desarrollo de tecnología que permite conocer más detalles de los aspectos moleculares de los microorganismos y del huésped más allá de una simple identificación favorece el entendimiento de por qué y a qué estructura celular se adhiere un microorganismo en las células del huésped o su vector o reservorio; cuáles son las estructuras del microorganismo que desencadenan una mayor respuesta inmune que se convierte en protectora contra la enfermedad; cuál es el ciclo de vida de este agente; qué elementos son clave para replicación y metabolismo diferentes de las células humanas y, de esta manera, poder desarrollar vacunas y tratamientos específicos. Es decir, tecnología que ofrezca evidencia de cómo luchar contra los microorganismos y ganarles la batalla.<sup>15-18</sup>

Pero la función de un organismo viviente no puede explicarse solamente por la presencia o ausencia de cierto material genético. Tanto los organismos sencillos como los complejos requieren de un análisis más detallado del material genético, de las proteínas estructurales y funcionales a que dan lugar, de los sistemas que componen y cómo esto se modifica ante factores ambientales: concentraciones de oxígeno, privación de nutrientes, agentes tóxicos, cambios de temperatura, entre otros.<sup>15</sup>

Se ha evolucionado de identificar factores de virulencia y los genes asociados de manera aislada con el sistema "knock out" a un sistema de análisis de genomas completos.<sup>19</sup> La genómica es la disciplina científica dedicada a la secuenciación y análisis de genomas completos de organismos tan sencillos como los procariotas o mucho más complejos como los eucariotas.<sup>16-19</sup> Sin embargo, un gen puede estar presente en un cromosoma o en elementos extracromosomales y no expresarse.<sup>15</sup> La expresión de un gen, que lleva a una acción, debe culminar con la producción de una proteína que será parte de una estructura o de una función y que, eventualmente, de manera indirecta o directa, involucra una respuesta protectora o manifestaciones de enfermedad en los huéspedes o, en los microorganismos, una enzima en una vía metabólica, una proteína que media adherencia, invasión, evasión de respuesta inmune, actividad tóxica, resistencia a antibióticos, etc.

La proteómica es la disciplina científica que analiza las proteínas expresadas por un genoma ante estos diferentes factores externos.<sup>16,20</sup> Aún más, una proteína puede producirse y no ser un producto activo, o no secretarse si el sistema que le permite transportarse

hacia su sitio de acción no está completo. Por lo tanto, todo lo anterior nos indica que la interacción huésped-microorganismo que da como consecuencia una enfermedad infecciosa es una situación compleja que exige mucho conocimiento en detalle para obtener las armas de prevención y control de la enfermedad.<sup>15</sup>

Desde 1928, cuando Fred Griffith demostró el principio de transformación de material genético entre bacterias, considerado como inicio de la genética bacteriana, hasta 1995, año en que se publica la secuencia del primer genoma completo de una bacteria *Haemophilus influenzae*,<sup>21</sup> pasaron 73 años: ahora existen más de 200 secuencias completas de bacterias publicadas.<sup>19</sup>

A diferencia de los tiempos mencionados previamente, el rápido desarrollo de las disciplinas genómica y proteómica tiene ejemplos recientes de gran impacto en la historia de enfermedades infecciosas. La historia del SARS<sup>22</sup> inicia en noviembre del 2002 en la provincia de Guangdong en China, y le sigue el brote en Hong Kong a partir del 21 de febrero del 2003; de ahí en adelante hay diseminación en Canadá, Singapur y Vietnam, y en semanas se infectan 8000 personas en 25 países de cinco continentes. A finales del brote habían muerto 774 personas. Tres meses después teníamos secuencia completa de virus, técnica de cultivo viral, prueba serológica y técnicas de PCR para su identificación. Se pudo definir ausencia de seroprevalencia, hecho que hablaba de una reciente emergencia de este virus en las áreas, así como comparar con los especímenes de virus colectados de animales, lo que permite análisis de evolución y tener un modelo de análisis de antivirales.

El ejemplo más claro es la reciente declarada pandemia de influenza AH1N1. Existía una tendencia mundial de preparación y respuesta ante una pandemia de influenza, enfocada a la búsqueda principal de virus de influenza AH5N1, basada en un sistema de vigilancia que culminaba en la detección de muestras positivas a influenza A y una tipificación basada en pruebas moleculares. Este nuevo virus fue identificado inicialmente entre el 14 y 16 de abril del 2009 por la división de Influenza de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), en un trabajo publicado el 21 de abril.<sup>23</sup> México confirma sus primeros casos el 23 de abril,<sup>24,25</sup> y el 28 de abril el mundo ya tenía una técnica molecular de diagnóstico desarrollada por el CDC (CDC/WHO protocol for real time PCR A (H1N1)swl 04/ 28 /2009/ Revision 1 (04/30 /2009), cultivo viral, modelo animal para analizar virulencia, estudios de inmunidad cruzada con otras cepas del virus de influenza, y cada día se suma

una secuencia completa y parcial de este virus con 4590 accesibles<sup>26</sup> (24 de agosto del 2009) en diferentes regiones del mundo, que corresponden a 1409 cepas estudiadas y 259 con secuencias completas o, al menos, de los ocho genes identificados como relevantes para los virus de influenza. Esto sólo se puede lograr con el desarrollo de disciplinas como la genómica, y por el constante y rápido desarrollo de nuevas tecnologías que permiten realizar secuencias genéticas en más detalle, en gran cantidad y en corto tiempo.<sup>27</sup> Así se obtiene información clave a corto plazo, incluso para el desarrollo de vacunas de prevención y control de esta nueva pandemia.

De esta manera, los estudios de genómica y proteómica que nos permiten identificar genes y proteínas blanco específicas de los microorganismos, diferentes de las humanas, se convierten en un arma valiosa para el desarrollo de nuevos medicamentos para tratamiento o identificación de marcadores de enfermedad.<sup>20</sup>

Desde luego, la genómica y la proteómica no son disciplinas aisladas en el estudio y aplicación a enfermedades infecciosas, ya que su interpretación requiere de un trabajo integrado con otras disciplinas como la bioinformática, las tecnologías de tamizaje, la microbiología, la genética y la inmunología convencional, entre otras, para poder entender y utilizar la información generada. Todo lo antes mencionado pone de manifiesto que el trabajo integrado de la ciencia básica, como el de genómica y proteómica, al producir conocimiento aplicable a la prevención y control de enfermedades, debe ser una prioridad de financiamiento, de formación de recursos humanos y de infraestructura en cualquier país que desea un mejor desarrollo y sustentabilidad.

Dra. Celia M Alpuche Aranda<sup>(1)</sup>

## Referencias

1. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Emerging Infections: a perpetual challenge. *Lancet Infect Dis* 2008;8:710-719.
2. Weiss RA, McMichael AJ. Social and environmental risk factors in the emergence of infectious diseases. *Nat Med* 2004;10 (suppl):S70-S76.
3. World Health Organization. Preventing chronic diseases: WHO global report. Ginebra, Suiza: WHO, 2005.
4. Fleischer NL, Diez Roux AV, Alazraqi M, Spinelli H. Social patterning of chronic disease risk factors in a Latin American city. *J Urban Health* 2008;85(6):923-937.
5. Córdova-Villalobos JA, Barriguete-Meléndez JA, Lara-Esqueda A, et al. Chronic non-communicable diseases in Mexico: epidemiologic synopsis and integral prevention. *Salud Publica Mex* 2008;50:419-427.
6. Oláiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de

(1) Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud. México.

- Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, Morelos: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
7. Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010s: is the glass half full? *Clin Infect Dis* 2009;49(4):574-583.
  8. Wright A, Zignol M, Van Deun A *et al.* Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 2009; 373: 1861-1873.
  9. Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy* 2004;24(12 Pt 2):S203-S215.
  10. Pfaller MA, Segreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2006;42 Suppl 4:S153-S163.
  11. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. *N Engl J Med* 2009;360(25):2605-2615.
  12. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, *et al.* INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361(7):680-689.
  13. Pagano JS, Blaser M, Buendia MA, *et al.* Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *Semin Cancer Biol* 2004;14(6):453-471.
  14. World Health Organization. Public health response to biological and chemical weapons. WHO guidance. 2th edition. Geneva: WHO, 2004.
  15. Relman DA, Falkow S. Microbial virulence factors in principles and practices of infectious diseases. In Mandel G, Bennett JE, Dolin R (eds). 6<sup>th</sup> edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2004:3-14.
  16. Pompe S, Simon J, Wiedemann PM, Tannert C. Future trends and challenges in pathogenomics. *EMBO reports* 2005;6:601-605.
  17. <http://www.nature.com/natureconferences/ggid2009/index.html>
  18. Demuth A, Aharonowitz Y, Bachmann TT *et al.* Pathogenomics: an updated European Research Agenda. *Infect Genet Evol* 2008;8:386-393.
  19. Srivatsan A, Han Y, Peng J, *et al.* High-precision, whole-genome sequencing of laboratory strains facilitates genetic studies. *PLoS Genet* 2008; 4(8): e1000139.
  20. Natalie G. Ahn and Andrew H.-J. Wang. Proteomics and genomics: Perspectives on drug and target discovery. *Curr Opin Chem Biol* 2008;12:1-3.
  21. Fleischmann RD, Adams MD, White O, *et al.* Whole-genome random, sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995;269:496-512.
  22. Guo-ping Zhao. SARS molecular epidemiology: a Chinese fairy tale of controlling an emerging zoonotic disease in the genomics era. *Phil Trans R Soc B* 2007; 362: 1063-1081.
  23. Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A *et al.* Swine influenza A (H1N1) infection in two children –Southern California, March–April 2009. *MMWR* 2009;58(15):400-402.
  24. General Directorate of Epidemiology, Ministry of Health, Mexico, Pan American Health Organization, World Health Organization, Public Health Agency of Canada. CDC (United States). Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection –Mexico, March–April 2009. *MMWR* 2009; 58:467-470.
  25. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, *et al.* Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009;361:674-679.
  26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/SwineFlu.html>
  27. Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A. Generations of sequencing technologies. *Genomics* 2009;93(2):105-111.