Temas de interés en Salud Humana que se están abordando en la Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

COMPILADOR:
Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Director de la Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.

Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C.
Normalistas 800, Colinas de la Normal, Guadalajara, Jalisco, México, C.P. 44270
2019
ISBN: 978-607-98348-7-6

AUTORES:

M.C. Flor Yohana Flores Hernández
Investigadora Asociada C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1328
Correo electrónico: fflores@ciatej.mx

Dr. Mario Alberto Flores Valdez
Investigador Titular C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1301
Correo electrónico: floresv@ciatej.mx

I.B.T. Roger Iván Gil Soto
Estudiante adscrito al Programa de Maestría en Innovación Biotecnológica
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
Correo electrónico: rogil_al@ciatej.edu.mx

Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C.
Tel. (33) 33455200 ext. 1630
Correo electrónico: aortega@ciatej.mx

CONTENIDO:

	pág.
Prólogo	5
Algunas aplicaciones de la terapia celular Flor Yohana Flores Hernández	6
Investigación para mejorar la atención a la comorbilidad tuberculosis-diabetes: nuevas vacunas y métodos de detección Mario Alberto Flores Valdez	12
Anticuerpos biespecíficos: la nueva generación de anticuerpos terapéuticos Abel Gutiérrez Ortega y Roger Iván Gil Soto	20

PRÓLOGO

La Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica del Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ) está conformada por 22 integrantes con un alto grado de especialización que realizan proyectos de investigación y desarrollo, así como la prestación de servicios, con una fuerte orientación a atender las necesidades en el país que están relacionadas con la salud humana y animal, empleando tecnología avanzada para ello. Las temáticas que atiende la Unidad son muy diversas, pero todas transitan en torno a cuatro ejes de investigación, desde cómo tratar o corregir una enfermedad, cómo detectarla de manera oportuna y sencilla, hasta cómo prevenirla:

1. Desarrollo y evaluación de vacunas y compuestos inmunomoduladores.
2. Desarrollo y validación de pruebas de diagnóstico molecular.
3. Desarrollo y evaluación de productos con potencial terapéutico.
4. Ingeniería biomédica de medicamentos biotecnológicos e ingeniería de tejidos.

En esta compilación, se presentan tres temas en un lenguaje sencillo y accesible para los lectores que están interesados en temas relacionados con la salud humana: tuberculosis y diabetes, anticuerpos biespecíficos y células troncales. Estos son temas que estamos abordando desde distintos ángulos en la Unidad. Estamos seguros que que esta compilación contribuirá a la apropiación social del conocimiento.

Dr. Abel Gutiérrez Ortega
Investigador Titular C
Director de la Unidad de Biotecnología Médica y Farmacéutica
CIATEJ

Investigación para mejorar la atención a la comorbilidad tuberculosis-diabetes: nuevas vacunas y métodos de detección

Mario Alberto Flores Valdez

Palabras clave: tuberculosis, diabetes, vacuna, modificación genética.

Tuberculosis y diabetes: un binomio a la alza

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que generalmente se transmite entre personas, por la inhalación de fluidos expulsados al aire después de toser, los cuales provienen de una persona que mantiene en sus pulmones a la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Esta bacteria es especialmente hábil para aprovechar una serie de "debilidades" en nuestro sistema inmune (red de células, tejidos y órganos que trabajan juntos para proteger el cuerpo) para invadir a personas "susceptibles", entre las se encuentran quienes padecen desnutrición, malnutrición, y enfermedades como el VIH/SIDA o la diabetes mellitus, ya que debilitan las defensas.

Por otro lado, la diabetes es un padecimiento en el cual el azúcar (o glucosa) en la sangre se encuentra en un nivel elevado. Esto se debe a que el cuerpo no produce o no utiliza adecuadamente la insulina, una hormona que ayuda a que las células transformen la glucosa (que proviene de los alimentos) en energía.

En México, se reportan cada año alrededor de 20 mil casos nuevos y 2 mil muertes a causa de la TB, principalmente en zonas marginadas, de escaso acceso a los servicios de salud, o aun en zonas urbanas con alta concentración de población en condiciones de hacinamiento. Por otro lado, de acuerdo con cifras publicadas por la

Fundación Mexicana de Diabetes, A.C., en 2016 este padecimiento se ubicó como la segunda causa de muerte en nuestro país, presentándose entre 8 y 10 de cada 100 connacionales.

Ambas enfermedades son debilitantes y causa de una disminución progresiva de la fortaleza y actividad física. Por un lado, es común que la TB se diagnostique por los médicos con base en la pérdida de peso, tos por más de dos semanas y fiebre, cambios pulmonares, entre otros signos y síntomas, y como confirmatorio suele realizarse una detección de bacterias en el esputo (una mezcla de saliva y mucosidad escupida desde las vías respiratorias) de las personas enfermas. En general, la TB suele ser curable con una terapia de 6 a 12 meses de duración con 4 antibióticos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol). Por otro lado, la diabetes suele diagnosticarse por la medición de niveles de glucosa o hemoglobina glucosilada en sangre y requiere un tratamiento prácticamente de por vida con dieta y medicamentos, además de actividad física moderada.

¿Cómo afecta tener diabetes en el riesgo de contagio y complicación de la tuberculosis?

Una persona con diabetes tiene alrededor de un 300% más de probabilidad de contraer TB, comparada con una persona sin diabetes. Por otro lado, tener TB también resulta en una mayor propensión a la diabetes. Hoy en día, se calcula que 16 de cada 100 pacientes con TB, padecen a la vez diabetes. Por otro lado, de los pacientes con diabetes, 4 de cada 100 tienen además TB. Desafortunadamente, en México esta presencia simultánea de ambas enfermedades alcanzó a 25 de cada 100 pacientes diabéticos con TB, tanto en el noreste como en el sureste de la nación.

Ahora bien, es preciso mencionar que cuando una persona tiene ambas enfermedades de manera coincidente, ocurre mayor daño pulmonar, lo que impacta en la capacidad de respiración y deteriora la calidad de vida. Además, se reduce el éxito del tratamiento hacia ambas enfermedades y a la par incrementa el número de casos resistentes a antibióticos, lo que conlleva a prologar la terapia, sumando más medicamentos. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud recomienda que se siga de manera correcta y bien apegada la toma de medicamentos (dosis, tiempo indicado de tratamiento), que haya un seguimiento efectivo para análisis de laboratorio (sangre, orina, esputo), así como la notificación de efectos adversos (vómito, diarrea, dolor intestinal, cambios en color de orina, heces o saliva, cambios en el sabor al degustar alimentos, entre otros) al personal médico, para facilitar la posibilidad de cura y de realizar ajustes para disminuir molestias a quien recibe el tratamiento.

Un control adecuado de los niveles de glucosa en sangre y/o de hemoglobina glucosilada, ambas medidas de llevar un control y tratamiento adecuado de la diabetes, en pacientes con o sin TB, es fundamental para mejorar la calidad de vida. Resultados obtenidos en Japón, China y África, muestran que las personas con niveles de glucosa en sangre mayores a 200 miligramos por decilitro (mg/dL) presentaron mayor riesgo de tener TB que aquellas con niveles de glucosa en sangre menores a 200 mg/dL, con hallazgos similares al medir hemoglobina glucosilada, es decir, valores que denotan una baja adhesión al manejo de la diabetes (llevar una alimentación alta en fibra, moderar el consumo de los alimentos con alto contenido calórico y de carbohidratos, realizar actividad física con regularidad, mantener un peso saludable, entre otros) coincidieron con mayor daño

pulmonar. También se encontró que pacientes con niveles altos de hemoglobina glucosilada en sangre, tardan más tiempo en eliminar a la *Mycobacterium tuberculosis* encontrada en las muestras de esputo, a pesar del tratamiento de antibióticos.

¿Cómo se previene la tuberculosis?

Actualmente, la mayor mortalidad producto de la TB, principalmente de niños que viven en países con alto número de casos de esta enfermedad, se sigue previniendo mediante la vacunación con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG), que es una bacteria atenuada (debilitada, no causa enfermedad salvo en condiciones de extrema baja de defensas) de *Mycobacterium bovis* que, por su gran parecido con *Mycobacterium tuberculosis*, puede ser usado para fines de protección. La protección conferida por BCG presenta una tasa de éxito variable en distintos países. A pesar de ello, como parte del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la vacuna BCG se administra a cerca de 100 millones de niños en varios países cada año donde, por el número de casos de TB ahí presentes (que puede llegar a ser hasta de 500 casos por cada 100, 000 habitantes, en países como Filipinas, Mozambique y Sudáfrica) la inmunización con BCG representa una buena medida preventiva que reduce la mortalidad por TB.

No obstante lo anterior, hoy en día se debate el nivel de eficacia de BCG. Esto obedece a que en un meta-análisis (revisión sistemática en la que se aplican técnicas estadísticas para analizar de forma cuantitativa los resultados de los diferentes estudios recopilados) de los resultados de diversos ensayos clínicos de la eficacia de protección de BCG contra TB, llevó a un grupo de investigación a concluir que el nivel de protección conferido por BCG contra la TB pulmonar es del

50% si se consideraba el efecto de la latitud geográfica. En resumen, la vacuna actual protege en un rango de 64% a 86% contra las formas diseminadas de la enfermedad, como meningitis y TB miliar, aunque parece no ser muy efectiva en reducir el progreso de la TB pulmonar en adolescentes y adultos.

¿Cómo se desarrollan las nuevas vacunas contra la TB?

La disponibilidad de la secuencia completa del genoma (totalidad de información de un organismo, para producir los elementos de multiplicación, conservación y defensa ante agentes nocivos) de distintas cepas de micobacterias patógenas y no patógenas, así como el contar con métodos de manipulación genética, han traído opciones de atenuación o modificación específica en las micobacterias. Gracias a ello, ha sido posible sido posible reducir la capacidad de producir daño en cepas patógenas de *Mycobacterium tuberculosis*, así como también producir en el laboratorio, componentes particulares presentes en esta para producir vacunas subunitaria, que contengan fragmentos específicos de DNA, ciertas proteínas o lípidos de su superficie. Estas mismas herramientas han facilitado que se quiten o agreguen genes a la bacteria usada como vacuna actual (para generar lo conocido como BCG recombinante). En CIATEJ, en los últimos 3 años, nuestro grupo de investigación ha caracterizado el efecto protector de un nuevo candidato a vacuna basado en BCG modificado genéticamente, la cepa denominada BCG∆BCG1419c. Esta candidata a vacuna ha demostrado en este tiempo, reducir en gran medida, el daño pulmonar en diversos modelos de ratón.

¿Porqué decidimos investigar si hay una mejora en la comorbilidad TB-diabetes con cepas ya probadas en otros modelos no diabéticos?

Como ya se mencionó líneas arriba, el padecer simultáneamente TB y diabetes, deteriora la calidad de vida de las personas, incrementa el daño pulmonar y la resistencia a antibióticos. Derivado de nuestros resultados al evaluar la candidata a vacuna, BCG∆BCG1419c, y encontrar que al vacunar ratones con ésta se reducía en gran medida el daño pulmonar en diversos modelos no diabéticos, nos preguntamos si podría tener este mismo efecto ya en presencia de este padecimiento. Hacia agosto de 2019, encontramos que, efectivamente, la candidata a vacuna BCG∆BCG1419c mejora la protección contra daño pulmonar en ratones en etapa avanzadas de TB y diabetes, por encima de la protección conferida por la vacuna BCG actual. Así mismo, y de manera sumamente interesante, nos percatamos que la cepa BCG∆BCG1419c también favorece un mejor control de los niveles de glucosa en sangre, y reduce la ganancia de peso en los ratones vacunados con ella. Estos hallazgos nos llevan a suponer que, de traducirse estos eventos a cambios similares en personas, al usar BCG∆BCG1419c, potencialmente podríamos contribuir a reducir el sobrepeso que es común en pacientes con diabetes, además de reducir el daño pulmonar. Desde luego, reconocemos que estos supuestos están pendientes de confirmarse más adelante. En suma, estamos muy interesados en continuar esta investigación ya que hemos situado a nuestro país en el esquema global de grupos que contribuyen a generar conocimiento y aplicarlo en la búsqueda de una mejor prevención de la tuberculosis y la diabetes. Este trabajo se ha realizado en conjunto con el grupo del doctor Rogelio Hernández Pando, del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los resultados obtenidos a la fecha son alentadores y ameritan el seguimiento hasta

llegar a estudios clínicos, salvo que los siguientes estudios en puerta muestren algún efecto adverso.

¿Qué aporta CIATEJ para buscar nuevas formas de detección de TB durante la diabetes y prevención de daños asociados?

Nuestro grupo de trabajo busca incidir en otro aspecto de atención a la tuberculosis y diabetes. Tomando en cuenta que ya fue posible discriminar si personas de Estados Unidos y Sudáfrica con TB padecían o no VIH/SIDA, nos asociamos con Arizona State University para utilizar la misma estrategia empleada en el estudio de TB y VIH/SIDA, a fin de facilitar la detección temprana de TB en pacientes con diabetes, donde ya estamos por confirmar qué proteínas de *Mycobacterium tuberculosis* permiten detectar TB antes de que la persona muestre evidencias de la enfermedad, de tal suerte que se pudiera iniciar el tratamiento de manera más temprana; esto ha sido posible gracias al proyecto GACD265796.

Agradecimientos

El trabajo enfocado a evaluar los candidatos a vacuna ha sido posible gracias a la dedicación y perseverancia de varias personas, entre ellas, el M. en C. Michel de Jesús Aceves Sánchez y el M. en C. Cristian Alfredo Segura Cerda, así como sin duda la relevante colaboración de los Dres. Jorge Bravo Madrigal y Alba Adriana Vallejo Cardona, todos ellos de CIATEJ, A.C. Fundamental sin duda, la excelente y fructífera colaboración con el Dr. Rogelio Hernández Pando y su grupo, Dra. Brenda Marquina Castillo, Dra. Dulce Adriana Mata Espinosa y Dr. Jorge Alberto Barrios Payán. En el caso del desarrollo de método diagnóstico, ha sido invaluable la aportación del Dr. Francisco González Salazar de la Universidad de Monterrey, la

M. en C. Wendy López Romero, el M. en C. Michel de Jesús Aceves Sánchez y Dra. Tanya Amanda Camacho Villegas, todos de CIATEJ, A.C., así como los Dres. Mitch Magee y Lusheng Song, de Arizona State University.