



Gaceta

# Biomédicas



Octubre de 2007 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 12 No. 10

**Ahora en el la categoría de Medicina Epidemiológica**

## Ganan Edda Sciutto y su grupo, por segunda ocasión, el Premio de Investigación Médica “Jorge Rosenkranz”

**D**urante más de cuatro años, la doctora Edda Sciutto y el grupo de investigación constituido por alrededor de una veintena de investigadores, técnicos y médicos veterinarios, de la UNAM, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Benemérita Universidd Autónoma Puebla y el

de los cerdos expuestos al parásito en condiciones naturales de transmisión y disminuye en un 85 por ciento, la cantidad de cisticercos que pueden transformarse en el estado adulto del parásito. Esta significativa reducción de cisticercos en cerdos vacunados permitiría interrumpir el ciclo de vida de este parásito,



*Momento en que Edda Sciutto recibe el premio y la felicitación del doctor Jorge Rosenkranz. Observan la escena: Manuel de la Llata, Director General de la Coordinación de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad; René Asomoza, Director del CINVESTAV y Cristina Revilla, directora de Investigación Científica Básica del CONACyT. Foto: Roberto Melo*

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, han realizado pruebas de campo para evaluar la efectividad de una vacuna contra la cisticercosis porcina desarrollada en la UNAM. Los resultados indican que la vacuna previene la infección en el 54 al 70 por ciento

con la consecuente disminución en la cantidad de huevos que contaminan el medio ambiente minimizando la posibilidad de que los cerdos adquieran cisticercosis y los seres humanos,

*Continúa en la página 10*

***Estudian posible relación entre asma y cambios epigenéticos ..... p.2***  
***Citotoxicidad y genotoxicidad por mercurio en el suelo de zonas mineras...p. 5***

## 19 Conferencia de la Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental

## Algunos casos de asma podrían ser producto de cambios epigenéticos durante la gestación, causados por suplementos que liberan metilos

**D**el 5 al 9 de septiembre pasado, se llevó a cabo la Décima Novena Conferencia de la Sociedad Internacional de Epidemiología Ambiental (SIEE por sus siglas en inglés), en la Ciudad de México. La temática de la conferencia incluyó temas emergentes, tales como el cambio climático y su relación con los ecosistemas; la salud ambiental en los niños, el papel de la susceptibilidad genética en el efecto de la exposición ambiental, así como un buen número de estudios con enfoques multidisciplinarios e interés en las condiciones políticas y sociales asociadas a la heterogeneidad de la calidad medioambiental en diversas poblaciones y la discusión de aspectos éticos de la investigación.

Patricia Ostrosky, del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología ambiental de Biomédicas, formó parte del Comité Científico de la Conferencia y participó en un simposio sobre Arsénico y cáncer, durante el que expuso que este compuesto, utilizado por los seres humanos como poderoso veneno desde tiempos medievales y como aditivo en alimento para cerdos y pollos, se ha reconocido, por un lado, como carcinógeno, pero paradójicamente, recientemente se ha propuesto también como tratamiento para ciertos tipos de leucemia. Estas características tan disímiles, indicó, enfatizan la necesidad de entender cuestiones centrales relacionadas con el comportamiento biológico del arsénico como tóxico, como cancerígeno y como terapéutico, lo que, a su consideración, proporciona un interesante paradigma.

Otro de los simposios, dedicado a temas emergentes en la investigación de la contaminación ambiental, incluyó la presentación de David Schwartz, del National Institute of Environmental Health Sciences, en la que se refirió al impacto de las vitaminas utilizadas durante el embarazo, en la expresión de los genes, como factor causante de asma.

Esta compleja enfermedad hereditaria se ha venido incrementando tanto en severidad como en prevalencia, particularmente en países desarrollados, por lo que el investigador estudia el efecto que tienen los cambios en la dieta, principalmente durante la gestación, para el desencadenamiento de este tipo de padecimientos. Aún cuando está bien establecido que los contaminantes ambientales juegan un papel muy importante en el desarrollo de esta enfermedad, indicó el investigador, su interés se ha dirigido en desentrañar la participación de suplementos con folato, metionina y homocisteína, administrados durante el embarazo, para evitar en el feto labio y paladar hendidos, defectos cardiacos o del tubo neural. Estas vitaminas perinatales, señaló el investigador, son una fuente de donadores de metilo. En ratones agouti (cuyo

gen del mismo nombre está involucrado en la coloración del pelaje en los animales) en gestación, se ha observado que la concentración de donadores de metilo en la dieta tiene un efecto transgeneracional en la metilación del promotor agouti, en la expresión del gen y en el color del pelaje de la prole.

Basado en estas observaciones, el investigador hipotetiza que la exposición intrauterina a una dieta rica en donadores de metilo, podría alterar la regulación epigenética de la expresión genética e intervenir en el riesgo de padecer asma alérgica.

La Conferencia incluyó también sesiones para la presentación de carteles; uno de ellos sobre la exposición de niños menores de cinco años al humo de tabaco en sus hogares.

La investigación, realizada por el Instituto Nacional de Salud Pública de México, la Universidad de California y la Secretaría de Salud de nuestro país, indica que si bien la exposición al humo de tabaco de segunda mano puede ocurrir en el trabajo, los lugares públicos y los vehículos, una fuente particularmente importante es el hogar, por lo que se requiere prevenir a los diversos miembros de la familia acerca del daño que este contaminante puede tener sobre la salud de los pequeños.

Luisa María Sánchez Zamorano, del INSP, expuso los hallazgos de este estudio, que formó parte de la encuesta de salud del año 2000, e indicó que los niveles de metabolitos de nicotina encontrados en el suero de los habitantes de hogares de fumadores, fue de más de 15 ng/mL en todos los casos, siendo la mínima 18.50 y la máxima de 221.5 ng/mL.

En los adultos, los niveles de cotinina en suero fueron 50 veces más altos en fumadores que en no fumadores, encontrándose valores similares para el caso de la 3-hidroxicotinina.

En los niños, se observó una significativa diferencia entre los hijos de no fumadores y fumadores, encontrándose en estos últimos, niveles tres veces más altos de cotinina y de 3-hidroxicotinina.

La doctora Sánchez Zamorano indicó que estos resultados evidencian que el humo de segunda mano constituye un serio problema de salud pública, no sólo para los niños de hogares en los que se fuma, sino también para aquellos con hogares libres de humo de tabaco, ya que sus niveles de exposición son también importantes, lo que demuestra la necesidad establecer medidas que garanticen espacios públicos y privados libres del humo de segunda mano.

Sobre este mismo tema, Investigadores del departamento de Epidemiología ASL/RME, y del Instituto Nacional de Salud de Roma,

*Continúa en la página 6*



[http://ivan.tubert.org/gallery/albums/amsterdam07/Amsterdam\\_016.jpg](http://ivan.tubert.org/gallery/albums/amsterdam07/Amsterdam_016.jpg)



# El papel de NF-κB en la susceptibilidad de células de cáncer de mama al agente de quimioterapia adriamicina

María de Jesús Ibarra Sánchez, Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

El cáncer representa uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial, ya que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en humanos a pesar de los avances en terapias médicas y quirúrgicas. En particular en México, el cáncer es la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de glándula mamaria es la segunda causa de muertes por cáncer en la población femenina de nuestro país. Se considera hoy que al año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por cada 100 mil mujeres adultas y cerca de 4 mil 500 defunciones por año por esta causa en México.

Cánceres como el de mama, de testículo y ciertas leucemias, entre otros, son curables en la mayoría de los casos, pero en algunos pacientes la enfermedad progresa a pesar del tratamiento, debido a la generación de resistencia a la terapia, generando un problema común en el tratamiento de esta enfermedad. Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales una célula cancerosa evade los tratamientos convencionales del cáncer, entre los cuales se encuentra la expulsión activa de los fármacos o el bloqueo de la muerte celular. A pesar de los numerosos avances para tratar de entender los mecanismos moleculares que generan la resistencia a la quimioterapia, aún no se logra entenderlos por completo. En los últimos años se ha propuesto que una activación incrementada del factor de transcripción NF-κB puede inhibir la muerte celular a través de la inducción de genes de supervivencia, por lo que NF-κB se puede contribuir en la generación de tumores y en la habilidad estos a varias formas del tratamiento.

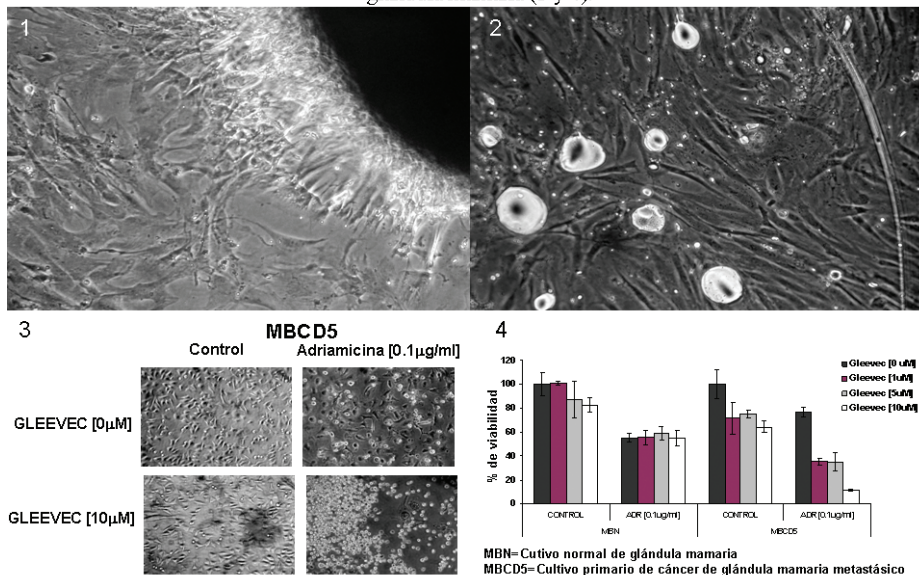
En la literatura está bien establecido que es activado por una amplia variedad de estímulos, que incluyen agentes biológicos como lipopolisacáridos, citocinas inflamatorias, ésteres de forbol y estímulos citotóxicos con agentes de quimioterapia, luz ultravioleta y radiación ionizante entre otros. Dado que existen tantos activadores de NF-κB, es de esperarse que este factor de transcripción controle diversos genes y se encuentre involucrado en varios procesos biológicos y enfermedades, incluyendo desarrollo embrionológico, respuesta inmune, respuestas inflamatorias, proliferación, cáncer,

arteriosclerosis entre otras. En células que no han sido activadas, NF-κB se localiza en el citoplasma en una forma inactiva, unido a su inhibidor IκBα. Hasta el momento se han descrito al menos tres rutas de activación de NF-κB donde la vía canónica ha sido la más estudiada. Esta vía se activa principalmente por citocinas pro-inflamatorias como el TNF. Durante los dos últimos años en la unidad periférica de "Biomédicas" en "Nutrición" he analizado los mecanismos moleculares por los cuales NF-κB puede contribuir en la generación de resistencia a la adriamicina en células de cáncer

de glándula mamaria. Encontré que la adriamicina activa a NF-κB de manera diferente en las células de glándula mamaria dependiendo del grado de sensibilidad o resistencia a la adriamicina. Mis resultados muestran que una activación prolongada de NF-κB correlaciona con una mayor insensibilidad de las células de cáncer de glándula mamaria a la muerte inducida por adriamicina y por el contrario, una activación corta de NF-κB correlaciona con una mayor sensibilidad a este

agente de quimioterapia. En lugar de encontrar activación de la vía canónica que involucra fosforilación en residuos de serina y su subsecuente degradación, encontré que la adriamicina induce una vía atípica que involucra la fosforilación de IκBα en residuos de tirosina, sin que haya degradación de IκBα. También encontramos una correlación entre los niveles de fosforilación en residuos de tirosina de IκBα y la sensibilidad a la adriamicina, niveles constantes de fosforilación en residuos de tirosina de IκBα correlacionan con mayor insensibilidad al fármaco y viceversa. Interesantemente, en las células resistentes a la adriamicina la fosforilación de IκBα en residuos de tirosina puede ser modulada negativamente utilizando fármaco STI 571 (Gleevec), que es un inhibidor de la proteína cinasa c-Abl, este inhibidor se emplea exitosamente en el tratamiento de la leucemia crónica aguda. Los niveles de fosforilación en residuos de tirosina de IκBα también fueron disminuidos cuando sobre-expresamos una forma de la proteína cinasa c-Abl que carece de actividad enzimática (c-Abl

Generación de cultivos primarios a partir de biopsias de pacientes con cáncer de glándula mamaria (1 y 2) y efecto de la utilización combinada de los fármacos gleevec y adriamicina sobre la viabilidad del cultivo primario MBCD5, proveniente de una paciente con cáncer de glándula mamaria (3 y 4).



MBN= Cultivo normal de glándula mamaria  
MBCD5= Cultivo primario de cáncer de glándula mamaria metastásico

Continúa en la página 13

## Universidad de Loja, toda una experiencia

*Monserrat Sordo y Patricia Ostrosky-Wegman*

**A** principios de septiembre fuimos invitadas por el doctor Luis Miguel Romero Fernández, Rector de la Universidad Técnica Particular de Loja (UTPL), Ecuador, a impartir un curso teórico-práctico de “Genética y Ambiente”.

Sabíamos por Natalia Bailón, estudiante lojana del doctorado en IBB en nuestro laboratorio, que Loja era una ciudad pequeña, enclavada en un valle del altiplano, al sur del Ecuador, a 2 mil 100 metros sobre el nivel del mar, rodeada de ariscas montañas y circundada por los ríos Zamora y Malacatos. También sabíamos que Loja cuenta con una población cercana a los 150 mil habitantes y teníamos referencias de que es una ciudad culta, a la cual se le conoce como la “Capital Musical del País”, por ser cuna de grandes artistas, poetas, escritores y académicos. Su gente es verdaderamente hospitalaria y cordial. Todo esto lo pudimos constatar a nuestra llegada.

Conocíamos el interés del Rector de esta Universidad por elevar el nivel académico de sus estudiantes y su preocupación por la formación de una masa crítica de investigadores. Sin embargo, no imaginamos la empresa que está llevando a cabo. Esto fue una experiencia realmente muy gratificante y enriquecedora.

La UTPL, no sólo cuenta con magníficas instalaciones; se trata, además, de una Universidad emprendedora, preocupada por la formación de estudiantes, con una buena organización en los departamentos y una fuerte decisión política para llevar adelante proyectos de vanguardia, como son los Centros de Investigación, Transferencia de Tecnología, Extensión y Servicios (CITTES), la modalidad de gestión productiva y la educación a distancia.

Los CITTES, son el complemento ideal para la formación profesional de los estudiantes de las 25 carreras que imparte la UTPL. Así, para realizar sus prácticas, los estudiantes de turismo cuentan, con el Hotel Escuela Casa Lojana y la Hostería La Vieja Molienda; los estudiantes del área administrativa, con un Centro de Asesoría y Desarrollo Empresarial; los de humanidades, con el Centro de Arte y Diseño, etcétera.

La gestión productiva tiene como fin unir el potencial académico hacia un mismo objetivo: ayudar a la cristalización de proyectos en beneficio de la sociedad. Las ciencias administrativas, técnicas, biológicas y socio-humanísticas, trabajan en equipo por el desarrollo económico, social y ecológicamente sustentable de su país. Podríamos citar varios ejemplos de esta modalidad; el más cercano a nosotros, es el que se lleva a cabo en la planta de productos naturales, que es uno de los CITTES del área biológica en donde se obtienen aceites esenciales. En dicha producción se encuentran involucrados los indígenas de la región (en la recolección de plantas), los estudiantes (en el aprendizaje del

proceso y en la extracción de los aceites esenciales) y finalmente, para su comercialización, los estudiantes de administración. Otro de los CITTES es el Centro de Biología Celular y Molecular, cuya línea de investigación en genética toxicológica lleva a cabo los estudios de actividad antineoplásica y antigenotóxica de extractos de plantas de la región. Cabe señalar que si bien los laboratorios cuentan con las instalaciones y el equipo básico, si el objetivo es lograr investigación de excelencia, aún se requiere de espacios apropiados y equipos más sofisticados.

La modalidad de educación a distancia se ha generado para quienes, por diversas razones, no pueden acceder a las universidades tradicionales. La UTPL cuenta con 4 mil alumnos presenciales; sin embargo, la modalidad a distancia hace posible la formación superior para más de 23 mil 900 estudiantes a nivel nacional e internacional, en carreras de pregrado, posgrado y programas especiales. Cuenta con herramientas de apoyo como son: videoconferencias, asesorías de profesores, descarga de materiales digitales, acceso a una biblioteca virtual, etcétera. Cuenta con centros de educación a distancia en Madrid, Roma y Nueva York, así como con 87 Centros Universitarios en similar número de localidades del Ecuador.

La UTPL tiene también como meta, formar una masa crítica de investigadores que impulsen el desarrollo, tanto de su Universidad como de su país. Para ello, está formando redes de investigación que maneja con calidad admirable a nivel internacional. Actualmente, el IIB ha apoyado el doctorado compartido con la UTPL. La pionera en incursionar este sistema en nuestro instituto es Natalia Bailón Moscoso, quién se encuentra desarrollando el tema: “Obtención de antineoplásicos de la flora ecuatoriana”; esperamos que próximamente se incorpore al IIB Paula Torres, y al Instituto de Química, Juan Carlos Romero. Del mismo modo, existen ya jóvenes realizando estudios de maestría y doctorado en el área de economía y arquitectura. Estas redes han generado una movilidad de profesores y estudiantes entre la UNAM y la UTPL.

Podríamos platicar mucho más de esta no sólo agradable, sino impactante experiencia, donde pudimos constatar una dirección con metas muy concretas, con una filosofía de trabajo en equipo y con un enfoque social. Donde el doctor Romero no sólo propone y ejecuta, sino que es una persona sensible, amiga de su gente, que permite el diálogo. Sin embargo, baste decir, que la UTPL es un ejemplo exitoso de educación, donde se combinan muy bien la teoría y la práctica y se trabaja en función de una realidad regional.

Finalmente, sólo queda cuestionarnos: Si una universidad de una ciudad pequeña ha sabido generar interés por el conocimiento, preocupación por los problemas de su entidad y recursos para su desarrollo, ¿no sería factible tomarla como modelo para muchas instituciones de nuestro país?☞



*Estudiantes en la Universidad de Loja*



## Citotoxicidad y genotoxicidad uroepitelial por exposición a mercurio del suelo, en mujeres que viven en una zona minera

*María L. Soto-Ríos, Universidad Autónoma de Guerrero, Taxco, Guerrero, México.*

**E**l mercurio (Hg) es uno de los metales que, debido a la actividad humana, se ha convertido en un problema de salud pública motivo de preocupación tanto de organismos nacionales como internacionales. Este elemento está presente en la naturaleza en tres formas diferentes: mercurio elemental, también conocido como mercurio líquido; sales de mercurio inorgánico y, mercurio orgánico. Su uso es común en algunos dispositivos médicos como amalgamas dentales,

termómetros, baumanómetros y sondas, entre otros, y en procesos industriales (cloro-sosa) y, de minería. Aún cuando algunas formas de mercurio no se absorben fácilmente por la piel o a través del tracto digestivo, éste es inhalado si se vaporiza a la temperatura ambiente. Las personas que se exponen al mercurio pueden sufrir daños neurológicos, renales y, en el caso de mujeres embarazadas, ocasiona daños al feto. Los daños al cerebro se manifiestan como irritabilidad, timidez, temblores, alteraciones de la vista, la audición y la memoria. En el caso del sistema renal, cuando existe una alta exposición al mercurio, se ha observado necrosis tubular.

Los estudios en animales y en seres humanos, muestran que el mercurio provoca daños a la célula (citotóxicos) y al ADN (genotóxicos). La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos ha determinado que sólo el cloruro mercúrico y el metilmercurio son posibles carcinógenos.

La industria minera en México ha generado grandes cantidades de desechos (lodos o jales) a lo largo de la historia, que han sido depositados en presas al aire libre, barrancas y otros sitios cercanos a los asentamientos humanos. Un análisis de los desechos de un sitio minero, en el norte del estado de Guerrero, muestran concentraciones de Hg por arriba de 100,000 ppb (media geométrica en jales 77,113 ppb y suelo 13,659 ppb). De acuerdo con la literatura, el rango normal para suelo de zonas residenciales es de 20 a 625 ppb de Hg (ATSDR, 1999). Actualmente existe poca evidencia epidemiológica que demuestre la presencia de indicadores de riesgo para la salud por exposición a compuestos mercuriales. Por ello,

con el doctor Oscar Talavera, también de la Universidad Autónoma de Guerrero, y en colaboración con la doctora María E. Gonsebatt del IIB-UNAM y con el doctor Stephen J. Rothenberg, del Instituto Politécnico Nacional y el Instituto Nacional de Salud Pública, desarrollamos un estudio epidemiológico transversal, con enfoque analítico, para evaluar el riesgo de daño citotóxico y/o genotóxico en mujeres que viven expuestas a mercurio del suelo en una zona minera. La investigación incluyó a 115 mujeres de 12 a 84 años de edad, en las que se determinó la exposición a Hg a través de la medición de los niveles de este metal en la orina y la presencia de daño citotóxico y genotóxico en sus células uroepiteliales.

Los resultados sugieren que, quienes viven en zonas mineras con Hg en el suelo, tienen mayor posibilidad de tener efectos genotóxicos en sus células uroepiteliales que las que no viven en dichas zonas. Los daños genotóxicos observados son consistentes con los resultados de estudios previos (Popescu, 1979; Miura 1984; Barregard, 1991; Stoiber, 2004; Pereyra, 2005). Es importante señalar que la genotoxicidad del mercurio

generalmente se ha atribuido a su capacidad para reaccionar con los grupos sulfhidrilos, que a nivel enzimático controlan la velocidad de las reacciones metabólicas más críticas del cuerpo humano. Dicha evidencia debe tomarse en cuenta para emitir regulaciones para la industria a fin de reducir las emisiones de mercurio al aire y al agua, así como evitar desechar residuos de mercurio en zonas próximas a los asentamientos humanos, debiéndose tomar en cuenta que las investigaciones de la última década demuestran que pueden generarse efectos tóxicos en la población expuesta a concentraciones aún más bajas que los límites de seguridad establecidos. ☘



*Los residuos minerales se acumulan en el suelo ocasionando contaminación, lo que constituye un riesgo para la población. Foto tomada de: <http://www.conc.es/>*



*El trabajo en las minas expone a las personas a distintos contaminantes. Foto tomada de: <http://www.conc.es/>*

### Referencias:

- Barregard L. et al. *Scand J Work Environ Health*, 1991;17, :263-8.
- Di Giorgio, M.; Nasazzi, B. y Heredia, M.L. *Influencia de la edad y hábito de fumar sobre las frecuencias espontánea y radioinducida de micronúcleos en linfocitos humanos*. 5º Congreso Argentino de Radioprotección, Santa Fe, Argentina, 6 al 8 de septiembre, 1995
- K. Miura, M. Inokawa, N. Imura. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1984: 218-231.
- Popescu, H. L.; Negru, L.; Lancranjan, I. *Arch. Env. Health*, 1979: 461-463.



Limpieza y Tecnología

**H<sub>2</sub>O + 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**

*Algunos casos de asma...  
Viene de la página 2*

Italia, mostraron un estudio del efecto de la prohibición de fumar en lugares públicos en el número de casos coronarios agudos.

Los científicos evaluaron los cambios en la frecuencia de padecimientos coronarios agudos en Roma, luego de la introducción de la legislación para prohibir fumar en el interior de todos los lugares públicos en enero de 2005.

Analizaron las muertes fuera del hospital y las admisiones hospitalarias entre 2000 y 2005 en residentes de entre 35 y 84 años. Posterior a la entrada en vigor de la legislación, se observó una significativa reducción de casos en individuos de entre 35 y 64 años (11.2 por ciento) y de entre 65 y 74 años (7.9 por ciento), pero no en los más viejos.

Este estudio lleva a concluir que la prohibición para fumar en lugares públicos puede tener enormes implicaciones para la salud pública.

Lizbeth López, Coordinadora General de la Reunión, manifestó que la Conferencia tuvo como objetivo impulsar la utilización de los resultados de la investigación en la epidemiología ambiental, a fin de prevenir y controlar los problemas de salud ocasionados por los contaminantes, así como buscar el consenso de que la actual crisis ambiental es una preocupación no sólo científica, sino prominentemente política. Preciso que como científicos, tienen la oportunidad y la obligación ética de avanzar en el conocimiento y buscar que éste se traduzca en acciones y políticas concretas que

contribuyan a mejorar el medio ambiente. Asimismo, considero que los problemas ambientales en los países subdesarrollados y su relación con la salud se ven acentuados debido a la inequidad, la expansión urbana y la alteración de vastas áreas rurales.

Por su parte, el Presidente del Comité organizador de la SIEE, Mauricio Hernández Ávila, subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, subrayó durante la inauguración del evento, que el cambio climático requiere de una seria atención debido a sus implicaciones para la salud mundial, tanto en países desarrollados como subdesarrollados, amén de que en estos últimos, otros retos como la pobreza, la contaminación ambiental y las pobres condiciones sanitarias, afectan importantemente a las poblaciones más vulnerables lo que requiere de acciones efectivas para su protección.

A su vez, Mario Henry Rodríguez, director del Instituto Nacional de Salud Pública, institución anfitriona del evento, manifestó que el INSP ha sido pionero en el diseño de programas efectivos de salud que se han legislado y han logrado un impacto nacional, entre los que pueden mencionarse el "Hoy no circula", la reducción de plomo en las gasolinas, la eliminación del uso del DDT en los programas para el control de la malaria y la reducción de la exposición a plomo en la cerámica de barro, entre otros.☞

*(Rosalba Namihira)*





### Venom Week en Tucson, Arizona

## Avances en el estudio de los venenos y los antivenenos

Laura Olguín, Instituto Bioclon, S.A. de C.V. y Jorge Paniagua, Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.

El pasado mes de septiembre tuvo lugar en Tucson, Arizona, Estados Unidos, un intercambio de conocimientos en torno al tema de los venenos y antivenenos. A este foro, conocido como *Venom Week* asistieron representantes de las áreas científica, médica, médico-veterinaria, regulatoria e industrial. Gracias a la diversidad de las áreas, las discusiones entre representantes de varios países y diferentes instituciones, se tornaron interesantes y enriquecedoras.

En el área de la investigación básica se presentaron estudios biológicos (taxonomía y biogeografía), bioquímicos (moléculas bioactivas, actividades enzimáticas), implicaciones fisiológicas (actividades necróticas y/o neurotóxicas), evolución de venenos (sistemática de grupos y relación filogenética) e inmunología general, que tienen repercusión sobre la biotecnología aplicada al desarrollo y mejoramiento de los antivenenos, permitiendo una mayor comprensión de las moléculas activas blanco, para mejorar la especificidad de los antivenenos y, con ello, mejorar su efectividad.

De igual manera, se presentaron resultados de varios estudios clínicos realizados en diferentes países y con diversos antivenenos y estudios de caso de mordeduras de serpientes, donde se explicaron a detalle los cuadros clínicos y los tratamientos.

Las cuestiones regulatorias fueron presentadas por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA), haciendo énfasis en el tipo de estudios y resultados que tienen repercusión en la aceptación de los medicamentos extranjeros dentro de ese país. La Oficina de Drogas Huérfanas, parte de la FDA, se encarga de hacer llegar de manera legal los medicamentos o principios activos que no tienen una demanda mayor a 200 mil casos por año, permitiendo que los accidentes por mordedura o picadura de animales venenosos no quede sin tratamiento por representar un porcentaje menor respecto a otros padecimientos. Relativo a esto, se presentaron resultados de estudios clínicos donde los faboterápicos –antivenenos mexicanos producidos por el Instituto Bioclon– están siendo sometidos al escrutinio de estas autoridades para incursionar en tiempo y forma, demostrando su seguridad y eficacia en los estudios clínicos realizados hasta

ahora. Cabe mencionar que en los últimos años, en países como Estados Unidos, se utilizan medicamentos que aún no están regulados por la FDA bajo el rubro de “uso compasivo” (compassionate use), debido a que está en riesgo la vida del paciente y los tratamientos convencionales no surten efecto.

También se discutió acerca del uso veterinario de los antivenenos, sobre lo cual se tiene prácticamente nulo conocimiento. Se reportaron casos en zoológicos donde se recurrió al uso compasivo de los antivenenos como último recurso al ver el cuadro clínico severo que presentaron los especímenes (primates y reptiles). Asimismo, se reportó el uso en especies domésticas como perros y caballos. Sin embargo, en

***La cultura de cuidado y protección a los animales hoy por hoy va en aumento; los encargados de zoológicos, los coleccionistas particulares y los criadores, consideran que si hay algo para salvar o mejorar la expectativa de vida de sus animales recurrirán a ello, siempre y cuando haya un respaldo sobre su seguridad, por lo que ésta, es una nueva área para incursionar.***

esta área también hay renuencia al uso de antivenenos, por temor a reacciones secundarias. La revisión de estos casos, sirvió como base para dar a conocer los faboterápicos mexicanos, a los diferentes representantes del área veterinaria, quienes se interesaron en ellos al conocer los resultados de los estudios clínicos antes mencionados. Sabemos que la cultura de cuidado y protección a los animales hoy

por hoy va en aumento; los encargados de zoológicos, los coleccionistas particulares y los criadores, consideran que si hay algo para salvar o mejorar la expectativa de vida de sus animales recurrirán a ello, siempre y cuando haya un respaldo sobre su seguridad, por lo que ésta, es una nueva área para incursionar.

Por parte de Bioclon/ Silanes, se presentaron las estrategias generales que han seguido para incursionar en mercados internacionales, como son las consideraciones clínicas y los requisitos regulatorios

De la misma manera, a finales del mes de octubre, se llevará a cabo un evento similar en México, la Octava Reunión de Expertos en Envenenamientos por Animales Ponzosos, donde nos reencontraremos con algunos participantes de la *Venom Week* y esperamos recibir otros más, de instituciones nacionales y latinoamericanas, así como a varios expertos de África, Europa, Asia y Australia. Este tipo de eventos, además de permitir el intercambio de conocimientos, favorece las colaboraciones para poder resolver un problema social. ☞

## La recombinación de dos investigaciones: recombinación homóloga a partir de células madre, da como resultado el

Carmen Gómez, Departamento de Biología



El comunicado de prensa del 8 de Octubre del Instituto Karolinska de Estocolmo informó que el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2007 se otorgaba a Mario Capecchi (Universidad de Utah, USA), Oliver Smithies (Universidad de North Carolina, EUA) y

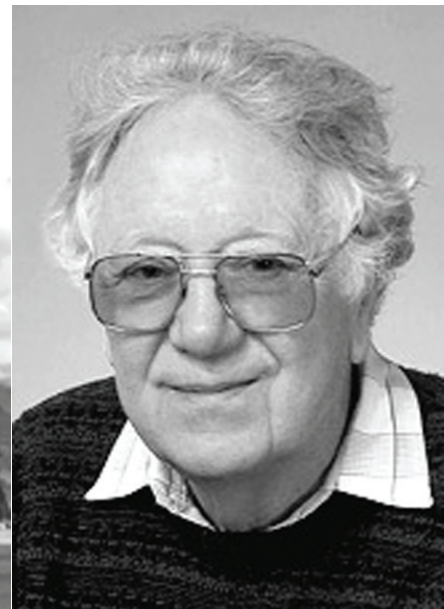
Martin J. Evans (Universidad Cardiff, Reino Unido) por “sus descubrimientos sobre los principios para introducir modificaciones genéticas específicas en el ratón utilizando para ello células madre embrionarias” (1). El trabajo de estos investigadores “reunió dos ideas: la recombinación homóloga (Capecchi, Smithies) y las células madre (Evans), lo que llevó a la creación de una tecnología poderosa: *gene targeting in mice* (modificación de genes específicos por recombinación homóloga en el ratón). Actualmente esta tecnología se aplica en prácticamente todas las áreas de la biomedicina, desde la investigación básica, hasta el desarrollo de nuevas terapias”(1).

En esta nota se presenta una parte de esta historia, aquella relacionada con los estudios de Capecchi sobre la recombinación entre moléculas homólogas de DNA; es decir, entre moléculas cuya secuencia de nucleótidos es muy similar. La historia se inicia hace más de 50 años, cuando J. Lederberg (Premio Nobel 1958), descubre que la bacteria *Escherichia coli* tenía sexo! por lo cual podía recombinar información genética como los chícharos de Mendel, las moscas de Morgan y en general como los organismos con sexo. Lederberg demostró, por ejemplo, que la transferencia de DNA por conjugación de una bacteria donadora (macho), capaz de sintetizar el aminoácido histidina (fenotipo His<sup>+</sup>), a una bacteria receptora (hembra) que no lo sintetiza (His<sup>-</sup>), podía generar células hembra His<sup>+</sup>. Es decir, el gene silvestre de la bacteria donadora había reemplazado por recombinación homóloga al gen mutado de la bacteria hembra. Este descubrimiento desencadenó una avalancha de experimentos para decifrar a nivel molecular esta clase de recombinación. En esos años el enfoque molecular no era posible en organismos multicelulares; pero si lo era en un organismo unicelular sencillo, fácil de cultivar y que permitía analizar 100 o más millones de células en un experimento. En la década 1965-1975, A. J. Clark, entre otros investigadores, identificaron los principales genes y la función de

sus productos (RecA, RecBC, RecFOR, RuvABC) en la recombinación homóloga. Un año después, 1966, Capecchi inicia su investigación sobre la traducción de proteínas en *Escherichia coli*. En 1973 Capecchi incursiona en el mundo de los eucariotes y publica un artículo donde describe un procedimiento para aislar células mutantes de ratón. Capecchi quiso probar si se podía usar la recombinación homóloga, como se usaba en *Escherichia coli*, para modificar un gen



Mario Capecchi, Universidad de Utah, en Salt Lake City, UT, USA; Instituto Médico Howard Hughes Foto: Tim Roberts/PR Newswire, © HHMI.



Oliver Smithies, Universidad de Carolina del Norte, en Chapel Hill, NC, EEUU. Foto: Scanpix/Dan Sears



Martin Evans, Cardiff University, Reino Unido. Foto: The Press Association Limited Limited.

específico en células de mamífero. En la conversación telefónica con Adam Smith, quien le comunicó que había ganado el premio Nobel, Capecchi le comentó que su solicitud de un donativo para desarrollar esta idea fue rechazada. Los mecanismos moleculares de la recombinación homóloga se conocían en bacterias, pero no en eucariotes, incluyendo a los unicelulares, como la levadura, por lo que se considero poco probable su propuesta (1).



# Genética molecular en células de mamífero con la generación de ratones Premio Nobel en Fisiología y Medicina 2007

Genética Molecular y Biotecnología, IIB-UNAM

En Inglaterra, la solicitud de un donativo de Evans, quien trabajaba con células madre embrionarias de ratón, también era rechazada. En 1977 R. Axel publicó en la revista *Cell* que células en cultivo deficientes en la enzima timidina cinasa (tk) recuperaban la actividad normal de la enzima si se les introducía el gen tk del virus del herpes. El método de Axel era poco eficiente, así que Capecchi consideró que si se aumentaba la eficiencia y se diseñaba un método de selección positiva–negativa era posible aislar células recombinantes de mamífero. En 1980 Capecchi publica un artículo donde describe un método muy eficiente para introducir por microinyección en el núcleo moléculas de DNA y en 1982 publica en *Mol. Cell Biol.* la primera evidencia de que se podía integrar por recombinación homóloga en el genoma de la célula de mamífero, un gen introducido por microinyección. En 1985, Smithies y en 1986 Capecchi publican artículos donde describen una metodología muy eficiente que les permite, por recombinación homóloga, manipular genéticamente a células de mamífero en cultivo. Capecchi diseñó una combinación de selección positiva (resistencia al antibiótico Neomicina) y negativa (no corrección de una mutación del gen tk cromosomal) que permite identificar a las células con el cambio genético deseado. El diseño consiste en construir una molécula de DNA vector (molécula de DNA que se microinyecta en el núcleo de las células) que contiene un gen de resistencia al antibiótico neomicina flanqueado de regiones homólogas al gen blanco y además al gen para tk. Este gen se localiza en una región distante del genoma y por lo tanto no interviene en la recombinación (Fig. 1). La célula receptora del vector tiene un gen tk mutado. La célula en la que el producto de recombinación es el correcto adquiere la resistencia al antibiótico, pero no corrige su deficiencia de tk. Esta clase de mutación, en la que el gen queda inactivado por la inserción de un gene seleccionable, se le conoce como knock-out.

## CONSTRUCCIÓN DE UNA MUTACIÓN KNOCK-OUT EN UN GENE ESPECÍFICO DEL GENOMA DE UNA CÉLULA MADRE

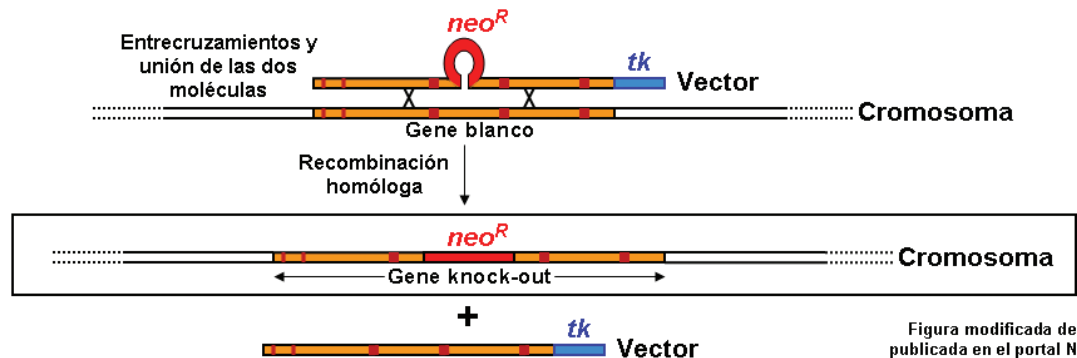
### 1. Construcción del vector

El vector tiene regiones homólogas al gene blanco y en el centro al gene de resistencia a neomicina (*neo<sup>R</sup>*) que permite la **selección positiva**. Contiene además al gene *tk*, **selección negativa**.



### 2. Introducción del vector en células madre

El sistema celular de recombinación homóloga permite que el vector encuentre al gene blanco cromosomal y recombine con él. Esto puede sustituir el gene blanco, por el gene interrumpido por *neo<sup>R</sup>*



Capecchi conocía el trabajo con células madre de Evans, y de recombinación homóloga de Smithies, y ellos estaban familiarizados con el de Capecchi, incluso éste pasó dos semanas en Inglaterra con Evans, aprendiendo a cultivar células madre y a generar ratones a partir de ellas. El camino estaba claro para Capecchi, Smithies y Evans: las células de mamífero podían ser modificadas por recombinación homóloga, estas modificaciones podían realizarse en células madre embrionarias de ratón, y así generar, por cruza específicas posteriores, a ratones homocigotos con genes modificados. En 1989 los ratones knock-out, que portan mutaciones que inactivan genes específicos, entran en esta historia, la cual termina en octubre de 2007, para iniciar otra que será contada en un futuro.

Referencias y notas al pie:

- (1) Adaptada del portal del premio Nobel: <http://www.nobelprize.org>
- (2) Para revisar los mecanismos moleculares de la recombinación homóloga, se recomienda el capítulo 19 del libro *Genes IX* de B. Lewin, (Jones and Barlett Pubs, 2008).  
Las fotografías fueron tomadas de: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2007/index.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2007/index.html).

**Ganan Edda Sciotto y su grupo...**  
*Viene de la página 1*

neurocisticercosis, enfermedad que afecta grave y frecuentemente la salud. En este sentido, cabe señalar que la neurocisticercosis, en nuestro país, se reporta entre el uno y el cuatro por ciento de las autopsias realizadas en instituciones hospitalarias.

Por este desarrollo, que representa una nueva y efectiva herramienta para contribuir al control de esta zoonosis, el grupo de investigación obtuvo, por segunda ocasión, el Premio de Investigación Médica “Jorge Rosenkranz”, otorgado por Roche



*El grupo de la doctora Edda Sciotto, luego de la entrega del premio Jorge Rosenkranz. Al frente los acompaña la doctora Gloria Soberón, directora de Biomédicas. Foto: Rosalba Namihira*

este año, en su vigésima tercera edición, en la categoría de Medicina epidemiológica.

Luego de más de una década de investigación, que permitió producir la vacuna a partir de cultivos bacterianos, los científicos han logrado reducir los costos y empezar a fabricarla en la planta piloto del propio Instituto de Investigaciones Biomédicas, por Abel Blancas. Se planea así, bajo la coordinación de Aline Aluja, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la UNAM, la entrega de las primeras 10 mil dosis de vacuna, para una campaña de control de la teniasis-cisticercosis, en el Estado de Guerrero, que se desarrollará en coordinación con la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA).

Pero los investigadores quieren ir más allá; una vez que ha sido probada la eficacia de la vacuna, queda ahora simplificar la forma de administración, a fin de facilitar su aplicación, lo que están intentando a través de la producción de la vacuna en células vegetales (callos de papaya), con la participación de investigadores del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), Irapuato.

Por otro lado, la composición de la vacuna, cuyos péptidos no son exclusivos de *T. solium*, sino también de otros céstodos, como la *Taenia saginata* y el *Echinococcus granulosus*, permiten suponer que puede tener una utilidad más amplia en el campo veterinario. Actualmente, países como Ecuador y Colombia se han interesado en su utilización. Simultáneamente, la vacuna comenzará a ser evaluada en Mexicali y en Brasil, para la prevención de la cisticercosis bovina.

En el curso de esta investigación, que ha sido patrocinada por organismos nacionales e internacionales, el grupo de la doctora Sciotto ha aportado importante conocimiento acerca de la relación huésped-parásito, así como de los principales factores del huésped, de la exposición y del parásito involucrados en la transmisión de la enfermedad.

La vacuna contra la cisticercosis responde a un importante problema de salud pública en las áreas rurales, en donde la crianza rústica de cerdos, aunado a las limitaciones económicas y la falta de servicios adecuados que padece el sector rural, promueven la transmisión de esta zoonosis. Cabe señalar que esta nueva vacuna ha sido evaluada en la población de cerdos de crianza rústica, que están mal alimentados, que son genéticamente heterogéneos, criados sin confinamiento, bajo condiciones de estrés, y que pueden estar en contacto con el parásito en múltiples ocasiones, lo que consolida la capacidad protectora del biológico en las condiciones reales en las que el mismo debe funcionar. Además del impacto de la aplicación de la vacuna en contribuir al control de la transmisión de esta parasitosis, su aplicación implicaría beneficios directos al porcicultor de traspatio, aumentando el valor adquisitivo de los cerdos sanos.

Por otra parte, el ganador del Premio “Jorge Rosenkranz” en la categoría de Medicina Básica, fue el doctor Leopoldo Santos



*Vianney Ortiz recibió el Premio “Jorge Rosenkranz” en la categoría de Medicina Clínica, de manos del doctor Manuel de la Llata. Foto: Roberto Melo*

Argumedo, del Departamento de Biomedicina Molecular, del CINVESTAV, quien trabaja en los procesos de maduración de los linfocitos B, y cuyo trabajo presentamos en la página 11 de este número.

También del CINVESTAV, el doctor Vianney Ortiz, del Departamento de Biomedicina Molecular, obtuvo el premio “Jorge Rosenkranz” en la categoría de Medicina Clínica, por su estudio sobre “Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad clase I en el trasplante de células hematopoyéticas”.

El trasplante de células hematopoyéticas se utiliza como tratamiento en los casos de leucemias, un grupo de enfermedades malignas caracterizado por el aumento permanente de leucocitos en la sangre, debido a la proliferación incontrolada de éstos en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos. Previo al trasplante de células hematopoyéticas, el paciente recibe quimioterapia y/o radioterapia para eliminar las células malignas de la sangre periférica y de la médula ósea. Este tratamiento ocasiona una severa disminución de los linfocitos (linfopenia), que facilitará el injerto de las células transplantadas.

El investigador explicó durante su presentación, que el trasplante puede ser autólogo, es decir, células del mismo paciente, o alogénico, cuando las células provienen de un donador consanguíneo o no. En el caso de este último, se requiere de un donador compatible,

*Continúa en la página 12*



## Premio "Jorge Rosenkranz" en la categoría de Medicina Básica

## Función de CD38 en la diferenciación de los linfocitos B

*Juan Carlos Rodríguez Alba y Leopoldo Santos Argumedo, Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional*

Existe una gran diversidad de microbios, para los que nuestro organismo necesita linfocitos específicos que puedan reconocerlos. Un linfocito sólo reconoce a un antígeno, de ahí que el proceso de maduración de estas células debe asegurar que se produzcan en cantidad suficiente y con la mayor diversidad posible para mantener nuestro cuerpo inmune ante cualquier infección.

El proceso de maduración incluye la selección de los linfocitos, incrementando el número de aquellos que reconocen a los microbios que potencialmente pueden causar daño y eliminando a los que reconocen antígenos propios que pudieran causar autoinmunidad.

Los linfocitos B, productores de los anticuerpos, no sólo reciben la información a través de su receptor para el antígeno (abreviado como BC-R), sino también de otras moléculas de la membrana celular, conocidas como co-receptores. En esta investigación nos enfocamos en el estudio de una de estas moléculas correceptoras: CD38.

Hasta hace algunos años se pensaba que el linfocito B que salía de la médula ósea ya estaba maduro, pero no es así; la célula sale inmadura de la médula ósea y completa su proceso de maduración en el bazo. A estas células que no están completamente maduras se les conoce como transicionales y se clasifican en 2 tipos: las células transicionales 1, que son aquellas recién llegadas al bazo, provenientes de la médula ósea y las transicionales 2, que son la penúltima etapa de maduración del linfocito B y que se encuentran únicamente en el bazo.

La molécula CD38 está presente durante casi todo el desarrollo de los linfocitos B y su expresión se modifica durante la maduración de éstos; así, la expresión aumenta en los linfocitos B transicionales 2 para disminuir nuevamente en las células maduras.

Una prueba de la importancia de CD38 en la maduración de los linfocitos B la obtuvimos mediante el estudio de ratones deficientes en esta proteína, que mostraron un retraso en la maduración de los linfocitos B. También, como ya mencionamos, las células transicionales 2, expresan casi 3 veces más CD38 que las transicionales 1 y la expresión de dicha molécula disminuye en las células maduras.

Para hacer un mejor análisis, las células transicionales y maduras se purificaron por citometría de flujo (FACS). El estudio de la proliferación de las poblaciones puras, mostró que las células

transicionales 1 no proliferan al estímulo con anti-CD38, mientras que las transicionales 2 lo hacen vigorosamente.

Encontramos además que las células transicionales 1, no sólo no proliferan al estímulo con anti-CD38, sino que además mueren más rápidamente. Por esta razón se analizó su contenido de DNA, después de 12 y 24 horas de cultivo. En medio de cultivo, las células transicionales 1 mueren, y al estimularlas con anti-CD38, un mayor número de ellas entra en proceso de muerte celular programada, también conocido como apoptosis. El resultado es más dramático después de 24 horas de cultivo, donde alrededor de un 10 por ciento de linfocitos transicionales 1, cultivados únicamente en medio, se

encuentran en apoptosis, en contraste con aquellas estimuladas a través del CD38, donde casi la mitad se encuentra en este proceso de muerte celular programada.

Un linfocito B inmaduro, que reconoce un antígeno propio (autoantígeno) debe ser eliminado. No es conveniente que este linfocito llegue a madurar porque comenzaría a producir anticuerpos contra nuestro propio organismo. El encuentro de

este linfocito (todavía inmaduro) con su antígeno, provoca su eliminación (muerte por apoptosis) o induce un estado de anergia (falta de respuesta). CD38 parece ayudar en este proceso, seleccionando negativamente a las células inmaduras y llevándolas a apoptosis. Así, el BCR y CD38 podrían estar trabajando conjuntamente para promover una selección negativa más eficiente de células indeseables.

Parte de nuestro hallazgo consiste en que CD38 puede comportarse, bajo estas circunstancias, de manera semejante a como se comporta el BCR; aunque aún no sabemos de qué manera se estaría activando CD38 *in vivo*.

Analizamos también la diferenciación de las células transicionales 2, al ser activadas con anti-CD38. Observamos que a las 48 horas, prácticamente todos los linfocitos transicionales 2 se diferenciaron, en contraste con el medio de cultivo, donde prácticamente ninguna célula lo hizo. Esto nos dice que el anti-CD38 induce la maduración de los linfocitos B transicionales 2.

Por otro lado, estudiamos lo que ocurre en el interior de la célula, lo que se conoce como señalización; para ello utilizamos ratones con defectos genéticos en proteínas de señalización: Lyn, Fyn y Btk. Las células transicionales 2 de estos ratones fueron estimuladas

*Continúa en la página 12*



*Manuel de la Lata entregó el Premio a Leopoldo Santos Argumedo, flanqueado en la foto por Julieta Vargas y el doctor Rosenkranz. Foto: Roberto Melo*

*Ganan Edda Scitutto y su grupo...*

*Viene de la página 10*

cuyos genes del MHC sean similares.

Cuando el trasplante es alogénico, puede haber rechazo y generarse una enfermedad aguda o crónica. La primera, generalmente desemboca en la muerte, mientras que en la segunda es necesario administrar inmunosupresores y mantener al paciente bajo estricto control médico.

Cuando el trasplante es exitoso, las células de sangre periférica, que incluyen a las del sistema inmune (macrófagos, linfocitos T CD4, linfocitos T CD8, linfocitos B, células dendríticas, etcétera) en el individuo trasplantado, alcanzan los valores normales.

Los linfocitos T CD8 son particularmente importantes, para eliminar a las células infectadas por bacterias o virus, así como a las células tumorales. Para llevar a cabo esa función, los linfocitos T CD8 reconocen, a través de su receptor TCR (por sus siglas en inglés de T cell receptor), péptidos inmunogénicos expuestos por moléculas del MHC clase I.

Se sabe que las moléculas del MHC clase I son importantes para la generación de los linfocitos T CD8 y su mantenimiento en la periferia (homeostasis periférica), así como también lo son las citocinas IL-7 e IL-15. Las células que proveen ambas señales; es decir, el MHC-I asociado con péptidos propios y las citocinas, son las presentadoras de antígeno profesionales, conocidas como células dendríticas.

El grupo del doctor Ortiz se ha enfocado a analizar la participación de las moléculas del MHC-I en la reconstitución de los linfocitos T CD8 en pacientes linfopénicos que han recibido trasplante de células hematopoyéticas. En los pacientes que recibieron un trasplante alogénico, los monocitos expresaron un patrón heterogéneo de moléculas del MHC clase I, mientras que en aquellos que recibieron un trasplante autólogo, en su mayoría la expresión fue alta y homogénea, similar a la observada en individuos sanos. Además, los niveles de expresión del MHC-I se asocian con la reconstitución de la población de los linfocitos T CD8; es decir, si la expresión de MHC-I es heterogénea o baja, la reconstitución será ineficiente, mientras que

***Función de CD38 en la diferenciación...***

*Viene de la página 11*

con anti-CD38. Encontramos que la diferenciación inducida con anti-CD38 en estos ratones deficientes, es muy limitada, indicando que tanto Btk, Lyn y Fyn forman parte de la maquinaria de señalización utilizada por CD38.

Posteriormente, analizamos otras moléculas mediante manipulación farmacológica. Los resultados mostraron una clara inhibición de la diferenciación de los linfocitos transicionales 2 con drogas que afectan Erk y PI3K, no así drogas que bloquean la actividad de PLC- $\gamma$ 2.

En resumen, en las células B transicionales 2, CD38 activa a las proteínas Lyn y Fyn; estas dos proteínas activan a su vez a Btk. Por otro lado Btk indirectamente (a través de las fosfolipasas C de fosfatidil colina o la fosfolipasa D) activan a la PKC (la cual fue analizada en un trabajo previo). Asimismo, los resultados de este trabajo indican que PI3K es importante en la vía de señalización de CD38. Así, PI3K podría activar indirectamente a la molécula Erk e inducir la proliferación y la diferenciación.

Concluimos que CD38 se comunica y participa conjuntamente

cuando la expresión es alta, la reconstitución es rápida y eficiente.

De esta manera, concluyen que las moléculas de histocompatibilidad de clase I, no solamente proveen la identidad celular, sino también proporcionan señales para que cada individuo posea números adecuados de células en su sistema inmune. Por lo anterior, proponen que el análisis de la expresión de estas moléculas podría utilizarse como un parámetro clínico que permitiese el pronóstico de reconstitución de la población de linfocitos T CD8 en individuos que recibieron trasplante de células hematopoyéticas.

Por su parte, Miguel Múnera, director general de Roche en México, resaltó el compromiso de la empresa por fomentar la investigación médica en nuestro país: “Es nuestra misión buscar satisfacer las necesidades médicas no cubiertas con total responsabilidad ante la comunidad científica y médica, hacia las instituciones de salud, los pacientes y sus familias para mejorar los tratamientos de las enfermedades que nos aquejan. Es por ello que apoyamos y reconocemos públicamente las contribuciones de los científicos mexicanos a la comprensión de nuestros padecimientos y sus posibles soluciones”.

El doctor Jorge Rosenkranz, en cuyo honor se constituyó el premio de Investigación Médica que lleva su nombre, fue director científico de los laboratorios Syntex, cuyo objetivo era la producción de hormonas esteroideas sintéticas a partir de las saponinas, precursores vegetales encontrados principalmente en altas concentraciones en una planta mexicana: el barbasco, conocida como cabeza de negro.

El doctor Rosenkranz trabajó en la síntesis de hormonas sexuales para el tratamiento de la infertilidad y los desórdenes menstruales, que tuvieran la ventaja de administrarse por vía oral. Bajo su dirección, Syntex fue el primer laboratorio en lograr la síntesis de la cortisona; asimismo, se convirtió en proveedor de progesterona para las grandes compañías farmacéuticas. Posteriormente logró la síntesis de la noretisterona, que se convertiría de la base de los antiovlutorios hormonales más utilizados en el mundo. ☞ *(Rosalba Namihira)*

en la selección de las células transicionales 1 para llevarlas a apoptosis y en la selección de las transicionales 2 para llevarlas a proliferación y maduración.

Esta investigación nos ofrece una ruta alternativa para estudiar nuevos defectos en la maduración de los linfocitos B. El estudio de estos procesos podría brindar nuevas herramientas de diagnóstico, así como alternativas novedosas para el tratamiento de algunas inmunodeficiencias humorales y de otros padecimientos. Por ejemplo, el papel importante de CD38 en la eliminación de clonas autorreactivas podría tener consecuencias en los tratamientos de algunas enfermedades autoinmunes. De la misma forma, los padecimientos por deficiencia de linfocitos B, que traen como consecuencia una carencia en la producción de anticuerpos, podrían ser tratados mediante manipulación farmacológica o genética, reemplazando los mecanismos defectuosos por drogas o genes correctivos que pudieran subsanar alguno de los defectos. Este es el reto que nos espera en el futuro de nuestras investigaciones. ☞





**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: 56226220 al 22, fax: 5006 5070

[ddu@servidor.unam.mx](mailto:ddu@servidor.unam.mx)

**El papel de NF-κB en la susceptibilidad...**

*Viene de la página 3*

KR). Adicionalmente, la utilización combinada de gleevec con adriamicina induce una mayor muerte celular de las células de cáncer de glándula mamaria comparada con la muerte que ocasiona la adriamicina sola.

Estos resultados son muy alentadores, sin embargo, en los últimos años se ha cuestionado el uso de líneas celulares como único modelo *in vitro* de estudio. Estas dudas están basadas en resultados de microarreglos que han demostrado que algunas líneas celulares ya no se parecen al tumor que les dio origen. Por lo anterior, hemos decidido generar cultivos primarios de diferentes estadios de tumores humanos de cáncer de glándula mamaria y así poder corroborar la información obtenida en líneas celulares. Por esta razón, la Unidad periférica de "Biomédicas" ubicada en el Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" sometió un protocolo, que ya fue aprobado por el Comité de Ética de dicho Instituto, para obtener

biopsias de pacientes con cáncer de glándula mamaria y establecer cultivos primarios para evaluar en estos cultivos la vía de activación atípica de NF-κB en respuesta a la adriamicina. Hasta el momento hemos establecido 16 cultivos primarios a partir de biopsias de pacientes con cáncer de glándula mamaria y un cultivo de mama normal. La primera caracterización que hemos realizado en estos cultivos es la resistencia o sensibilidad a la adriamicina y el efecto de la combinación entre el gleevec y la adriamicina. Como era de esperarse encontramos una sensibilidad variada a la adriamicina en los diferentes cultivos primarios de cáncer de glándula mamaria. El uso combinado de gleevec y adriamicina provocó un incremento en la muerte celular comparado con la adriamicina sola, el cual no se observa en cultivos primarios de células normales de glándula mamaria. Estos resultados también apoyan la posible utilización de una terapia combinada entre gleevec y adriamicina en pacientes con cáncer de glándula mamaria. ☘

**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**  
**Dra. Gloria Soberón Chávez / Directora 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: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la docencia del IIB, Tercer Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622 8901. 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.

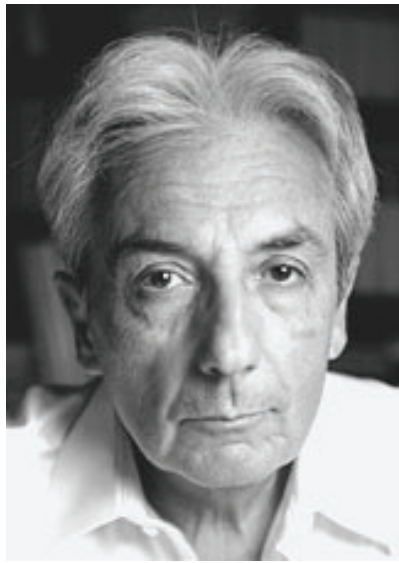
Tiraje de 4 mil 500 ejemplares. Información disponible en: [www.biomedicas.unam.mx/noticias\\_gaceta.htm](http://www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm). Responsable de la edición electrónica: Laura Cáceres.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [namihira@biomedicas.unam.mx](mailto: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. □

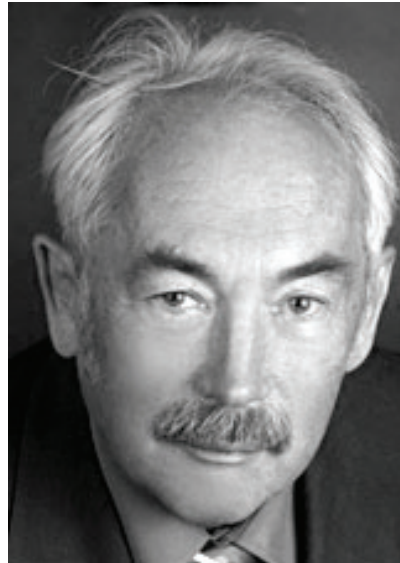
Red Biomédica

El Nobel de Física 2007

**E**l Martes 2 de Octubre fue otorgado el Premio Nobel de Física 2007, al Francés Albert Fert y al alemán Peter Grünberg, por su descubrimiento de una tecnología que permitió la miniaturización de los discos duros, lo cual ha revolucionado, en menos de dos décadas, la forma de concebir las nuevas tecnologías de la información. A lo que se abocaron estos científicos fue a la creación de una tecnología llamada Magnetorresistencia Gigante (GMR). La GMR es un efecto mecánico cuántico consistente en el uso del espín de un electrón (una de las propiedades de las partículas) que ha permitido el desarrollo de pequeños cabezales



Albert Fert. Foto: Bruno Fert, Invisuphoto. Tomada de [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/2007/fert-photo.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2007/fert-photo.html)



Peter Grünberg. Foto: ©Forschungszentrum Jülich, Jülich Germany. Tomada de [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/2007/grunberg-photo.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/2007/grunberg-photo.html)

de lectura de los discos duros y, por consiguiente, la miniaturización de los mismos. Ésta puede ser también considerada una de las primeras aplicaciones del campo de la nanotecnología. Fuera de esta explicación, lo que directamente nos interesa a los “informáticos” son las implicaciones que este descubrimiento representa: *laptops* más pequeñas, celulares y demás dispositivos que día con día utilizamos y sobre los cuales no alcanzamos a darnos cuenta de todo el trabajo que está detrás de ellos. Celebremos pues este Premio Nobel que

tiene implicaciones en la vida cotidiana de todos nosotros.  
(Roberto Rico)



**Academia de Investigación en Biología de la Reproducción, A.C.**  
**AIBIR**



**MESA REDONDA**

**CÉLULAS TRONCALES: IMPLICACIONES BIOLÓGICAS, MÉDICAS Y ÉTICAS**

**7 de noviembre de 2007, 10-18 hrs.**

**Participantes:**

- Dr. Héctor Mayani Viveros**  
Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Dr. Iván Velasco Velázquez**  
Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
- Dr. Horacio Merchant Larios**  
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
- Dr. Luis Fernando Covarrubias Robles**  
Instituto de Biotecnología, UNAM.
- Dra. Dafna Feinholz Klip**  
Comisión Nacional de Bioética.

**Coordinadores:**

- Dr. Horacio Merchant Larios
- Dra. Mercedes Perusquia
- Dra. Norma Moreno Mendoza
- Informes: [aibir@biomedicas.unam.mx](mailto:aibir@biomedicas.unam.mx)
- Tels: 56-22-89-64/56-22-38-66

**Lugar:**

- Auditorio “Francisco Alonso de Florida”, Instituto de Investigaciones Biomédicas (sede Circuito escolar), UNAM. Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán. 04510 México, D.F.
- Cuota de recuperación: \$600 (estudiantes: \$300)



Investigación de Leonor Pérez, del IBT

## La depresión, la diabetes y el hipotiroidismo pueden tener su origen en cambios hormonales regulados por neuronas del hipotálamo

“Ciertas patologías, como la depresión, la diabetes y el hipotiroidismo pueden tener su origen en cambios hormonales que están regulados por neuronas que se encuentran en el hipotálamo. Para poder entender cómo se originan éstas y otras patologías, es necesario primero, comprender los programas de diferenciación de cada uno de los fenotipos neuronales que constituyen al hipotálamo, de tal suerte que en el futuro, se podría rescatar a las personas propensas o enfermas con este tipo de daños clínicos”, declaró Leonor Pérez Martínez, durante el seminario Institucional “Mecanismos Moleculares que Regulan la Diferenciación Neuronal”, dictado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas el pasado mes de septiembre.

La doctora Pérez Martínez, explicó que “el cerebro es una estructura sumamente compleja, constituida por una multitud de fenotipos neurales muy diversos con características específicas, tanto en el repertorio de receptores que se expresan en la superficie, los canales iónicos, los neurotransmisores que se van a sintetizar y a liberar en cada una de ellas, así como en las conexiones sinápticas que van a establecer, a fin de que el cerebro pueda montar respuestas, contender con el medio ambiente y conseguir la homeostasis del organismo”. En el proceso mediante el cual una célula adquiere las características necesarias para ser neurona, explicó la ponente, participan señales intra y extracelulares. Si se logra determinar los mecanismos por los cuales una célula se diferencia durante el desarrollo embrionario y qué moléculas participan en el proceso, se podrían remediar diversas patologías, rescatando los diferentes tipos de células afectadas por la enfermedad.

La doctora Pérez Martínez, del departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular del Instituto de Biotecnología, utiliza al hipotálamo como modelo, porque en él se sintetizan diferentes péptidos que tienen la capacidad de regular funciones endocrinas involucradas en el control del metabolismo, la respuesta al estrés, la termorregulación, la reproducción y la ingesta de alimento, entre otras.

Al hipotálamo lo forman diferentes núcleos neuronales, entre los cuales se encuentra el paraventricular, constituido por diversos tipos de neuronas, entre las cuales se encuentran las responsables de sintetizar la hormona liberadora de tirotrópina, tirotróliberina o

TRH, por sus siglas en inglés. La TRH regula al eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, mediante el control hipofisiario de la producción y liberación de otra hormona, la tirotrópina, la cual controla la síntesis y liberación de hormonas tiroideas por parte de la glándula tiroides; además, la TRH también es un regulador del eje hipotálamo-hipófisis-glándula mamaria, al controlar la síntesis y liberación de prolactina, hormona que regula la producción de leche durante la lactancia.



Leonor Pérez Martínez

La doctora Pérez Martínez, pertenece al grupo de investigación pionero en caracterizar el papel de la neurotrofina derivada del cerebro o BDNF y el transcrito de una población neuronal por medio del uso de microarreglos de DNA. Actualmente, la doctora Pérez Martínez estudia la participación de ciertos factores de transcripción en el desarrollo de fenotipos neurales hipotalámicos. Particularmente tiene interés por miembros de la familia “Kruppel-like” o KLFs, debido a que estos factores regulan la diferenciación de otros tipos celulares, pero su papel en

cuanto al fenotipo neuronal se desconoce por lo que esta investigación podría poner a su grupo en los primeros lugares en la materia a nivel internacional.

Como resultado de sus investigaciones, la doctora Pérez Martínez, ha observado que el factor de transcripción KLF-4 es un inductor de la expresión del gen de TRH en neuronas hipotalámicas. Sus esfuerzos están ahora enfocados en determinar si los mecanismos moleculares que permiten a KLF-4 regular la expresión de TRH constituyen un proceso más generalizado que regula el desarrollo y consolidación de otros fenotipos hipotalámicos. Para contestar esta pregunta, la doctora Pérez Martínez utilizará ratones *knockout* para el gen KLF-4 (que no expresa la proteína correspondiente). Estos ratones permitirán determinar si el gen CRH (del inglés Corticotropin Releasing Hormone), que regula la liberación de corticotropina –uno de los neurotransmisores más importantes de respuesta a condiciones de estrés emocional, de apetito y de diabetes–, presenta patrones anormales de expresión y/o procesamiento. La especialista considera que estos estudios permitirán obtener información muy útil para la planeación de estrategias que lleven a la posible evaluación de técnicas clínicas útiles en la recuperación de la salud de pacientes aquejados por enfermedades de tipo hormonal. ☞ (Sonia Olguín)

**Comunidad Biomédicas**

***Buenas nuevas para Biomédicas***

**E**n estas últimas semanas hemos tenido algunos eventos que considero muy positivos para la Comunidad de Biomédicas y los quisiera resaltar ante ustedes.

El Consejo Interno aprobó la nueva versión del Reglamento Interno de Biomédicas, después de un proceso de auscultación que se caracterizó por la amplia participación de la Comunidad. Se expresaron opiniones en distintos foros organizados en los departamentos o por los representantes electos del personal académico ante los distintos cuerpos colegiados, así como mediante comunicación personal, a través de la Secretaría Académica o la Dirección. Este ejercicio sin duda enriqueció la propuesta que pronto será evaluada por el Consejo Técnico de la Investigación Científica, además de que contribuyó a su conocimiento y apropiación por nuestro personal académico.

Comento a continuación algunos puntos de la nueva versión del Reglamento Interno que creo serán importantes para nuestro mejor funcionamiento:

- Se cambió la composición del Consejo Interno para incluir como miembros permanentes a los Secretarios de Enseñanza y Técnico, así como al representante electo por el personal académico ante el Consejo Universitario. Esto permitirá contar con un mayor número de representantes electos del personal académico en el Consejo Interno, en donde se tratarán cotidianamente los asuntos de docencia, vinculación, obras y mantenimiento de nuestras instalaciones.

- Quedaron establecidas en nuestro Reglamento las figuras de *grupo de investigación* y de *consorcio*, lo que establece un marco normativo acorde a nuestro modelo de organización. En este momento, salvo el caso de la doctora Carmen Soler, que está desarrollando un proyecto de interés general para la UNAM, todos los investigadores forman parte de grupos de investigación. Probablemente en un futuro cercano contaremos con el primer consorcio funcionando en Biomédicas.

- Se establece que las Unidades Periféricas y Foráneas se rigen por convenios específicos. Actualmente está en curso la elaboración de nuevos convenios para algunas de las Unidades Periféricas, en los que se establecerá claramente el tipo de relación laboral que el personal de Biomédicas tendrá con la Institución receptora. Refrendo aquí mi compromiso explícito de fortalecer y transparentar la relación de Biomédicas con los Institutos Nacionales de Salud.

- La figura de Jefe de Departamento se circunscribe a su papel en la coordinación e impulso de la vida académica de cada departamento. Los asuntos laborales del personal académico son atendidos por la Secretaría Académica y la comunicación del personal académico con el Consejo Interno se establece principalmente mediante los representantes electos por el personal académico ante este cuerpo colegiado.

Durante el mes de octubre se lleva a cabo el ejercicio colegiado para decidir la contratación de dos jefes de grupo de Biomédicas, uno en el área de cáncer y otro en el de la biotecnología. La participación del personal académico de los cuatro departamentos en este proceso de selección, a través de su asistencia a los seminarios que imparten los candidatos y el envío de su opinión sobre los postulantes al Consejo Interno, es un ejercicio nuevo en Biomédicas que estoy segura redundará en el fortalecimiento de la cohesión de la comunidad y en la formación de una cultura de corresponsabilidad entre todo el personal académico.

En cuanto a la docencia del Instituto, les informo que recientemente se incorporó como Secretario de Enseñanza el doctor Javier Espinosa, en sustitución del doctor Edmundo Lamoyi, quien por muchos años apoyó a Biomédicas en esta área con gran entusiasmo y dedicación. Muchas gracias Edmundo, tu labor ha sido muy importante para el Instituto.

Les informo también que está en curso la realización de un censo de todos los estudiantes de Biomédicas, para el que les pido su apoyo a fin de que se lleve a cabo eficientemente. Es importante para la organización de la docencia con un sentido institucional, contar con esta información. Todos los asuntos de docencia de Biomédicas serán atendidos por un Comité Académico en el que participarán miembros de los cuatro departamentos, así como los representantes electos para los programas académicos en los que Biomédicas participa.



*Edmundo Lamoyi y Javier Espinosa*

En este sentido, me es grato darles a conocer que está en marcha el proceso de incorporación de Biomédicas como entidad

participante en los Programas de Maestría y Doctorado en Ciencias Biológicas y en Bioquímica de la UNAM. Asimismo, en las próximas semanas habrá una reunión entre representantes de nuestra Universidad y la Autónoma de Madrid, España que tratará de establecer, en conjunto, un Doctorado en Biomedicina.

Otra muy buena noticia es que el proyecto arquitectónico para la tercera etapa de la nueva sede de Biomédicas ha sido terminado, de modo que estará disponible para que las nuevas autoridades universitarias puedan iniciar su construcción. Se cumple así, el compromiso que hizo el rector Juan Ramón de la Fuente con nuestra comunidad, y aprovecho la oportunidad para agradecerle su gran apoyo. Les refrendo a ustedes mi compromiso para impulsar ante el próximo rector de la UNAM la construcción de esta obra tan importante para Biomédicas.☘

***Gloria Soberón Chávez***  
***Directora***