

CUARENTA AÑOS DE INVESTIGACIÓN SOBRE ENFERMEDADES VIRALES EMERGENTES

Dr. Julio Reyes Leyva  Miembro del Sistema Nacional de Investigadores e investigadoras (SNI) Nivel 3.

Doi: 10.62954/d78c5n32

Exdirector del Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Fundador del Laboratorio de Virología Médica del CIBIOR y la Red de Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Virales (RIDEV). Posición actual: Profesor Investigador Honorífico, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP).

Mi carrera en el estudio de las enfermedades virales comenzó en enero de 1986, siendo pasante de medicina veterinaria recibí una invitación de mi maestro de inmunología, el MVZ Salvador Romero Acevedo, para realizar una estancia de prácticas profesionales en la Productora Nacional de Biológicos Veterinarios (PRONABIVE), en donde aprendí entre muchas otras cosas, a producir cultivos celulares primarios para la replicación de virus, a trabajar en condiciones de bioseguridad y los procesos biotecnológicos para la producción de la vacuna contra la rabia bovina. En PRONABIVE, conocí al MVZ Francisco Salido, Jefe del Laboratorio de Diagnóstico y Referencia Epidemiológico de la SSA, quien me enseñó la metodología de inmunofluorescencia para el diagnóstico de rabia en el cerebro de animales infectados. También, conocí al Dr. Álvaro Aguilar Setién, investigador del IMSS y del Instituto Nacional de Investigaciones Forestales y Agropecuarias, quien estudiaba la variabilidad genética y antigénica del virus de la rabia. Hoy se sabe que, como otros virus con genoma de ácido ribonucleico, el virus de la rabia es capaz de generar variantes virales que difieren en su capacidad para infectar distintas especies animales, y esta variabilidad es una de las causas de su resurgimiento como problema de salud pública en el mundo.

Al regresar de esa estancia, conocí al Dr. Pablo Hernández Jáuregui, quien acababa de formar la unidad de investigación que dio origen al Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR). Pablo Hernández me dio la oportunidad de realizar mi tesis de licenciatura con él y me apoyó para que cursara la maestría y el doctorado en la UNAM, becado por el IMSS, para estudiar un rubulavirus porcino emergente en México que provocaba una infección neurológica y respiratoria fatal en animales recién nacidos. Ese fue mi primer contacto con las enfermedades emergentes, no sabía en ese momento que pasaría el resto de mi vida científica y laboral estudiando enfermedades emergentes virales. Pero ¿qué es una enfermedad emergente? Una enfermedad o un microorganismo es clasificado como **emergente** cuando el agente causal o la enfermedad que produce ha surgido por primera vez dentro de una población. Mientras que las enfermedades **reemergentes** son causadas por variantes de agentes infecciosos conocidos, cuando su incidencia, virulencia o alcance geográfico han aumentado de manera drástica.

Un ejemplo de reemergencia es la epidemia actual de sarampión, una enfermedad que es conocida por la humanidad desde hace muchos siglos y cuya distribución mundial fue controlada mediante una amplia cobertura de vacunación en la década de mil novecientos noventa, sin embargo, diversos factores incluidos las políticas públicas, la reducción de la cobertura de las campañas de vacunación, la desidia de la población a vacunarse y una escasa vigilancia epidemiológica, llevaron al resurgimiento del sarampión en el mundo.

Por otra parte, tenemos como ejemplos de enfermedades virales emergentes las pandemias causadas por el virus de influenza A/H1N1/2009 y la enfermedad por coronavirus-2019 (conocida por sus siglas en inglés como COVID-19). Estos agentes infecciosos forman parte de familias virales con un amplio historial en los seres humanos y animales, pero las variantes virales causantes de estas enfermedades surgieron debido a diversos mecanismos biológicos y moleculares, como la recombinación y el reordenamiento genético, lo que les permitió evolucionar rápidamente con propiedades que les confirieron la posibilidad de atravesar las barreras naturales que controlan la transmisión de infecciones entre especies y adaptarse eficientemente en la población humana.

Cuando pienso en el primer gran logro de mi vida como investigador independiente, regreso invariablemente a 1996, cuando obtuve el primer financiamiento para infraestructura que me permitió crear el Laboratorio de Virología del Centro de Investigación Biomédica de Oriente en el IMSS, en ese momento asesoraba a un grupo muy pequeño de estudiantes interesados en la inmunología y la biología molecular de los virus. Fue un momento decisivo para mí, porque el financiamiento obtenido nos permitió realizar la replicación y caracterización biológica, genómica, estructural y funcional de distintos virus.

Una década después, estábamos dando pasos agigantados para consolidarnos como uno de los grupos de investigación más fuertes en el campo de la Virología en México y una década más tarde, estábamos inaugurando el Laboratorio de Seguridad Biológica Nivel 3 y el Centro de Instrumentos del CIBIOR para abordar el estudio de las enfermedades emergentes. Este crecimiento progresivo de la infraestructura se debió a la elaboración de planes precisos, estructurados y bien justificados, sustentados en el fortalecimiento del grupo de investigación, con la formación de una amplia comunidad científica especializada en Virología que incluyó estudiantes de licenciatura, maestría, doctorado y posdoctorado.

El crecimiento del grupo de investigación al interior del IMSS se reflejó en el establecimiento de una amplia red de colaboraciones con investigadores y académicos de otras instituciones, en lo que llamamos la Red de Investigación y Diagnóstico de Enfermedades Virales (RIDEV), esto nos permitió transitar por un proceso de adaptación y transformación profunda que generó la diversificación sistemática de los temas, los objetivos y las metas de los proyectos de investigación. Pasamos de realizar investigación básica, con el genuino interés de generar conocimiento, tales como la determinación de las bases moleculares del neurotropismo del rubulavirus porcino¹⁻² y la identificación de los factores asociados con la neurovirulencia de variantes del virus de parotiditis,³⁻⁵ a realizar investigación aplicada para resolver problemas de salud específicos, tales como: la resistencia al tratamiento antiviral mostrada por diversos genotipos del virus de hepatitis C,⁶⁻⁷ y las características de la respuesta inmune en pacientes con hepatitis B oculta,⁸ hasta llegar a la investigación de tipo traslacional para acercar los resultados generados en el laboratorio de investigación al mejoramiento del diagnóstico y tratamiento de los pacientes en unidades hospitalarias, en casos de dengue severo⁹⁻¹¹ o la respuesta hematopoyética en casos fatales de COVID-19.¹²

Los resultados más significativos de nuestras investigaciones sobre las enfermedades emergentes los obtuvimos con los virus de dengue⁹⁻¹¹ e influenza,¹³⁻¹⁶ en los que contribuimos a caracterizar los componentes virales responsables de la patogenicidad, la identificación de las alteraciones de la respuesta inmune que contribuyen a las formas graves de la enfermedad y las propuestas de nuevos tratamientos para su control.

El laboratorio de Virología del CIBIOR se convirtió así en un referente de la investigación sobre enfermedades virales en la región, por su asociación con los programas académicos de posgrado de la BUAP, la UNAM, la UPAEP, la UDLAP, el CICATA y la UPP; y por la integración de personal médico de diversas unidades médicas y hospitalarias del IMSS y de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla. En el caso del dengue y la influenza, la RIDEV incluyó unidades médicas de la región sureste del IMSS, y la colaboración con los cinco Laboratorios de Diagnóstico Molecular que posee el IMSS a nivel nacional.

Me siento muy orgulloso de haber formado parte del desarrollo académico de ese grupo de profesionales comprometidos en el estudio de las enfermedades emergentes virales. Para mí fueron grandes experiencias de vida, momentos de compartir y disfrutar del intercambio de ideas y las discusiones científicas. Pero, sobre todo, por la invaluable oportunidad de contar con la amistad de todas esas personas de mentes brillantes que me iluminaron a lo largo de toda mi vida científica... ¡gracias a todos!

Referencias

1. Reyes-Leyva J, Espinosa B, Hernández J, Zenteno R, Vallejo V, Hernández-Jáuregui P, Zenteno E. NeuAc alpha2,3Gal-glycoconjugate expression determines cell susceptibility to the porcine rubulavirus LPMV. *Comp Biochem Physiol* 1997; 118B: 327-332.
2. Santos-López G, Flores E, Baños R, Herrera-Camacho I, Reyes-Leyva J. Purification of the *Porcine rubulavirus* attachment protein by liquid isoelectric focusing. *Protein Expr Purif* 2004; 35: 120-125.
3. Santos-López G, Cruz C, Pazos N, Vallejo V, Reyes-Leyva J, Tapia-Ramírez J. Two clones obtained from Urabe AM9 mumps virus vaccine differ in their replicative efficiency in neuroblastoma cells. *Microb Infect* 2006, 8: 332-339. doi: 10.1016/j.micinf.2005.06.031
4. Reyes-Leyva J, Baños R, Borraz-Argüello M, Santos-López G, Rosas N, Alvarado G, Herrera-Camacho I, Vallejo V, Tapia-Ramírez J. Amino acid change 335 E to K affects the sialic-acid-binding and neuraminidase activities of Urabe AM9 mumps virus hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein. *Microb Infect* 2007, 9: 234-240. doi: 10.1016/j.micinf.2006.11.011
5. Rosas-Murrieta N, Herrera-Camacho I, Vallejo-Ruiz V, Millán Perez-Peña L, Tapia-Ramírez J, Santos-López G, Reyes-Leyva J. Differential sensitivity to interferon influences the replication and transcription of Urabe AM9 mumps virus variants in nerve cells. *Microb Infect* 2007, 9: 864-872 doi: 10.1016/j.micinf.2007.03.005.
6. Sedeño-Monge V, Santos-López G, Rocha-Gracia RC, Meléndez-Mena D, Ramírez-Mata A, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. Quantitative analysis of interferon alpha receptor subunit 1 and suppressor of cytokine signaling 1 gene transcription in blood cells of patients with chronic hepatitis C. *Virology* 2010, 7:243
7. Melendez-Mena D, Mendoza-Torres MA, Sedeño-Monge V, García Y García VH, Rivera-García E, Sánchez-Reza L, Baxin Domínguez MDC, Guzmán-Flores B, Martínez-Laguna Y, Coronel Espinoza JM, Galindo-Santiago I, Flores-Alonso JC, Vallejo-Ruiz V, Cortes-Hernandez P, Reyes-Leyva J, Sosa-Jurado F, Santos-López G. Effectiveness, tolerability and safety of Direct Acting Antivirals in Mexican individuals with Hepatitis C virus genotype-1 and previous pegylated interferon and ribavirin therapy. *PeerJ*. 2021 Sep 17;9:e12051. doi: 10.7717/peerj.12051
8. Sosa-Jurado F, Sánchez-Reza L, Mendoza-Torres MÁ, Meléndez-Mena D, García VHGY, Guzmán-Flores B, Enciso-Moreno JA, López-Ramos JE, Balandrán JC, Vallejo-Ruiz V, Cortes-Hernández P, Reyes-Leyva J, Santos-López G. Serum Th17 and TNF- α distinguish between patients with occult hepatitis B infection, chronic hepatitis B infection and healthy individuals. *Eur Cytokine Netw*. 2021 Jun 1;32(2):23-30. doi: 10.1684/ecn.2021.0466.
9. Flores-Mendoza LK, Estrada-Jiménez T, Sedeño-Monge V, Moreno M, Manjarrez MDC, González-Ochoa G, Millán-Pérez Peña L, Reyes-Leyva J. IL-10 and socs3 are predictive biomarkers of dengue hemorrhagic fever. *Mediators Inflamm* 2017;2017:5197592. doi: 10.1155/2017/5197592.
10. Jasso-Miranda C, Herrera-Camacho I, Flores-Mendoza LK, Domínguez F, Vallejo-Ruiz V, Sanchez-Burgos GG, Pando-Robles V, Santos-Lopez G, Reyes-Leyva J. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infect Drug Resist* 2019 Jul 1;12:1833-1852. doi: 10.2147/IDR.S210890.
11. Estrada-Jiménez T, Flores-Mendoza L, Ávila-Jiménez L, Vázquez-Rodríguez CF, Sánchez-Burgos GG, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. Low Activation of CD8 T Cells in response to Viral Peptides in Mexican Patients with Severe Dengue. *J Immunol Res* 2022 Mar 25;2022:9967594. doi: 10.1155/2022/9967594.
12. Romo-Rodríguez R, Gutiérrez-de Anda K, López-Blanco JA, et al. Chronic Comorbidities in Middle Aged Patients Contribute to Ineffective Emergency Hematopoiesis in Covid-19 Fatal Outcomes. *Arch Med Res*. 2023 Apr;54(3):197-210. doi: 10.1016/j.arcmed.2023.03.003.
13. Montalvo-Corral M, Reséndiz M, Santos-López G, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J, Hernández J. Estandarización de un método de detección molecular del virus influenza (H5N1) de alta patogenicidad. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 2009, 43:49-52.
14. Toledo-Rueda W, Rosas-Murrieta NH, Muñoz-Medina JE, González-Bonilla CR, Reyes-Leyva J, Santos-López G. Antiviral resistance markers in influenza virus sequences in Mexico, 2000-2017. *Infect Drug Resist* 2018 Oct 11;11:1751-1756. doi: 10.2147/IDR.S153154.
15. Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Herrera-Camacho I, Santos-López G, Scior T. Five Novel Non-Sialic Acid-Like Scaffolds Inhibit In Vitro H1N1 and H5N2 Neuraminidase Activity of Influenza A Virus. *Molecules*. 2020 Sep 16;25(18):4248. doi: 10.3390/molecules25184248.
16. Márquez Domínguez L, Márquez Matla K, Reyes Leyva J, Vallejo Ruíz V, Santos López G. Antiviral resistance in influenza viruses. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2023 Dec 10;69(13):16-23. doi: 10.14715/cmb/2023.69.13.3.