

# VIABILIDAD GENÉTICA



Dr. Daniel Martínez Gómez<sup>1</sup>

**R**ealizamos nuestra investigación en el Laboratorio de Microbiología Agropecuaria, en conjunto con el Laboratorio de Biología Molecular, recientemente incorporado al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) como Laboratorio Nacional de Nutrigenómica y Nutribioma Digestiva Animal, en conjunto con la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

Tenemos tres proyectos básicos de investigación, los cuales rigen a todos los subproyectos: el Análisis de viabilidad genética de animales en peligro de extinción, el Análisis de comunidades microbianas para reducir los gases de efecto invernadero, y el Estudio de patogenicidad de microorganismos y su aplicación en el método de diagnóstico.

## Primera línea de investigación Medio ajolote por hectárea

Uno de los proyectos de investigación tiene que ver con el análisis de la viabilidad genética de poblaciones silvestres de animales en peligro de extinción. Comenzó hace aproximadamente tres o cuatro años con el ajolote de Xochimilco *Ambystoma mexicanum*. Fue mediante un acercamiento con el biólogo Fernando Arana, quien es responsable del Centro de Investigaciones Biológicas y Acuícolas de Cuernavaca (CIBAC) dedicado a la conservación de esta especie que se encuentra en amenaza.

El área de distribución natural del ajolote, teóricamente, eran los canales de Xochimilco. Con toda la contaminación y el cambio de uso de suelo en determinadas áreas, el hábitat se ha visto

bastante reducido, y eso ha puesto en riesgo a las poblaciones silvestres de ajolotes. El último censo arrojó una densidad de medio individuo por hectárea. Podemos considerar que en unos años el ajolote de Xochimilco estará extinto en su medio natural.

El CIBAC mantiene una reproducción constante de estos individuos bajo condiciones de cautiverio de forma muy exitosa. Es decir, alojamos miles de individuos en este centro, lo cual, para nosotros que nos dedicamos a la conservación, significa un recurso importantísimo. Sabemos de muchas especies rescatadas a partir de poblaciones cauti-

nos, primos con primos o hermanos con primos; este hecho empieza a cerrar la diversidad genética y pone en riesgo a la población. El análisis inició por el temor a encontrarnos con este problema.

Se utilizaron microsatélites como herramientas para realizar el análisis; se trata de secuencias que aparecen en el genoma de forma repetitiva. El genoma está compuesto por las bases de guanina (G), citosina (C), adenina (A) y timina (T). Curiosamente estas letras a veces forman palabras repetidas que se ven en el genoma: *attt*, *attt*, *attt*, *attt*, y así sucesivamente las encontramos por grandes segmentos. El estudio de estas repeticiones en distintos individuos nos permite ver cuán parecidos o distintos son. Imaginen que estudiamos dos pares de ejemplares: en un par ambos tienen ocho repeticiones, significa mucha similitud genética; en los otros dos individuos el primero tiene ocho repeticiones y el segundo tiene doce, nos habla de una pequeña diferencia en su genoma. Esta diferencia es como la punta del iceberg de una desigualdad mayor. Este fue el

procedimiento aplicado en el ajolote del CIBAC.

El trabajo de viabilidad genética fue la tesis de maestría de una alumna de nuestra unidad. Los resultados son buenos, la población no ha perdido su viabilidad. Tenemos una gran diversidad genética subestructurada en tres poblaciones. Esto nos permite considerar recursos genéticos suficientes para iniciar un programa de conservación de la especie que –si alguna vez se restauran las condiciones ecológicas de Xochimilco– contemple un futuro para su reintroducción. Lo que buscamos en el CIBAC es, contar con un centro de conservación para los ajolotes.

### Los frutos de los vínculos

Actualmente tenemos vínculos con otros centros que realizan el mismo trabajo. En [FES Iztacala](#) de la UNAM también tienen individuos cautivos para hacer análisis e investigación; ellos están dispuestos a colaborar con nosotros con la idea de formar una Plataforma Nacional Genética de esta especie. También gracias a este proyecto el laboratorio ha adquirido infraestructura: tenemos un secuenciador de doce canales, donde podemos hacer no

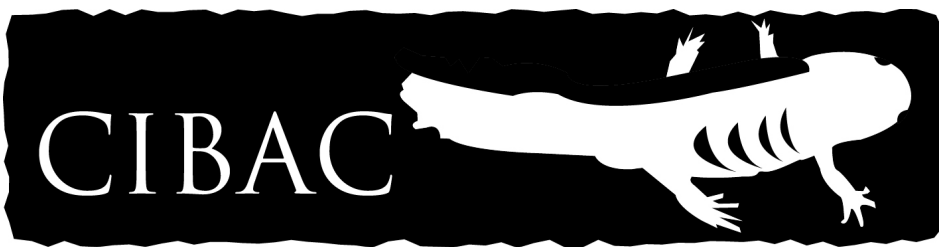
vas, con un manejo integral de recursos. Programas de reintroducción como el cóndor de California, el lobo mexicano, incluso el tigre.

### El programa de conservación

En el CIBAC desarrollamos un programa de conservación del ajolote, con dos objetivos muy bien establecidos.

El primero es construir una biblioteca genómica: tomamos el genoma de estos individuos, se parte en pedacitos y se acomoda cada uno, como si fuera un rompecabezas, en el interior de una bacteria. La idea es que estas bacterias en el laboratorio nos conservarán un pedacito del genoma de este individuo, con la intención de hacer estudios *in vitro*. A eso se le llama bibliotecas genómicas, y permite obtener el genoma del organismo del ajolote.

El segundo objetivo es hacer un Análisis de Viabilidad Genética. Es decir, qué tan “saludables” son genéticamente los individuos alojados en el centro de investigaciones. La observación se enfoca en qué tan distintos o emparentados están y el momento donde empezó la cruce entre herma-



## CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS Y ACUÍCOLAS DE CUERNAVACA

*“Nuestro interés se centra en trabajar con especies nacionales en peligro de extinción para hacer programas serios de conservación.”*

sólo análisis del ajolote, sino de individuos de cualquier especie.

A partir del trabajo con los ajolotes surgió la inquietud de trabajar en otras especies. Nuestro interés se centra en trabajar con especies nacionales en peligro de extinción para hacer programas serios de conservación. No quiere decir que no existan trabajos serios, sino que como UAM Xochimilco también colaboramos con este esfuerzo de conservación. Tenemos en vías, para la investigación, tres especies: el ajolote de Xochimilco *Ambystoma mexicanum*, el jaguar *Panthera onca* y el cocodrilo *Crocodylus acutus* y *Crocodylus moreletii*. A pesar de que algunos de ellos se reproducen en cautiverio, sus áreas de distribución natural se han visto perturbadas; tenemos que hacer algo pues eventualmente algunos de ellos pueden estar en riesgo. Incluso los cocodrilos y los ajolotes se encuentra en el [apéndice](#) de la Convención sobre el Comercio Internacional de Especies Amenazadas de Fauna y Flora Silvestres (CITES); su comercio ya estaba regulado por ser especies en amenaza.

Trabajamos también con gente de distintas Unidades de Manejo para la Conservación de la Vida Silvestre (UMAS). Les ofrecemos el análisis genético de sus poblaciones cautivas, en vías de conocer su diversidad, nivel de emparentamiento y consanguinidad; la información sirve para determinar si pueden o no establecer programas de conservación con la población que alojan. Trabajamos con UMAS de cocodrilos y con el CIBAC, la UMAS del ajolote. Referente a los jaguares, no cuentan con una UMA, por tal motivo el vínculo ha sido con los Zoológicos; desde el sexenio anterior éstos se transformaron de ser centros recreativos a ser centros de conservación y estudio de la vida silvestre.

El trabajo con los zoológicos ya está publicado. Ellos mantienen individuos cautivos y eventualmente los reproducen, pero no tienen registros ni se han hecho análisis genéticos. Con esta justificación nos acercamos con la gente de los Zoológicos

y de la Asociación de Zoológicos, Criaderos y Acuarios de México A.C. (AZCARM) y les comentamos que podíamos acercarnos a sus individuos en cautiverio con el propósito de analizar su variabilidad genética. Fue así como comenzamos a colaborar con ellos.

Este tema fue la tesis doctoral de otra alumna del Posgrado en Ciencias Biológicas y de la Salud, y arrojó resultados interesantes: mostró una subpoblación de individuos en cautiverio con relaciones genéticas mucho más cercanas a individuos capturados en vida libre en la Península de Yucatán que con individuos de las mismas condiciones capturados en Brasil o Centroamérica. De tal manera podemos afirmar que tenemos una población de jaguares de origen nacional conservados en zoológicos. Es importante evitar cruza de ejemplares nacionales con individuos de Centroamérica y Brasil, para evitar perder la diversidad genética de las especies de la Península de Yucatán.

La investigación continúa. La egresada del doctorado aún trabaja con la gente de la AZCARM y con nosotros, pues todo el desarrollo del trabajo se hace en este laboratorio. También hay más zoológicos interesados en incorporarse en la lista con la idea de formar parte de esta plataforma, que puede ser un banco de recursos genéticos.

## Segunda línea de investigación

### Análisis de comunidades microbianas

El trabajo de la siguiente línea de investigación comenzó con el maestro Germán David Mendoza Martínez, el maestro Antonio Martínez, la gente responsable del laboratorio de Biología Molecular, la maestra Estela Méndez Olvera. El objetivo fue hacer un análisis de comunidades microbianas.

Empezamos a trabajar con mecanismos para reducir los gases del efecto invernadero; prácticamente el metano ha capturado nuestra atención. Se produce –sobre todo– en organismos rumiantes. Las cabras y borregos se alimentan de forraje, de pasto. El organismo de casi el ochenta por

ciento de estos individuos funciona de la siguiente forma: sus cámaras son estómagos compuestos, divididos en cuatro cavidades, una de ellas muy grande. Este sistema digestivo procesa los forrajes mediante un método de fermentación similar al del vino; de éste se obtienen gases y se cosen ácidos grasos volátiles útiles a los borregos, pero con una consecuencia biológica: genera metano, un compuesto orgánico que es uno de los gases del efecto invernadero, responsable del cambio climático y calentamiento global.

La ganadería aporta una cantidad importante de metano a la atmósfera. La parte de las heces puede ser resuelta con un manejo responsable de desperdicios de animales. Hay desarrollos biotecnológicos en este sentido: las heces pueden ser usadas para cámaras de biofermentación, cuyo producto es gas metano para calentar agua y generar electricidad; hasta cierto punto existe tecnología para resolver este problema.

No obstante hay una parte sin resolver: los procesos fermentativos que suceden dentro del animal ligados a su salud, crecimiento y producción. En este aspecto el Dr. Germán David Mendoza Martínez -experto en nutrición- comenzó a trabajar con variaciones en la dieta para reducir los gases del efecto invernadero, a partir de probióticos, antibióticos y otros productos químicos. Nos vinculamos a su investigación porque sabemos que el metano es producido por un grupo particular de microorganismos, los *metanogénicos*. El éxito de su tratamiento puede ser evaluado a partir del estudio de las comunidades microbianas; de esa parte nos encargamos: al análisis de estas comunidades en un rumiante, con el fin de ver el éxito de los tratamientos, tanto en organismos metanogénicos como otros tantos que participan en la fermentación ruminal.

No podemos descuidar el objetivo específico de la crianza de estas especies, la producción de proteínas de origen animal. Por tal motivo necesitamos ser equitativos; tenemos que reducir los

gases del efecto invernadero sin afectar las características productivas. Ya hay avances de esta investigación, fue la tesis de doctorado de la alumna Isabel Osorio Terán. Los resultados son favorables: con algunos tratamientos se ha logrado reducir de forma considerable la emisión de gases de efecto invernadero.

### **Análisis de microbiomas en el caso de humanos**

El análisis de comunidades microbianas es una línea de investigación muy fuerte en mi laboratorio. Fue el desarrollo de investigación y de herramientas metodológicas de esta línea lo que permitió el ingreso del laboratorio a la Red Nacional de Laboratorios del CONACyT. Se trata de un grupo de investigadores a nivel nacional con el mismo interés: estudiar las interacciones en los microbiomas para ver cómo afectan la nutrición de animales y seres humanos.

A la parte de animales este trabajo llegó retrasado. En humanos el trabajo del microbioma está muy desarrollado: se tienen completos los genomas de microbiomas, es decir, todos los genomas de todos los microorganismos que se encuentran en el intestino de los seres humanos. Estos datos contienen información muy interesante; por ejemplo, permiten suponer una dependencia de la salud del individuo por el microbioma alojado en su colon o en sus intestinos. También hay trabajo en revistas científicas, donde se ha encontrado una relación entre la perturbación en el microbioma y el desarrollo de distintos tipos de cáncer de colon. Esto es muy importante, al parecer las bacterias al interactuar con las células del colon generan productos químicos que regulan el crecimiento de células, incluso algunas de ellas cancerígenas; se establece un mutualismo, el cual genera beneficios tanto para las bacterias del colon como para el ser humano.

*“La ganadería aporta una cantidad importante de metano a la atmósfera. La parte de las heces puede ser resuelta con un manejo responsable de desperdicios de animales”.*



## El caso de los caballos

Los veterinarios observan en los animales un proceso semejante a los humanos; la salud de una vaca, en buena medida, depende de la integridad del microbioma alojado en su rumen. De tal modo, cuando se altera la microbiología integral vemos en algunas vacas alteraciones, como acidosis metabólica o cosas por el estilo. En nuestros estudios buscamos mantener un microbioma sano, acorde a los parámetros requeridos para una producción animal sana.

Derivado de ese estudio se empezó a trabajar con caballos. Si bien, no son como las vacas, tienen un estómago compuesto y un aparato digestivo *sui generis*: un colon muy grande donde llevan a cabo procesos de fermentación, que les permite como herbívoros aprovechar su consumo de forrajes. Llevar a cabo un exitoso proceso de fermentación se asocia a la buena salud de los caballos.

Uno de los problemas de los caballos es un síndrome llamado *cólico*, similar al de los niños chiquitos. Son procesos de fermentación donde se genera mucho gas, el cual provoca distensión en algunas vísceras, afecta los procesos metabólicos y eventualmente otros cambios patológicos importantes. A partir de este problema podemos desarrollar estrategias novedosas por medio de la modificación de la dieta y el estudio del microbioma: una selección de compuestos minerales para regular los procesos fermentativos. Esta selección evitará la generación de gases en forma no equilibrada que pueda afectar la salud de los caballos.

Es interesante en esta investigación la integración de muchos académicos de distintas disciplinas. Aunque son muchos médicos veterinarios, hay expertos en nutrición, en clínica de equinos y un microbiólogo, quienes interactuamos para construir un trabajo específico. Lo mismo sucede en el caso de los ajolotes: hay un biólogo dedicado a la conservación, expertos en biología molecular para el análisis de viabilidad genética, y genetistas, todos trabajando para lograr un objetivo común.

## Comunidades microbianas en el xoloitzcuintle

Tenemos vínculos con un grupo de personas interesadas en una especie mexicana –si bien, no es de vida libre– son animales domésticos con un importante valor cultural en el país: los Xoloitzcuintles. Estas personas se acercaron con nosotros por una inquietud muy similar al caso de los ajolotes; cuentan con centros de reproducción de xolos que han comenzado a mezclar individuos de distintas razas.

Existe una preocupación nacional porque se pierdan las características genóticas de este perro, su tamaño, la forma de las orejas, entre otros, por la mezcla con otras razas. De ahí los perros xolos chatos o con distribución de cabello en áreas donde no suelen tener.

Ellos quieren conservar la raza por el valor cultural de los perros. Incluso en el grupo hay un artista, un escultor consiente de su importancia

cultural, que argumenta: si comenzamos a perder la especie y de repente nuestros xolos ya no se parecen a los xolos de los



FOTOGRAFÍA: PERROS CON HISTORIA

cuadros, habremos perdido un ícono de nuestra cultura.

El programa fue el mismo: invitar a criadores a traer a sus individuos, tomar muestras y hacer el análisis genético que incluye las medidas del cráneo, orejas, el largo de las patas, fotos a sus dientes y a la distribución de su pelo, rasgos específicos de los xolos. La idea es buscar los patrones genéticos asociados al desarrollo de estas característi-

cas para guiar a los criadores, e indicarles que mientras sus individuos se mantengan dentro de esta línea genética mantendrán el genotipo de la raza Xoloitzcuintle.

### Tercera línea de investigación Estudio de la patogenicidad de los microorganismos

El estudio de la patogenicidad de los microorganismos y la aplicación de estos conocimientos en el desarrollo del método diagnóstico es la tercera línea de investigación del laboratorio. En el trabajo en conjunto con los médicos veterinarios observamos enfermedades donde los individuos permanecen en un estado crónico, es decir, jamás se curan de una enfermedad. Es similar al caso de la salmonela: una vez adquirida la salmonelosis los humanos no podemos volver a donar sangre, pues nunca eliminamos el

Empezamos con el estudio con parásitos intracelulares, después hacia los casos de mastitis. Ahora nos enfocamos en dos objetivos: entender las causas y el mecanismo de este fenómeno, y el desarrollo de antibióticos más eficientes contra estas formas de persistencia animal.

### ¿Por qué una vaca sana no puede eliminar una bacteria?

Este primer objetivo pretende resolver esta cuestión. Son muchas las interrogantes: ¿Qué pasa en el animal? ¿Por qué no logra eliminar la bacteria? ¿Qué impide a una vaca sana eliminar una bacteria a diferencia de otras infecciones bacterianas o virales? Al parecer algo le falta al animal por desarrollar, en este caso una respuesta inmunitaria.

El sistema inmune -que nos protege de las infecciones- algo dejó de hacer, no logra eliminar la bacteria.

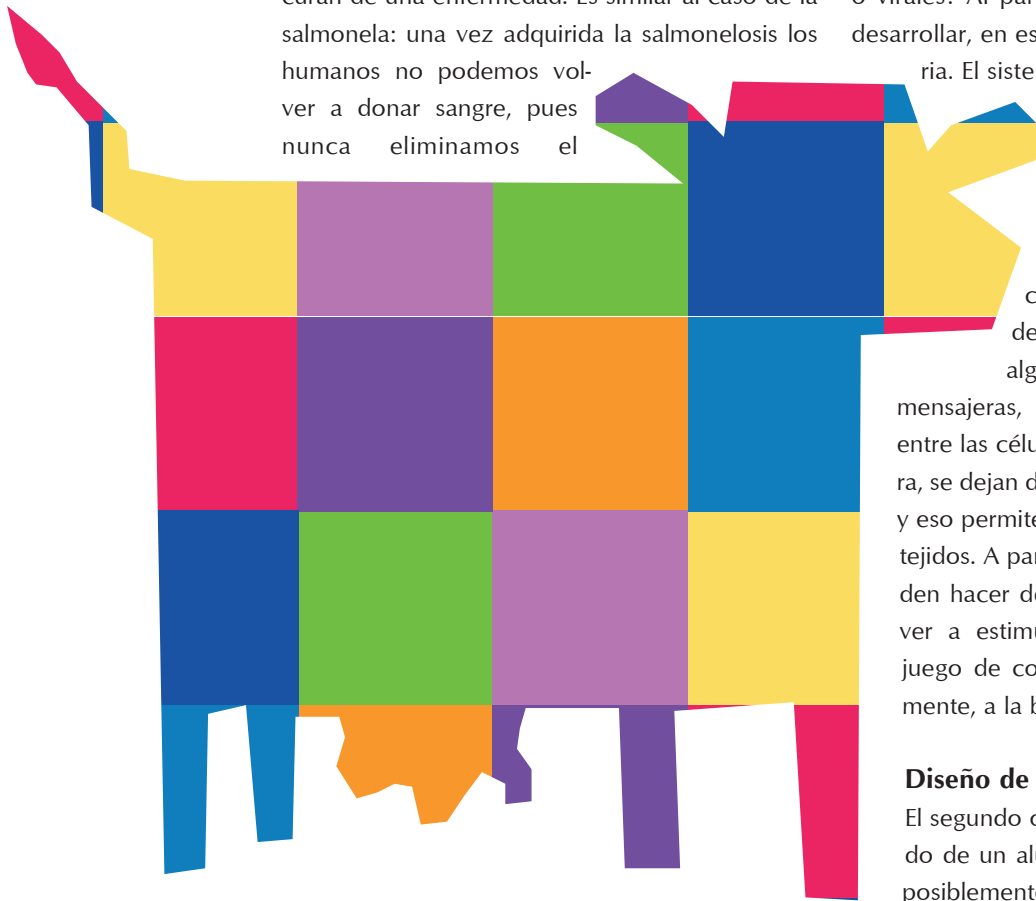
El estudio de la respuesta inmune nos da algunas luces; prácticamente se trata de la carencia de algunas interleucinas, es decir, algunas proteínas que actúan como mensajeras, son señales de comunicación entre las células. Por decirlo de alguna manera, se dejan de hablar, dejan de enviar señales y eso permite a la bacteria mantenerse en los tejidos. A partir de este conocimiento se pueden hacer desarrollos tecnológicos para volver a estimular estas respuestas; lograr el juego de comunicación para eliminar, finalmente, a la bacteria.

### Diseño de antibióticos

El segundo objetivo es el trabajo de doctorado de un alumno, se enfoca en antibióticos posiblemente más eficientes contra formas de persistencia bacteriana, es decir, con impacto justo en las formas vegetativas.

La idea es, al hacer un tratamiento, aplicar el antibiótico de primera elección. Éste se utiliza para tratar la mastitis y evitar que las vacas se infecten más y dejen de producir leche. Posteriormente, en el periodo de secas, aplicar antibióticos para eliminar las bacterias guardadas.

microorganismo, somos portadores asintomáticos y la infección se prolonga por años o en la vida completa del individuo. La bacteria queda en una especie de estado vegetativo, alojada en una célula, esperando por condiciones favorables para volver a proliferar, a crecer en el tejido y otra vez generar una infección. En estas formas persistentes centramos nuestros estudios.



De esta manera, es posible en el segundo periodo de producción que la vaca vuelva a producir sin presentar síntomas de mastitis.

Trabajamos en la evaluación de este antibiótico en un ensayo de cultivo celular. En el equipo de investigación contamos con un farmacólogo, quien nos confirmó antecedentes en estudios clínicos en vacas que no producían; después de la intervención estuvieron sanas y volvieron a producir leche, incluso de manera más eficiente. No les volvieron a afectar las bacterias. Ahora queremos saber si en realidad se eliminaron las bacterias, fue como nos vinculamos a la investigación.

El procedimiento es el siguiente: tomamos una muestra de células de un animal para hacer un cultivo celular de glándulas mamarias, las infectamos con bacterias y les aplicamos antibióticos para ver su eficiencia. Los resultados son alentadores. Funciona en la parte clínica e in vitro para eliminar la bacteria.

Sólo estamos por terminar de dilucidar los mecanismos que se utilizan, y el círculo estará completo; sabremos si los antibióticos son útiles para tratar animales en etapa reproductiva y evitar reincidir de nuevo en una infección. Si bien, el procedimiento se utiliza para el caso específico de la mastitis, puede servir para otros casos de infecciones con bacterias persistentes.

### **Resistencia a los antibióticos: la tuberculosis**

Este tipo de infecciones también se presenta en humanos: la tuberculosis, salmonelosis y brucelosis se comportan como infecciones persistentes. Hay un problema muy serio para seleccionar los antibióticos que deben utilizarse para el tratamiento de estas infecciones.

El conflicto en el caso de la tuberculosis la generación de resistencia de las bacterias a los antibióticos utilizados. El estudio del microbioma nos llevó a explorar nuevas técnicas de biología molecular para el estudio de las comunidades bacteria-

nas. Hay una técnica utilizada para el estudio de variaciones genéticas: la técnica HRM. Hicimos parte del desarrollo estratégico para usarla en el estudio en comunidades bacterianas, estudiamos si las secuencias poseen las mismas características de una cadena de ADN.

Recordando un poco: el ácido desoxirribonucleico (ADN) es un ácido nucleico de doble cadena formada por los famosos pares adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). Siempre hemos imaginado el ADN como una cadena; depende del número de letras la fuerza de la unidad de la cadena, de tal suerte que si hay dos cadenas iguales requiero la misma temperatura para separarlas, pero si requiero una temperatura diferente, la secuencia de letras es distinta. En eso está basada la técnica HRM.

Por medio de esta técnica podemos comparar muestras muy complejas, pequeñas variaciones y cadenas distintas, podemos saber por la firma el aspecto de toda la composición de una muestra de la comunidad microbiana, y después comparar comunidades entre sí para saber qué tan distintas son. Estos estudios junto con la técnica de secuenciación fue propuesta como parte de la asesoría y servicio en nuestro laboratorio para su ingreso a CONACyT.

### **A modo de conclusiones**

Estas tres líneas de investigación no son más. Somos un equipo en el Laboratorio de Microbiología y en el Laboratorio de Biología Molecular; si hay algo que nos gusta es justo la interacción. Partimos de un hecho, nadie lo sabe todo; decimos jugando: “el secreto es que todos somos ignorantes, la ventaja es que somos ignorantes en distintas cosas”. Ser experto en un área te deja descubierto en otra, es parte de la vida académica. Cuando un problema serio de la realidad requiere varias fuentes de conocimiento para su resolución es justamente cuando tenemos que

*“Cuando un problema serio de la realidad requiere varias fuentes de conocimiento para su resolución es justamente cuando tenemos que hacer interacción”.*

hacer interacción. No se obtendrá una solución de forma individual pues estamos reducidos literalmente en nuestra capacidad, pero en equipo es cuando mejor lo hacemos.

En el Laboratorio de Nutrigenómica y Nutribioma Digestiva animal existe equipo avanzado para el estudio y trabajos en biología molecular, para el estudio de comunidades mucho más grandes y complejas. Está en la universidad y a disposición de todo mundo. Estamos abiertos a todas las interacciones, a la colaboración, y a trabajar con investigadores de distintas disciplinas; estamos dispuestos a apoyar y a contribuir a la formación de estudiantes de posgrado, un recurso importante que el país requiere.

También está abierta la invitación a estudiantes y compañeros de la unidad a ingresar y profundizar en estas líneas de investigación. Realmente hay mucho trabajo y poca gente dispuesta. Es una invitación a continuar con su formación después de la licenciatura en estas líneas al ingresar a sus estudios de posgrado.

Estamos dispuestos a resolver problemas. A veces nos cuesta trabajo elegir entre tantas problemáticas alguna en particular. No quiere decir que no respondamos a las necesidades de la sociedad, hay problemas serios e intentamos resolverlos con

la conservación de especies, la reducción de los gases del efecto invernadero y mantener la producción animal sana y en mejores condiciones.

Trabajamos no en investigaciones ociosas, encaminadas a fines como las publicaciones científicas, sino en investigaciones que intentan solucionar e impactar a problemas de los productores del campo, o de gente dedicada a la conservación de los recursos naturales.

---

1. PROFESOR-INVESTIGADOR ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN AGRÍCOLA Y ANIMAL, ENCARGADO DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA AGROPECUARIA, EN LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD.



DE IZQUIERDA A DERECHA:  
MVZ. MYRNA VICENCIO  
MALLEN, MVZ. MARTHA  
ROSEDO RODRÍGUEZ,  
DR. DANIEL MARTÍNEZ  
GÓMEZ,  
M EN C. ESTELA MÉNDEZ  
OLVERA, MVZ. ISABEL  
OSORIO TERÁN.