



Biomédicas

Diciembre de 2006 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 11, No. 12

La Cátedra Instituto Científico Pfizer-PUIS en el área de cáncer, para Alfonso Dueñas, de Biomédicas

Buscar entre medicamentos que se han utilizado para otras enfermedades, aquellos que sirvan para controlar neoplasias, es uno de los objetivos del doctor Alfonso Dueñas, quien obtuvo la cátedra Instituto Científico Pfizer-Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) en el área de cáncer.

El investigador, miembro de la Unidad Periférica que Biomédicas tiene con el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), institución en la que es también Jefe de Investigación, fue seleccionado de entre 15 investigadores provenientes de cinco dependencias de la UNAM y cinco instituciones del sector Salud

El anuncio sobre la asignación de la cátedra al doctor Dueñas, tuvo lugar durante una ceremonia conjunta con la Academia Nacional de Medicina, celebrada en el marco de los festejos del 60 aniversario del INCAN, el pasado 14 de noviembre, en la que también se presentó el libro "Memoria del Instituto Nacional de Cancerología 1946-2006, y a la que asistieron, por parte de la UNAM, los doctores José Narro, director de la Facultad de Medicina, René Drucker, Coordinador de la Investigación Científica y Jaime Mas, director del PUIS.

El doctor Drucker hizo la presentación del doctor Dueñas y subrayó que la investigación en cáncer resulta estratégica para el país y benéfica para la población en general. Asimismo, destacó que esta es la primera vez que se entrega la cátedra, y su asignación estuvo a cargo de un jurado "espléndido", compuesto

por investigadores nacionales y extranjeros: Alejandro Mohar, director del Instituto Nacional de Cancerología e investigador de Biomédicas; Ruy Pérez Tamayo, Investigador Emérito de la Facultad de Medicina de la UNAM; David Khayat, presidente del Instituto Nacional de Cáncer de París, Francia; Alejandro

Sweet-Cordero, profesor del Departamento de Oncología de la Escuela de Medicina de Stanford y, Stephen Peter Tomasovic, vicepresidente mayor para los asuntos académicos del Centro de Cáncer M.D. Anderson, de la Universidad de Texas.

Los compromisos

Sobre los compromisos adquiridos por el galardonado para los próximos 18 meses, que durará la cátedra, el Coordinador de la Investigación Científica mencionó que deberá desarrollar el proyecto de investigación "Estudio de los efectos biológicos de la hidralazina y el valproato de magnesio", en el que participen al menos, un alumno de pregrado y otro de posgrado; ser profesor titular del curso "Consideraciones epidemiológicas, biológicas y clínicas de las principales neoplasias

malignas en México", dentro del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, y como profesor responsable del curso de pregrado "Bases moleculares del cáncer", en la Facultad de Ciencias de la UNAM; impartir dos cursos de educación continua sobre terapia de cáncer, específicamente sobre terapia

Continúa en la página 7



Buscan utilizar nanopartículas de plata para combatir el VIH.... págs 8 y 9.
Descubren gen feminizante, clave en la diferenciación sexual humana...págs. 3 y 14.

100 años

Santiago Ramón y Cajal: Premio Nobel 1906

Alfonso Escobar, Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBm-UNAM.

El 10 de diciembre de 1906, Santiago Ramón Cajal, Profesor de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina en Madrid, recibió de manos del Rey de Suecia, el Premio Nobel en Medicina y Fisiología.

La relevancia y significación de los estudios y descubrimientos en el sistema nervioso que llevó a cabo durante su vida científica (1880–1934), asociados al reconocimiento internacional que recibió de sus pares, constituyeron las bases sólidas para otorgarle el Premio Nobel. Biomédicas se une al merecido homenaje con que el ámbito científico universitario conmemora dicho acontecimiento, a cien años de acaecido.

En sus propias palabras, dice Don Santiago (1): “*una mañana muy temprano, en Octubre 1906, me sorprendió recibir un telegrama enviado desde Estocolmo, que lacónicamente decía en idioma alemán*”

Carolinische Institut verleihen Sie Nobelpreis.

Posiblemente para cualquiera que recibe tal magna distinción sería motivo justificado para festejar alegremente el evento y hacer partícipe de ello a los compañeros de trabajo, amigos y miembros de la familia. Para Don Santiago, premiado previamente con

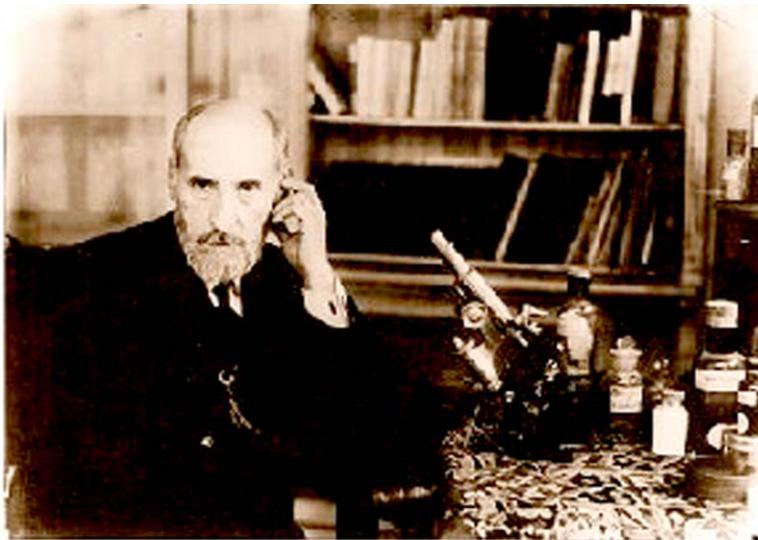
otros honores y con la medalla de oro Helmholtz de la Academia de Ciencias de Berlín, en febrero de 1905, ser galardonado con el premio Nobel le llevó a cavilar ponderadamente sobre las vicisitudes asociadas con la fama, las bondades y los sinsabores, las ventajas y desventajas concomitantes al merecido honor que recibía; “*ante la perspectiva de felicitaciones, mensajes, banquetes y otras molestias tan honorables como conflictivas, traté durante los primeros días ocultar la noticia, pero todo fue en vano, pronto la chismosa prensa la difundió a los cuatro vientos y no tuve más remedio que hacerme visible a los ojos de todo el mundo. Obviamente se generó una avalancha de atenciones con homenajes, diplomas, membresías en sociedades científicas y literarias, y el colmo, calles con mi nombre, productos comerciales con mi apellido, invitaciones a invertir, petición de autógrafos, a todo lo cual hube de renunciar agradecido, pero también lamentándolo, con una sonrisa en mis labios y tristeza en mi alma* « “*para permanecer sano de todas las atenciones y tributos de amigos y admiradores se*

debe poseer un corazón de acero, la piel de un elefante y el estómago de un zopilote «... .. como ocurre entre nosotros ... los latinos... la fama acaricia y lastima, besa y golpea, trastorna la paz del espíritu, restringe la sacrosanta libertad de la voluntad, la vuelve el blanco de curiosidad impertinente, pone en peligro la humildad, forzándonos a pensar y hablar continuamente de uno mismo...” (1) (Traducción libre del texto en Inglés).

El premio Nobel, que por primera ocasión fue compartido, fue también para Camilo Golgi, Profesor de Histología, rector de la Universidad de Pavía, Jefe de Patología General del Hospital de San Mateo, Italia, y creador de la técnica de impregnación argéntica que lleva su nombre.

El discurso de presentación estuvo a cargo del Profesor Conde KAH Mörner, rector del Real Instituto Carolino, en Estocolmo, quien destacó la relevancia de los estudios sobre la estructura y función del sistema nervioso, llevados a cabo por los dos premiados. Hubo antecedentes importantes que influyeron significativamente para que el Comité decidiera dividir el premio entre Camilo Golgi y Santiago Ramón y Cajal.

Camilo Golgi fue el primer candidato al Premio Nobel, en 1901, cuando se entregó por primera vez; el nombre de Golgi repitió año con año hasta 1906 en que compartió el premio con Cajal. Gustav Magnus Retzius, propuso a Golgi y a Cajal de 1902 a 1904, pero en 1905, aunque tres de los miembros del comité: Kölliker, de Würzburg; Retzius, de Estocolmo, y Furst, de Lund, propusieron a Golgi y a Cajal, Retzius propuso a Cajal como candidato único, alternativa que fue apoyada también por Ziehen, de Berlín y Holmgren, de Estocolmo. Es de interés hacer mención que Holmgren hizo un significativo reporte sobre las actividades científicas de Golgi y Cajal en el periodo de 1902 a 1905. En él, asentó: “*Si se consideran los logros de Golgi, por un lado, y los de Cajal, por el otro, en las investigaciones del sistema nervioso, no se puede en justicia evadir la conclusión final de que Cajal es muy superior a Golgi*”. Holmgren añadió, en apoyo contundente a Cajal, que éste “*no sólo ha servido a la ciencia con correcciones a lo dicho por otros, o al añadir conceptos*



Santiago Ramón y Cajal. Tomada de: macbeth.if.usp.br/~goya/santiago.htm

Continúa en la página 6

Descubrimiento del gen feminizante, un elemento clave para la diferenciación sexual humana

Horacio Merchant Larios, Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBm,-UNAM.

Desde los experimentos clásicos de Alfred Jost en Francia durante la década de los cincuenta, quedó establecido que dos factores producidos en el testículo fetal son responsables de la diferenciación sexual en los mamíferos. Al castrar fetos de conejo “in útero”, Jost encontró que todos los fetos se diferenciaron como hembras, sugiriendo que el desarrollo del sexo femenino ocurre por “default”, es decir de manera pasiva o constitutiva.

Alrededor de 40 años después, un grupo internacional en Londres, identificó al gen *SRY* como el factor que inicia la expresión de una cascada de genes conducente a la diferenciación del testículo y con ello, a la diferenciación fenotípica del sexo masculino. Mutaciones en el gen *SRY* o su translocación al cromosoma X, provocaron la reversión sexual de individuos XY (machos) o XX (hembras), respectivamente. A partir de entonces, un creciente número de genes rela-

cionados con la diferenciación del testículo han sido descritos, aunque en la mayoría de los casos el mecanismo molecular que explica su función permanece desconocido.

Por otra parte, el avance en la identificación de los genes involucrados en la diferenciación del ovario ha sido más lento, tal vez por considerarse su supuesto papel “pasivo” en la diferenciación sexual del individuo. Sin embargo, el hecho de que al castrar fetos, como lo hizo Jost, o alterando la expresión del gen *SRY*, los machos genéticos se desarrollen como hembras, indica que al menos en los mamíferos, el sexo predominante es el femenino. Es decir, sin la expresión del *SRY* durante un periodo crítico del desarrollo de la gónada embrionaria (24 h en el ratón), ésta se transforma en ovario y el feto continúa su desarrollo como hembra sin importar su sexo genético (XX o XY). Resulta evidente entonces, que el “programa” básico para el desarrollo sexual del feto en los mamíferos ¡es femenino!

En términos de genes involucrados en la diferenciación sexual, tanto los experimentos de castración fetal hechos por Jost, como las mutaciones del *SRY* que bloquean la diferenciación del testículo,

demuestran que los machos poseen todos los genes feminizantes y sin embargo, el “programa” de expresión genética, es canalizado hacia el fenotipo masculino por la señal transitoria emitida por el *SRY* presente sólo en los machos (en el brazo corto del cromosoma Y). Un gen importante, compartido por los dos sexos es el *SOX9* perteneciente a la misma familia del *SRY*. Durante el desarrollo gonadal, el *SOX9*

se expresa apenas unas horas después que en la gónada de los machos se expresa el *SRY*. La proteína *SOX9* aparece en las células precursoras de Sertoli iniciándose un complejo proceso de interacciones celulares que llevan a la formación del testículo a partir de la gónada indiferenciada.

Un reciente descubrimiento hecho por un grupo franco-italiano en Roma, representa una importante contribución para la comprensión del proceso de diferenciación sexual en humanos, en particular, y en

mamíferos en general (Parma P. et al. *Nat Gen*, Octubre 2006, on line). Los investigadores estudiaron tres casos de reversión sexual en dos familias con propensión a padecer hiperqueratosis palmoplantar (HQP) y carcinoma escamoso (CE) de la piel. Al tratarse de familias con alta consanguinidad, el hallazgo de reversión sexual sugirió la posibilidad de una mutación en algún gen recesivo, cuya función se manifestaba en estado homocigótico. Efectivamente, al emprender una laboriosa investigación empleando diversos marcadores genéticos para ubicar el sitio de la mutación, en dos individuos de una de las familias, se ubicó la mutación en una región de 15 Mb que contiene aproximadamente 190 genes. Al secuenciar cada uno de los genes, se identificó la mutación en el gen 90, correspondiente al gen *R-spondin1 (RSPO1)*. Se trata de la inserción de una guanina en el exón 5 que provoca un desplazamiento de 10 aminoácidos del codón “stop”, con lo que se eliminan todas las isoformas normales de la proteína



Hermaphrodita durmiendo. Obra romana del Siglo II, Museo del Louvre.

Continúa en la página 14

Buscan utilizar nanopartículas de plata

■ Si el 20 por ciento de las mujeres utilizaran un producto microbicida en la mita

La posibilidad de desarrollar una crema vaginal a base de nanopartículas de plata para el control de infecciones de transmisión sexual, particularmente VIH, fue presentado por el doctor Miguel José Yacamán, director del Centro Internacional de Nanotecnología y Materiales Avanzados de la Universidad de Texas, durante la Expo BioMonterrey, celebrada en esa ciudad del 20 al 23 de octubre.

El ex director del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM, señaló durante su conferencia, que la nanotecnología es una de las posibilidades que debemos tomar en cuenta para el combate de enfermedades que no han sido atendidas por las grandes compañías farmacéuticas o bien para las que no se han encontrado alternativas adecuadas de tratamiento.

Como ejemplo de lo anterior, recordó que el VIH, causa 4.8 millones de nuevas infecciones por año y afecta a 37.8 millones de individuos entre 34 y 48 años de edad, de los que más del 50 por ciento son mujeres, por lo que contar con un medicamento que evite la infección ayudaría a resolver un importante problema de salud mundial, ya que modelos matemáticos han predicho que si el 20 por ciento de las mujeres utilizaran un producto microbicida en la mitad de sus contactos sexuales, se prevendrían 2.5 millones de infecciones en tres años

La plata: un viejo recurso.

Jose Yacamán apuntó que desde hace mucho tiempo se sabe que la plata tiene propiedades bactericidas. “Los colonizadores de Norte América mantenían una moneda de plata en sus cantimploras para purificar el agua”. Asimismo, recordó que cuando antaño los bebés eran alimentados con cucharas de plata, se observaba que eran más sanos que los que no las usaban. En tiempos de Porfirio Díaz, el nitrato de plata fue uno de los elementos más importantes de las políticas públicas de salud, pues se aplicaba en los ojos de los niños recién nacidos para evitar infecciones bacterianas ocasionadas

por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, o bien virales, como el herpes. “Esa sola medida disminuyó la ceguera en este país en un 95 por ciento”.

Los iones de plata matan a las bacterias mediante un mecanismo que todavía no es muy claro, pero algunas han desarrollado ya resistencia a los iones de plata.

Hoy en día muchas aplicaciones de la plata se basan en iones de plata. “Lo que nosotros proponemos es utilizar, en lugar de éstos, nanopartículas, del orden de dos nanómetros, que tienen un efecto directo sobre las bacterias y virus”.

Modelado de nanopartículas

El tamaño de las nanopartículas se sitúa en el rango de millonésimas de milímetro (nanómetro). Sus propiedades físicas son peculiares, en comparación con partículas grandes del mismo

material, ya que al reducirse el tamaño, se aumenta la superficie disponible para interactuar con otros materiales, y la actividad de los átomos de la superficie prevalece sobre la de los de su interior.

Al detallar el procedimiento para la obtención de las nanopartículas, el investigador precisó que crecen partículas de metales nobles, como paladio y plata poniéndolos en interfase con proteínas, que sirven para controlar su tamaño y forma a través de diversas reacciones químicas controladas. Estas proteínas pueden ser tan sencillas como la albúmina, que es una de las más comunes y más fáciles de conseguir. Vistas a través del microscopio electrónico, dijo, uno comprueba que las partículas producidas son efectivamente de tamaño nanométrico.

Capacidad bactericida y fungicida de las nanopartículas de plata.

Jose Yacamán y su grupo han probado el efecto bactericida de las nanopartículas de plata en diversos microorganismos, incluyendo bacterias como *Pseudomona aeruginosa*,

¿Qué tan pequeño es el nanómetro?

Menos de un nanómetro	Nanómetro	Miles de nanómetros	Un millón de nanómetros	Miles de millones de nanómetros
Los átomos individuales miden unas cuantas décimas de nanómetro de diámetro.	10 átomos de hidrógeno puestos uno tras otro (bolitas azules) alcanzan a medir un nanómetro. Las moléculas de DNA tienen alrededor de 2.5 nanómetros de ancho.	Las células, como estos glóbulos rojos, tienen diámetros en el rango de miles de nanómetros.	El ancho de una hormiga es de millones de nanómetros.	La altura de un hombre de dos metros equivale a dos mil millones de nanómetros.

adaptado de <http://www.chm.bris.ac.uk/webprojects2002/etan/Webpages/>

en crema vaginal para combatir el VIH

ad de sus contactos sexuales, se prevendrían 2.5 millones de infecciones en tres años

Staphylococcus aureus, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* y *Vibrio cholerae*.

“Cuando se ponen en contacto nanopartículas de plata en un cultivo de bacterias éstas prácticamente no se reproducen, y se observa que la plata inhibe en forma mucho más general estas bacterias, a diferencia de los antibióticos, que lo hacen de manera diferenciada”.

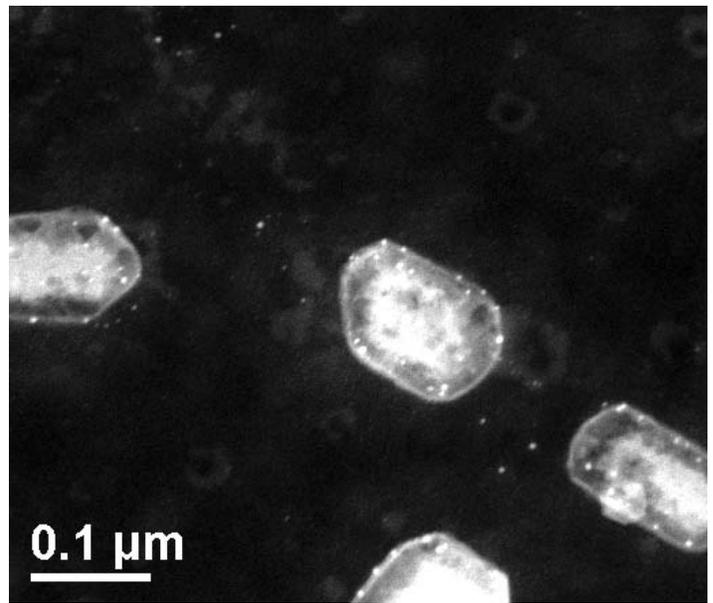
Mediante el microscopio electrónico de transmisión y de barrido, uno observa que la bacteria es atacada por las partículas, que se adhieren a la membrana de la bacteria. Estas partículas también penetran el núcleo de la célula y destruyen el DNA, puntualizó.

El científico, quien desarrolla parte de su investigación en colaboración con la Universidad Autónoma de Nuevo León, señaló que mediante nanopartículas de plata pueden combatirse bacterias resistentes a antibióticos, como el *Staphylococcus aureus*, que ocasiona importantes infecciones intrahospitalarias, que en algunos casos alcanzan dimensiones epidémicas y para las cuales no existen antibióticos efectivos, además de la vancomicina. Asimismo, “se podría utilizar plata nanoestructurada para el tratamiento de agua en los tinacos, para producir pintura antiinfecciones para hospitales, así como utilizarla en textiles y en zapatos, para evitar el crecimiento de bacterias y hongos”.

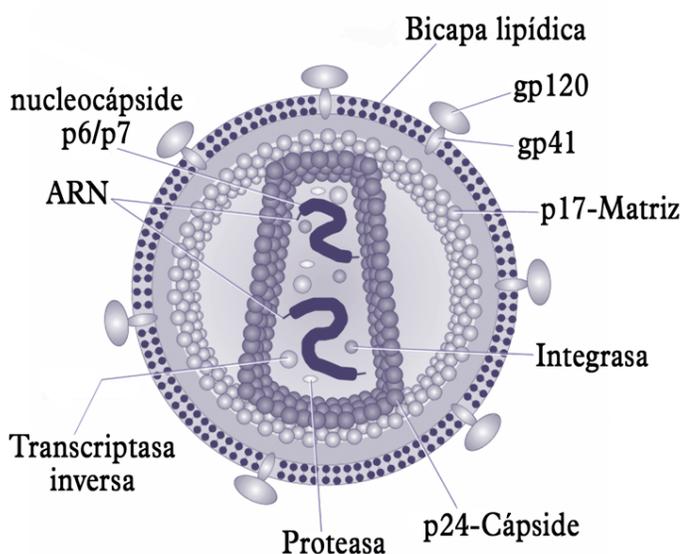
Una bala de plata contra el VIH

El doctor Jose Yacamán explicó que el VIH tiene en su

cápside la glicoproteína 120 (gp120), la cual puede unirse al receptor CD4 localizado en la superficie de los linfocitos TCD4⁺ para penetrar en ellos e infectar. Mediante las nanopartículas de plata, se lograron bloquear los sitios de reconocimiento de la gp120, al unirse éstas a la proteína debido a la afinidad de la plata por los grupos tiol (azufre), evitando así la infección. Los



VIH con nanopartículas de plata (Ag) en la superficie. Foto proporcionada por el investigador.



científicos continúan realizando investigación para desentrañar con exactitud los mecanismos de interacción entre las nanopartículas y las proteínas del virus.

Asimismo, el investigador refirió pruebas diagnósticas rápidas de identificación de proteínas (SERS) del VIH, mediante nanopartículas de plata que permitirían disminuir el tiempo en el que puede realizarse la determinación, que actualmente es de cuatro meses. Este tipo de pruebas, dijo, podrían desarrollarse para la detección de otros virus, como los del papiloma humano.

Con respecto a la toxicidad de estas nanopartículas de plata para el ser humano, el investigador señaló que es un tema abierto y mas investigación es requerida. Sin embargo datos preliminares indican una baja toxicidad. Finalmente indicó que este desarrollo podría estar listo a nivel comercial en un par de años. ❧

(Rosalba Namihira)

Estructura del VIH. Esquema realizado por Daniel Beyer y adaptado por Luis Fernández García (wikipedia)

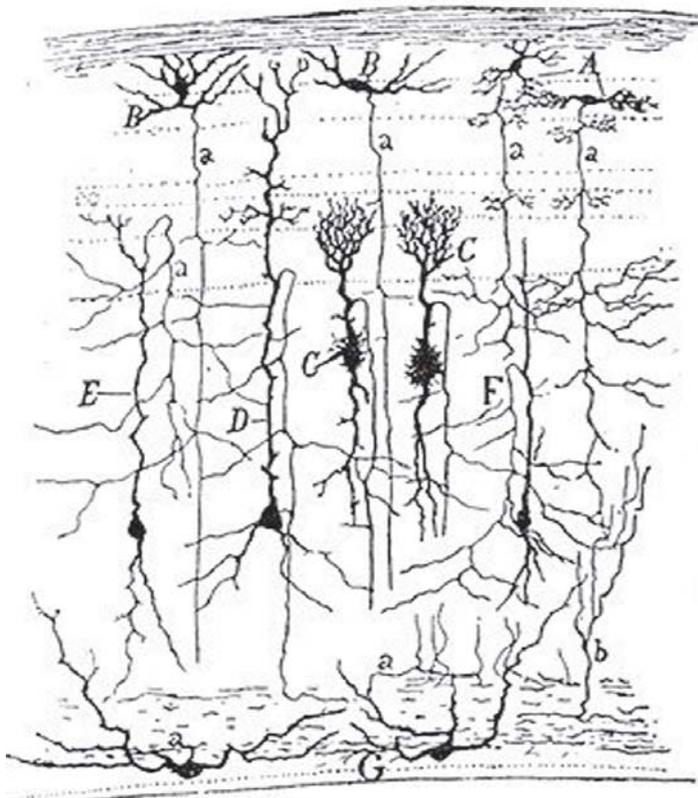
Santiago Ramón y Cajal...

Viene de la página 2

importantes al conocimiento científico, sino que ha sido él solo (Cajal) el que ha construido el entramado estructural del pensamiento, y abrió un amplio campo para que otros también contribuyan con sus investigaciones sobre el tema". Hizo mención también a los logros recientes de Cajal en el estudio de la embriogénesis y regeneración nerviosa. La votación final de los miembros del Comité en el Instituto Carolino fue, por mayoría, que el premio debía ser compartido entre los dos candidatos.

Respecto de la decisión final para compartir el premio, Cajal expresó: "La otra mitad ha sido justificadamente adjudicada al ilustre profesor de Pavía, Camilo Golgi, el creador del método con el cual he logrado mis más notables descubrimientos" (1).

En cumplimiento al protocolo establecido por el Comité de los Premios Nobel, de que los laureados presenten una conferencia con los aspectos relevantes de su trabajo de investigación, el 12 de diciembre, Ramón y Cajal presentó su conferencia: *Estructura y Conexiones de las Neuronas*, la que, además de estar magníficamente ilustrada con sus propios dibujos, hizo énfasis en la estructura de la retina y las conexiones de la vía visual (3); los circuitos neurales y la significación funcional del cerebelo (4); los estudios determinantes para el conocimiento de la neurona como estructura independiente, y concluyó que las dendritas reciben impulsos y el axón lo transmite. Todas, evidencias indiscutibles de que no existían anastomosis entre las células nerviosas, y de la ley de la polaridad dinámica; conocimientos básicos que llevaron a constituir las bases científicas de los postulados de la *Doctrina de la Neurona*, cuya validez persiste hoy en día (5). En la conferencia, Cajal también describió e ilustró los mecanismos reflejos de la médula espinal y los estudios experimentales sobre los cambios estructurales de las neurofibrillas del citoesqueleto neuronal bajo condiciones normales, durante la hibernación o artificialmente modificadas, como ocurre en situaciones de altas o bajas temperaturas ambientales; cambios estructurales de las neurofibrillas puestos en evidencia con la técnica de la doble impregnación con nitrato de plata reducido, creación del propio Cajal. Describió también



Preparación con el tectum óptico (de un gorrión) impregnada con la técnica de Golgi. Se observa una variedad de neuronas dibujadas por Cajal. Tomada de: macbeth.if.usp.br/~goya/santiago.htm

sus estudios en embriogénesis, regeneración en el sistema nervioso periférico y la estructura neuronal de los ganglios del sistema simpático.

De interés científico es la descripción original de la innervación motora del huso muscular (6), estudio que realizó en el músculo pectoral de la rana por medio de la coloración con azul de metileno, que le permitió dejar en claro que cada huso muscular posee conexión con dos fibras: la *sensitiva* –arborizada en el engrosamiento encapsulado, que envía la información sobre la contracción del músculo al SNC– y la otra *motriz* o centrífuga –“en virtud de la cual el huso muscular será también susceptible de contraerse”, al igual que las fibras musculares estriadas extrafusales–. Ulteriormente, la terminología neurofisiológica moderna denominó a esta fibra motora en el huso muscular como *fibra nerviosa gamma eferente*.

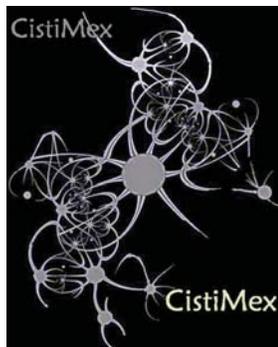
No se debe pasar por alto la magistral descripción de la estructura del hipocampo, cuya ilustración hecha por su propia mano muestra con todo detalle los diferentes tipos de neuronas y los circuitos que conforman; esta descripción y el dibujo correspondiente sigue en boga en los modernos textos de neurociencias. Cajal también identificó con precisión tanto en el hipocampo, como en las demás estructuras del SNC –principalmente en la neocorteza–, las neuronas denominadas de cilindroeje corto o interneuronas, de cuya posible significación funcional habló ampliamente. Debo añadir que Don Santiago hizo referencia a lo que ahora se denomina plasticidad neuronal, y a los mecanismos de retroalimentación que participan. En un apartado en el tercer tomo de su obra magna (7), con el subtítulo “Nuestra teoría del crecimiento perfeccionador de las conexiones interneurónicas”, dice: “...fundándose en las leyes evolutivas de la morfología neuronal, algunas conjeturas destinadas a explicar el perfeccionamiento por ejercicio de ciertos actos mentales, así como la originalidad y diversidad de los talentos, la memoria lógica y hasta las aberraciones de la asociación... nadie ignora que la obra de un pianista, de un orador, de un matemático, de un pensador;

Continúa en la página 10

Lanzan expertos en el tema página Web dirigida a especialistas y público en general

Red de investigadores y profesionales desarrollan programa realista de control de la teniasis/cisticercosis basado en evidencia científica

El pasado 9 de noviembre, el doctor Carlos Larralde dictó en la Facultad de Química, la conferencia: “La cisticercosis en México”, en la cual dio un informe general de la enfermedad, del parásito que la causa y de los estudios que se realizan en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, entre los que destacó la elaboración de la vacuna contra la cisticercosis porcina, desarrollada por el grupo de la doctora Edda Sciutto, y la investigación del doctor Jorge Morales Montor, en la que se estudia el papel de las hormonas durante la infección.



<http://cistimex.biomedicas.unam.mx>

Asimismo, el doctor Larralde dio a conocer la conformación de una red de científicos y profesionales llamada CistiMex, cuyo principal objetivo es elaborar y ejecutar un Programa Realista de Control (PRC) de la teniasis/cisticercosis, basado en evidencia científica, que identifique las acciones costo/efectivas, factibles y estratégicas para contener la transmisión del parásito en humanos y cerdos.

El doctor Larralde mencionó que este grupo de expertos cuenta con una página web <http://cistimex.biomedicas.unam.mx>

La cátedra Instituto Científico Pfizer-PUIS para... viene de la página 1.

epigenética del cáncer; tres conferencias magistrales organizadas por el Instituto Científico Pfizer y el PUIS, dos de las cuales deberán ser impartidas en el interior de la República y, escribir un libro de divulgación sobre su área de trabajo, que editará el PUIS en colaboración con una casa editora mexicana. Para cumplir con estos compromisos, se le asignará un estímulo económico mensual de 45 mil pesos, de los cuales 25 mil serán para el catedrático y diez mil para cada alumno participante, así como un apoyo total de 600 mil pesos para la realización del proyecto de investigación, lo que da un total de un millón 410 mil pesos.

Terapia epigenética del cáncer

En entrevista, el doctor Dueñas explicó que su línea de investigación versa sobre la terapia epigenética del cáncer, a través de fármacos que actúan controlando la expresión genética; ya sea aumentando la activación de los genes supresores de tumores o inhibiendo la de los genes que lo aceleran. Estas alteraciones, precisó, no están determinadas por cambios en la secuencia del DNA (mutaciones), sino por un concierto de

que le permite proporcionar información en línea, así como supervisión, consultoría y capacitación a interesados en extender nacional e internacionalmente los conocimientos y medidas de control propuestas por CistiMex, y difunda la celebración de seminarios, talleres y congresos sobre cisticercosis y temas afines.

La página Web de CistiMex es útil no sólo para la comunicación interna del grupo, sino también para la externa, con las instituciones gubernamentales afines y con el público general, pues en ella se pueden consultar algunos capítulos del libro “Cisticercosis: Una guía para profesionales de la Salud” (Biblioteca de la Salud, SS & FCE, 2006), noticias, directorio



de los miembros, programa de actividades, debate y controversia, lluvia de ideas, resultados nuevos para compartir, copias de los artículos publicados, galería de ilustraciones, noticias de la cisticercosis en el mundo, canalización de consultas médicas, etcétera.

La página de CistiMex contiene información científica, ilustraciones, fotografías y material didáctico relativos a la cisticercosis y teniasis, que pueden ser reproducidos con fines didácticos y de salud pública. *(Sonia Olguín)*

modificaciones sobre la cromatina (medio celular) que hace que los genes se enciendan o apaguen. De lo que se trata, dijo es de lograr el desbalance de la regulación genética de las células cancerosas haciéndolas más vulnerables a la quimio o radioterapia.

Uno de los aspectos destacados por el investigador, fue que para realizar este tipo de terapia, utiliza medicamentos que han sido ampliamente probados y utilizados para otro tipo de enfermedades, como son la hipertensión arterial y la epilepsia, lo cual resulta muy conveniente por varias razones: una de ellas es que se conoce su nivel de toxicidad, buscando que sea la menor posible; el otro es que permite contar con medicamentos de bajo costo, ya que para muchos de ellos los derechos de patente han vencido y pueden utilizarse sin representar un alto costo para el paciente. A este respecto, señaló que las grandes compañías farmacéuticas desarrollan medicamentos que resulten eficientes desde el punto de vista terapéutico y comercial, y que que sean patentables: “si un medicamento no es prometedor en este sentido, difícilmente se desarrolla”, por lo que algunos grupos

Continúa en la página 10

Si usted acostumbra llegar a casa después de una ardua jornada de trabajo y sentarse tranquilamente a disfrutar de una buena cena, aunque no necesariamente muy abundante, tenga cuidado, pues podría estar contribuyendo a elevar el número de casos de síndrome metabólico (diabetes, hipertensión y dislipidemia), un padecimiento cada vez más común.

El doctor Ruud Buijs, recientemente integrado a la plantilla de investigadores de Biomédicas, ha dedicado varios años de su carrera a estudiar las consecuencias para la salud debidas a las alteraciones en nuestro reloj biológico central, situado en una estructura del hipotálamo, conocido como núcleo supraquiasmático (NSQ).

La hipótesis que propone el investigador es que, al modificar nuestros hábitos –controlados de manera natural por nuestro reloj biológico–, estamos provocando cambios a nivel de nuestro sistema nervioso central, que pueden llevarnos a padecer diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemias (niveles anormales de lípidos, lo que promueve la obstrucción de las arterias) y obesidad abdominal.

¿Uno o muchos relojes?

Nuestro reloj central, situado en el NSQ nos prepara para la actividad por las mañanas y para el reposo durante la noche, regulando la secreción de hormonas y la actividad del sistema nervioso autónomo. La temperatura del cuerpo, así como la secreción de hormonas y la homeostasis en general, están controladas por el NSQ, que genera un ritmo interno de 24 horas y transmite sus señales de tiempo al hipotálamo, influyendo de esta manera en la fisiología diaria del organismo.

Hace ya más de 200 años se demostró la existencia de un ritmo endógeno de 24 horas en plantas. Posteriormente, la observación de ciclos circadianos (cerca de 24 horas, equivalentes al día y la noche) en diversos órganos viscerales y glándulas endocrinas de animales, apoyaron la idea de que estos ritmos eran responsables de dirigir el ritmo del organismo completo; sin embargo, la evidencia de que la remoción de órganos individuales, glándulas o lesiones en amplias regiones del sistema nervioso central no interrumpían el ritmo del organismo, llevó a la búsqueda de un reloj maestro, encontrándose éste en una pequeña parte del hipotálamo, el NSQ.

La destrucción del NSQ, dio como resultado la total desaparición de todos los ritmos circadianos, concluyéndose

de esa manera que se había encontrado al reloj maestro. La evidencia definitiva de que el NSQ es el reloj central, se obtuvo mediante trasplantes. Cuando a hámsters con el NSQ lesionado se les trasplantó el de hámsters mutantes, cuyo ritmo era más rápido que el normal, el animal receptor adoptó el ritmo del animal mutante.

A decir del doctor Buijs, quien ha realizado buena parte de sus investigaciones en el Netherlands Institute for Neuroscience, en Amsterdam, Holanda, y en la Universidad Veracruzana de Xalapa, los mecanismos que gobiernan al reloj central, podrían ser los mismos que operan en las células de los órganos periféricos. Propone que los relojes periféricos sincronizan la actividad de los órganos reforzando el mensaje funcional del reloj central.

Perturbaciones en la homeostasis glucosa-insulina

El doctor Buijs ha desarrollado investigación en este campo desde hace varios años, y especula que la información generada en las vísceras regresa a las áreas cerebrales controladas por el NSQ. Para él, estas funciones se complementan para organizar los patrones temporales en el comportamiento y en la secreción de hormonas.

El investigador se ha interesado en estudiar cómo el cambio de hábitos de actividad y alimentación modifican los ritmos circadianos, y la manera en que pueden afectar el metabolismo y otras funciones como la presión arterial, el consumo de glucosa y la secreción de insulina, entre otras.

¿Cuál es el papel del reloj en la organización metabólica?

Una de las funciones principales del NSQ es que al medir el tiempo, permite anticipar el periodo de actividad, generando liberación de cortisol antes de despertar, al tiempo que incrementa los niveles de glucosa, en los músculos y eleva la temperatura del cuerpo.

Si llevamos una vida regular, señala Buijs, notamos que estamos despiertos aún antes de que suene el despertador, debido a los cambios que empieza a experimentar anticipadamente nuestro cuerpo; sin embargo, la vida moderna ha cambiado nuestros hábitos diarios de actividad, por lo que estamos interesados en conocer cómo se controla el metabolismo y la información del reloj, bajo estas condiciones y cómo se retroalimenta para saber si está funcionando correctamente. La



podría ocasionarnos síndrome metabólico
 mer a la hora equivocada

melatonina, por ejemplo, es una hormona que en todas las especies es liberada durante la noche para reforzar el comportamiento nocturno de las especies. Esto lo hace actuando también en el NSQ y reforzando su señal nocturna. Cuando por exposición a la luz uno inhibe la secreción de melatonina, esto automáticamente disminuye la señal nocturna en el organismo. “Investigamos el papel de la retroalimentación del cuerpo al reloj biológico. En el hipotálamo hay una estructura esencial para pensar el metabolismo de la sangre. Esa estructura tiene acción bidireccional con el reloj, aunque no sabemos hasta el momento cuál es el contenido de dichos mensajes”.

Es muy importante saber qué sucede cuando algo altera el reloj o cuando se ignoran las señales de éste, como ocurre cuando se trabaja de noche. El resultado de esto es que los trabajadores nocturnos sufren mucho más frecuentemente alteraciones gastrointestinales, como las úlceras. Asimismo, Buijs ha encontrado evidencia en las personas que fallecen, luego de una larga historia de hipertensión, de que el reloj biológico experimentó una severa disminución en su actividad. Estos datos sugieren que la hipertensión puede desarrollarse debido a un reloj biológico menos activo que no prepara a la persona para la actividad diaria; una hipótesis que puede cazar con esta información es que los incidentes cardiovasculares suceden con mayor frecuencia en la mañana que durante cualquier otra hora del día. La explicación alternativa para una actividad disminuida del reloj biológico pudiera ser que esta actividad es reducida por la retroalimentación de una alta presión sanguínea al núcleo NSQ.

¿Es el síndrome metabólico una enfermedad del cerebro?

En su artículo publicado en el número 26 de *Neuroendocrinology Briefings*, una publicación de la British Society

for Neuroendocrinology, los doctores Buijs y Felix Kreier, este último del Netherlands Institute for Neuroscience, señalan que el trasfondo de los mecanismos que causan el síndrome metabólico no se ha comprendido completamente.

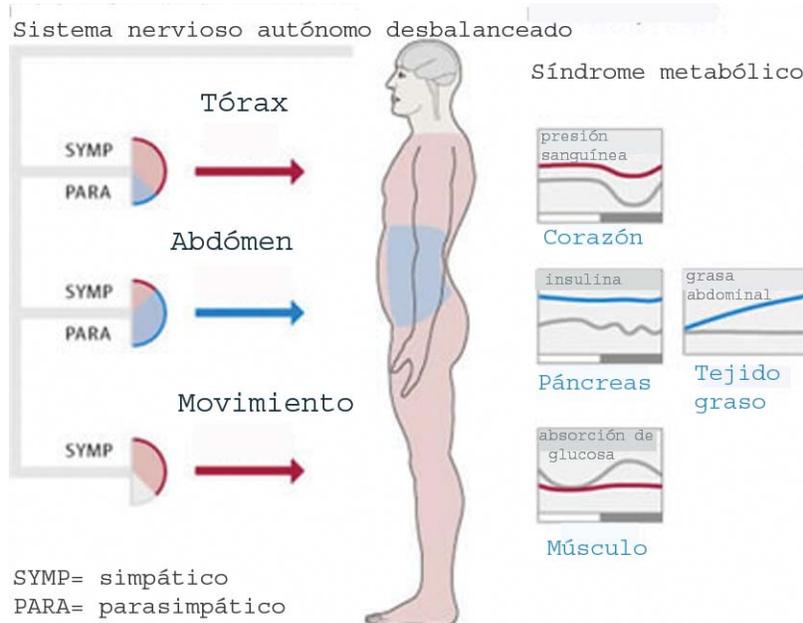
Durante el último siglo la forma de vida ha cambiado dramáticamente en los países industrializados. La comida es abundante, la frecuencia de la ingesta ha aumentado y el horario para alimentarnos ha cambiado hacia el final del día. Simultáneamente, la necesidad de esfuerzo físico se ha visto considerablemente reducida. Más aún, la actividad física ya no necesita coincidir con el periodo de luz.

La hipótesis del doctor Buijs y su grupo es que en tales condiciones, el cerebro pierde la capacidad de “sentir” su ritmo interno y externo. Como resultado, el ambiente percibido por el cerebro se ha convertido desde el punto de vista metabólico como constante y arrítmico. Desde la perspectiva del desarrollo evolutivo, esto puede ser visto como una brusca “mutación” ambiental. Debido a que el cerebro utiliza al sistema nervioso autónomo para transmitir el ritmo interno al resto del cuerpo, el investigador propone que la principal causa del síndrome metabólico es un sistema nervioso autónomo desbalanceado y arrítmico.

Esta propuesta se origina de la organización de la señalización del NSQ vía el sistema nervioso autónomo. Aunque el NSQ

comunica su ritmo al cuerpo por medio de las hormonas pituitarias del hipotálamo, sólo recientemente se ha empezado a apreciar la contribución del sistema nervioso autónomo. La ventaja del sistema nervioso autónomo es que la comunicación del mensaje del NSQ se lleva a cabo con mejor resolución espacial.

Aunque durante mucho tiempo se consideró que el tejido adiposo era solamente blanco de las hormonas o estaba inervado



El estilo de vida altera las señales del reloj biológico afectando el balance selectivo del sistema nervioso autónomo en diferentes partes del cuerpo. En el compartimiento intrabdominal, la señal del sistema nervioso autónomo es desviada a favor de la rama parasimpática, lo que deriva en una alta secreción de insulina, en el crecimiento del tejido adiposo intra abdominal y en un hígado graso. En contraste, en el tórax y en los músculos prevalece la rama simpática, ocasionando alta presión arterial y una absorción inadecuada de glucosa por parte del músculo. En este modelo, los síntomas del síndrome metabólico son el resultado y no la causa de la enfermedad. (Adaptado de Neuroendocrinology Briefings No. 26.)

Continúa en la página 14

Santiago Ramón y Cajal...

Viene de la página 6

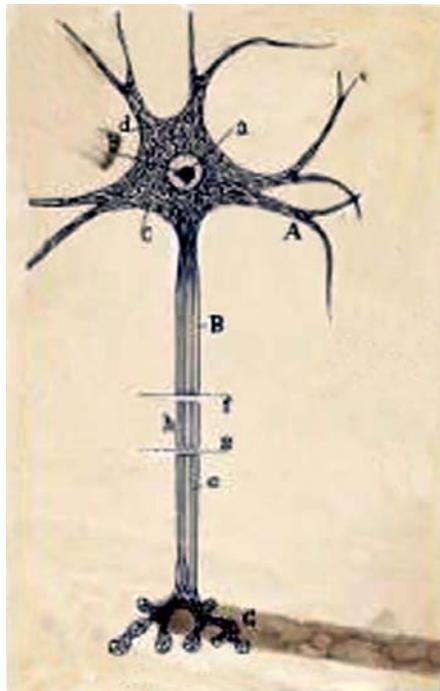
etcétera., resulta absolutamente inabordable para el hombre ineducado, cuya adaptación al nuevo trabajo... es obra de muchos años de gimnasia mental y muscular"; en esas líneas hizo énfasis en el concepto del ejercicio (*jogging*) neuronal necesario para mantener el buen funcionamiento del cerebro. Todo ello quedó plasmado en su monumental obra publicada en 1899, "*Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados*" (7) reproducida en copia facsimilar en 1992, y de la cual, tempranamente, se hicieron traducciones al francés y al inglés.

El amplio campo de investigación que se abrió con los estudios de Cajal, hasta ahora no sobrepasados, ha llevado al extenso desarrollo y proliferación de varias generaciones de investigadores en el campo de las neurociencias, lo cual se refleja por el número de congresos y revistas científicas en la materia.

Como corolario final, debo mencionar que Don Santiago Ramón Cajal fue un investigador científico único en su género, cuya creatividad sigue siendo insuperable, que destacó además como un genial fotógrafo, tanto en blanco y negro como en color, como lo muestran las imágenes que legó a la posteridad y, lo más interesante, que también dejó una extensa obra literaria (8) que mantiene su vigencia, tal como "Cuentos de Vacaciones", "Charlas de Café", "Los Tónicos de la Voluntad, Reglas y Consejos para la Investigación Científica", "Mi Infancia y Mi Juventud", "El Mundo Visto a los Ochenta Años, Memorias de un Octogenario", libros que fueron editados en España como parte de la Colección

Austral, y de los cuales algunos han sido traducidos al Inglés y al Alemán.

Don Santiago Ramón Cajal nació en Petilla de Aragón el primero de mayo de 1852 y murió en Madrid, el 17 de octubre de 1934.☞



Neurona, dibujo de Cajal. Tomado de: <http://www.revistarte.com/numero58/arteyciencia.html>

Agradecimientos:

A la Psicóloga Beatriz Gómez González, por su valiosa ayuda en la revisión del texto, sugerencias y con las ilustraciones.

A la Dra. Elva Briones Niño, por sus sugerencias que contribuyeron a la mejor claridad del texto.

Referencias:

1. Ramón y Cajal S. *Recollections of my Life*, MIT Press, Cambridge, 1996, Third Printing, Chapter XXII, pp. 544 - 559.

2. Ramón y Cajal S. *The structure and connexions of neurons. Nobel Lecture*, December 12, 1906. En: Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1901 - 1921, Elsevier Pub. Co., New York, pp. 220 - 253.

3. Ramón Cajal S. *Estructura de la retina de las aves*. Rev Trim Histol Norm Patol. 1888; 1: 11 - 32.

4. Ramón Cajal S. *Sobre las fibras nerviosas de la capa molecular del cerebelo*. Rev Trim Histol Norm Patol. 1888; 1: 33 - 49.

5. Shepherd GM. *Foundations of the Neuron Doctrine*. Oxford Univ. Press, New York, 1991; pp. ix + 338.

6. Ramón Cajal S, Tello y Muñoz JF. *Elementos de Histología Normal y de Técnica Micrográfica*. Editora Nacional, México, 1948. 12ª. Edición, pp. 276 - 478 (terminaciones nerviosas).

7. Ramón Cajal S. *Textura del Sistema Nervioso del Hombre y de los Vertebrados* Imprenta y Librería de Nicolás Moya, Madrid, 1899; Volúmenes I, II, III.

8. Ramón Cajal S. *La Fotografía de los Colores: Fundamentos Científicos y Reglas Prácticas*. Madrid, 1912

La cátedra Instituto Científico Pfizer-PUIS para...

Viene de la página 7

en el mundo estamos interesados en buscar alternativas que no representen altos costos y sí un amplio beneficio social. "Estamos utilizando medicamentos que se usan para padecimientos como la hipertensión arterial (hidralazina) o para convulsiones epilépticas (valproato de magnesio) desde hace más de 30 años, pero que hemos redescubierto que son agentes epigenéticos por excelencia. "Esperamos que pronto se pueda aprobar en México la indicación de estos medicamentos para el cáncer, antes que lo hagan en otros países, por que lo van a hacer".

En cuanto a la enfermedad del cáncer, indicó que su control depende básicamente de tres factores: la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno y adecuado. De estos tres, el que tiene mayor impacto pero resulta más difícil, es la prevención, ya que las personas no están conscientes

del problema y hay poca difusión de la ciencia, incluyendo la orientada a la oncología; no obstante, dijo, aunque no se conozcan a la perfección los mecanismos que llevan al desarrollo del cáncer, el sentido común nos indica que si disminuimos factores de cáncer podemos disminuir su incidencia. Un estilo de vida sana, que consiste en no fumar, no beber bebidas alcohólicas, tener relaciones sexuales con protección, una dieta balanceada con frutas verduras y poca carne roja y tomar medidas para reducir al mínimo la exposición a factores que promueven el cáncer, disminuirían de manera importante este grave problema de salud pública.

El investigador ingresó al INCAN desde 1992, como Residente de oncología, y posteriormente, luego de realizar estudios en el extranjero, regresó al área de investigación en 1998.☞ (Rosalba Namihira)

Principios éticos para la utilización de animales de experimentación

Con el fin de dar a conocer a los investigadores los principios éticos para la utilización de animales de experimentación y los recursos disponibles que faciliten la recuperación de la información deseada, Georgina Díaz y Lucía Brito, del Bioterio y la Biblioteca del IIBm, respectivamente, diseñaron el cartel titulado: “Tip’s en la búsqueda de información para la elaboración de protocolos de investigación, basados en los principios éticos de las 3 R’s”.

En su trabajo, Díaz y Brito explican que dado que los animales de laboratorio han contribuido en el desarrollo de la ciencia, produciendo grandes beneficios a la humanidad, a través del tiempo, el hombre ha buscado el progreso de las técnicas humanitarias en el Laboratorio para causar el menor dolor a los animales; estos esfuerzos tienen su primer expresión formal en el libro *The Principles of Humane Experimental Technique* (1959), de los doctores William Russell y Rex Burch, quienes exponen tres principios conocidos como *Las 3 R’s*.

Las 3 R’s

Se refieren a los procedimientos que deben seguirse durante la experimentación, los cuales inician con la letra R. Estos son: **Reemplazar** los animales de experimentación siempre que sea posible, a través del uso de alternativas como los simuladores por computadora, los modelos mecánicos, presentaciones virtuales y los cultivos celulares, entre otros.

Reducir a un mínimo el número de animales, por medio del uso de grupos control compartidos, la revisión bibliográfica, los métodos estadísticos, los modelos matemáticos y los sistemas biológicos *in vitro*; Finalmente, es importante **Refinar** el diseño experimental para causar el mínimo sufrimiento a los animales, utilizando analgesia, anestesia, mejorando las técnicas de inmovilización, la toma de muestras y la administración de fluidos, así como determinar el punto final del experimento.

Georgina Díaz mencionó que para facilitar la práctica de las 3 R’s es necesario trabajar en equipo con el médico veterinario y seguir las siguientes recomendaciones:

a) Definir y controlar las condiciones de mantenimiento de los animales en experimentación por parte de un veterinario.

b) Debe existir una probabilidad razonable para que los estudios que utilizan animales contribuyan de manera importante a la adquisición de conocimientos.

c) Los métodos estadísticos, los modelos matemáticos y los sistemas biológicos *in vitro* deben ser utilizados cuando sean apropiados para completar la experimentación animal y reducir así el número de los sujetos utilizados.

d) El experimentador debe utilizar el animal mejor adaptado a su investigación (especie, cepa, sexo, edad o peso) y tener en cuenta los grados sensoriales y psíquicos propios de cada especie.

e) El experimentador tiene el deber de evitar al animal todo sufrimiento físico o psíquico inútil. Debe poner en marcha los métodos que permitan disminuir el sufrimiento y el dolor, en el caso de que sea inevitable, y considerar adelantar el punto final del experimento.

En cuanto al Refinamiento de las técnicas experimentales sobre el uso de anestesia y de analgesia, el uso de la tecnología para aumentar la calidad de los datos recopilados y de los puntos finales humanitarios, es sumamente necesaria la comunicación con el médico veterinario.

Díaz, mencionó algunas medidas que pueden ayudar al investigador a cumplir las tres R’s, como son: evitar la repetición innecesaria de experimentos; hacer mejoras en el diseño de la experimentación animal; aprovechar estudios en seres humanos; utilizar técnicas *in vitro*; utilizar modelos teóricos de predicción y modelos en la enseñanza, como modelos mecánicos, sistemas audiovisuales, etcétera.

Escenario legislativo

En la actualidad el uso de los animales empieza a ser regulado en México, por lo que todas las actividades asentadas en los Protocolos de Investigación deben realizarse conforme a las Leyes, Reglamentos y Normas Mexicanas aplicables. El surgimiento de las normas y reglamentos como: *La declaración mexicana y principios básicos de la experimentación en animales*, El proyecto de *Ley Federal de Protección a los Animales*, Comité de trato humanitario (CONASA, SAGAR), *La ley para el fomento de la investigación y la tecnología* (SEP-CONACYT). La edición mexicana de “*La Guía para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio*”, tiene como propósito el asistir a las instituciones para que el cuidado y utilización de los animales de laboratorio se conduzca en forma científica, técnica y humanitaria, así como orientar a los investigadores en la planeación y conducción de los experimentos en animales conforme a los más altos principios científicos, humanitarios y éticos. Existen también instituciones que brindan apoyo y asistencia al respecto, como el Centro de Información para el Bienestar Animal (*Animal Welfare Information Center. AWIC*).

Para lograr la reducción del número de animales utilizados, es fundamental la colaboración entre el investigador y el profesional de la información, quien conduce la búsqueda, para lograr la selección apropiada de las bases de datos y otros



Fotos: Georgina Díaz.

Principios éticos para la utilización...

Viene de la página 11

recursos para identificar las palabras claves y los conceptos del área que se va a analizar. También se debe hacer una revisión básica del área a investigar, incluyendo la literatura publicada al respecto, las técnicas usadas, el número y las especies utilizadas.

Lucía Brito, explicó que buscar la literatura a través de bases de datos bibliográficos permite que el investigador encuentre nuevos métodos, pruebas, procedimientos y modelos para las pruebas con animales en la investigación. Sin embargo, la búsqueda y localización de literatura sobre métodos alternativos puede ser infructuosa si no se estructura de acuerdo con términos específicos y se emplean las bases de datos y recursos en línea más adecuados.

La búsqueda dijo, se elaborará de acuerdo con cada proyecto y debe considerar los siguientes puntos: el campo de interés (cardiología, neurología, farmacología, etcétera); las especies usadas; el sistema o estructura anatómica que será estudiada; cualquier patología o proceso fisiológico que pudiera estar involucrado; cualquier hormona, enzima o químico de interés o relevante en el estudio; revisar más de una base de datos utilizando los operadores booleanos o los signos de truncación (* , ? , \$); emplear los tesauros y hacer uso de las palabras claves adecuadas; recurrir en lo posible a sinónimos, acrónimos y las frases comúnmente usadas; acercarse al profesional de la información, quien le orientará sobre los recursos disponibles.

Bases de datos

En cuanto a las bases de datos, comentó que la más conocida por la comunidad científica en el área de salud es PubMed MEDLINE, que generalmente es la primera opción para la investigación médica; sin embargo, para la localización de docu-

mentos sobre usos alternativos, las siguientes opciones pueden ser de mucha utilidad: AGRÍCOLA, CAB ABSTRACTS, INVITTOX, MEIC/MEMO, TBASE, TOXNET.

Explicó que existen bases de datos que contienen materiales específicamente relevantes a la reducción, el refinamiento, y el reemplazo de animales en la investigación y la enseñanza en el laboratorio. Estas bases de datos dijo, han sido creadas y son mantenidas por una variedad de grupos, incluyendo el gobierno de Estados Unidos, Universidades e Institutos de Investigación privados, como ALTBIB, AltWeb Pain Management Database; AnimAlt-ZEBET; ICCVAM / NICEATM; NORINA; NCA; TEXTBAS;

Para mayor información consulte al profesional de la información: lucia@biomedicas.unam.mx y al médico veterinario: ginad@biomedicas.unam.mx. ☞

Bibliografía

• Balls M, Goldberg AM, Fentem JH, Broadhead CL, Burch RL, Festing MFW, et al. *The Three R's: The way forward*. The

Report and Recommendations of ECUAM workshop 11 ATLA 1995; 23(6): 838-866.

• Festing MFW, Baumans V, Combes RD, Halder M, Hendriksen DFM, Howard BR, et al. *Reducing the use of Laboratory Animals in Biomedical Research: Problems and Possible solutions*. The Report and Recommendations of ECUAM workshop 29 ATLA 1998; 26(3): 283-301.

• Janusch A, Van Der KAMP MDO, Bottrill K, Grune B, Anderson DC, Ekwall B, et al. *Current Status and Future Developments of Databases on Alternative Methods*. The Report and Recommendations of ECUAM workshop 25 ATLA 1997; 25(4): 411-422.

• Russell WMS, Burch RL. *The Principles of Humane Experimental Technique*. Especial Edition. Potters Bar, Herts: UFAW, 1992.

• Van Der Valk J, Dewhurst D, Hughes I, Atkinson J, Balcombe J, Braun H, et al. *Alternatives to the use of animals in higher education*. The Report and Recommendations of ECUAM workshop 25 ATLA 1997; 25(4): 411-422 The Report and Recommendations of ECUAM workshop 33 ATLA 1999; 27(1): 39-52.



Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Ramón de la Fuente / Rector

Lic. Enrique Del Val / Secretario General

Mtro. Daniel Barrera / Secretario Administrativo

Dr. René Drucker / Coordinador de la Investigación Científica

Dr. Juan Pedro Laclette / Director del IIBm

Gaceta Biomédicas

Rosalba Namihira / Directora

Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi / Editores

Sonia Olgún / Reportera

GACETA BIOMÉDICAS, órgano informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBM. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Oficinas: Planta baja del Edificio B del IIBM, Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5616- 0524. Impresión: Editoriales de México, S.A. de C.V. (División Comercial) Chimalpopoca 38, Col. Obrera, C.P. 06800, México, D.F. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 001911/97 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Editores: Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi. Tiraje de 4 mil 500 ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Jorge Limón-Lason.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: namihira@biomedicas.unam.mx. Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. ☐



Patentabilidad de invenciones del campo de la biotecnología

Ivonne Ochoa y Jorge Paniagua, Laboratorios, Silanes, S.A de C.V

Es materia de patente cualquier invención, entendida ésta como toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza para su aprovechamiento por el hombre y para satisfacer sus necesidades concretas. Las invenciones deben ser nuevas, no obvias, y con aplicación industrial. Las invenciones se catalogan en: productos, procesos o métodos y, usos.

En biotecnología se exenta de la patentabilidad lo siguiente¹:

- Los procesos esencialmente biológicos para la reproducción y propagación de plantas y animales; es decir, las cruces.
- El material biológico y genético tal y como se encuentra en la naturaleza.
- El cuerpo humano y sus partes que lo componen, en los diferentes estadios de su constitución y de su desarrollo, así como el simple descubrimiento de uno de sus elementos, incluida la secuencia total o parcial de un gen.
- Las variedades vegetales (éstas se protegen por derechos de obtentor²) y las razas animales.
- Los métodos de clonación de seres humanos.
- Los métodos de modificación de la identidad genética de la línea germinal del ser humano.
- El uso de embriones humanos con fines industriales o comerciales.
- Los métodos de modificación de la identidad genética de los animales, que supongan para éstos sufrimientos sin utilidad médica sustancial para el hombre o el animal y los animales resultantes de tales procedimientos.

Son patentables¹:

- Los vegetales o animales con variabilidad técnica, si tal variación no se limita a una variedad o a una raza animal.
- Los procedimientos microbiológicos o sus productos.
- Un elemento aislado del cuerpo humano u obtenido de otro modo mediante un procedimiento técnico, incluida la secuencia total o parcial de un gen, aún en el caso de que la estructura de dicho elemento sea idéntica a la de un elemento natural. La aplicación industrial de dicha secuencia deberá figurar explícitamente en la solicitud de patente y el soporte o suficiencia descriptiva, requerida en las solicitudes, se considera como tal después de analizar el arte previo.
- Líneas celulares y organismos unicelulares genéticamente modificados.
- Son patentables con exclusiones de carácter ético: células madre no humanas, aisladas, indiferenciadas, diferenciadas, o genéticamente modificadas,

El alcance¹:

- La protección conferida a un material biológico, que por el hecho de la invención posea propiedades determinadas, se extenderá a cualquier materia biológica obtenida de la misma por reproducción o multiplicación de forma idéntica o

diferenciada y que posea esas mismas propiedades.

▪ La protección conferida por una patente relativa a un procedimiento que permita producir una materia biológica que, por el hecho de la invención, posea propiedades determinadas, se extenderá a la materia biológica directamente obtenida por ese procedimiento y a cualquier otra materia biológica, obtenida a partir de la materia biológica directamente; por reproducción en forma idéntica o diferenciada y que posea esas mismas propiedades.

▪ La protección de un producto se extenderá a toda materia a la que se incorpore dicho producto.

Con esta directiva queda establecido que las invenciones biotecnológicas son susceptibles de protección; sin embargo, aún se generan controversias por la naturaleza de este tipo de invenciones, así como consideraciones especiales⁴, como lo son:

▪ El fenómeno de bloqueo para la libre investigación sobre la materia ya protegida y que por lo tanto requiere acuerdos de licencias cruzadas, o bien la solicitud de licencias obligatorias, cuando la ley de cada país lo permita. Para evitar este bloqueo, los investigadores pueden adoptar políticas para el intercambio libre de material y de información, acordando de antemano las consecuencias sobre los planes de propiedad intelectual.

▪ Las patentes de las llamadas Expressed Sequence Tags o EST's, han resultado ser limitantes para proseguir con la investigación sobre los genes que las portan, de manera que este tipo de patentes no debieran reclamar los genes que contienen a los EST's que han servido para aislarlos y caracterizarlos, ya que se desconoce o se considera aún hipotética la utilidad de dichos genes. Aún hay debate sobre la patentabilidad de los EST's y sobre su alcance, ya que su aislamiento es mucho más fácil que el aislamiento y caracterización de los genes y sus productos.

▪ Las patentes de los llamados Single Nucleotide Polymorphisms SNP's también han resultado controversiales, ya que estos polimorfismos pueden estar asociados a la predisposición de enfermedades, pero en grados muy variables no determinantes, por lo que su utilidad es discutible; estas patentes también bloquean la libre investigación que tenga que ver con la materia ya protegida.

▪ Los principios éticos pueden ser también bloqueadores de la protección industrial e incluso de la investigación en ciertas áreas, como la que implica el uso de células madre.

▪ Las patentes de genes implicados en enfermedades extienden la protección a los métodos diagnósticos, aunque no se presenten los medios precisos para realizar dicho diagnóstico, por lo que la posibilidad de desarrollar los métodos diagnósticos se ve ensombrecida, ya sea por la potencial infracción de la patente del gen, o bien, por la necesidad de licenciar, lo que se traduce en el encarecimiento del desarrollo y costo del producto de diagnóstico.

▪ Las estructuras tridimensionales de proteínas conocidas no

Continúa en la página 16

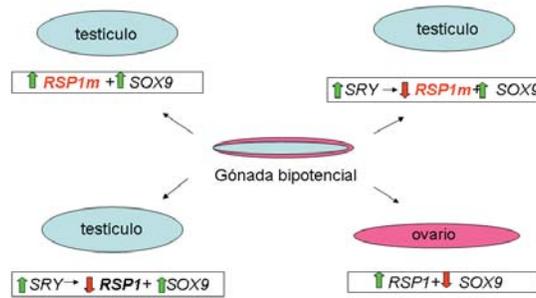
Descubrimiento del gen feminizante...
Viene de la página 3

RSPO1. En un individuo de la segunda familia estudiada con reversión sexual y similar fenotipo, se encontró una delección de 2,752 bp en la región donde se ubica *RSPO1* con lo que se refuerza la idea de que se trata del gen responsable de la reversión sexual y los padecimientos HQP y CE.

Las mutaciones de *RSPO1* provocan la reversión sexual en individuos con genotipo XX, quienes en contraste con su fórmula cromosómica, desarrollan un fenotipo masculino. Para tratar de explicar el probable mecanismo, Parma et al. emplearon al ratón como modelo. Encontraron que el gen *Rspo1* se expresa en la gónada fetal en los dos sexos al inicio del desarrollo. Sin embargo, coincidiendo con la diferenciación sexual, *Rspo1* incrementa su expresión en los ovarios y la disminuye en los testículos, en proporción inversa al gen *Sox9*, responsable de la diferenciación testicular.

A nivel molecular sabemos que las isoformas de RSPO1 pueden actuar como proteínas secretadas en forma parácrina. Probablemente participen con proteínas de la familia Wnt en la estabilización de la β -catenina. Los datos preliminares de Parma et al. permiten especular que células de tipo fibroblástico secretan *Rsp1* que induce la diferenciación normal de queratinocitos en una ventana crítica del desarrollo. La mutación del gen explicaría

R-spondin1 (*RSP1*), nuevo actor en el escenario de la diferenciación sexual



los padecimientos de la piel y la propensión al carcinoma de los individuos afectados. Sin embargo, la comprensión de lo que ocurre en la gónada fetal responsable de la reversión sexual, está todavía muy lejos de completarse.

La combinación de genes que actúan como factores de transcripción y factores parácrinos (interacciones celulares mediadas por factores químicos dentro del mismo tejido u órgano), con vías de señalización intracelular, son la base del desarrollo armónico de cada uno de los órganos que integran al organismo. La carencia de una proteína como RSPO1 pone de manifiesto la complejidad del problema del desarrollo. Por un lado sólo la piel de las plantas de los pies y manos se ve afectada. En tanto que en la gónada, su ausencia no afecta el desarrollo normal del testículo (los individuos XY con la mutación son fértiles). Los

ovarios en cambio, no pueden desarrollarse de acuerdo con su genotipo XX y siguen el camino hacia testículos. Como el gen "maestro" de la masculinidad (*Sry*) no existe en las hembras, parece evidente que la carencia de RSPO1 en un momento crítico del desarrollo gonadal, desencadena el programa completo de masculinización a partir de la expresión del *Sox9* en la gónada bipotencial transformándola en testículo. ⌘

Las consecuencias de comer...
Viene de la página 9

por el sistema nervioso simpático, recientemente los investigadores del grupo del doctor Buijs demostraron que la señal parasimpática, proveniente del núcleo motor dorsal del vago, modula la sensibilidad a insulina y el metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo de manera anabólica. Esto permite al cerebro estimular en el tejido graso, ya sea el consumo (quema) de grasa (simpático) o su acumulación (parasimpático). Más aún, demostraron una sorprendente capacidad de la especialización de las neuronas en el hipotálamo y en el núcleo supraquiasmático para innervar al tejido graso.

Por ejemplo, en el NSQ y en otras áreas del hipotálamo, se encuentran neuronas preautónomas que se proyectan, ya sea hacia los compartimentos intra abdominal o subcutáneo. La importancia de esto es que los órganos intra abdominales, tales como, el hígado y el páncreas y la grasa visceral reciben señales de las mismas neuronas.

Al consumir alimento el parasimpático estimula al páncreas provocando la secreción de insulina, y este mismo estímulo

incrementa la sensibilidad del hígado y del tejido adiposo visceral a la insulina. Puesto que la comida consumida en la noche aumenta la secreción de insulina, esto resulta en una eficiente absorción de glucosa por el tejido adiposo de las vísceras y, por lo tanto, en una mayor acumulación de grasa intra-abdominal.

En resumen, el investigador concluye que como consecuencia del cambio en el estilo de vida en los países industrializados, el síndrome metabólico va en aumento, no necesariamente porque se coma demasiado, sino por comer a la hora equivocada.

El investigador concluye que para comprender los orígenes centrales de enfermedades metabólicas es importante investigar la interacción entre el cuerpo y el reloj biológico, el cual determina las señales temporales para los procesos metabólicos.

Por lo anterior, el doctor Buijs tiene planeado investigar de manera particular la integración de los mensajes (metabólicos) del cuerpo al cerebro. ⌘

(Rosalba Namihira)



Limpeza y Tecnología

H_2O + Kärcher, es la fórmula del agua potable



Unidad Potabilizadora

La avanzada tecnología alemana de la potabilizadora de agua Waterclean de Kärcher, es la más adecuada para la potabilización eficaz del agua en la industria química y biomédica. La unidad de potabilización es alimentada con agua de red, de superficie (pozos, manantiales, ríos, etc) o acuíferos. Una combinación de filtros de membrana, (Ósmosis Inversa) arena y carbón activo garantizan la purificación eficaz del agua.

01 800 024 1313

www.karcher.com.mx

Biobytes

El Servidor de Bioinformática

Se encuentra ya en servicio un servidor de bioinformática, que representa un esfuerzo conjunto del Laboratorio de Biología Computacional (CompBioLab) y la Sección de Informática Biomédica. En ese sitio, que está en desarrollo, se ofrecen diversos servicios de bioinformática para la comunidad académica del Instituto, incluyendo AlignAndPlot y ConservationPlot, de ClustalX, además de Blast y utilerías como una que busca la correspondencia de una secuencia en el genoma de *E.coli*. El servidor se encuentra en <http://bioinformatica.biomedicas.unam.mx>, y corre sobre Suse-Linux.

Además se está montando un sistema de cómputo distribuido, que integra diferentes computadoras formando un cluster virtual para tener acceso a un equipo con gran capacidad de cómputo que pueda aprovechar el tiempo ocioso de las numerosas computadoras con que cuenta Biomédicas. El sistema corre en una máquina virtual dentro de las PC, que pueden estar corriendo Windows XP o Linux. Una máquina es la “abeja reina” que administra y reparte los trabajos, y todas las demás son las “trabajadoras” que ejecutan las tareas que se les encomiendan. Las máquinas virtuales corren Debian-Linux, Howl pasa mensajes y CondorVM arma el cluster virtual.

El armar el cluster sobre máquinas virtuales ofrece varias ventajas, como es que los usuarios que permitan que sus

computadoras formen parte del cluster no tienen que preocuparse de que sus máquinas pudieran estar en cualquier tipo de riesgo, pues toda la operación ocurre fuera de su espacio operativo y la máquina virtual no tiene acceso a sus archivos, pues opera como si fuera otra computadora. La máquina virtual se suspende al cerrarse, no se apaga. Además la instalación se hace en paquete, lo que simplifica montar el sistema, que es muy complejo, en muchos equipos.

El objetivo es que el cluster virtual pueda encargarse de las tareas solicitadas al servidor de bioinformática, de tal manera que podamos ofrecer un servicio muy eficiente. El concepto que permitirá lograr este objetivo es el de la paralelización de las

tareas, que nos llevará a repartir la carga de trabajo entre los procesadores. En la siguiente entrega de esta columna revisaremos este concepto. ✂
j l i m o n @ -
biomedicas.unam.mx

D DEFENSORÍA DE LOS
DERECHOS UNIVERSITARIOS
Académicos y estudiantes:
La defensoría hace valer sus derechos
Emergencias 24 horas, al tel. 55-28-74-81
Lunes a viernes, de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 19:00 h.
Edificio “D” nivel rampa, frente a Universum, Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4
Teléfonos: 5622 6220 al 22, fax: 5606 5070
ddu@servidor.unam.mx

Patentabilidad de invenciones...*Viene de la página 13...*

le confieren novedad a las mismas, pero si gracias a la investigación de dichas estructuras se obtiene una ventaja técnica probada, como puede ser la posibilidad de modificar sus funciones para una nueva utilidad, entonces resulta patentable el nuevo uso de la proteína o los nuevos métodos en los que se puede aplicar gracias a este conocimiento. Si la novedad radica en un cambio estructural de la proteína que genera una isoforma que no se encuentra como tal en la naturaleza de la proteína y que le confiere una ventaja técnica, entonces resulta patentable.

▪ Si la invención patentada implica materia biológica y, necesariamente su propagación, la protección no se extiende a la descendencia, siempre y cuando ésta no sea utilizada en nuevas reproducciones con fines comerciales. El titular de la patente del material de reproducción vegetal, al licenciar su explotación, deberá obtener implícitamente el derecho de agricultor licenciario para reproducir ulteriormente dicho material. Si el material de reproducción es animal, al licenciar su explotación, deberá quedar implícito el derecho de agricultor licenciario con fines agrícolas, pero no la venta en el marco de una actividad de reproducción comercial.

▪ Cuando la materia biológica que se pretende patentar no está a disposición del público, es un requisito depositar el material biológico y puede no ser descrita en la solicitud de patente, de manera que un experto reproduzca la invención. Sin embargo, la solicitud debe mencionar las características de la materia depositada, la institución, el número y la fecha. El depósito debe hacerse a más tardar el día de la presentación de la solicitud de patente y en una de las instituciones reconocidas. Tratado de Budapest⁵, 1977.

▪ Se debe tomar en cuenta que los genes humanos que están siendo secuenciados son de libre acceso al público, y deben ser inmediatamente divulgados en bases de datos de libre acceso, según las “Reglas de Bermuda”³ de 1996. Aunque debatible, queda abierta la posibilidad de caracterizar la función precisa del gene y probar su uso terapéutico o diagnóstico; siendo entonces patentable por su uso.

▪ En general, las patentes sobre proteómica son más comerciables que las de genómica, ya que están más cerca de la utilidad terapéutica y diagnóstica.

Aunque aquí solo se puntualizan aspectos críticos sobre el tema, a toda vista se concluye que el flujo de información entre la academia y la industria biotecnológica que se nutre de ella, deben mejorar sus intercambios para promover el desarrollo de la ciencia. ☘

Referencias:

¹ Directiva 98/44/CE del Parlamento Europeo y del Consejo Relativa a la Protección Jurídica de las Invenciones Biotecnológicas. Julio 6, 1998. Bruselas, Bélgica.

² Convenio Internacional para la Protección de las Obtenciones Vegetales. UPOV, 1992. Ginebra Suiza.

³ “Policies on the Release of Human Genomic Sequence Data: Bermuda-Quality Sequence”, Human Genome Project Information, www.ornl.gov/hgmis/research/bermuda.html

⁴ “Reaping the Benefits of Genomic and Proteomic Research: Intellectual Property Rights, Innovation, and Public Health”. Committee on Intellectual Property Rights in Genomic and Protein Research and Innovation, National Research Council, National Academic Press, 2006. Washington, D.C.

⁵ “Tratado de Budapest sobre el Reconocimiento Internacional del Depósito de Microorganismos a los fines del procedimiento en Materia de Patentes”. Budapest, 1977.

Desde la Dirección**Renovar la esperanza**

Se inicia un nuevo sexenio, al final de otro que fue magro en inversión para el desarrollo científico y tecnológico de México. Siempre que se inicia una nueva etapa, es el momento de renovar la esperanza pensando en el futuro. ¿Cuáles son las bases sobre las que podemos construir una visión de futuro razonablemente optimista?

La primera de ellas es la recuperación y consolidación académica de Biomédicas. Durante los pasados 6 años, a pesar de las dificultades, hemos avanzado considerablemente, al igual que toda la UNAM. Hemos incrementado de manera importante nuestra productividad científica, manteniendo un impacto científico razonablemente bueno. Hemos aumentado también de manera notable nuestros indicadores de formación de recursos humanos de licenciatura y posgrado. En particular, y gracias al apoyo solidario de la Facultad de Medicina, la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica mantiene ahora una situación estable que permite vislumbrar un futuro promisorio para llevar a cabo reformas académicas que la actualicen. En ambos rubros, el éxito es parcial y nos queda mucho por hacer con respecto a la calidad y al impacto de nuestro trabajo científico sobre la sociedad. Un tema especialmente sensible es la necesidad de mejorar nuestra eficiencia en la formación de nuevos doctores.

De igual forma, hemos avanzado en el mejoramiento de nuestra vida académica a través de actividades colegiadas al interior de los departamentos; a través del trabajo de comisiones y de actividades colegiadas de planeación y evaluación institucional.

Adicionalmente, hemos logrado un importante avance en la construcción de una infraestructura idónea para satisfacer las necesidades de espacio e instalaciones que requiere Biomédicas. En este sentido, el decidido respaldo del Rector Juan Ramón de la Fuente, ha sido un oasis en un desierto de apoyo al desarrollo científico en México.

Somos una comunidad académica que cuenta con argumentos para convencer a quienes tomen las decisiones dentro y fuera del entorno universitario. La historia de Biomédicas es una historia de trabajo y talento visionario a lo largo de más de seis décadas, que nos han planteado muchos retos que, de una u otra forma, hemos sabido sortear y resolver. Preparémonos pues para esta nueva etapa, fortaleciendo la búsqueda de acuerdos que nos permitan mantener el esfuerzo conjunto.

Como todos los años, reciban mi más sinceras felicitaciones en Navidad y Año Nuevo para la familia Biomédica, en compañía de los suyos. ☘

Juan Pedro Laclette