



Los genes y el medio ambiente en el proceso de salud-enfermedad

Patricia Ostrosky, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBm.

La clave de nuestras vidas está codificada en la estructura del DNA, en el cual no sólo se encuentran las características de nuestro fenotipo sino también nuestro potencial de salud o enfermedad.

Se han identificado cientos de genes que cuando mutan producen enfermedades que siguen las leyes de Mendel. Entre las más famosas están la hemofilia y la fenilcetonuria, la primera por haber influido en la historia de Inglaterra y la segunda porque se anuncia en la mayoría de los productos de dieta o *light*: “atención fenilcetonúricos, este producto contiene fenilalanina”. También están los síndromes de inestabilidad cromosómica, así conocidos porque los cromosomas de los individuos afectados son sensibles a los factores ambientales y se rompen con facilidad, desarrollando muchos de ellos cáncer a edad temprana.

La secuenciación del Genoma Humano ha permitido descubrir que el 99.9 por ciento del DNA es idéntico en todos los individuos. Las diferencias están dadas por el tamaño de las secuencias repetidas, deleciones, inversiones y en particular por los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (por sus siglas en inglés). Se han descrito alrededor de diez millones de SNPs que confieren susceptibilidad a enfermedades complejas como el asma, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las patologías neurológicas y el cáncer. Estos polimorfismos son también responsables de las diferencias en los efectos terapéuticos y adversos de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de estas enfermedades.

Diversos polimorfismos se han encontrado en los genes involucrados con el metabolismo de las sustancias extrañas para el organismo, conocidas como xenobióticos, y que pueden ser tanto sustancias ambientales tóxicas, como medicamentos. El Citocromo P450 es una superfamilia de enzimas que metabolizan xenobióticos. La presencia de polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas respectivas, hace que algunos de nosotros seamos más sensibles a los tóxicos como el arsénico o a los pesticidas organofosforados y otros, seamos incapaces de responder a un medicamento o bien nos intoxicamos con él.

Un ejemplo es la respuesta a los medicamentos antidepresivos



Contaminación en el norte del área metropolitana de la ciudad de México

Foto: Oscar Ruíz, en <http://blog.empyree.org/images/Mexico>

que son metabolizados por una de las familias de citocromos, que se conoce como CYP2D6, y en la que se han identificado 70 polimorfismos distintos que hacen que algunos pacientes sean incapaces de metabolizar el medicamento y por lo tanto se intoxiquen con él. Otros, en cambio, lo metabolizan tan rápido que no obtienen los efectos terapéuticos, llevando algunos hasta el suicidio.

Es interesante mencionar que existen diferentes frecuencias de polimorfismos en los grupos étnicos. Por ello es necesario identificar qué polimorfismos son los más frecuentes en la población mexicana para saber a qué y en qué grado somos sensibles y así, por un lado, prevenir las enfermedades y, por el otro, hacer los tratamientos más específicos, evitando tratamientos ineficientes y efectos adversos.

En el Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental estamos interesados en estudiar la interacción de los polimorfismos presentes en la población mexicana con nuestro ambiente, lo cual nos conducirá a prevenir problemas de salud a nivel nacional. En este número de *Gaceta Biomédicas* se presentan algunos de los proyectos que están siendo desarrollados.☞

Derivación de CTE con posibilidad de mantener la viabilidad del donante...p.p. 8 y 9

Agradecemos la colaboración de la doctora Patricia Ostrosky en la invitación a los investigadores y la recopilación de los artículos sobre genes y medio ambiente que aparecen en este número.

Efectos neurotóxicos del arsénico

Maria Eugenia Gonsebatt, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBm.

El elemento metaloide arsénico y sus compuestos inorgánicos son carcinogénicos para los humanos y también han demostrado ejercer efectos tóxicos a nivel del sistema nervioso central y periférico. ¿Cómo estamos expuestos al arsénico? La mayoría (millones de personas en todo el mundo) a través de beber agua con niveles elevados (más de 25 µg/l en México), pero también por vivir cerca de fundidoras que volatilizan arsénico al someter rocas minerales conteniendo este elemento a elevadas temperaturas. Otra forma de exposición ocurre al usar conservadores de madera y plaguicidas que tienen arsénico en sus formulaciones químicas o por la ingestión de alimentos contaminados con este elemento.

Los efectos neurotóxicos pueden ir desde síntomas leves, poco perceptibles, como pérdida de memoria o disminución del aprovechamiento escolar, hasta efectos más agudos y evidentes, como el retraso o deterioro mental. A nivel periférico hemos observado el desarrollo de neuropatías que afectan la locomoción y los movimientos.

Una vez incorporado al organismo, el arsénico inorgánico es metabolizado en los tejidos. La biotransformación del arsénico inorgánico se da en dos etapas: la primera es la reducción de las formas pentavalentes a trivalentes, y la segunda, es una metilación oxidativa. La reducción requiere de donadores de electrones como glutatión, ácido lipoico y/o tioredoxina y la metilación de adenosil-S- metionina como donador de metilos. Se han descrito varias enzimas con capacidad para metilar el arsénico, pero la que parece cumplir ambas funciones de reducción y metilación es la arsénico metil transferasa o As3MT. Formas monometiladas y dimetiladas de arsénico se encuentran en la orina de personas que han estado expuestas al arsénico. Para atravesar las membranas celulares, el arsénico utiliza, en su estado trivalente, a las aquaporinas 7 y 9, mientras que en estado pentavalente, utiliza los transportadores de fosfatos.

En modelos experimentales se ha demostrado la presencia de estos metabolitos no solamente en la orina sino también en distintos tejidos como hígado, pulmón, riñón y vejiga. El hígado es el órgano con mayor capacidad metabólica. El cerebro acumula arsénico, pero se ignoraba si era –al igual que otros órganos– capaz de formar metabolitos metilados. Esta es una pregunta interesante porque se sabe que el cerebro tiene una cantidad limitada de glutatión, así como de enzimas

antioxidantes. La presencia de arsénico puede alterar la homeostasis de los sistemas antioxidantes al metabolizarlo. Durante una estancia de Verónica Rodríguez en nuestro laboratorio (entonces alumna de doctorado de la Dra. Magda Giordano en el Instituto de Neurobiología en Juriquilla, Querétaro), encontramos formas metiladas en el cerebro de ratones tratados con arsenito de sodio. Para estar seguros de que estos metabolitos eran producidos en el cerebro y no transportados por la sangre, hicimos, con la ayuda de la entonces estudiante de doctorado Eileen Uribe y del doctor Gabriel Gutiérrez Ospina, cultivos organotípicos de rebanadas de cerebro

en donde pudimos determinar la formación de los derivados metilados y su liberación al medio de cultivo. Si bien la capacidad del cerebro para metabolizar arsénico es menor a la del hígado, resulta un tejido capaz de metilar el arsénico. Los resultados de este trabajo, en el que colaboró también Luz María Del Razo, del CINVESTAV, quien evalúa la relación entre la toxicocinética del arsénico con la presencia de alteraciones fisiológicas nos plantearon nuevas preguntas que actualmente estamos tratando de responder. ¿La distribución del

arsénico inorgánico y sus metabolitos se realiza de la misma manera en todas las regiones del cerebro?. De nuevo, con la ayuda de Gabriel Gutiérrez Ospina y de la pasante de Biología, Mariana Morales, estamos aislando distintas regiones del cerebro de ratones tratados con distintas dosis de arsenito de sodio para ver si la acumulación de metabolitos metilados es la misma en la corteza, el cerebelo, etc. Esta información nos puede ayudar a explicar de manera más específica algunos de los efectos neurotóxicos del arsénico. Otro aspecto importante que no hay que perder de vista es que la presencia del arsénico en el cerebro y su metabolismo impone una actividad que consume glutatión. Con el estudiante de doctorado Jorge Limón Pacheco hemos encontrado, en un modelo animal, que la disminución de glutatión inicia diferentes cascadas de señalización en los tejidos, lo cual parece estar relacionado con los niveles de las pozas de este péptido en los mismos. La presencia de arsénico y sus metabolitos en el cerebro puede elevar los niveles de estrés oxidativo en el sistema nervioso central y comprometer el metabolismo de los neurotransmisores que utilicen los mismos intermediarios bioquímicos que el arsénico. ☼



La necesidad de buscar fuentes de agua libres de patógenos en Bangladesh llevó al bombeo de agua del subsuelo, en donde hay un alto contenido de arsénico. (Foto: FAO)

Las partículas suspendidas en el aire que respiramos

Patricia Ostrosky, Departamento de Medicina y Toxicología Ambiental

Cada vez que inhalamos, entra a nuestros pulmones aproximadamente medio litro de aire en el que hay miles de partículas que provienen del suelo, de emisiones volcánicas y de incendios forestales, así como de procesos ineficientes en la combustión de gasolina y diesel. Desafortunadamente, también se incorporan los desechos biológicos provenientes de la materia fecal que se seca.

Las partículas atmosféricas se clasifican en partículas suspendidas totales, y son: menores a 50 micras (PM_{50}) menores a 10 (PM_{10}), y menores o iguales a 2.5 micras ($PM_{2.5}$). Actualmente se empiezan a describir partículas ultrafinas, que son aún más pequeñas.

La exposición crónica de la población a altas concentraciones de partículas atmosféricas (PA) está considerada como un factor de riesgo ambiental para la morbilidad y mortalidad, debido a que causa afecciones cardiopulmonares y cáncer pulmonar. En una publicación reciente, el investigador francés Paolo Boffetta, analiza los cánceres humanos que tienen su origen en la contaminación ambiental, y menciona que, asumiendo que en la Comunidad Europea hubiera un promedio de $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ de partículas de 2.5μ , el número de casos de cánceres de pulmón atribuibles a la contaminación por estas partículas, sería de 10.7 por ciento, lo que correspondería a alrededor de 21 mil casos en hombres y 6 mil en mujeres por año. En nuestro país, las investigadoras Fortoul, Romieu y Castillejos, y los doctores Borja, Oláis y Hicks, han señalado que la contaminación del aire incrementa el riesgo de mortalidad y de enfermedades agudas, en niños y adultos. Mientras que el doctor Osornio ha reportado la capacidad de partículas colectadas en lugares como Mexicali, de dañar a las células y la doctora Rosas ha señalado la presencia de toxinas bacterianas en las partículas.

En colaboración con el Politécnico y el CINVESTAV, investigamos el daño al DNA producido por los componentes acuoso y orgánico solubles de las PA de diferentes tamaños, provenientes de distintas regiones de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM). Para ello, colectamos $PM_{2.5}$ y PM_{10}

de cuatro regiones de la ZMCM (Merced, Xalostoc, Tlalneptla y Pedregal), durante dos épocas del año: la seca-fría del 2002 (Nov-Dic) y la seca-caliente del 2003 (Abril-Mayo).

Se evaluó la concentración de las PA y se extrajeron y caracterizaron los componentes orgánico solubles (HPAs) y los acuosolubles (metales y proteínas)

Por contener la mayor concentración de especies químicas, se seleccionaron los extractos de las PA de la época seca-fría para los estudios de genotoxicidad, que se realizaron en cultivos celulares de epitelio pulmonar humano.

Los resultados muestran que los niveles más altos de PA se presentaron en la época seca-fría del 2002, particularmente en la zona de Xalostoc. Los extractos acuosolubles se

caracterizaron por presentar metales como Zn, Fe, V, Ni y Cu y, proteína soluble. Las concentraciones más altas de metales, se observaron en las $PM_{2.5}$ de las estaciones Tlalneptla y Pedregal.

La aportación más interesante del estudio fue que encontramos una mayor carga metálica y de hidrocarburos aromáticos policíclicos por unidad de masa, en las PA de las regiones con menor concentración de PA (Pedregal y Merced) y particularmente para las $PM_{2.5}$. Esto quiere decir que no es suficiente evaluar la cantidad de partículas, sino que se requiere evaluar su contenido químico.

Tanto el extracto acuosoluble como el orgánico produjeron daño en el DNA. Se observó que los componentes acuosolubles tienen una mayor capacidad para inducir rupturas en el DNA que los orgánicos, debido a las características farmacocinéticas y al mecanismo de acción de los xenobióticos que componen a los extractos.

Uno de los dos extractos que produjo más daño fue de la zona en la que se encuentra la UNAM. Sabemos que con las marchas, plantones y manifestaciones, se incrementa el tráfico y se elevan significativamente el número de partículas en el aire, es tiempo de preguntarnos cuáles son sus efectos en la salud de la población de la zona metropolitana. ☘



Pepeñadores apagando un incendio de basura.

Foto: Oscar Ruíz, en <http://blog.empyree.org/images/Mexico>

Polimorfismos metabólicos y exposición a contaminantes ambientales.

Regina Montero, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBm.

Las variaciones (polimorfismos) en la secuencia de ADN de los genes que codifican enzimas que participan en el metabolismo de agentes xenobióticos, se presentan con una alta frecuencia en las poblaciones humanas. De hecho, para ser considerados como polimorfismos, deben cumplir el criterio de presentarse con una frecuencia de al menos el uno por ciento en las poblaciones, y las variantes genéticas encontradas para numerosas enzimas de este tipo alcanzan y superan esas frecuencias: Tal es el caso de los polimorfismos de las isoformas, del sistema CYP450: CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1, más relevantes en el metabolismo

es muy alta.

En contraste, la susceptibilidad debida a los polimorfismos metabólicos depende del ambiente en el que se desenvuelva el individuo y por tanto, la penetrancia en relación con el riesgo de cáncer es baja, y es la exposición a un agente específico lo que puede elevarla (recuadro 1).

En los estudios de epidemiología molecular se ha incorporado como un elemento muy importante el análisis de los polimorfismos metabólicos, aplicado principalmente a la detección de individuos mayormente susceptibles a los efectos tóxicos de agentes que suelen alcanzar altas concentraciones en el ambiente de trabajo. La

asociación entre la exposición a HAPs, el polimorfismo CYP1A1*2C y el riesgo de cáncer de pulmón se ha demostrado en numerosos estudios en poblaciones asiáticas en las que las

frecuencias con que se presenta ese alelo considerado mutante, es de 16 a 20 por ciento. Esta asociación ha sido más difícil de determinar en poblaciones de caucásicos porque la frecuencia del mismo polimorfismo es baja en poblaciones europeas: 3 a 12 por ciento. En poblaciones mexicanas hemos descrito que la frecuencia de este polimorfismo es más elevada que en asiáticos, alcanzando un 53 por ciento, lo cual proporciona una buena oportunidad para estudiar esta susceptibilidad, tanto en individuos ocupacionalmente expuestos, como en aquellos voluntariamente expuestos como los fumadores.



Contaminación en la ciudad de México
Foto: Oscar Ruíz, en <http://blog.empyree.org/images/Mexico>

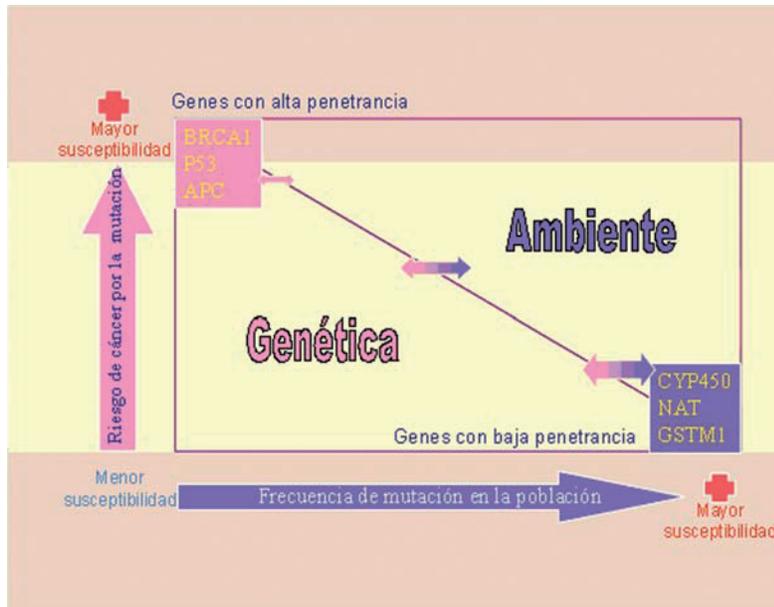


Fig. 1. Esquema que representa cómo se daría la susceptibilidad a cáncer por la mutación en dos tipos de genes: los de alta penetrancia y los de baja penetrancia y el papel del ambiente en cada caso.

Continúa en la página 6

Daño al DNA, reparación y riesgo para cáncer.

Emilio Rojas, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBM.

En la mayoría de las células, el DNA es dañado regularmente por los mutágenos endógenos y exógenos. Los daños no reparados pueden dar lugar a apoptosis o pueden conducir al crecimiento no regulado de la célula y al cáncer. Si los daños en el DNA son reconocidos por la maquinaria de la célula, pueden ocurrir varias respuestas. Una de ellas es la activación de los puntos de monitoreo del ciclo celular para detener éste, reparar el daño al DNA y permitir que la célula se replique normalmente; la otra es la activación de la apoptosis cuando el daño es excesivo. El proceso de la reparación del DNA es un proceso altamente conservado que involucra varias vías que agrupan a más de 130 genes asociados al proceso que mantiene la información genética. Debido a la importancia de mantener la integridad genómica, así como la prevención de la carcinogénesis, los genes que codifican para las moléculas de reparación del DNA han sido propuestos como genes de susceptibilidad al cáncer.

En general, existen cuatro sistemas de reparación del DNA que funcionan dependiendo del tipo de daño en el genoma (estímulo inicial) y cada sistema involucra una gran cantidad de moléculas.

El mecanismo de reparación por escisión de bases (BER*) se induce con lesiones pequeñas,

tales como bases oxidadas o reducidas, sitios en donde se ha perdido la base o rompimientos de una sola cadena del DNA (ver figura 1). El mecanismo de reparación por escisión de nucleótidos (NER*), se activa principalmente por lesiones que producen una distorsión importante en la estructura tridimensional del DNA, como pueden ser los ocasionados por la acción de la luz ultravioleta en el DNA: dímeros de pirimidina y otros fotoproductos; aductos químicos (resultado de la unión de un compuesto químico con una molécula biológica), así como algunas bases oxidadas.

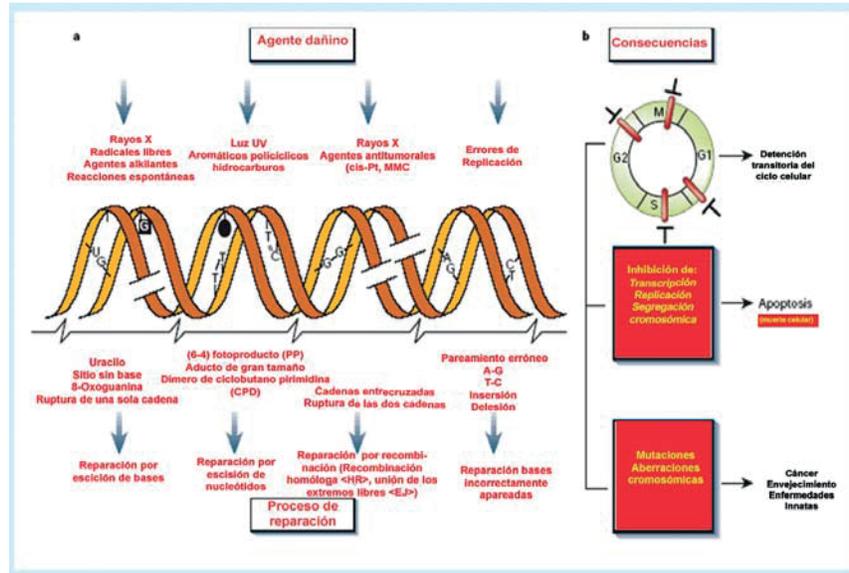


Figura 1. Daño al DNA, mecanismos de reparación del ADN y sus consecuencias (tomado de Hoeijmakers J, 2001, *Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. Nature 411: 366-374*).

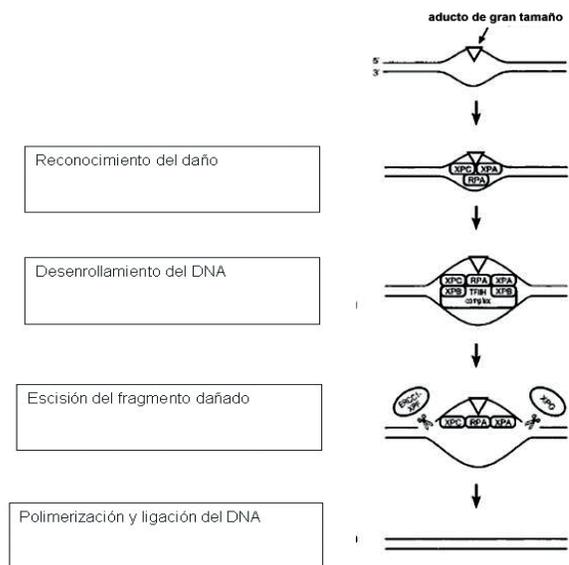


Figura 2. Reparación por escisión de nucleótidos, principales pasos (modificado de Goode et al, 2002 *Review of DNA Repair Polymorphisms and Cancer Risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 11: 1513-1530*).

Este mecanismo de reparación ha sido dividido en dos grandes subvías, dependiendo del estado celular, la reparación global del genoma (GGR*) y la reparación acoplada a la transcripción (TCR*). Ambas vías de NER implican por lo menos cuatro pasos: (a) el reconocimiento del daño por un complejo de proteínas, (b) el desenrollamiento del DNA, (c) la escisión del fragmento dañado, (d) la síntesis de DNA por la polimerasa delta y la ligación de la cadena reparada por la acción de la ligasa 1 (ver figura 2).

Otro mecanismo de reparación es el conocido como reparación por recombinación homóloga (HRR*), el cual se enciende cuando el DNA presenta en una cadena una base alterada y en la cadena complementaria un hueco, por lo que se tiene que recurrir a la cromátida hermana para llevar a cabo una recombinación

Continúa en la página 13

Polomorfismos metabólicos.
Viene de la página 4

Las interacciones génicas entre los polimorfismos de enzimas de fase I y de fase II, como CYP1A1 y GSTM1 por ejemplo, determinan diferentes grados de susceptibilidad, ya que la actividad de CYP1A1 resulta en la activación de tóxicos como el benzo[a]pireno, mientras la actividad de GSTM1 consiste en conjugar el glutatión (GSH) con los metabolitos tóxicos (recuadro 2) para su excreción. El polimorfismo de la GSTM1 más ampliamente estudiado consiste en la

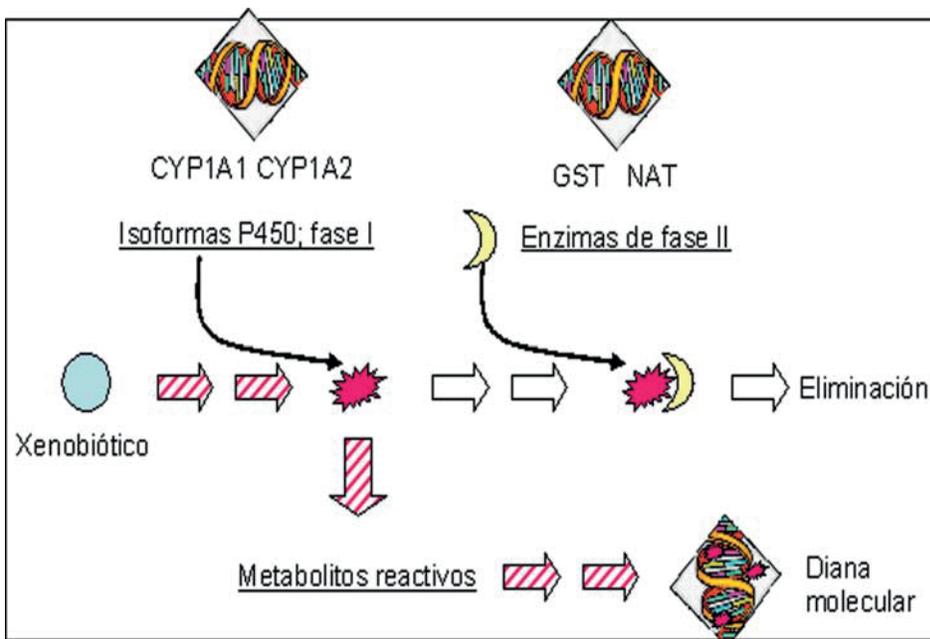


Fig. 2. Representación de las vías de desintoxicación o de activación por enzimas de fase I y fase II, de agentes xenobióticos. Las flechas blancas representan la vía de desintoxicación de estos agentes; las flechas rojas muestran la vía de activación y daño al DNA.

2º FORO

Nacional de Tecnologías en Salud

- Portales en e-Salud
- Telemedicina
- Tele-educación
- Servicios Médicos a Distancia
- Estándares en Informática Médica

Contigo es posible

- Tendencias en Tecnologías en Salud
- Metodologías de Evaluación de Tecnologías
- Certificado de Necesidades
- Guías de Práctica Clínica
- Modelos de Referencia para Evaluación
- Evaluación de Tecnologías en Salud

5º Congreso Mexicano e-Salud

2º Simposium de Ingeniería Clínica

- Nuevas Tendencias en Tecnología Médica
- Innovaciones en los Mecanismos de Incorporación de Equipo Médico en los Servicios de Salud

3er Taller de Evaluación de Tecnologías en Salud

30, 31 de octubre y 1 de noviembre de 2006

pérdida de la enzima por la delección de un fragmento del gen; al faltar la enzima, la acción desintoxicante de los metabolitos activos de HAPs disminuye considerablemente, aumentando la probabilidad de que se produzca daño en el DNA, como se ha demostrado en numerosos estudios. Curiosamente, en poblaciones humanas es muy frecuente este polimorfismo nulo y en estudios en México, en particular, hemos encontrado frecuencias de 37 a 47 por ciento.

Otro polimorfismo en la familia de las glutatión transferasas es el de la enzima GSTT1, la cual puede sustituir la acción de GSTM1 cuando se porta la delección de ésta. El polimorfismo más importante también consiste en la delección de una porción del gen de GSTT1. En mexicanos, la frecuencia con que se encuentra esta mutación es muy baja, comparada con las frecuencias en caucásicos (16 a 22 por ciento) y asiáticos (20 a 53 por ciento), de acuerdo con lo encontrado en dos estudios, con un valor de 9.5 por ciento.⌘

Instituto de Investigaciones Biomédicas

La paradoja epidemiológica

Dra. Guillermina Yankelevich
Departamento de Fisiología y Biología Celular

Viernes 6 de octubre, 12 h.
Auditorio "Francisco Alonso de Florida".

El polimorfismo G558A del gen Mad1 y su relación con la generación de aneuploidías

Clementina Castro, Miguel Santibáñez, Luis A. Herrera, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBm.

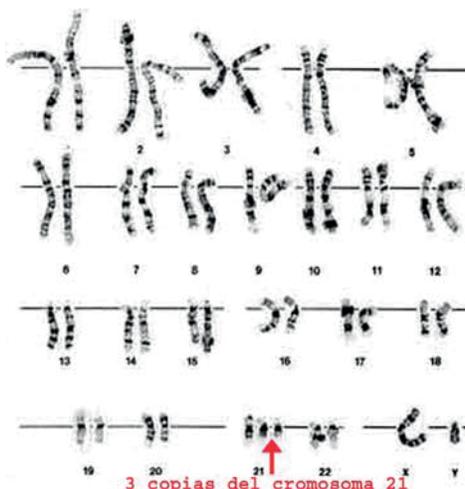
La segregación cromosómica durante la mitosis en las células eucariontes es un proceso que ocurre en fases cuya secuencia está supervisada de manera muy precisa por una serie de proteínas que en conjunto forman lo que se conoce como el punto de monitoreo de metafase. Se ha visto que cualquier alteración en este punto de monitoreo ocasiona inestabilidad cromosómica, lo cual puede causar la pérdida o ganancia de cromosomas en las células afectadas, fenómeno conocido como aneuploidía, muy común en enfermedades como el cáncer.

Mad1 (mitotic arrest defective) y Mad2 son dos proteínas que forman el punto de monitoreo de metafase. La unión de Mad1 a Mad2 es crítica para el funcionamiento del punto de monitoreo, ya que Mad1 transporta a Mad2 al cinetocoro activado, es decir a la región del cromosoma directamente encargada de la unión a los microtúbulos que forman el huso mitótico, inhibiendo de esta forma el progreso del ciclo celular hacia la anafase, durante la cual se separan los cromosomas de cada célula hija. Esta inhibición tiene la función de asegurar que todos los cromosomas tengan la alineación bipolar, necesaria para una segregación adecuada. Una vez que todas las cromátidas hermanas se encuentran unidas a un microtúbulo de polos opuestos, la señal inhibitoria iniciada por estas proteínas se cancela y continúa el proceso de segregación cromosómica.

Un aspecto interesante de los genes que codifican a las proteínas que participan en el control de la segregación cromosómica es que prácticamente no se han detectado mutaciones en células cancerosas, las cuales en su gran mayoría son aneuploides. En un estudio reciente con líneas celulares de cáncer se reportó un polimorfismo en el codón 558 del gen Mad1, que sustituye una G por una A, provocando el cambio de una arginina (R) por una histidina (H). La frecuencia alélica en las células cancerosas fue de 67 por ciento para el alelo A y 33 por ciento para el alelo G. Se propuso que el fenotipo H/H, presente exclusivamente en estas líneas celulares, podría afectar la unión de Mad1 a Mad2 y con ello intervenir en la activación del punto de monitoreo de la segregación cromosómica. Por el contrario, en individuos sanos, estos investigadores reportaron una frecuencia alélica de 79 por ciento para el alelo G y sólo 21 por ciento para el alelo A, sin que detectaran individuos homocigotos para este último. El resultado fenotípico de la

variante A558 es que Mad1 presenta una capacidad menor para reclutar a Mad2, lo que al final repercute en que la célula portadora de este genotipo es menos eficiente para detenerse en el punto de monitoreo cuando está expuesta a compuestos que inducen aneuploidía. Y de acuerdo con los resultados de estos investigadores, esta situación ocurre exclusivamente en células transformadas, mientras que en las de individuos sanos esto parece ser un evento más bien raro.

Estudios preliminares en nuestro laboratorio demuestran sin embargo, que esto no es del todo cierto, ya que hemos detectado individuos sanos homocigotos para la variante A558. Lo anterior nos llevó a determinar la frecuencia del polimorfismo G558A



Trisomía 21, causante del Síndrome de Down

del gen Mad1 en una muestra de población mexicana, así como su influencia en el control de la segregación cromosómica en células de individuos sanos. Para ello se obtuvieron muestras de sangre periférica de 117 individuos aparentemente sanos, cuyos abuelos y padres fueran de origen mexicano. Además, se seleccionaron 12 donadores para investigar la respuesta al tratamiento con nocodazol, un compuesto que induce un arresto del ciclo celular en metafase cuando los mecanismos de control de la segregación funcionan correctamente. La respuesta se evaluó mediante la determinación del índice mitótico en cultivos tratados durante 2 y 6 horas. De los 117 individuos estudiados, 31 presentaron el

genotipo GG, 57 GA, y 29 AA, obteniéndose una frecuencia genotípica del 26, 49 y 25 por ciento, respectivamente, y una frecuencia alélica de 51 por ciento para el alelo G y 49 por ciento para el alelo A. Por otro lado, el tratamiento con nocodazol en cultivos de linfocitos mostró un mayor índice mitótico en los cultivos de los individuos con genotipo GG, siguiendo los individuos heterocigotos GA y finalmente los homocigotos AA.

Estos datos demuestran que la variante polimórfica A558 del gen Mad1 es muy frecuente en la población mexicana sana, y que por lo tanto no es resultado del proceso de transformación maligna como se había propuesto. Además, esta variante de Mad1 tiene una influencia en la respuesta celular al tratamiento con agentes que alteran la segregación cromosómica. El hecho de que las células de los individuos portadores de la variante AA no se detengan en metafase después del tratamiento con nocodazol las hace más susceptibles a presentar errores en la segregación cromosómica que pueden tener como consecuencia la generación de células aneuploides. ☞

Derivación de Células Troncales Embrionarias con posibilidad de mantener la viabilidad del donante.

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

A pesar del desprestigio provocado por el fraude científico de S. Hwang en Corea, los esfuerzos por avanzar en la derivación de células troncales embrionarias humanas (CTEh) no se ha detenido. El grupo de Robert Lanza del Advanced Cell Technology, en Worcester, Massachussets, acaba de publicar un artículo en *Nature* (Klimanskaya et al. Publicación en línea, 23 de agosto de 2006), reportando la obtención de dos líneas de células troncales humanas a partir de blastocistos humanos. A primera vista parecería una publicación más sobre la derivación de CTEh de las varias reportadas desde la polémica publicación de J. Thompson y Col. en 1998 (*Science* 282:1145). Sin embargo, en el reciente trabajo, los investigadores se abocaron a mitigar la resistencia de los grupos que con tanta vehemencia se oponen a la investigación en esta nueva área de la biomedicina. En los reportes previos la derivación de CTEh se hizo disociando blastocistos (embriones previos a la implantación) obtenidos de embriones congelados en clínicas de reproducción asistida. Aunque el destino de la inmensa mayoría de eso embriones es su eliminación, tarde o temprano, su potencialidad para desarrollar un ser humano, en caso de ser implantados, favorece el argumento de que su manipulación con fines experimentales constituye un atentado a la dignidad humana que debe ser penalizado.

El reciente trabajo del Advanced Cell Technology fue realizado con 16 cigotos (óvulos fertilizados) humanos que fueron descongelados y puestos en condiciones de cultivo, donde iniciaron su desarrollo, hasta la etapa de 8 a 10 células (blastómeros). De acuerdo con criterios de calidad, los embriones fertilizados *in vitro*, se clasifican en grados que van del I al V, dependiendo de la división armónica de los blastómeros y su grado de fragmentación. Para el estudio sólo fueron seleccionadas embriones de grados I-III. Por medio de micromanipulación, se extrajo un blastómero de cada embrión que se colocó en condiciones óptimas para su multiplicación. Por otra parte, los embriones operados, de los que se extrajeron los blastómeros, continuaron su desarrollo *in vitro*, hasta la etapa

de eclosión, de manera similar a los embriones intactos fertilizados *in vitro* en clínicas de reproducción asistida.

Para su multiplicación, los blastómeros aislados fueron cultivados en presencia de células nodrizas de ratón y humanas, de acuerdo con un protocolo diseñado por los autores. Solamente los blastómeros obtenidos de embriones de grados I y II dieron origen a dos líneas de células troncales que han mantenido su

estabilidad genética (cariotipo) durante más de 18 meses. La expresión de genes característicos de CTEh y la demostración de que no hubo fusión con células empleadas como nodrizas en los cultivos, refuerzan la credibilidad del estudio reportado por el grupo de Lanza.

Un estudio hecho con ratones, en el mismo laboratorio (Cheng, Y. et al. *Nature* 439:416, 2006), demostró que embriones sometidos a un procedimiento semejante al utilizado en humanos, se desarrollaron de manera normal y su porcentaje de implantación fue similar al de los embriones intactos. Es probable entonces que lo mismo ocurra con los embriones humanos a los que se les extrajo uno de sus primeros blastómeros. De hecho, la extracción de

blastómeros para diagnóstico prenatal es ya una práctica establecida en algunas clínicas de reproducción asistida equipadas con alta tecnología. En estos casos es posible detectar la presencia de genes de alto riesgo que en su estado homocigótico pongan en peligro la viabilidad o transmitan padecimientos congénitos. Los embriones fertilizados *in vitro* carentes de genes de alto riesgo, son seleccionados para su implantación incrementando así la probabilidad de un desarrollo normal.

Los autores reportan que sus experimentos se realizaron con cigotos excedentes de mujeres sometidas a fertilización *in vitro* a las que se indujo ovulación múltiple para aumentar la probabilidad del embarazo. Las donadoras otorgaron su consentimiento por escrito después de haber sido informadas sobre el estudio, de acuerdo con la normatividad ética de la institución. Sin embargo, es poco probable que los grupos opositores a la investigación con células troncales embrionarias humanas, aprueben los resultados de Lanza y colaboradores.



Robert Lanza
Foto: Advanced Cell Technology

Viene de la página 8

Derivación de Células Troncales

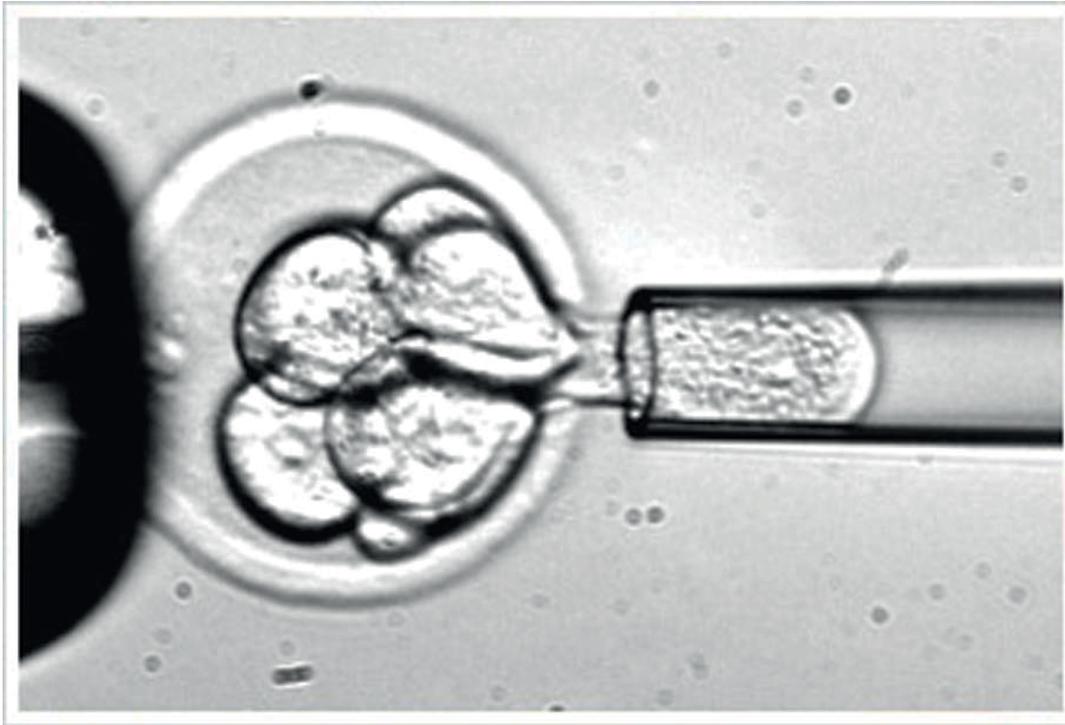
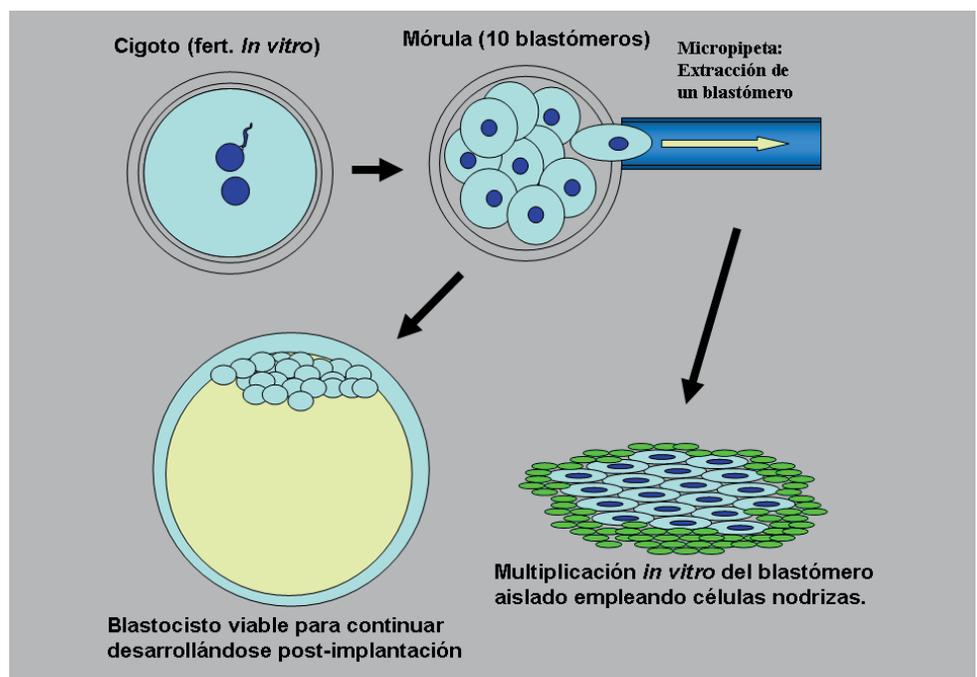


Foto: Advanced Cell Technology

Por otra parte, el trabajo publicado ha recibido también severas críticas por parte de la comunidad científica. Aunque no se trata de un trabajo fraudulento como el de S. Hwang, la forma en que se presenta el estudio de Lanza et al., es sensacionalista, disminuyendo así la seriedad y rigor científico de una buena contribución. En el reporte no se enfatiza que los 16 embriones empleados para la investigación finalmente fueron destruidos y que se utilizaron 91 blastómeros no 16 como se hubiera esperado de haber tomado sólo un blastómero por embrión.

La convicción de que el ser humano adquiere su correspondiente “dignidad” en el momento de la fertilización del ovocito, descarta toda intervención experimental sobre este “material biológico”. Resulta interesante darse cuenta cómo los términos entrecuados pueden resultar molestos

para los grupos situados en posiciones ideológicas extremas. Para los investigadores que hasta ahora han derivado células troncales humanas, es improbable que sientan remordimiento por haber destruido a varios de sus semejantes con dignidad equivalente a la de ellos. Por otra parte, a los opositores, les debe resultar intolerable que los investigadores consideren a los embriones humanos preimplantados como materiales biológicos. El dilema ético entre los partidarios del avance científico y los grupos tradicionalistas conservadores sigue y seguirá por mucho tiempo. ☞



El ovocito humano recién fertilizado es cultivado hasta la etapa de 8 o 10 blastómeros. Con una micropipeta se extrajo un blastómero que a través de un protocolo de cultivo se induce su proliferación para derivar líneas de células troncales multipotentes. El embrión operado continuó su desarrollo hasta la etapa de blastocisto cuya apariencia es normal. Operaciones similares con fines de diagnóstico genético prenatal han mostrado la viabilidad de los embriones operados.

Biobytes

Acceso a la zona restringida del portal de Biomédicas.

El portal de Biomédicas tiene una zona de acceso restringido a la cual sólo se puede ingresar por medio de una clave de acceso y una contraseña. En esta zona se pueden realizar algunas actividades académicas, algunos trámites administrativos, y se puede acceder a algunos servicios.

Hasta ahora solamente los académicos del Instituto tenían acceso a esta zona, además de algunos trabajadores administrativos que también tenían acceso con objeto de poder solicitar algún servicio. Sin embargo, ahora también los estudiantes podrán utilizarla, con objeto de que puedan capturar sus datos curriculares y participar en los foros de discusión departamentales.

A estos foros de discusión podían ingresar todos, pero debido

a que algunas personas hicieron un mal uso de ellos, ha sido necesario trasladarlos a la zona de acceso restringido, en donde ahora se encuentran como parte de las actividades académicas disponibles para investigadores y estudiantes.

Los alumnos podrán ingresar a la zona de acceso restringido usando como clave de acceso su nombre de usuario de correo biomédicas (la parte que está a la izquierda de la arroba en la cuenta de correo) y su contraseña les será proporcionada vía electrónica en cuanto renueven su cuenta de correo. Se les está enviando a todos los

estudiantes un aviso de renovación que deberán contestar, avalados por sus tutores, quienes deberán enviar un correo a administrador@biomedicas.unam.mx con este propósito. ☘

Jorge Limón-Lason. jlimon@biomedicas.unam.mx



El Premio CANIFARMA 2006 se otorgará al mejor trabajo de investigación básica, clínica o tecnológica, relacionado con los medicamentos de uso humano, en áreas estratégicas de interés para la Industria Farmacéutica relacionadas con los problemas de salud pública en nuestro país.

El ganador del mejor trabajo de investigación básica y del mejor trabajo de investigación clínica o tecnológica se hará acreedor a \$100,000.00 en efectivo y a un diploma en cada caso.

La fecha límite para el registro es el 17 de noviembre de 2006.

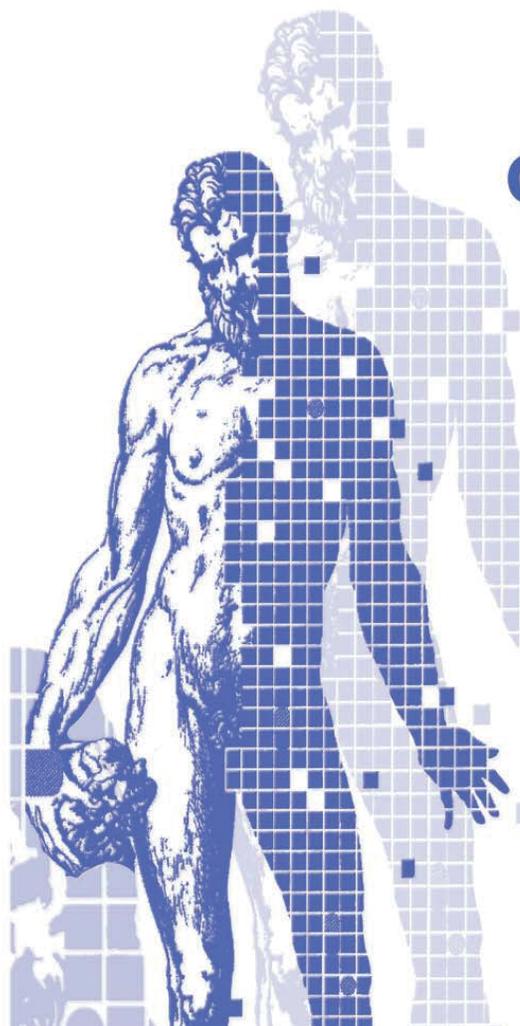


Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica
Av. Cuauhtémoc No. 1481
Col. Santa Cruz Atoyac 03310 México, D. F.
5688 9530, 5688 9477 fax 5688 9704
E-mail: dir_farmacautica@canifarma.org.mx
Web: www.canifarma.org.mx

PREMIO CANIFARMA 2006

de Apoyo a la
Investigación Básica,
Clínica o Tecnológica

Constituido por la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica con el fin de vincular el quehacer de la Comunidad Científica de México con el desarrollo de la Industria Farmacéutica y estimular que se realice investigación básica, clínica o tecnológica relacionada con los medicamentos de uso humano.





Diagnóstico de ruptura prematura de membrana

G Sandoval-López, A Olguín Jiménez, J Paniagua-Solís, Laboratorios Silanes S. A. de C. V.

La ruptura prematura de membranas (PROM) se refiere a la rotura de las membranas fetales, que contienen el líquido amniótico, antes del inicio de la labor de parto¹. La PROM es un problema de salud pública, pues es la causa principal de parto pre-término y éste, a su vez, constituye la primera causa de mortalidad de recién nacidos en nuestro país², por estar asociada a complicaciones neonatales, sobre todo cuando se trata de infecciones que desencadenan corioamnionitis y septicemia³. La mayoría de las veces la ruptura ocurre cerca del final de la gestación; sin embargo, si se presenta antes de las 37 semanas de embarazo, se conoce como PROM de pre-término (pPROM)⁴. La PROM se presenta entre el 10 y 20 por ciento de los embarazos; en cambio, la pPROM ocurre en un 2 por ciento de todos los embarazos^{2,5}.

Las causas de la PROM pueden deberse a: el debilitamiento natural de las membranas o, por la fuerza de las contracciones al acercarse el final del embarazo; a una condición socioeconómica baja que no posibilite recibir cuidados médicos prenatales adecuados; a infecciones de transmisión sexual (e. g. clamidia); antecedentes de parto prematuro, hemorragia vaginal, tabaquismo durante el embarazo, entre otras. Además del examen físico y los antecedentes médicos completos, el diagnóstico de la PROM puede realizarse de diversas maneras, entre las que se incluyen: examen del cuello uterino, análisis del pH del fluido vaginal (el pH normal de la vagina oscila entre 3 a 5, pero la salida de líquido amniótico puede alterarlo), examen del fluido seco con un microscopio (patrón característico similar a un helecho), ecografía, etc.⁶. Algunas de las pruebas que se han desarrollado para el diagnóstico de la PROM, no tienen la sensibilidad y especificidad necesarias, lo que puede resultar en falsos positivos y, por tanto, en un tratamiento e intervención inadecuados; por un lado, y por el otro, los falsos negativos pueden resultar en un aumento del riesgo de morbilidad materna y fetal. La mayoría de las pruebas que diagnostican la liberación de líquido amniótico tienen limitaciones debido a reacciones cruzadas con orina o con el moco cervical. Debido a la falta de

una prueba estándar no invasiva para el diagnóstico de la PROM, se han buscado marcadores bioquímicos como son: prolactina, alfa fetoproteína, fibronectina fetal, proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina (IGFBP-I), alfa microglobulina placentaria (PAMG-1), etc.^{7,8}.

Puesto que la PROM puede causar infección intrauterina y muerte fetal, es necesario contar en nuestro país con una prueba no invasiva, específica y rápida, como herramienta diagnóstica auxiliar para detectar la PROM. Precisamente las moléculas consideradas marcadores de PROM – cuyas concentraciones en el líquido amniótico son mucho mayores que en el suero de la madre (de 100 a 1000 veces)– pueden ser aprovechadas para el desarrollo de una prueba que diagnostique la PROM durante el embarazo. Laboratorios Silanes tiene establecidas las metodologías necesarias para el desarrollo de pruebas rápidas basadas en la tecnología de inmunocromatografía de flujo lateral. ☘



Referencias:

1. Duff P. (1991). Premature Rupture of the Membranes Symposium. *Am Clin Obstet Gynecol*; 4: 9.
2. Secretaría de Salud, Dir. Gral. de Estadística e Informática. Mortalidad 1996. México 1997: 351.
3. Calderón G. V. et al. (2005). Factores de riesgo materno asociados al parto pretérmino. *Rev Med IMSS*; 43: 339-342
4. Alien S. (1991) Epidemiology of premature rupture of the membranes. *Am. Clin. Obstet. Gynecol.*; 4: 657.
5. Instituto Nacional de Perinatología (2000). Unidad de Registro de Bioestadística y Comité de Mortalidad Perinatal.
6. Yale Medical Group [New Haven, CT] La Ruptura Prematura de Membranas (RPM) <http://ymghealthinfo.org/content.asp?pageid=P05606>
7. Esim E, Turan C, Unal O et al. (2003). Diagnosis of rupture of membranes by identification of b-HCG in vaginal washing fluid. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Bio* 77: 295-297.
8. Darj E, Lyrenas S. (1998). Insulinlike growth factor binding protein-1: a quick way to detect amniotic fluid. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 77: 295-297.

**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 Olguín / 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. □



**CONVOCATORIA
PREMIO SILANES, 2005**



al mejor Técnico Académico del año.

La dirección del Instituto de Investigaciones Biomédicas, convoca a los Técnicos Académicos a someter su solicitud para participar conforme a las siguientes:

Bases

Primera. Podrán concursar todos los Técnico Académicos que tengan en el momento de su registro por lo menos 3 años de antigüedad en el Instituto.

Segunda. Para ser candidato el técnico académico deberá pertenecer al Programa de Primas al Desempeño del Personal Académico (PRIDE) con un nivel de B, C o D.

Tercera. No podrán participar aquellos técnicos, que al momento de la convocatoria gocen del estímulo "Efrén del Pozo".

Cuarta. El Técnico Académico galardonado solo podrá recibir el premio en una ocasión.

Quinta. El premio consistirá en un diploma y un cheque por veinte mil pesos.

Sexta. El registro de candidatos se llevará a cabo del 11 al 18 de Octubre del 2005. El candidato entregará: a) Solicitud donde manifieste su interés de participar en el concurso, destacando los logros por los que considera ser merecedor del premio; b) Curriculum vitae actualizado; c) Carta de apoyo de su Jefe Inmediato y d) Copia del dictamen del nivel del PRIDE ratificado por el Consejo Técnico de la Investigación Científica (CTIC). La documentación será entregada en la Secretaría Académica del Instituto.

Séptima. El Consejo Interno del Instituto fungirá como jurado del premio. Se evaluará los candidatos por haberse distinguido de manera sobresaliente en el desempeño de sus labores como Técnico Académico durante el año 2005, con base a los criterios para evaluación del personal académico del Subsistema de la Investigación Científica.

Octava. El dictamen le será entregado al ganador mediante oficio del Consejo Interno y se hará público a través de la página WEB del Instituto de Investigaciones Biomédicas <http://www.biomedicas.unam.mx>.

Novena. El dictamen será irrevocable

Décima. El Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas entregará el premio en ceremonia oficial.

Undécima. Los casos no previstos en la presente convocatoria serán resueltos en definitiva por el Consejo Interno.



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

ditu@servidor.unam.mx

MILLIPORE

Como Empresa Certificada ISO 9001 : 2000
reforzamos nuestro compromiso con usted

MILLIPORE, S.A de C.V. Tel/fax (55) 5576 9688 Fax (55) 5576 8706 Fax Pedidos (55) 5359 4387

www.millipore.com/mx

Daño al DNA, reparación y riesgo... Viene de la página 5

homóloga que resuelva este tipo de daño.

También está la reparación no homóloga, que se desencadena cuando el DNA presenta rompimientos de doble cadena, y el mecanismo de mal apareamiento de bases (MMR*), que corrige los errores en la replicación del DNA causados por la DNA polimerasa (ver figura 1).

Al considerar a los genes de reparación, como genes de susceptibilidad al cáncer, el estudio de los posibles polimorfismos presentes en ellos, cobra cada día más importancia dentro de la medicina preventiva, puesto que polimorfismos en estos genes han mostrado alterar las características funcionales de las enzimas de la reparación del DNA.

A este respecto, en el laboratorio estamos estudiando el papel de algunos polimorfismos en genes de reparación y su posible correlación con la presencia de daño al DNA en personas

ambiental y ocupacionalmente expuestas a xenobióticos (metales). En donde hemos encontrado relación entre polimorfismos presentes en genes de BER y la exposición al hidroarsenicismo crónico y en trabajadores ocupacionalmente expuestos a plomo.

Consideramos de fundamental importancia la implementación de este tipo de estudios en la población mexicana, ya que se podrá establecer el riesgo potencial a desarrollar alguna neoplasia específica, dependiendo del polimorfismo de estos genes presente en cada individuo y de las interacciones medio ambientales. Este tipo de investigación nos conducirá a prevenir problemas de salud a nivel nacional. ☼

** Por sus siglas en inglés*

El gen CYP2D6 y su relevancia en el metabolismo de medicamentos

Patricia Ostrosky-Wegman y Elias Miranda, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBM..

El gen *CYP2D6* codifica para una enzima perteneciente al citocromo P450 e, interviene en el metabolismo de un 20 por ciento de los medicamentos utilizados. Básicamente este gen hidroxila alrededor de 75 fármacos que se prescriben en la clínica, como son los antiarrítmicos, antidepresivos, analgésicos, antipsicóticos, anticonvulsivos y antihistamínicos. También está involucrado en el metabolismo de contaminantes laborales y ambientales.

El gen *CYP2D6* se localiza en el cromosoma 22, en la posición 22q13.1. La proteína se expresa en varios tejidos, incluyendo hígado, riñón, cerebro, placenta, mama y pulmón. Se considera que la clonación y caracterización del *CYP2D6* fue un logro clave que dio inicio a la farmacogenética molecular.

El descubrimiento de los polimorfismos de *CYP2D6* se describe como un evento de serendipia, cuando un individuo, al tomar una dosis de prueba de debrisoquina (un fármaco bloqueador adrenérgico usado para el tratamiento de la hipertensión), sufrió un colapso con hipotensión vascular. Los estudios en este individuo demostraron que los efectos observados se debían a una metabolización lenta de la debrisoquina causada por un polimorfismo en el gen *CYP2D6* que producía una enzima defectuosa en la hidroxilación. Se ha demostrado una amplia variación individual en la respuesta hipotensora a este fármaco, así como una mayor sensibilidad a los efectos antihipertensivos de la debrisoquina como consecuencia del metabolismo lento. Para evaluar el tipo de metabolismo se utilizó la relación de debrisoquina y 4-hidrosidebrisoquina presente en la orina después de la ingesta de una dosis oral única de 10 mg del fármaco. Dicha relación en la población estudiada se distribuyó como dos campanas superpuestas y aproximadamente el 3 por ciento de los individuos resultaron no metabolizadores. Estudios posteriores demostraron que los metabolizadores lentos tienen cantidades disminuidas del citocromo P450 tipo 2D6.

Ejemplos del impacto terapéutico que tienen los polimorfismos de *CYP2D6* son: La resistencia o presencia de efectos adversos producto de polimorfismos en el tratamiento de pacientes deprimidos con nortriptilina y la resistencia a los efectos analgésicos de la codeína.

La mayoría de los pacientes deprimidos tratados con nortriptilina (90 por ciento) requieren una dosis de 75-150 mg/día para alcanzar la concentración plasmática terapéutica de 200-600 nmol/l. Los metabolizadores lentos requirieron una dosis de sólo 10-20 mg/día para alcanzar el mismo nivel plasmático.

Si estos metabolizadores lentos son tratados con las dosis recomendadas de 75-150 mg/día presentan efectos cardiotoxicos por dosis excesivas. En caso contrario los metabolizadores rápidos presentan resistencia al fármaco debido a que no se alcanzan las concentraciones plasmáticas necesarias. Por lo que en general, cuando no se conoce ni el fenotipo ni el genotipo del paciente, el psiquiatra sobredosifica a los metabolizadores lentos, los cuales presentarán efectos adversos e inclusive tendrán un alto riesgo de toxicidad, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos recibirán dosis menores y continuarán con otros tratamientos por prueba y error, mientras que el paciente sigue sufriendo depresión. Se ha encontrado que entre los enfermos tratados con medicamentos antidepresivos tricíclicos se encuentran dos tipos de pacientes que pueden presentar problemas clínicos. Los metabolizadores lentos presentan concentraciones plasmáticas incrementadas cuando son tratados con las dosis recomendadas. El otro grupo son los ultrarrápidos que presentaron un fracaso terapéutico porque las dosis serán demasiado pequeñas.

Se ha demostrado que *CYP2D6* tiene un amplio rango de actividad en la población humana, con índices de variación en el metabolismo entre individuos que puede diferir en orden de hasta 10 mil veces. Esta variación permite vislumbrar la dificultad que conlleva el predecir la dosis, seguridad y eficacia de cada uno de los fármacos metabolizados por *CYP2D6*.

Variabilidad poblacional de *CYP2D6*

Se ha estimado que la frecuencia del fenotipo de metabolizadores lentos es cerca del 9 por ciento en el Reino Unido, pero varía ampliamente entre grupos étnicos, siendo cerca del 1 por ciento en árabes y 30 por ciento en chinos de Hong Kong. Se ha encontrado que los sujetos chinos tienen por lo menos dos veces más sensibilidad a los efectos de los beta bloqueadores, tales como el propranolol, en comparación con los caucásicos. Un caso peculiar es el detectado en Etiopía, en donde se han encontrado alelos conteniendo múltiples copias, lo que indica, de acuerdo con los investigadores que lo reportaron, que la población ha sido expuesta recientemente a una presión de selección, quizás de origen alimenticio.

Clínicamente es importante reconocer que la inocuidad de un fármaco puede estar gravemente reducida en los individuos que son metabolizadores lentos. Por ejemplo, los metabolizadores



Continúa en la página 15

*El gen CYP2D6 y su relevancia...
Viene de la página 14*

lentos para la mefenitoína muestran signos de sedación profunda y ataxia después de dosis de fármacos que son bien tolerados por metabolizadores normales.

Determinación del Fenotipo de CYP2D6 en consumidores de anfetaminas.

Las anfetaminas son aminos simpático miméticas que incluyen un número de agentes terapéuticos y drogas ilícitas. En México son ampliamente consumidas por los operadores del transporte público federal, los jóvenes que las adquieren en

Las muestras fueron analizadas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. El fenotipo de los individuos se obtuvo mediante el cociente metabólico (RM), a partir de la concentración de anfetamina y su metabolito hidroxilado.

En el recuadro 1 se muestra la existencia de al menos 3 grupos diferentes en la distribución acumulativa de los cocientes metabólicos. En el recuadro 2 se observa una grafica de frecuencias que basándose en la cantidad del metabolito y en la clasificación para otros sustratos de CYP2D6 permitió clasificar tres grupos en Metabolizadores rápidos (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadotes lentos (PM).

El metabolismo de la anfetamina presenta una curva de distribución similar a la de otros sustratos de CYP2D6. Siendo la primera vez que se obtienen para este sustrato las diferencias individuales en el fenotipo en humanos. La funcionalidad de CYP2D6 tiene implicaciones relevantes para los usuarios de anfetaminas, puesto que los PM pueden presentar mayor riesgo de sobredosis y en consecuencia, mayores efectos farmacológicos y toxicológicos. Las consecuencias que estas diferencias puedan tener en la conducción de automóviles y la frecuencia y severidad en los accidentes requieren ser estudiadas.

Dado que se ha reportado una mayor frecuencia de PM entre los pacientes con Parkinson y una frecuencia menor en pacientes con cáncer de laringe y de pulmón, ser adicto a las anfetaminas puede tener consecuencias en la salud del individuo. ☘

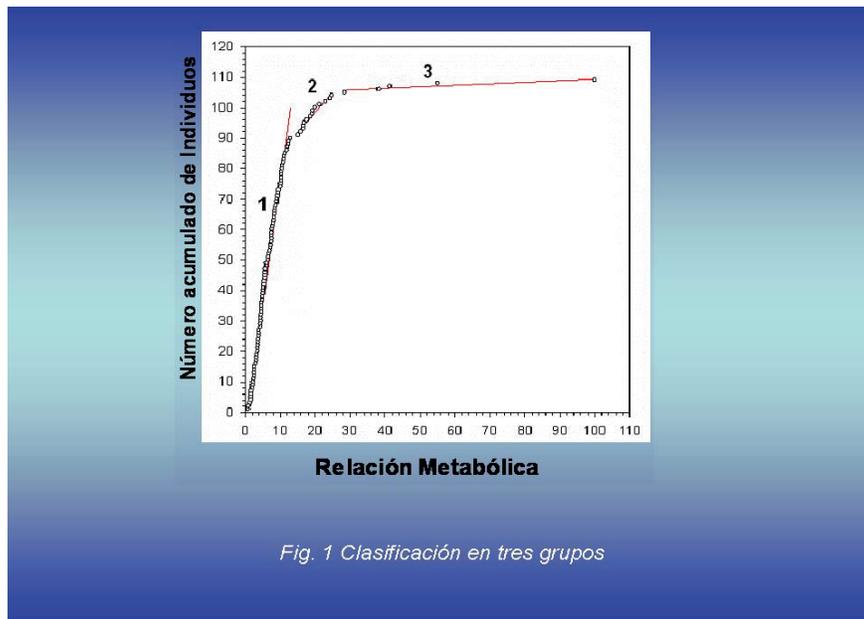


Fig. 1 Clasificación en tres grupos

centros nocturnos y los individuos que buscan reducir de peso. La anfetamina es un sustrato de CYP2D6 siendo la hidroxilación la principal ruta de metabolismo. Las implicaciones éticas y legales dificultan la investigación del metabolismo de las anfetaminas en humanos sanos, por lo que el estudio en muestras de consumidores identificados a través de los programas de detección de consumo realizados por la SCT representan una buena alternativa. Este trabajo se realizó en colaboración con el Centro de Diagnóstico e Investigación en Medicina Preventiva en el Transporte, SCT, México. El objetivo de la investigación fue evaluar la distribución del fenotipo de CYP2D6 en consumidores de anfetaminas. La evaluación del metabolismo se realizó en muestras de orina de 109 individuos que resultaron positivos al consumo de anfetaminas en un programa aleatorio de detección realizado en carreteras federales, en las que se monitoreó a mil choferes de camiones.

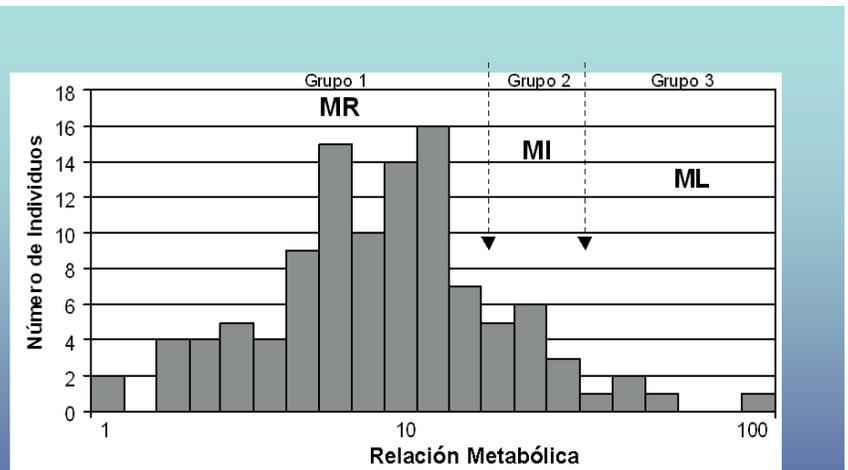


Fig. 2 Determinación de la relación metabólica de anfetamina y su metabolito hidroxilado en 109 individuos (Fenotipo de los metabolizadores)



Limpieza 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

Desde la Dirección

Nueva sede: segunda etapa

Se aproxima la fecha en que habremos de mudarnos al segundo y tercer edificios en la nueva sede de Biomédicas. Oficialmente, el edificio de servicios de apoyo será entregado a fines de septiembre o principios de octubre. Esto quiere decir que pronto haremos la mudanza de la biblioteca, la sección escolar, los talleres, la dirección, la secretarías académica y administrativa, las secretarías técnicas de vinculación y de mantenimiento de la infraestructura, las secciones de traducción y de prensa y difusión, entre otras oficinas administrativas. De la secretaría administrativa permanecerá una pequeña delegación que atenderá a los grupos en la sede actual. Para llevar a cabo la mudanza, comenzó a trabajar una comisión coordinada por Miguel Morales, que al igual que en la ocasión anterior, revisa todos los detalles para organizar un proceso eficiente, que genere el menor trastorno posible, dada la dificultad del movimiento.

El tercer edificio en la nueva sede es de laboratorios, y se mudarán 18 grupos, la mayoría definidos hace casi dos años y tres excepciones que sustituyen a casos de no recontractación. En su momento, los jefes de grupo involucrados fueron enterados y conocieron y aprobaron el diseño de sus laboratorios. La lógica para la asignación de los laboratorios tiene que ver con el lugar que ocupan en la sede actual. Se trata de desocupar progresivamente el edificio B (con fachada al circuito interior), para ser entregado a la Facultad de Química. Al concluir la mudanza al nuevo edificio se desocupará la mayor parte del edificio B en la sede actual. La fecha oficial para mudanza es enero de 2007, y se procederá en forma similar al edificio de servicios de apoyo.

Expondremos oportunamente planos en los tableros para garantizar que toda la comunidad (los que se mudan y los que no se mudan) se entere. Asimismo, la comisión de mudanza seguramente hará su mejor esfuerzo para facilitar las cosas y para considerar todas las necesidades particulares. Sin embargo, es inevitable que ocurran molestias y afectaciones al trabajo. Se trata de un traslado que involucra poco más de 6,000 metros cuadrados en total.

Les pido su mejor disposición y ánimo para solventar la mudanza que se avecina. Recordemos que constituye el segundo paso para lograr nuestro sueño de una infraestructura moderna y funcional para Biomédicas. Como ha pasado con los grupos que ahora trabajan en la nueva sede, en el futuro valoraremos la calidad de las instalaciones que nos entrega la UNAM. ☸

Juan Pedro Laclette