

ANÁLISIS GENÓMICO DE LAS VARIANTES DEL VIRUS SARS-COV-2 EN MÉXICO A LO LARGO DE SUS SEIS OLAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA PANDEMIA

Blanca Taboada^{*1}, Selene Zárate², Rodrigo García-López¹, José Esteban Muñoz-Medina³, Alejandro Sanchez-Flores⁴, Alfredo Herrera-Estrella⁵, Bruno Gómez-Gil⁶, Angel Gustavo Salas-Lais⁷, Susana López¹, Carlos F. Arias¹

¹Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México; ²Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México; ³Coordinación de Calidad de Insumos y Laboratorios Especializados, Instituto Mexicano del Seguro Social; ⁴Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva y Bioinformática, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México; ⁵Laboratorio Nacional de Genómica Para la Biodiversidad-Unidad de Genómica Avanzada, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN; ⁶Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo AC, Coordinación Regional Mazatlán, Acuicultura y Manejo Ambiental; ⁷Laboratorio Central de Epidemiología, Instituto Mexicano del Seguro Social

*Autor para correspondencia: blanca.taboada@ibt.unam.mx

Palabras clave: Vigilancia genómica, SARS-COV-2, México

Resumen: La pandemia de COVID-19 resaltó la importancia de la vigilancia genómica global para rastrear las variantes del virus SARS-CoV-2 con mayor transmisibilidad, gravedad u otros efectos adversos. El Consorcio de Vigilancia Genómica de México (CoViGen-Mex) se creó para respaldar la vigilancia en el país. Secuenciamos un total de 37,754 genomas desde el inicio de la pandemia hasta mayo de 2023, cubriendo 6 olas epidemiológicas (Figura 1A), lo cual representa aproximadamente el 38% de la secuenciación realizada en el país durante ese período.

Métodos: Las muestras clínicas se obtuvieron de todos los estados de la República y la extracción de ARN viral la realizó principalmente el IMSS. Después, se llevó a cabo la secuenciación de los genomas utilizando plataformas de Illumina. Los genomas generados se subieron a base de datos públicas y se analizó la evolución y dispersión del virus en el país.

Resultados: Se identificaron un total de 555 variantes del virus SARS-CoV-2 en México, de las cuales solo 42 tuvieron una prevalencia mensual superior al 5%. Durante la primera ola, se detectaron variantes del linaje B, específicamente derivados de B.1 (Figura 1B) ^{1,2}. La segunda ola se caracterizó por la variante B.1.1.519, que fue prevalente solo en México y no en el resto del mundo ^{1,3}. En esta ola se registró el pico más alto de defunciones (Figura 1A) ^{1,4}. Durante la tercera ola, circularon variantes de Alfa (linaje B.1.1.7) ⁵ y Delta (linaje AY) ⁶, siendo AY.20, AY.26 y AY.100 las más abundantes (Figura 1B), al igual que B.1.1.519, únicas en el país. Estas primeras tres olas se caracterizaron por mostrar patrones geográficos de distribución de variantes diferentes, con algunas dominando en regiones específicas del país. En la cuarta ola, solo se identificaron variantes de Ómicron del linaje BA.1, propagándose rápidamente en el país ⁷. Esta ola registró el pico más alto de casos en un solo día (Figura 1A). La quinta ola estuvo dominada por variantes de los linajes BA.4 y BA.5, y en menor medida por BA.2. Finalmente, la sexta ola tuvo a las variantes de los linajes BQ, BW y XBB como dominantes ^{8,9}. Estas últimas tres olas se caracterizaron por no formar regiones geográficas de distribución de las variantes. Por el contrario, algunas mostraron una distribución localizada, especialmente en el sureste y en menor medida en el noreste, lo que indica una dinámica distinta y pueden ser estas zonas puntos de introducción y evolución de nuevas variantes en el país.

Conclusiones: La secuenciación del genoma del SARS-CoV-2 fue crucial para detectar y analizar la evolución molecular del virus, así como su dispersión geográfica en México. Esto ha contribuido a promover una

respuesta informada y responsable frente a la pandemia. Esta vigilancia sienta las bases para el monitoreo de otras enfermedades respiratorias ocasionadas por virus como Influenza y Virus Sincitial Respiratorio.

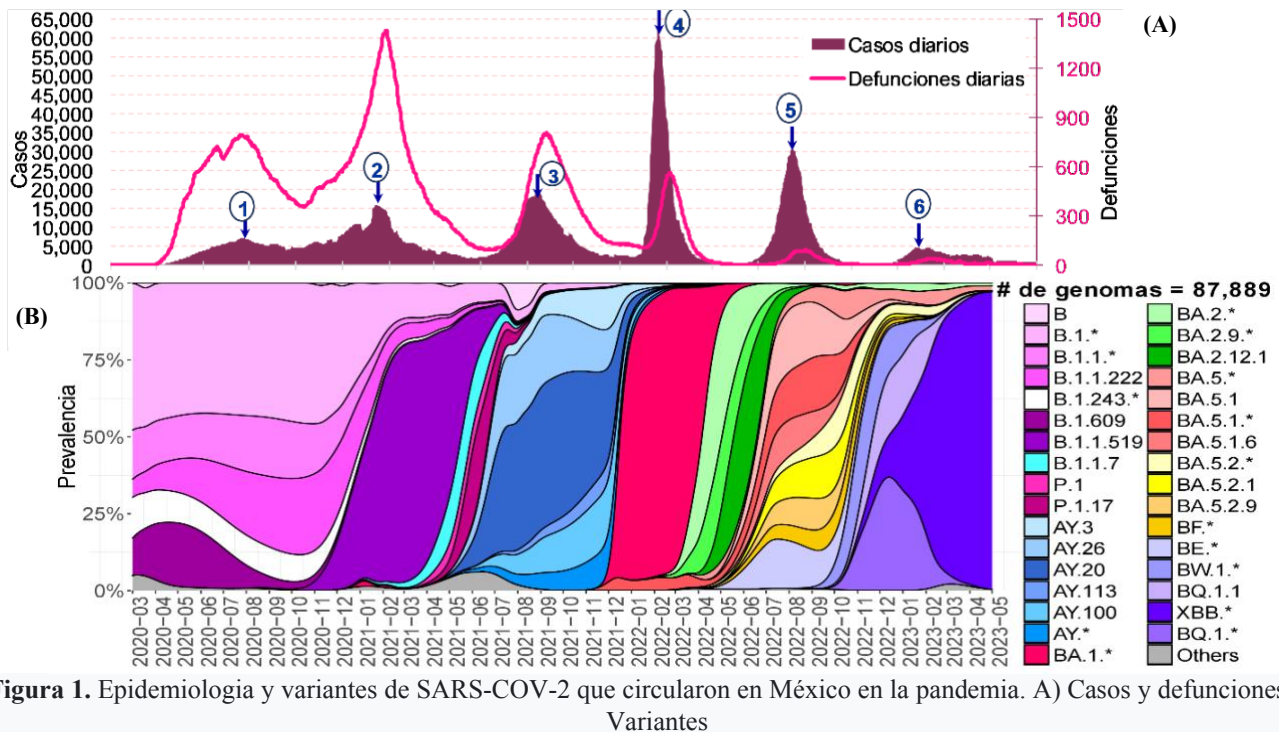


Figura 1. Epidemiología y variantes de SARS-CoV-2 que circularon en México en la pandemia. A) Casos y defunciones. B) Variantes

Agradecimientos

Financiamiento de: "Vigilancia Genómica del Virus SARS-CoV-2 en México-2023" (PP-F003; a CFA) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología- México—CONACyT (CFA), "Análisis de posibles variantes recombinantes del SARS-CoV-2 que circulan en México" del AHF Global Public Health Institute (BT y SZ), y ECTZ184596 de la Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites Virales (ANRS) (BR y CFA). R.G.L (#I1000/023/2021) y A.G.S.L (408350) tienen becas posdoctorales CONACyT a través de ProNacEs. A Jerome Verleyen y Juan Manuel Hurtado por su valiosa asistencia computacional y al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-350 de la Dirección General de Cómputo y Tecnologías de la Información (DGTIC-UNAM) que proporcionó recursos de Supercomputación en Mitzitlán.

Bibliografía

1. Taboada, B. *et al.* Genetic Analysis of SARS-CoV-2 Variants in Mexico during the First Year of the COVID-19 Pandemic. *Viruses* **13**, 2161 (2021).
2. Taboada, B. *et al.* Genomic Analysis of Early SARS-CoV-2 Variants Introduced in Mexico. *J Virol* **94**, (2020).
3. Rodríguez-Maldonado, A. P. *et al.* Emergence and spread of the potential variant of interest (VOI) B.1.1.519 of SARS-CoV-2 predominantly present in Mexico. *Arch Virol* **166**, 3173–3177 (2021).
4. Loza, A. *et al.* Two-year follow-up of the COVID-19 pandemic in Mexico. *Front Public Health* **10**, 5485 (2023).
5. Zárate, S. *et al.* The Alpha Variant (B.1.1.7) of SARS-CoV-2 Failed to Become Dominant in Mexico. *Microbiol Spectr* **10**, (2022).
6. Taboada, B. *et al.* Dominance of Three Sublineages of the SARS-CoV-2 Delta Variant in Mexico. *Viruses* **14**, 1165 (2022).
7. Zárate, S. *et al.* Omicron-BA.1 Dispersion Rates in Mexico Varied According to the Regional Epidemic Patterns and the Diversity of Local Delta Subvariants. *Viruses* **15**, 243 (2023).
8. García-López, R. *et al.* SARS-CoV-2 BW lineage, a fast-growing Omicron variant from southeast Mexico bearing relevant escape mutations. *Infection* (2023) doi:10.1007/S15010-023-02034-7.
9. Taboada, B. *et al.* SARS-CoV-2 Omicron variants BA.4 and BA.5 dominated the fifth COVID-19 epidemiological wave in Mexico. *Authorea Preprints* (2023) doi:10.22541/AU.168533832.23499167/V1.

UNA MUTANTE DE PLANTAS RELACIONADA AL QUORUM-SENSING BACTERIANO MODIFICA LA RESPUESTA AL ÁCIDO ABCSCÍICO

Salvador Barrera-Ortiz¹, Ángel Arturo Guevara-García^{1*}

¹Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 510-3, 62250 Cuernavaca, Morelos, México.

*Autor para correspondencia: arturo.guevara@ibt.unam.mx

Palabras clave: Arabidopsis thaliana, crecimiento de la raíz, germinación de la semilla

En la naturaleza, las plantas y las bacterias se comunican a través de señales químicas. Las plantas producen una amplia gama de compuestos orgánicos que pueden liberarse en la rizósfera y las bacterias los perciben como señales nutricionales o reguladoras. Por su parte, las bacterias liberan moléculas que, directa o indirectamente, influyen en la inmunidad vegetal o regulan el crecimiento y la morfogénesis de las plantas. Un tipo de moléculas bacterianas son las *N*-acil-L-homoserina lactonas (AHLs), las cuales están involucradas en la comunicación de célula a célula en bacterias Gram-negativas a través de un proceso denominado Quorum-Sensing (QS). Para elucidar parte del mecanismo por el cual las plantas perciben a las AHLs, evaluamos la respuesta de la raíz primaria de plántulas tipo silvestre (Wt) y mutantes *drr1* de *Arabidopsis thaliana* a la fitohormona ácido abscísico (ABA), debido a que previamente, las mutantes *drr1* mostraron una resistencia a los efectos de la *N*-decanoil-L-homoserina lactona (C10-HL), mientras que el ABA fue relacionado con las *N*-acil-etanolamidas, moleculares de origen vegetal con una similitud estructural a las AHLs. En comparación con las plántulas Wt, las mutantes *drr1* fueron hipersensibles al ABA presentando raíces primarias más cortas, lo que se correlacionó con una menor división celular en los meristemos, una mayor concentración de ABA endógeno y una mayor expresión de *ABI5*, sin embargo, este fenotipo de raíz primaria corta se invirtió en los mutantes dobles *drr1 abi5*. Un análisis de la expresión de *ABSCISIC ACID INSENSITIVE 4 (ABI4)* utilizando la línea reportera *ABI4:GUS*, mostró un patrón inducible por ABA en la punta de la raíz primaria de plántulas Wt, el cual fue más acentuado en las mutantes *drr1*. La comparación de la germinación de semillas entre las líneas Wt, *drr1*, *abi5* y *drr1 abi5* en la condición control, mostró porcentajes de germinación descendente en el siguiente orden: *abi5* > *drr1 abi5* > Wt > *drr1*, en tanto que *abi5* y *drr1 abi5* germinaron más rápido y *drr1* germinó más lento con respecto a Wt en la condición con ABA. En conjunto, nuestros resultados sugieren que además de ser necesario para la percepción de moléculas QS, *DRR1* es un regulador negativo de la señalización y biosíntesis del ABA, que probablemente actúa corriente arriba de los factores de transcripción *ABI4* y *ABI5* para influir en la respuesta al ABA, tanto en el crecimiento de la raíz primaria como de la germinación de la semilla.

Agradecimiento. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Proyectos A1-S-34768 y CB2015-251848), el Consejo de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo (Proyecto CIC 2.26) y a la Universidad Nacional Autónoma de México (Apoyo académico del programa DGAPA-PAPIIT mediante los proyectos IN210917 e IN209420) por el financiamiento para realizar este trabajo.

Bibliografía

Barrera-Ortiz S, López-García CM, Ortiz-Castro R, Guevara-García AA, López-Bucio J (2021). Bacterial Quorum-Sensing signaling-related *drr1* mutant influences abscisic acid responsiveness in *Arabidopsis thaliana* L. *Journal of Plant Growth Regulation* 41: 379-390. <https://doi.org/10.1007/s00344-021-10302-9>.

Formato resumen simposio de verano 2023

UNA GUÍA PUNTUAL PARA REDISEÑAR EL SISTEMA NACIONAL DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN DE MÉXICO.

Brenda Valderrama

Secretaría de Vinculación, Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Campus Morelos.

Palabras clave: Política científica, planeación, presupuestación, prospección.

El Sistema Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (SNCTI) está constituido por las leyes, regulaciones, mecanismos de financiamiento, políticas públicas y gobernanza orientadas a garantizar el ejercicio del derecho humano al goce de los beneficios del conocimiento científico y el desarrollo tecnológico plasmado en la sección V del artículo 3o de nuestra Constitución.

La degradación que ha sufrido el SNCTI en los años recientes ha sido tan profunda que no resulta viable su reconstrucción sino que será necesario embarcarnos en un rediseño completo. En este contexto, me he dedicado a identificar buenas prácticas internacionales que puedan servir de referentes para este fin y que se encuentra en proceso de publicación bajo el título “Who, How and How much. R&D national expense in the most successful knowledge-intensive economies”. A continuación presento un resumen de las conclusiones de dicho trabajo:

- 1) La política científica nacional debe delinarse al más alto nivel posible a través de una gobernanza participativa en un oficina deferente a donde se ejerzan los recursos. Recomiendo ampliamente la reinstalación de la Coordinación de Ciencia y Tecnología en la Oficina de la Presidencia.
- 2) La política científica debe ser focalizada a metas alcanzables a corto, mediano y largo plazo a partir de diagnósticos confiables y estas metas deben revisarse de manera participativa cada 10 años.
- 3) El presupuesto nacional para investigación científica y desarrollo de tecnología debe ser constante y progresivo. Para alcanzar la meta recomendada de gasto nacional del 1% del PIB se recomienda la asignación mínima del 2% del Presupuesto de Egresos de la Federación para la función de Ciencia, Tecnología e Innovación.
- 4) La inversión privada en desarrollo experimental industrial debe ser incentivada de preferencia mediante estímulos fiscales diferenciados por el tamaño de la empresa.
- 5) Se recomienda constituir agencias especializadas para el financiamiento sectorial en investigación básica, investigación aplicada y desarrollo experimental bajo una el principio de construcción de cadenas de valor.
- 6) Asegurar la formación y atracción de profesionales altamente especializados en áreas prioritarias o innovadoras.
- 8) Revitalizar el reconocimiento social a la ciencia mediante programas que incidan en la educación científica a nivel escolar, la instalación de museos y otras acciones de popularización.
- 9) Fortalecer los mecanismos de transferencia de tecnología mediante redes y programas colaborativos de la academia con la sociedad y la industria.
- 10) Las entidades financiadoras deberán renunciar a la propiedad intelectual generada a partir de los proyectos de investigación siempre y cuando los legítimos titulares realicen las gestiones necesarias para su oportuno aprovechamiento.
- 11) Inversión mixta en proyectos científicos que permitan extender las fronteras de la investigación básica y aplicada, el desarrollo experimental incrementando los beneficios económicos y sociales del gasto público. Esta inversión puede ser en formato de ciencia abierta.
- 12) Proyectos de gran ciencia. La inversión en grandes proyectos de infraestructura científica impulsa la ciencia básica y el desarrollo experimental y expande los beneficios sociales y económicos de la inversión.

ESTADO DEL PROYECTO “DESARROLLO DE UN ANTI-VENENO RECOMBINANTE DE ORIGEN HUMANO CONTRA PICADURAS DE ALACRANES PONZOÑOSOS”

Lidia Riaño Umbarila^{1,2} y Baltazar Becerril²

¹Investigadora por México, CONAHCYT-IBT-UNAM; ²Departamento de Medicina Molecular y Bioprocesos, Instituto de Biotecnología, UNAM, Apartado Postal 510-3, Cuernavaca, Morelos; *lidia.riano@ibt.unam.mx

Palabras clave: antiveneno, neutralización y scFvs humanos

Con los progresos obtenidos en los últimos años, los fragmentos de anticuerpo en el formato de cadena sencilla (scFvs) generados por evolución dirigida y despliegue en fagos contra toxinas de alacranes mexicanos, se continúan caracterizando. Hemos confirmado que, a pesar de la diversidad de secuencias de los componentes tóxicos, los scFvs seleccionados pueden seguir reconociendo a una amplia variedad de toxinas, siempre que los principales contactos con las toxinas se mantengan. De aquí sobresale la capacidad del scFv 10FG2, que por sí solo es capaz de neutralizar a varias toxinas y venenos de alacranes mexicanos, igualmente su uso combinado con otros scFvs como el LR permiten una complementación de la capacidad neutralizante (1,2).

Por otro lado, sabemos que la expresión de las proteínas de los scFv es limitada, ya que se obtienen del periplasma de *E. Coli* TG1. Se exploró si la expresión en otro organismo, como *Pichia pastoris* puede ser útil para este propósito. El resultado fue alentador, ya que se recuperó una mayor cantidad de proteína con actividad idéntica a la obtenida en *E. coli* y en donde los resultados indican que no se incorporan glicosilaciones (2).

Teniendo en cuenta que las toxinas pueden ser neutralizadas con fragmentos de anticuerpos humanos a través de su interacción con diferentes epítomos, seguimos explorando si el anticuerpo parental 3F puede ser fuente de scFvs con mayor reactividad cruzada. La mejor variante de la familia del scFv 3F es el scFv LR, no obstante, tiene limitada reactividad cruzada por las toxinas. Por esta razón se realizó un nuevo trabajo de evolución *in vitro* para dirigir el reconocimiento del scFv 3F por un nuevo grupo de toxinas. Lo interesante es que la nueva variante generada (scFv RAS27) tiene la capacidad de reconocer y neutralizar a un mayor número de toxinas (3). Además, el trabajo permitió identificar a un nuevo scFv que abre una nueva vía de maduración para obtener variantes con mejores características (neutralización y reactividad cruzada). Esto es muy importante, ya que se espera que el nuevo antiveneno tenga la capacidad de neutralizar a cada la toxina con al menos dos anticuerpos diferentes, logrando que la neutralización sea más eficiente y segura cuando se aplique en humanos.

Agradecimientos:

Grupos: Dr. Baltazar Becerril y Dr. Lourival D. Possani
Instituto de Biotecnología- UNAM
CONAHCYT – PRONAI 303045

Bibliografía

1. Riano-Umbarila, L., Romero-Moreno, J.A., Ledezma-Candanoza, L.M., Olamendi-Portugal, T., Possani, L.D., Becerril, B. (2021). Full Neutralization of *Centruroides sculpturatus* Scorpion Venom by Combining Two Human Antibody Fragments. *Toxins*, 13 (10), 708.

2. Gomez-Ramirez, I.V., Corrales-Garcia, L.L., Possani, L.D., Riano-Umbarila, L., Becerril, B. (2023). Expression in *Pichia pastoris* of human antibody fragments that neutralize venoms of Mexican scorpions. *Toxicon*, 223, 107012
3. Romero-Moreno, J.A., Serrano-Posada, H., Olamendi-Portugal, T., Possani, L.D., Becerril, B., Riano-Umbarila, L. (2023). Development of a human antibody fragment cross-neutralizing scorpion toxins. *Molecular Immunology*, 155, 165-174.