



Alfonso Dueñas obtiene el “premio Canifarma 2007”

Combina un antiepiléptico y un antihipertensivo para tratar el cáncer

Por su contribución al tratamiento contra el cáncer con un medicamento eficaz, poco tóxico y de precio accesible, el doctor Alfonso Dueñas, miembro del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) y director de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), obtuvo el Premio “Canifarma 2007” en investigación clínica, otorgado por la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) el pasado 29 de enero.

La investigación del doctor Alfonso Dueñas muestra que la administración de un medicamento antihipertensivo en conjunto con un antiepiléptico es útil como agente antitumoral cuando se asocia a la quimioterapia o radioterapia.

Las neoplasias (tumores) son la segunda causa de muerte en México y en el mundo y existen más de cien mil casos nuevos al año, mientras que los decesos en el país por esta enfermedad son alrededor de 50 mil; así mismo, la expectativa es que aumente la incidencia de neoplasias y en consecuencia la mortalidad, sin embargo los fallecimientos pueden evitarse con prevención, diagnóstico oportuno y terapias efectivas.

El investigador explica que en el cáncer, las células no sólo sufren cambios genéticos irreversibles sino también cambios epigenéticos, los cuales son alteraciones únicamente funcionales y por lo tanto reversibles. A partir de este conocimiento, el doctor Alfonso Dueñas ha propuesto una terapia epigenética contra la enfermedad, la cual tiene un futuro más prometedor que la terapia de reemplazo génico (para corregir las alteraciones genéticas) que tiene entre otras desventajas una importante dificultad técnica.

Las funciones epigenéticas se basan en la interacción de las proteínas accesorias con la secuencia del ADN de los genes para determinar si estos en un momento dado deben estar encendidos (expresados) o apagados (no expresados).

En el cáncer, comenta el investigador, hay alteraciones epigenéticas que apagan los genes supresores (los cuales regulan el crecimiento y proliferación de las células), y las dos más comunes son la hipermetilación del ADN y la desacetilación de histonas (proteínas en estrecho contacto con el ADN). La relevancia del conocimiento de estos cambios es que son reversibles farmacológicamente; así, en la terapia epigenética se utilizan medicamentos que cambian estas dos anomalías para encender los genes supresores y provocar un efecto antitumoral.

En el 2003, el grupo del doctor Dueñas informó que la hidralazina, medicamento usado durante más de 30 años por sus efectos vasodilatadores para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, era capaz de desmetilar y reactivar la expresión de genes supresores que estaban apagados. Este fue un descubrimiento importante, ya que se demostró que un medicamento de uso común, poco tóxico y barato podía reactivar la función de genes inactivados en los tumores.

Casi paralelamente, un grupo alemán reportó que un antiepiléptico y anticonvulsivo usado también por más de 30 años, era un inhibidor de las enzimas desacetilasas de histonas. A partir de entonces, el doctor Alfonso Dueñas se interesó en desarrollar la combinación de ambos medicamentos para su uso contra el cáncer, la

Continúa en la pág 7



Alfonso Dueñas recibe felicitación del Secretario de Salud, José Ángel Córdova, acompañado de miembros del *presidium*.
Cortesía Gaceta UNAM

**Universidad Nacional
Autónoma de México**

Dr. José Narro Robles
Rector

Dr. Sergio M. Alcocer
Martínez de Castro
Secretario General

Mtro. Juan José Pérez Castañeda
Secretario Administrativo

Dr. Carlos Arámburo de la Hoz
**Coordinador de la Investigación
Científica**

Dra. Gloria Soberón Chávez
Directora del IIB



Gaceta Biomédicas

Sonia Olguin
Directora

Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi
Editores

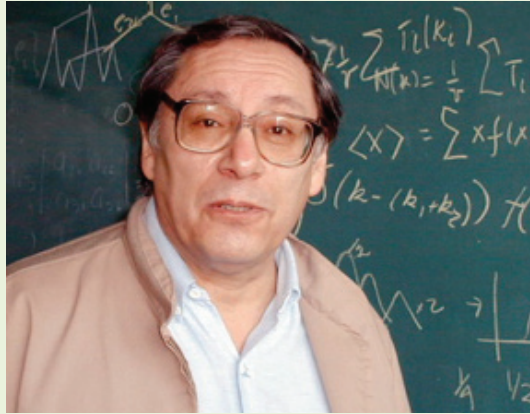
Pável Álvarez
Reportero

Iván Álvarez
Diseño

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 IIB. 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: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Tiraje de 4 mil 500 ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Laura Cáceres. Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@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.

Comunidad Biomédica

Recuerdos de Guillermo “Memo” Alfaro



Guillermo Alfaro

Foto de Archivo

Casi ayer murió Memo Alfaro y hoy empiezo a recordarlo. A buscarme en la memoria los rastros de su presencia. Un recuerdo conecta a otro y a otro, la red crece hacia el fondo y a los lados y pronto encuentra a otros amigos enredados en esa misma red: Susana Koffman, Raúl Mancilla, Chori y Ceci, Héctor Santiago, Roberto Alegre, Rosalía Ridaura, Carmen Gómez, Fernando Bastarrachea, Edda Sciutto, Ruy Pérez Tamayo y muchos otros compañeros y colegas, quienes al menos sonreirán, enternecidos y tristes, por el solo nombrarlo.


Asiduamente volteo hacia atrás: desde Biomédicas hasta la Unidad de Patología y el pabellón “Gastón Melo” en el Hospital General de la Ciudad de México; pasando por sus viajes mochileros por la India y su doctorado en Edimburgo; por su encuentro con Susi Koffman en Francia, a quien “entre mate y tango alzó de París” para casarse con ella y traérsola a México; por su laboratorio, trinchera de la ciencia en Cancerología, en donde batalló diariamente por formalizar la investigación biomédica; por su papá, el legendario ginecólogo Guillermo “El Chueco” Alfaro, mecenas de desayunos en “Heladitos Astorga” para residentes desvelados y hambrientos; por su adorado hijo Amílcar y por su casa en Copilco, con el garaje al frente y el sencillo estilo afectuoso de su mamá invitándonos a pasar a merendar galletas y café con leche; para terminar de vuelta en Biomédicas, en un sencillo cubículo encima de la biblioteca, en donde estudió hasta los últimos días de su vida.

No me place, ni a él hubiera gustado, un prolijo recuento de sus publicaciones y alumnos a la usanza de hoy en la academia, ni tampoco una ceremonia luctuosa, por sincera que esta fuese. Prefiero mencionar lo que no aparece en *curriculum* alguno, los que eran sus valores y sus modos, y cuajaron su singular figura humana y científica, mezcla de implacable racionalidad con explosiva emotividad.

Médico, patólogo y genetista molecular, Memo sabía más y más variado que todos nosotros. Veraz a ultranza, austero y casi ascético al final, nada simpatizaba con la autocomplacencia de los seminaristas, poco sonreía y casi nada parecía creer. Creo que percibió antes que muchos la enorme complejidad biológica de la enfermedad y descreyó antes que todos del reduccionismo molecular en el cabal entendimiento de su causalidad y manejo.

Su rechazo al protagonismo y su persuasión holística lo apartó de los enfoques minimalistas de la biomedicina actual y de su minuciosa contabilidad de partes y esfuerzos, y quizá lo condujo a esa intensa y amplia lectura en que se sumergió hasta que lo atajó la muerte.

Todos recordamos el respetuoso silencio que convocaba su cada vez más ocasional participación en una discusión científica, por ser siempre traslúcida y final. Si a algunos incomodó su irreductible apego a la razón y a la franqueza, a todos cautivaba cuando, de pronto, aparentemente de la nada, travieso nos sonreía desde aquella su insólita cara de lechuza o cuando disculpaba amoroso los desaciertos estudiantiles por la simple razón de su juventud.

Es su recuerdo una trenza agrídulce de esfuerzo, razón y compasión, imposible de olvidar y difícil de repetir. 

Carlos Larralde
Departamento de Inmunología, IIB
Febrero 8, 2008

Contenido

- | | | | |
|---|--|----|--|
| 1 | Alfonso Dueñas obtiene el Premio "Canifarma 2007"
Sonia Olguin | 10 | América Latina, región donde se realizan mayor número de abortos inseguros en el mundo: OMS
Pável Álvarez |
| 2 | Comunidad Biomédica.
<i>Recuerdos de Guillermo "Memo" Alfaro</i>
Carlos Larralde | 11 | La computación cuántica: el siguiente paso
Roberto Rico |
| 4 | Ingresa Sergio Sánchez a la Academia Americana de Microbiología
Sonia Olguin | 12 | Los sistemas dinámicos discretos
Fátima Pardo y Luis Mendoza |
| 5 | Tecnologías alternas para la purificación de anticuerpos terapéuticos
Vicente Rivera, Vania Bonifaz, Gabriel Rosas y Jorge Paniagua | 14 | In Memoriam
Ingeborg Becker |
| 6 | Músculos perineales y su participación en la micción femenina
Dora Luz Corona y Margarita Martínez | 15 | En busca de una cultura de prevención del VIH
Gaceta Biomédicas |
| 8 | Un acercamiento a la evolución y la biología del desarrollo (EVO-DEVO) de las extremidades
Rodrigo Cuervo, René Abarca, Alberto Ríos y Jesús Chimal | 16 | Fratricidio en el cáncer pulmonar
Carolina Ruvalcaba |



H_2O + Kärcher, es la fórmula del agua potable

 **KÄRCHER**

Limpieza y Tecnología



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



Ingresa Sergio Sánchez a la Academia Americana de Microbiología

Reconocen su trayectoria y aportación científica



Sergio Sánchez

Por su destacada trayectoria y sus aportaciones científicas, el doctor Sergio Sánchez Esquivel del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas fue elegido nuevo miembro de la Academia Americana de Microbiología (AAM), con sede en Washington D.C.

Esta asociación, formada en su mayoría por científicos de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM, por sus siglas en inglés), tiene un total de 2 mil 218 miembros, de los cuales 87.4 por ciento son estadounidenses y los científicos latinoamericanos representan tan solo 1.44 por ciento del total compuesto de la siguiente manera: Argentina cuenta con seis miembros, México ocupa ahora el segundo lugar con cinco, le sigue Brasil con cuatro, después Uruguay con dos y en último lugar están Chile, Colombia y Panamá con un representante cada uno.

Para la elección de los nuevos miembros, primero se reciben nominaciones de los candidatos a nivel mundial y después de un riguroso escrutinio se hace la selección final tomando en cuenta la experiencia científica, la originalidad y creatividad de la labor de investigación, así como el liderazgo académico de los candidatos.

Los académicos seleccionados se distinguen por tener una trayectoria sobresaliente en investigación sobre microbiología básica o aplicada y por su participación en la docencia y formación de recursos humanos en esta disciplina.


En entrevista, el doctor Sergio Sánchez comentó que su elección como nuevo miembro de la AAM se fundamentó en el trabajo realizado por su grupo de microbiología industrial durante 35 años de estudio.

Dentro de sus aportaciones al conocimiento, cabe destacar su contribución a la caracterización bioquímica y molecular del proceso de represión catabólica por carbono en el género *Streptomyces*. Los resultados obtenidos permiten diseñar estrategias genéticas y de fermentación para el mejoramiento de la producción de antibióticos y otros metabolitos secundarios.

Durante el desarrollo de esa línea de investigación y de otras como la producción de colorantes y aromas de origen microbiano, se han graduado 25 licenciados, 23 maestros y ocho doctores bajo la tutoría del reconocido académico.

En 1982 el nuevo miembro de la AAM participó en la fundación de la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería de la cual fue presidente fundador. Dicha sociedad aglutina en la actualidad a casi mil miembros y en el año 2006 instauró el Premio "Sergio Sánchez Esquivel" en reconocimiento a su trayectoria.

El doctor Sergio Sánchez colaboró en el establecimiento del primer posgrado de biotecnología en la UNAM y fue su coordinador. "Varias generaciones de biotecnólogos han egresado de este programa, que fue estratégico en su tiempo, en sus niveles de especialización, maestría y doctorado", indicó.

Debido a su experiencia científica en las diversas áreas de la microbiología, los miembros de la AAM apoyan activamente a la Sociedad Americana de Microbiología en gran parte de sus actividades, mediante la organización de coloquios y la conformación del jurado para los 26 diferentes premios que anualmente otorga dicha Sociedad para el reconocimiento de trayectorias científicas, servicios a la profesión, a la ASM y a los estudiantes de pre y posgrado.  Sonia Olguin



Sergio Sánchez y su grupo de investigación

Fotos: Iván Álvarez



Silanes



Tecnologías alternas para la purificación de anticuerpos terapéuticos

Vicente Rivera, Vania Bonifaz,
Gabriel Rosas y Jorge Paniagua

Los continuos avances en la biología molecular y celular, han facilitado la identificación de proteínas (receptores de factores de crecimiento, moléculas de señalización, proteínas del ciclo celular y moduladores de la apoptosis) involucradas en el desarrollo de enfermedades; dicho conocimiento se ha utilizado para el diseño de productos biofarmacéuticos (proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales y ácidos nucleicos) dirigidos hacia estos blancos [1, 2], siendo la insulina humana recombinante el primer producto generado a partir de tecnología recombinante en 1982.

Los anticuerpos son una alternativa para el tratamiento de distintos padecimientos tales como el cáncer, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple [3]. Actualmente existe una variedad de anticuerpos; sin embargo, para uso terapéutico y diagnóstico sólo 21 están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) y cerca de 200 están por aprobarse. Se estima que en un futuro se incrementará su uso para tratar otras enfermedades debido a su eficacia, especificidad y seguridad; hecho que se vio reflejado en las ventas del 2005, las cuales alcanzaron aproximadamente 10 billones de dólares y se espera que para el 2010 alcancen los 30 billones de dólares. Este crecimiento ha permitido que las agencias regulatorias y las empresas farmacéuticas adquieran experiencia en la producción y aprobación de anticuerpos terapéuticos, lo que en algunas ocasiones acelera su registro y comercialización.

Por los beneficios que otorgan, la industria biofarmacéutica tiene interés en la producción de anticuerpos, por lo que ha desarrollado plataformas tecnológicas eficientes y económicamente viables. Uno de los aspectos críticos dentro del proceso de producción es la purificación, debido a los elevados costos y bajos rendimientos que brindan las tecnologías convencionales, aunado a los estrictos requerimientos regulatorios.

Entre las técnicas de purificación empleadas para la producción de anticuerpos se encuentra la cromatografía debido a su alta selectividad y resolución, pero los elevados costos de operación y mantenimiento la convierten en una tecnología especializada, por lo que una de las alternativas más utilizadas es la purificación por membrana. Los sistemas de membranas en principio son ventajosos por los niveles altos de selectividad y capacidad de proceso, así como su potencial para controlar el nivel de

contacto y/o mezcla entre dos fases, no involucran cambios de fases o adición de productos químicos. Estas características minimizan la desnaturalización, desactivación y/o degradación de anticuerpos [4], además los costos de operación y mantenimiento son bajos.

Dentro de las separaciones por membranas se encuentran la ultrafiltración y microfiltración que comúnmente son utilizadas para la recuperación, concentración y purificación de anticuerpos monoclonales o proteínas glicosiladas producidas por cultivos celulares de origen animal. También se utilizan para la clarificación de suspensiones de cosechas celulares y la esterilización de líquidos para remover virus y bacterias. Existen otros procesos de separación por membrana que se utilizan en la industria los cuales incluyen biorreactores de membrana y membrana por contacto [5]. En los últimos años hubo un crecimiento importante en el desarrollo y optimización de procesos basados en separación por membranas; sin embargo, se requiere de un profundo análisis para su diseño, implementación y operación.

Es evidente el interés de las empresas hacia los anticuerpos terapéuticos, pero los costos de investigación y desarrollo son elevados, lo que dificulta su producción, por lo que se buscan constantemente alternativas tecnológicas de producción. Grupo Silanes, líder mundial en desarrollo y fabricación de antivenenos a partir de fragmentos $F(ab)_2$ de anticuerpos, realiza investigación para el desarrollo y optimización de procesos de purificación a fin de disminuir los costos de producción y acelerar la comercialización de nuevos productos.

REFERENCIAS

1. Walsh G. 2003. *Biopharmaceuticals, Biochemistry and Biotechnology*. John Wiley & Sons.
2. Walsh, G. 2003. *Biopharmaceutical benchmarks-2003*. *Nature Biotechnology* 21: 865-870.
3. U. S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>
4. Zeman IJ and Zydney AL. 1996. *Microfiltration and ultrafiltration. Principles and applications*. New York: Marcel Dekker.
5. Charcoset C. 2006. *Membrane process in biotechnology: An overview*. *Biotechnology Advances* 24: 482-492

Músculos perineales y su participación en la micción femenina

Dora Luz Corona Quintanilla^{1, 2} y Margarita Martínez-Gómez³

¹Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta UAT ²Doctorado en Neuroetología UV.

³Departamento de Biología Celular y Fisiología, Unidad Periférica Tlaxcala IIB-UNAM.

En los mamíferos la región pélvica y perineal se caracteriza por ser anatómica y fisiológicamente compleja, ya que incluye no sólo estructuras que participan en las funciones sexuales (como vagina, cérvix y útero) sino también no sexuales (como recto, vejiga urinaria, uretra y músculos estriados con su respectiva inervación).

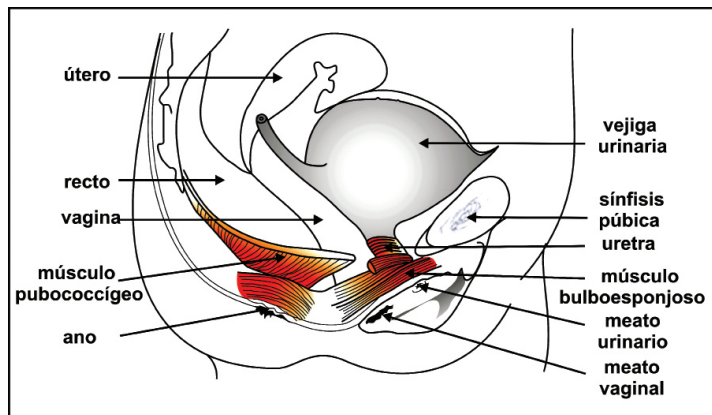


Figura 1. Vista lateral de los sistemas genital y urinario inferior y su relación con la musculatura estriada pélvica y perineal (modificado de DeLancey 2004).

La función de estas últimas estructuras es de vital importancia para la micción, en la cual la vejiga urinaria almacena la orina proveniente de los riñones y a través de la uretra se lleva a cabo su expulsión.

El control nervioso de la micción es muy complejo y participan tanto el sistema nervioso autonómico (simpático y parasimpático) como el somático. El sistema nervioso somático se encarga de regular la actividad de músculos estriados que presentan una estrecha relación anatómica con la vejiga urinaria y la uretra, como el esfínter externo de la uretra y los del piso pélvico (iliococcígeo y pubococcígeo). Se ha descrito en mujeres que la contracción constante de estos músculos durante el almacenamiento de orina evita sus salidas repentinas cuando se realiza un esfuerzo al estornudar, reír o cargar un objeto pesado.

En mujeres muchas de las patologías urinarias son ocasionadas por la disfunción de dicha musculatura estriada; entre tales patologías se encuentran el vaginismo, el prolapso genital y la incontinencia urinaria y fecal, que tienen efectos sociales y económicos. A su vez, tales disfunciones se han relacionado con el trauma del parto y/o con el envejecimiento.

Por otra parte, en la región perineal de la mujer existen otros músculos como el isquiocavernoso (Isc) y el bulboesponjoso (Be). Los pocos estudios que hay sobre estos músculos, describen que debido a su posición anatómica funcionan como soporte de la vagina y la uretra, pero existe la posibilidad de que también participen en el proceso de micción y su disfunción contribuya a alguna de las patologías mencionadas.

Nuestro grupo de trabajo ubicado en la Unidad Periférica Tlaxcala del IIB, analiza el papel de la musculatura estriada perineal durante la micción, para ello utiliza como modelo animal a la coneja doméstica

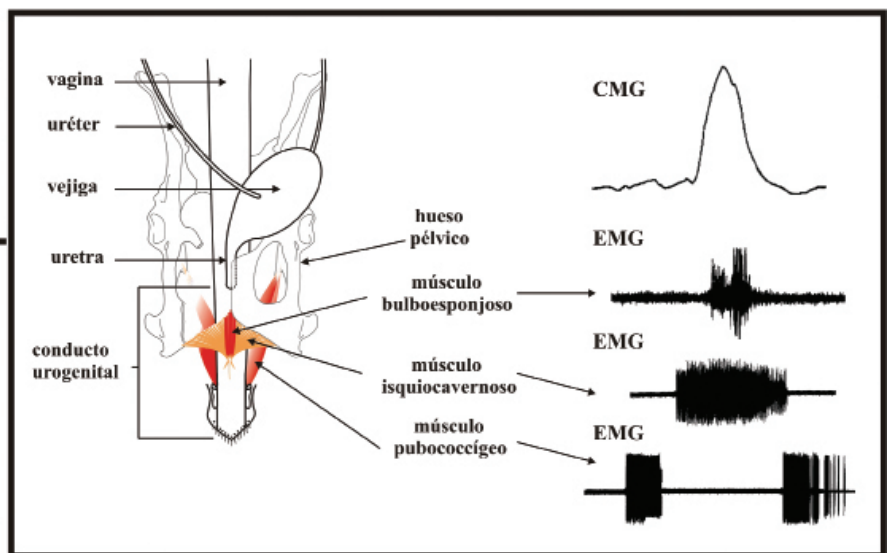
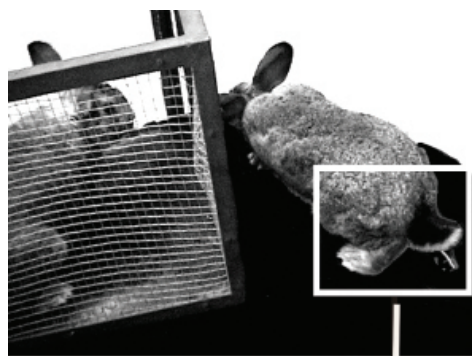


Figura 2. Conducta de expulsión de orina, anatomía del sistema urogenital y registro simultáneo de cistometrograma (CMG) y electromiogramas (EMG's) de los músculos bulboesponjoso, isquiocavernoso y pubococcígeo en la coneja. Note que los músculos adyacentes al conducto urogenital se activan diferencialmente durante la micción inducida.

(*Oryctolagus cuniculus*). Hemos encontrado que la coneja tiene cuatro formas conductuales de expulsar la orina: en chorro, chisguete, rocío y goteo. Es posible que tales formas conductuales diferentes se deban a una dinámica funcional distinta del aparato urogenital.


El aparato urogenital de la coneja se caracteriza porque la uretra desemboca en la vagina y presenta los músculos Isc y Be bien desarrollados, de forma similar a la mujer y a diferencia de la rata hembra donde tales músculos son vestigiales. Para determinar la participación de tal musculatura en la micción, en conejas anestesiadas registramos la presión vesical (cistometrogramas) durante la infusión de solución salina en la vejiga urinaria y a través de electrodos registramos la actividad muscular (electromiogramas). En los cistometrogramas medimos parámetros que

evalúan el funcionamiento vesical (parámetros urodinámicos); con los electromiogramas de los músculos Is y Be y un pélvico (el pubococígeo) determinamos su actividad en relación a la fase de almacenamiento o de contracción vesical observada en los cistometrogramas.

Encontramos que la musculatura estriada perineal y pélvica se activa diferencialmente durante la micción inducida, es decir, los perineales se activan durante la expulsión y el pélvico en el almacenamiento y después del vaciamiento vesical.

Para corroborar tal participación efectuamos un segundo experimento en el que registramos cistometrogramas antes y después de aplicar un anestésico (xilocaína) que mantuvo relajados a los músculos perineales. De acuerdo con nuestros resultados, si los músculos no se activan durante la expulsión el funciona-

miento de la vejiga urinaria y los parámetros urodinámicos se ven afectados, por ejemplo, se necesita mayor cantidad de solución de orina para que se lleve a cabo la expulsión y la cantidad que sale es menor, por lo que queda más cantidad de solución salina en la vejiga urinaria. Con ello, concluimos que los músculos Isc y Be participan en el proceso de micción ya que su activación facilita la expulsión de orina.

Nuestros datos podrían explicar en parte el por qué en mujeres mayores el daño muscular se asocia a patologías como la incontinencia urinaria o la retención urinaria. El estudio de los mecanismos básicos de la micción y la participación de la musculatura estriada pueden contribuir con conocimiento significativo para el entendimiento y tratamiento de estas patologías femeninas. 

...viene de la página 1

cual dio origen al medicamento conocido como *Transkrip R/L*. Dado que se trataba de dos medicamentos conocidos, se permitió estudiar directamente la eficacia terapéutica de su combinación, primero en líneas celulares, después en animales y luego en humanos.

Lo primero que determinó el grupo mexicano fue que el tratamiento con *Transkrip R/L* en varias líneas celulares de cáncer, producía efectos antitumorales, afectando la capacidad de desarrollar metástasis y revirtiendo la resistencia a la quimioterapia.


Estudios realizados en modelos murinos también demostraron la eficacia del medicamento, ya que hace más efectiva a la quimioterapia cuando se administran juntos. Hasta el momento se han completado estudios fase II en los que se suministró *Transkrip R/L* combinado con quimioterapia y/o radioterapia a pacientes con cáncer de mama, cérvix, ovario, testículo y pulmón en etapas avanzadas, logrando la respuesta favorable del 75 por ciento de los pacientes cuyos tumores eran refractarios y consecuentemente detener la progresión de la enfermedad.

En los tres estudios mencionados previamente, se obtuvieron resultados muy prometedores, ya que el nuevo medicamento no sólo aumentó la eficacia terapéutica de los tratamientos convencionales, sino que mediante estudios de expresión génica global en los tumores de esos pacientes se pudo demostrar la reactivación de alrededor de mil genes.

Actualmente, el producto se encuentra en espera de la liberación del registro sanitario por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), en cuanto sea liberado, podrá sumarse al arsenal existente contra el cáncer, con la ventaja de tener un precio accesible a diferencia de los tratamientos actuales que están fuera del alcance de la población, "por ejemplo, el costo mensual del último medicamento aprobado en México contra el cáncer sobrepasa los 80 mil pesos", puntualizó.

Aunque el grupo de investigación del doctor Dueñas tiene como interés principal el desarrollo de terapias, enfatiza que "los tumores detectados oportunamente son más fáciles de atender y resulta más sencillo detener su crecimiento, antes de que causen daños irreversibles", por lo anterior, las medidas de prevención y detección

temprana son fundamentales en el combate contra el cáncer. Actualmente, una gran parte de la investigación en cáncer también está enfocada hacia el desarrollo de pruebas moleculares no invasivas para la detección temprano del mismo, enfatiza.

También fueron galardonados con el Premio "Canifarma 2007" los doctores Lena Ruiz Azuara de la Facultad de Química y Constantino III Roberto López del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en las categorías de Investigación Básica e Investigación Fisiológica, respectivamente; mientras que los doctores Norma Bobadilla del IIB y Gabriel Corkidi del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (CECADET), recibieron menciones especiales. 



Alfonso Dueñas Foto: Sonia Olguin

Sonia Olguin



DEFENSORÍA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

Académicos y estudiantes:

La defensoría hace valer sus derechos
Emergencias 24 horas, al teléfono 55-28-74-81
Lunes a viernes de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 17:00 hrs.
Edificio "D" nivel rampa, frente a Universum,
Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4

Teléfonos: 56226220 al 22, fax: 50065070
ddu@servidor.unam.mx

Un acercamiento a la evolución y la biología del desarrollo (EVO-DEVO) de las extremidades

Rodrigo Cuervo, René Abarca,
Alberto Ríos y Jesús Chimal

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.

El por qué las extremidades de los tetrápodos han adquirido formas tan diferentes durante el transcurso de la evolución es una pregunta que el humano se ha planteado desde hace mucho tiempo y cuya respuesta, en la actualidad, puede obtenerse desde los puntos de vista evolutivo y de la biología del desarrollo. La convergencia entre estas dos ramas de la ciencia ha dado origen a la disciplina que estudia los procesos evolutivos desde un punto de vista de la biología del desarrollo "EVO-DEVO" (del inglés *Evolutionary Developmental Biology*).

El esqueleto apendicular de los vertebrados es una de las estructuras que más formas y adaptaciones ha desarrollado durante la evolución y que ha permitido a los vertebrados colonizar distintos hábitats. Sin embargo, la estructura básica del esqueleto apendicular en todos los tetrápodos es la misma; un estilópodo conformado por el húmero o fémur, un zeugópodo constituido de la ulna/radio o tibia/fíbula y el autópodio representado por los pies o las manos que consta de un número variable de elementos esqueléticos. Con respecto al patrón, forma y número de dedos, el autópodio del hombre es muy parecido al de algunos otros mamíferos como el ratón, pero muy diferente al autópodio de un ave o de otros mamíferos como los ungulados. ¿A qué se deben tales diferencias? ¿Qué las controla? La adaptación de las extremidades a casi cualquier función se debe a los cambios de forma, longitud y número de huesos que son característicos de cada especie. Por ejemplo, en diferentes grupos de vertebrados marinos como la tortuga, el plesiosaurio (ya extinto) o los delfines, la formación de las aletas ocurrió por acortamiento de los huesos y aumento del número de falanges. Este ejemplo de convergencia también lo vemos en las adaptaciones al vuelo en diferentes grupos de vertebrados. Estos cambios que en la naturaleza constituyen adaptaciones, en el caso del ser humano significan malformaciones. Entender los mecanismos moleculares que controlan la morfogénesis de las manos o pies en distintas especies de vertebrados puede ayudar a entender la etiología de muchas alteraciones congénitas y su prevención en humanos.

Sin importar la forma que tienen las extremidades adultas, todas ellas se parecen en el embrión temprano, de tal manera que si comparamos los primordios de las extremidades entre los distintos grupos de vertebrados es prácticamente imposible distinguir a que especie pertenecen. Todas las extremidades embrionarias están formadas por un grupo de células mesenquimáticas envueltas por células que forman al ectodermo. A pesar de que a simple vista pareciera que la extremidad es una estructura homogénea de células de mesodermo envueltas por células de ectodermo, existen poblaciones celulares organizadas en ciertas áreas en el primordio que secretan señales moleculares encargadas de establecer patrones espaciales.



Figura 1. Pata del embrión de pollo en etapa 32. Se muestran las zonas interdigitales positivas a la tinción con rojo neutro que marca células apoptóticas. La eliminación del interdígito resulta en la separación de los dedos.

Un patrón espacial se refiere a la organización de las células en un determinado tiempo y espacio durante el desarrollo embrionario que resulta en la formación correcta y por lo tanto funcional de un tejido u órgano. El establecimiento de los patrones espaciales está estrechamente relacionado a la morfogénesis, que es el proceso por el cual un tejido en desarrollo cambia de forma hasta alcanzar una organización anatómica/funcional.

El mesénquima recibe señales específicas que hace que estas células se diferencien en cartílago (que dará origen al esqueleto) o bien hacia músculo, a los ligamentos o a los tendones, mientras que el ectodermo dará origen a la piel y a sus derivados. La formación del esqueleto apendicular (el esqueleto que se desarrolla en las extremidades) es un parámetro importante para identificar el desarrollo de la extremidad. La formación del esqueleto apendicular es inconfundible, se forma un esbozo o molde cartilaginoso del elemento esquelético que posteriormente se reemplazará por hueso. La formación de los elementos esqueléticos de la extremidad depende

necesariamente de la diferenciación del cartílago mediante un proceso llamado condrogénesis. La condrogénesis en la extremidad empieza con la agregación o condensación de células mesenquimáticas que recibirán señales condrogénicas que promoverán la expresión de genes característicos del fenotipo cartilaginoso. La diferenciación del cartílago en el primordio de la extremidad sigue una secuencia en dirección proximal a la dirección distal. En primer lugar se forma el elemento del estilópodo (húmero/fémur), entonces el primordio del cartílago se bifurca para formar al zeugópodo (radio-ulna/tibia-ulna) y finalmente se ramifican para formar al autópodio (carpos/dedos de la mano o tarsos/dedos de los pies).

De manera simple, diremos que las células que formarán el autópodio reciben dos tipos de señales; el primer tipo de señal promueve la diferenciación del cartílago con la consiguiente formación de los dedos y el segundo tipo de señal promueve la muerte celular en el tejido mesodérmico que se encuentra entre los dedos. Esto último ocurre en aquellas especies que presentan dedos separados, como en

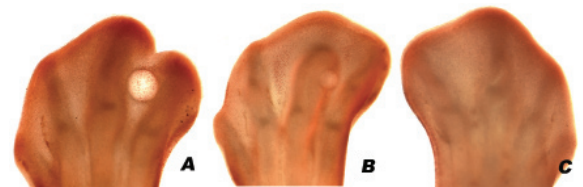


Figura 2. (A) La aplicación de perlas de heparina embebidas previamente en BMP-7 en el interdígito, aceleran la muerte celular interdigital. (B) La aplicación de la perla con el mismo factor sobre el dedo en desarrollo resulta en su truncamiento. (C) Pata sin tratamiento. No se observa la presencia de células muertas en el interdígito en esta etapa del desarrollo (compárese con (A)).



Figura 3. Pez pulmonado del género *Protopterus*, larva de ajolote, *Ambystoma mexicanum* y pez *Polypterus* albino y silvestre
Imágenes proporcionadas por los autores

el humano, el ratón o el pollo. En especies como el pato, la muerte celular es inhibida, manteniendo la presencia de una membrana interdigital.

En nuestro laboratorio nos hemos enfocado a estudiar los mecanismos moleculares de la formación de los dedos, cómo la muerte celular esculpe minuciosamente la forma de la mano, cómo es la diferenciación de las células y su organización para formar los diferentes tejidos que permiten una morfogénesis correcta de las extremidades, y cómo evolucionó la mano a partir de las aletas.

La muerte celular es uno de los mecanismos celulares que participan en la morfogénesis de los dedos. Debido a su tamaño y accesibilidad, las áreas apoptóticas de las zonas interdigitales de la extremidad de pollo son uno de los modelos más utilizados para estudiar los mecanismos de muerte celular. Un aspecto que controla la morfogénesis de los dedos es la relación existente entre las señales condrogénicas y las señales apoptóticas. Sabemos que las señales que promueven la condrogénesis y la formación de los dedos regulan de manera negativa la muerte celular de los interdígitos. De igual manera las señales que promueven la muerte celular son capaces de regular negativamente la diferenciación del cartílago. Los datos experimentales indican que hay un equilibrio entre las señales condrogénicas y apoptóticas en el control de la formación de los dedos.

Evolución de las extremidades

Las extremidades de los tetrápodos se originaron a partir de las aletas pectorales y pélvicas de los peces sarcopterigios. Los estudios de restos fósiles de peces "tipo tetrápodo" del periodo Devónico demuestran que los peces ya tenían extremidades mucho antes de que se habitara la tierra firme. Este caso es ejemplificado por el pez *Acanthostega*, uno de los fósiles más famosos de la paleontología. Las extremidades

de estos peces tenían la estructura básica de un tetrápodo, es decir estaban conformadas por un estilópodo, zeugópodo y un autópodio con polidactilia, *Acanthostega* tenía ocho dedos. Este evento en la evolución permitió que los vertebrados colonizaran la tierra.

Si bien es claro que las extremidades se originaron en los peces, los procesos y cambios que desarrolló la aleta para convertirse en extremidad son poco entendidos y materia de especulaciones e hipótesis. Pensamos que el estudio comparativo de los peces vivos más cercanos a los tetrápodos puede aportar información relevante para entender la evolución de los tetrápodos. Con esta idea en mente nos hemos abocado al estudio comparativo de los peces primitivos del género *Polypterus* y *Protopterus*. Utilizamos también al ajolote o *Ambystoma mexicanum* como tetrápodo de referencia para las comparaciones, puesto que los anfibios, en particular los neoténicos, son los tetrápodos más cercanos a los peces. Cabe mencionar que a lo largo de la historia de la Biología estos peces han llamado la atención de muchos naturalistas por tener al mismo tiempo características de peces y anfibios y por su condición primitiva, actualmente son considerados fósiles vivos. A pesar de su importancia pocos laboratorios se dedican a su estudio. Una limitante era la dificultad para obtener estos peces endémicos de África y lograr su reproducción en cautiverio. Sin embargo; en los últimos años el mercado mundial de peces de ornato empezó a reproducirlos en cautiverio y a comercializarlos y ahora es fácil conseguirlos en acuarios comerciales. Una característica única de *Polypterus* y *Protopterus* es su capacidad de regeneración. Tienen la sorprendente característica de regenerar el endoesqueleto de las aletas, cosa que no ocurre en ningún otro grupo de peces o vertebrados con la excepción de los anfibios urodelos como el ajolote. Se sabe que la regeneración es un proceso que recapitula el desarrollo y por lo tanto es un buen modelo para entender los procesos de evolución y desarrollo de las extremidades.

Sonic Hedgehog es un morfógeno muy importante para el establecimiento de la identidad y número de dedos y moléculas como la cyclopamina pueden inhibir su señalización. Utilizando este inhibidor obtuvimos resultados que nos permiten proponer la homología de los elementos esqueléticos de la aleta de *Polypterus* y el desarrollo de la escápula del ajolote y entender algunos de los cambios ocurridos durante la evolución de la parte más proximal de la extremidad. Existen otras moléculas importantes que participan en el desarrollo de las extremidades de los tetrápodos como los factores de crecimiento WNT, FGF, TGF- β , BMP etcétera. En el laboratorio contamos con inhibidores y agonistas de estas moléculas que nos permitirán ampliar estos estudios. Este enfoque nos permite al mismo tiempo comprender mejor el fenómeno de la regeneración.

El estudio de la extremidad en sus etapas embrionarias no sólo nos ayuda a comprender las interacciones que establecen los tejidos para alcanzar la correcta morfogénesis de una aleta de delfín o tortuga, ala de ave o murciélago o la mano de humanos o gorilas, sino que además nos permite comprender la historia evolutiva de las extremidades. La comparación de los procesos de formación de las extremidades entre diferentes especies ha llevado al desarrollo de teorías y modelos evolutivos que explican los cambios a nivel molecular que resultaron en la diversificación de las extremidades propias de cada especie. Además, los mecanismos moleculares que participan en el desarrollo de la extremidad de algunas especies pueden constituir las bases para entender las posibles causas que generan las malformaciones en humanos. Actualmente la medicina regenerativa es una de las áreas de mayor interés y desarrollo en la biomedicina y evidentemente entender cómo ocurre este fenómeno de la naturaleza extenderá las posibilidades para curar enfermedades y discapacidades que aquejan al ser humano. ¶

América Latina, región donde se realizan mayor número de abortos inseguros en el mundo: OMS

En 2003 se registraron 66 mil 500 muertes por causa del aborto

Expertos del Colegio de Bioética A. C., analizaron los problemas médicos y de salud del aborto, esto en el marco del seminario "Aborto, un debate abierto", organizado por los Institutos de Investigaciones Filosóficas e Investigaciones Jurídicas. Por parte del Colegio de Bioética participaron los doctores Patricia Grether, Raymundo Canales, Ricardo Tapia y Arnoldo Kraus, quien fue moderador, así como los doctores Raffaella Schiavon de International Projects Assistance Services (PAS) y José Antonio Moreno del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.

La doctora Schiavon presentó cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de la incidencia y la morbilidad del aborto, definido como problema de salud pública debido a que impacta sobre la mortalidad y morbilidad materna, causa enfermedades y daño a la salud; repercute en el número de atenciones hospitalarias por complicaciones y en los costos de los sistemas de salud públicos y privados.

Datos de la OMS revelan, de acuerdo al último monitoreo hecho en 2007 en el que se comparan cifras de 1995 con las de 2003, que la tasa del número de abortos en el mundo se redujo de 35 a 29 por cada mil. En los países en desarrollo se redujo de 34 millones en 1995 a 29 millones de abortos en 2003. La disminución más importante en las tasas se observó en los países desarrollados, en los que la tasa registró 39 millones en 1995 a 26 millones en 2003. "Se atribuye la reducción del aborto inseguro en los países de Europa Oriental al aumento del uso de los métodos anticonceptivos", indicó la doctora Schiavon.

La OMS informa que en países donde el aborto es legal existe menos de un aborto inseguro por cada mil mujeres. En América Latina donde las legislaciones son restrictivas, se registran más de 30 abortos inseguros por cada mil.

En el auditorio "Héctor Fix Zamudio" del Instituto de Investigaciones Jurídicas, Schiavon aclaró que las restricciones legales no disminuyen el número de abortos inducidos. Por ejemplo, se registran menos de 10 abortos por cada mil mujeres en países como Holanda, Bélgica y Suiza que tienen leyes no prohibitivas. Y más de 50 abortos por cada



Arnoldo Kraus y Ricardo Tapia foto: Pavel Álvarez

mil se registran en Chile y Perú que tienen legislaciones restrictivas. "Chile, Costa Rica y Nicaragua prohíben el aborto bajo cualquier circunstancia, incluso si la vida de la mujer está en riesgo, indicó la especialista.

Acerca de la mortalidad la OMS reveló que en 2003 se registraron 66 mil 500 decesos en el mundo provocados por el aborto: treinta y seis mil en África, 28 mil 400 en Asia, dos mil en América Latina y de esa cifra 1400 en Sudamérica, menos de 60 muertes en Europa y Estados Unidos, y menos de 50 en Europa Oriental.

Por su parte, el doctor Raymundo Canales expresó que la prevención del aborto no está en el ámbito de la ley, sino en el ámbito de la educación sexual y reproductiva. La prevención le corresponde a la autoridad sanitaria, que tiene el deber de dar metodología anticonceptiva a las personas.

El doctor Ricardo Tapia del Instituto de Fisiología Celular dio una perspectiva del desarrollo del sistema nervioso central en el feto y dijo que todas las especies biológicas, incluyendo al hombre, son el producto de la evolución biológica y definió persona como el ser vivo capaz de poseer las funciones mentales superiores.

Aclaró que a partir de la semana 25 o 26 hay actividad eléctrica en la corteza cerebral del embrión y no es posible hablar de persona mientras ésta no se desarrolle. Por lo tanto no se está destruyendo una persona cuando alguien decide abortar por las razones que considere suficientes según su autonomía personal. No se puede hablar de persona sino hasta el tercer trimestre del embarazo. "El embrión de 12 semanas no es un individuo biológico y mucho menos una persona".

En la fecundación normal, el espermatozoido fecunda al óvulo y después de unos cuantos días se forma el blastocisto, que contiene en



Jorge Adame y Mónica González foto: Iván Álvarez

su interior un conjunto de células (entre 100 y 120) denominadas troncales embrionarias, que dan origen al embrión y tienen la potencialidad para formar el organismo de la especie que se trate, explicó.

Posteriormente, el doctor José Antonio Moreno habló de los daños potenciales del aborto que pueden ser inmediatos o tardíos. Los inmediatos son el choque anestésico, hemorragia severa, perforación de útero o de víscera contigua (vejiga, recto, asas intestinales), peritonitis consecuente de una perforación o de una sepsis, así como tromboembolia que se origina a partir de émbolos infectados.

Las hemorragias se provocan porque la placenta es un órgano irrigado por vasos sanguíneos y al desprenderla se puede ocasionar la pérdida cuantiosa de sangre que en ocasiones, no se puede detener; entre más avanzado es el embarazo más riesgo se tiene de provocarla. "Es necesario un tope legal que permita realizar el aborto en condiciones libres, establecidas por el propio sistema de salud", indicó.

Los daños potenciales tardíos, explicó el especialista, son la esterilidad y la infertilidad.

Patricia Grether se refirió sobre la práctica del aborto por enfermedad fetal, que en México se realiza por acuerdo médico hasta la semana 20 y, a diferencia del legrado, consiste en la interrupción del embarazo al inducir el parto, por lo que la mujer es internada en un hospital, se le suministran fármacos y se estimula el parto, médicamente no tienen una complicación mayor.

En casos de anencefalia, el embarazo se interrumpe independientemente de la edad gestacional. Una encuesta hecha en el Instituto Nacional de Perinatología reveló que, 70 por ciento de las pacientes embarazadas

decidirían interrumpir el embarazo si se diagnosticara una enfermedad fetal. Otro estudio hecho en médicos mexicanos mostró que, 95 por ciento de ellos, sugerirían terminar el embarazo en caso de anencefalia, mientras que en caso de síndrome de Down aproximadamente la mitad lo sugeriría.

Al analizar los problemas filosóficos del aborto, los doctores Juliana González, Alejandro Herrera, Gustavo Ortiz, miembros del Instituto de Investigaciones Filosóficas y Rodrigo Guerra, de la Academia Internacional de Filosofía del Principado de Liechtenstein, señalaron que despenalizar el aborto no implica estar a favor de la destrucción de la vida, sino por el contrario, estar a favor de ella, de la libertad y de los derechos humanos de toda mujer; así como a favor de la calidad de vida que se puede ofrecer a quien llega a ella.


Juliana González dijo que el aborto es inaceptable cuando se realiza en condiciones inhumanas, ya que no es lo mismo un aborto practicado dentro de una clase social con estatus económico favorecido y el ejercido en condiciones de pobreza, contrarias a la salud y a la vida misma de las madres.

Por su parte el doctor Alejandro Herrera señaló que la mujer embarazada tiene una obligación moral, no jurídica, de actuar responsablemente durante sus relaciones sexuales. Tiene el derecho, que debe ser jurídico, de tomar decisiones sobre lo que ocurra en su cuerpo porque es de ella. Además de tener el compromiso moral de tomar en cuenta los deseos del progenitor masculino, cuando este se opone al aborto, si y solo sí, no sea causante violento del embarazo. "A su vez el médico tiene el derecho jurídico de la objeción de conciencia, pero el deber jurídico de practicar el aborto, aún cuando sea objetor, en caso de eminente peligro para la salud o vida de la mujer. Asimismo, el Estado tiene el deber de garantizar y procurar un sistema de salud eficiente, así como promover la educación sexual de la población".

En el tercer día de análisis del seminario "Aborto, un debate abierto," investigadores en materia jurídica, entre ellos los doctores Mónica González, Jorge Adame, Miguel Rábago, Juan Pablo Pampillo y Pedro Morales, coincidieron en que el aborto, desde los principios generales del Derecho, es un acto voluntario, decisión libre de

la mujer. Como se trata de un acto voluntario no es un problema de salud como lo es el aborto espontáneo. El voluntario es un acto jurídico, por tanto sujeto a los juicios jurídico y ético.

El doctor Jorge Adame señaló que no es lícito privar de la vida a un ser humano inocente, es decir, el concebido no nacido es un ser humano, por lo tanto privar de la vida es un acto injusto, con la misma gravedad que el homicidio. El aborto voluntario es un acto anticonstitucional porque priva de la vida a un individuo de la especie humana.

Finalmente indicó que la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos protege el derecho a la vida del concebido no nacido. Cuando a la Suprema Corte de Justicia se le planteó el asunto del aborto en la reforma anterior al código penal, la llamada Ley Robles, la Corte aprobó como tesis de jurisprudencia obligatoria el precepto que dice que: "la protección del derecho a la vida del producto de la concepción, deriva tanto de la Constitución Política como de los tratados y las leyes estatales y locales", indicó.  **Pável Álvarez**


Red Biomédica

La computación cuántica: el siguiente paso

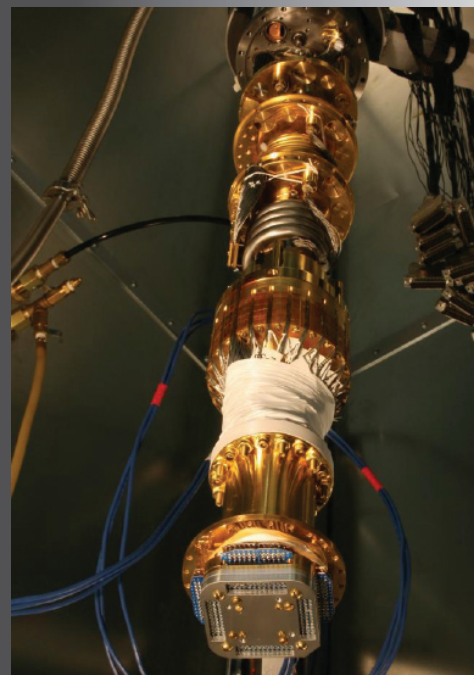
La siguiente fase en la computación es el uso de la computadora cuántica, cuyo comportamiento es determinado de forma importante por leyes de la mecánica cuántica y tiene como unidad mínima de información a los bits cuánticos (quantum bits) o *qubits* que pueden ser, por ejemplo, núcleos, puntos cuánticos semiconductores y similares y no los bits utilizados por los ordenadores actuales.

La computación basada en *qubits* tiene enormes posibilidades, ya que mientras las computadoras tradicionales codifican información usando números binarios (0, 1) y pueden hacer solo cálculos de un conjunto de números, utilizando una sola vez cada uno, las computadoras u ordenadores cuánticos codifican información como serie de estados mecánicos cuánticos, tales como direcciones de los electrones o las orientaciones de la polarización de un fotón, representando un número que expresa que el estado del bit cuántico está en alguna parte entre 1 y 0, o una superposición de varios números de forma que se realizan diversos cálculos simultáneamente.

La computación cuántica cambiará radicalmente el panorama, ya que con un solo procesador cuántico montado en una laptop, se podrán realizar tareas que ahora parecen imposibles, como aparear cadenas de ADN o romper algoritmos de "encriptamiento" como el llamado RSA, que por agotamiento de claves hoy es impensable. El "encriptamiento" es usado para garantizar la seguridad en los sistemas por medio de un texto normal, que es convertido a un formato ininteligible para usarlo como clave de comunicación, con el fin de ayudar a la autenticación del servidor.

El potencial de la computación cuántica será impresionante, sin embargo aún es un proyecto que tardará en materializarse. En la fotografía aparece un componente de una computadora que la empresa D-Wave Systems presentó como cuántica, sin embargo aunque usa algunos componentes cuánticos, no cuenta con los requerimientos para llamarse computadora cuántica, según los expertos. 

Roberto Rico / Sección de Cómputo



Copyright 2006 D-Wave Systems Inc. Photo by J Chung

Los sistemas dinámicos discretos

Fátima Pardo y Luis Mendoza

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología

Cambia lo superficial
Cambia también lo profundo
Cambia el modo de pensar
Cambia todo en este mundo

Todo cambia (fragmento), de Julio Numhauser

Resulta evidente que todo a nuestro alrededor se encuentra en cambio constante. Y por tanto, quienes nos dedicamos a la investigación biológica nos enfrentamos ante una serie de fenómenos que tienen variaciones a lo largo del tiempo, como la reacción de un organismo ante un estímulo, la propagación de una enfermedad, el proceso de activación transcripcional de un gen, el tamaño de una población bacteriana, etcétera. No es de extrañar entonces, que existan múltiples proyectos de investigación enfocados a estudiar las propiedades dinámicas de algunos fenómenos biológicos.

Para enfocarse en la descripción del comportamiento dinámico de algún sistema biológico, es necesario utilizar una herramienta formal que permita hacer una simplificación del sistema, tomando la parte dinámica e ignorando características tales como la composición o la forma del sistema en estudio. Es decir, se requiere de la creación de un modelo dinámico del sistema en estudio. Para ello, dentro de las matemáticas existe una serie de herramientas conocidas como sistemas dinámicos, los cuales no son sino una manera de describir cómo un sistema pasa de un estado a otro conforme transcurre el tiempo.

Existen diversos tipos de sistema dinámico, pero todos ellos se pueden dividir en dos grandes grupos: los sistemas continuos y los sistemas discretos. Dichas denominaciones provienen del tipo de variable utilizada para describir al tiempo, ya sea con una variable continua (esto es, que puede tomar como valor un número real), o con una variable discreta (que puede tomar como valor un número racional). Cada uno de estos sistemas tienen una gran cantidad de propiedades que sería muy largo enumerar en este espacio. Por ello, mostraremos de manera ejemplificada sólo un puñado de características de los sistemas dinámicos discretos, los cuales son los más sencillos de explicar.

El primer uso que se le dio a los sistemas dinámicos discretos en la biología, fue para la descripción del cambio del tamaño en poblaciones. En el caso más sencillo, podemos suponer que la población de un organismo determinado da origen a una cierta cantidad de descendientes en un tiempo dado. Si describimos el número de individuos en la población original como N_0 , y su tasa de crecimiento por unidad de tiempo como r , entonces podemos describir que en la siguiente unidad de tiempo la población tendrá un tamaño de $N_1=rN_0$, es decir, la cantidad de individuos que tenemos se multiplicará r en una unidad de tiempo. Asimismo, es fácil ver que la cantidad de individuos que tenemos en el presente depende del número de estos que haya en el tiempo anterior.

Ahora bien, si vemos como cambia dicha población conforme avanza el tiempo, aplicando varias veces la misma fórmula podemos ver que:

$$\begin{aligned} N_1 &= rN_0 \\ N_2 &= rN_1 = r(rN_0) = r^2N_0 \\ N_3 &= rN_2 = r(rN_1) = r(r(rN_0)) = r^3N_0 \\ N_4 &= rN_3 = r(rN_2) = r(r(rN_1)) = r(r(r(rN_0))) = r^4N_0 \\ N_5 &= rN_4 = r(rN_3) = r(r(rN_2)) = r(r(r(rN_1))) = r(r(r(r(rN_0)))) = r^5N_0 \dots \end{aligned}$$

Claramente se ve que aparece un patrón: $N_t = rN_{t-1} = r^t N_0$. Esta fórmula quiere decir que el tamaño de la población en cualquier tiempo t , se puede obtener de multiplicar el tamaño inicial de la población por un factor. Con esta fórmula podemos seguir el comportamiento a través del tiempo del tamaño de una población.

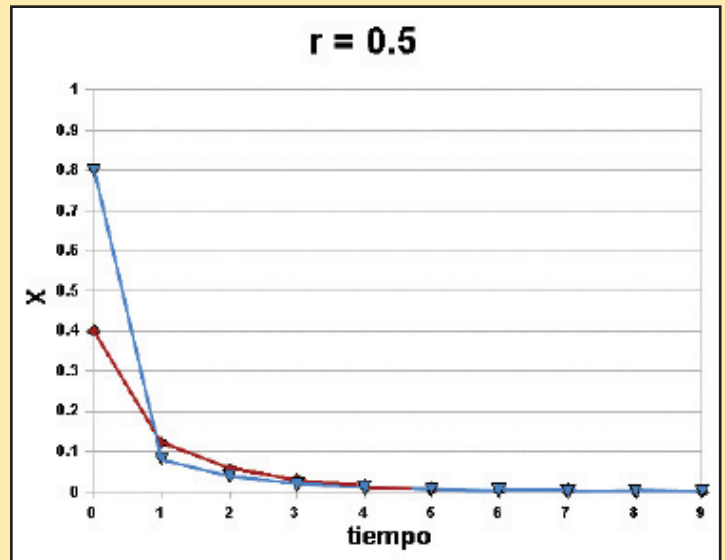


Figura 1

El modelo de crecimiento poblacional mostrado arriba es muy simple, y por tanto no muy realista, por lo que sirve sólo para describir algunos sistemas muy particulares como el crecimiento bacteriano en su fase exponencial. Para darle al modelo una aplicación más amplia, hay que incorporarle al modelo algunos factores que modifican la tasa del crecimiento, como lo puede ser la capacidad de carga del medio en donde vive dicha población. Para esto, vamos a suponer que la población tienen un valor máximo posible, debido a la finitud de alimento y espacio en el que crece. Además, para hacer más conveniente desde el punto de vista matemático al modelo, vamos a normalizar el tamaño de la población a 1. Es decir, en vez de utilizar el número de individuos en la población, utilizaremos la *proporción* de individuos con respecto a la capacidad de carga del sistema. El nuevo modelo queda entonces de la siguiente manera:

$$x_{t+1} = rx_t(1-x_t)$$

En donde x es el número de individuos divididos entre la capacidad de carga, y r continúa siendo la tasa de reproducción por unidad de tiempo. Este modelo, de apariencia tan simple, tiene un comportamiento lo suficiente complicado que le ha merecido un lugar en todos los libros de texto sobre sistemas dinámicos discretos y de biología teórica, y se le conoce como el mapa logístico.

Para poder apreciar el comportamiento del mapa logístico, graficaremos su comportamiento dinámico, es decir, presentaremos cómo cambian los valores de x al transcurrir el tiempo. Para ello, necesitamos especificar dos cosas, primero, un estado inicial del sistema, es decir el valor de x_0 . Y segundo, es necesario especificar un valor para r .

Empecemos con un valor pequeño de r , por ejemplo de 0.5. La Figura 1 muestra en diferentes colores las trayectorias que tiene el sistema al comenzar con dos diferentes estados iniciales. Se pueden observar dos cosas; primero, que las trayectorias convergen conforme avanza el tiempo. Y segundo, que el sistema al principio tiene una serie de valores transitorios, y después el sistema se vuelve estacionario, es decir, que no se altera su estado conforme avanza el tiempo. Aquí introduciremos un nuevo término. Aquellos estados a los que converge un sistema a partir de diversos estados iniciales se le denomina *atractor*. Se le llama así porque pareciera que esa región parece “atraer” diversas trayectorias hacia sí. Por otra parte, cuando las trayectorias eventualmente se convierten en estacionarias, decimos que es un atractor de punto fijo. El nombre es porque el sistema es atraído hacia un solo punto en la variable dependiente, la x en este caso.

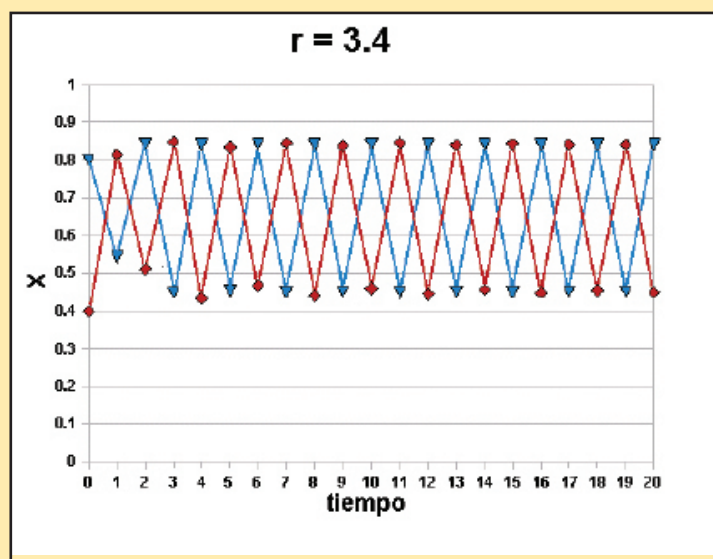


Figura 2

Hasta aquí, el modelo es bastante aburrido, ya que independientemente del valor del estado inicial, el sistema tiende a $x=0$, es decir, la población que estamos modelando se extingue. De hecho, el mismo comportamiento se obtiene para cualquier valor positivo de r menor que 1. Sin embargo, el modelo es mucho más complejo que eso. Veamos ahora que pasa cuando damos a r un valor más grande, digamos de 2.5. El resultado es que el sistema sigue teniendo un atractor de punto fijo, es decir que las trayectorias convergen hacia un mismo estado estacionario. En este caso, sin embargo, la población no se extingue como lo mostrado en la Figura 1, sino que se estabiliza en un tamaño determinado. Este comportamiento se sigue observando mientras el valor de r sea mayor a 1 y menor a 3.

Ahora las cosas van a comenzar a ponerse interesantes. Démosle a r un valor de 3.4, cuyos resultados se pueden ver en la Figura 2. Podemos ver esta vez un comportamiento nuevo, pues el sistema no llega a un estado estacionario, sino que permanece oscilando. En este caso hablamos que el sistema tiene un atractor de periodo 2, es decir que el estado del sistema se repite cada dos unidades de

tiempo. Por otra parte, nótese que diferentes estados iniciales llevan a diferentes trayectorias que parecen no convergir. Sin embargo, el sistema sí converge en el atractor, ya que la variable independiente termina repitiéndose en los mismos dos valores que se alternan conforme avanza el tiempo. De manera interesante, el periodo de los ciclos varía dependiendo del valor exacto del parámetro r . Para valores $3 < r < 3.4495$ se forma un atractor cíclico con periodo 2; si $3.4495 < r < 3.5441$ hay un ciclo de periodo 4; si $3.5441 < r < 3.5644$ hay un ciclo de periodo 8; si $3.5644 < r < 3.5688$ hay un ciclo de periodo 16 ... y así. Mientras el parámetro r se acerca más y más al valor 3.57, van apareciendo atractores cíclicos con periodos de forma 2^n , en donde n es un número entero; en tanto que el rango de valores de r en donde existen atractores de un cierto periodo es cada vez más restringido. A este comportamiento se le conoce como la ruta al caos por la duplicación de periodo.

¿Por qué se llama ruta al caos? Veamos que pasa si utilizamos valores de r mayores a 3.57; por ejemplo, en la Figura 3 se muestra un caso donde $r=4$. A diferencia de los ejemplos anteriores en donde estados iniciales distintos convergen a un mismo atractor, en este caso diferentes estados iniciales llevan a distintos atractores (trayectorias negra y roja). Más aún, incluso si dos estados iniciales están muy cercanos uno de otro, eventualmente terminan en diferentes atractores (Figura 4, trayectorias naranja y azul), dando la falsa impresión de tener trayectorias aleatorias. Esta es una característica de los sistemas caóticos.

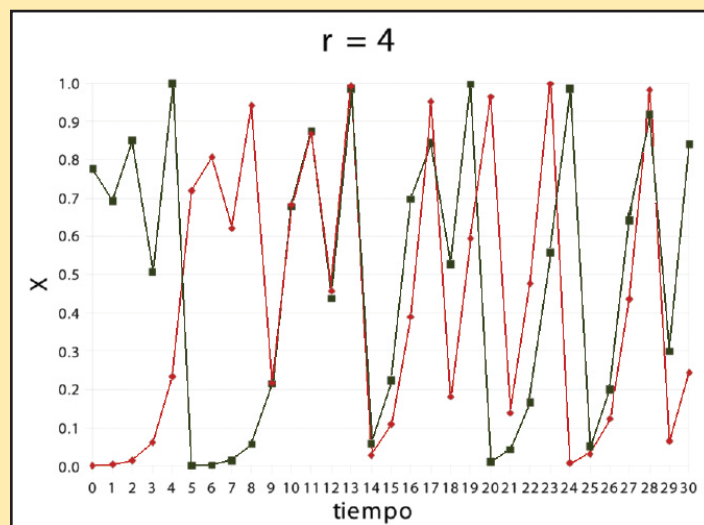


Figura 3

De manera sencilla, aunque poco formal, se puede decir que un sistema caótico es un sistema dinámico cuyas trayectorias son altamente sensibles a su estado inicial. De manera más formal, un sistema caótico presenta mezcla, tiene puntos periódicos densos, y tiene alta sensibilidad a las condiciones iniciales. La propiedad de mezcla quiere decir que si en vez de comenzar una trayectoria con un punto comenzamos con un intervalo (por ejemplo, todos los valores entre 0.555 y 0.556), las trayectorias terminarán por cubrir todo el intervalo de valores; es decir, todos los valores de x serían eventualmente visitados. La propiedad de tener puntos periódicos densos quiere decir que en cualquier intervalo de valores hay un número infinito de atractores periódicos como los que mencionamos en párrafos anteriores. Estas dos propiedades

Continúa en la pág. 14

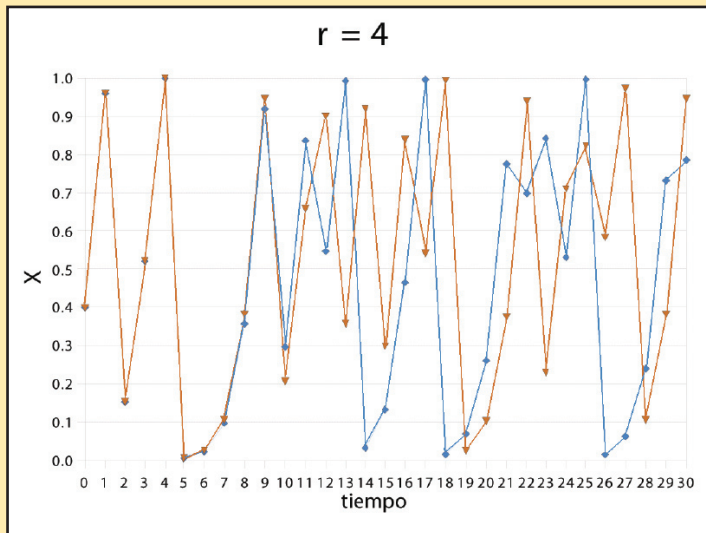



Figura 4

determinan a la tercera, la de alta sensibilidad al estado inicial, que quiere decir que dos puntos distintos, por más cercanos que estos se encuentren, eventualmente terminarán siguiendo trayectorias completamente distintas.

Recuerden que este comportamiento tan complejo, y caótico en el sentido formal de la palabra, se obtiene con el humilde mapa logístico, que contiene solo una variable, un solo parámetro, y el tiempo se toma como una variable discreta. A pesar de que únicamente nos hemos referido a poblaciones, los sistemas dinámicos discretos han sido utilizados para modelar una gran cantidad de fenómenos biológicos, como por ejemplo en la genética para modelar el cambio en la frecuencia de un gen; en la epidemiología para modelar la dispersión de enfermedades infecciosas; en la fisiología de plantas para describir la filotaxis; en la biología molecular para modelar las redes de señalización; en botánica para describir la dispersión de fuegos forestales; y en una larga lista de otros fenómenos, ¡incluyendo modelos socio-lógicos para predecir divorcios!

El mensaje con el que queremos que se queden después de leer este pequeño texto es el siguiente: si queremos modelar un sistema biológico que presenta un comportamiento complejo, no necesariamente debemos pensar automáticamente en una expresión matemática muy compleja. Existen muchas herramientas matemáticas, algunas de ellas muy sencillas, que pueden ayudarnos a describir el comportamiento altamente complejo de los sistemas biológicos. Además, la ventaja de tener un modelo matemático de un sistema biológico, es que nos permite hacer predicciones sobre el mismo, ayudando enormemente en la planeación de experimentos. 

In Memoriam

Imgard Montfort 1926 - 2008

El sábado 9 de febrero falleció la doctora Irmgard Montfort Happel, una de las profesoras más queridas de la Facultad de Medicina y pionera en la investigación de colagenasas, fibrosis hepática y proteinasas amibianas. La doctora Montfort nació en Monterrey, Nuevo León el 23 de febrero de 1926, estudió la carrera de médico cirujano en la Facultad de Medicina de la UNAM, y realizó estudios de Posgrado de Patología Quirúrgica en la Washington University, St. Louis, Missouri, Estados Unidos. Fue profesora de la Facultad de Medicina desde 1957, cuando ingresó como médica investigadora a la Unidad de Patología; también formó parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas (1968-1972) y del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" de la Secretaría de Salud (1974-1984).

Fue tutora y formó a un numeroso grupo de médicos e investigadores en el campo. Fue autora de más de 50 artículos científicos y nueve capítulos de libros. Se desempeñó como profesora visitante de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard e investigadora asociada en el Robert Breck Brigham Hospital en Boston, Massachusetts, Estados Unidos.



Además de haber sido una distinguida investigadora, fue una profesora generosa, siempre dispuesta a enseñar y ayudar a los jóvenes, galardonada con los premios Aida Weiss y el premio Sor Juana Inés de la Cruz. Fue esposa del profesor emérito doctor Ruy Pérez Tamayo, madre de tres hijos Ruy, Isabel y Ricardo, abuela de cinco nietos Mariana, Ruy, Amanda, Daniel y Sebastián, y bisabuela de los tres adorables Julia, Alejandro y Ana. A pesar de su intensa vida académica siempre tuvo mucho tiempo y cariño para apoyar y consentir con generosidad a su gran familia biológica y aún más grande familia académica.

Poseedora de una enorme cultura y una melómana, cuyo gusto por la música persistió hasta el final; sólo dejó de acudir a los conciertos sabatinos de la Orquesta Filarmónica de la UNAM dos semanas antes de su muerte, cuando el enfisema pulmonar y la insuficiencia cardiaca ya no le permitieron someterse al esfuerzo que representaba asistir a los conciertos. Su espíritu y sus enseñanzas seguirán con nosotros. La extrañaremos mucho ¡ahora y siempre!

Querida madre, amiga y maestra, descansa en paz.

Ingeborg Becker

Facultad de Medicina

Fotografía de Ruy Pérez Tamayo e Irmgard Montfort Happel en 1956.

Tomada de Memorias del jubileo del IIB.



En busca de una cultura de prevención del VIH



Carmen Soler

Foto: Sonia Olguín

La educación sexual es la mejor opción para evitar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), ante la dificultad de obtener una vacuna, afirma la doctora Carmen Soler Claudín, integrante del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB).

La doctora Soler Claudín, pionera en México junto con el doctor Jaime Sepúlveda, en el estudio del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida) causado por el VIH, considera que esta enfermedad ha sobrepasado la capacidad de respuesta del Sistema Nacional de Salud y por ello es necesario que el sistema educativo participe en su control, ya que la educación es fundamental para que las personas ejerzan su sexualidad con mayor naturalidad y responsabilidad, apoyando con ello la prevención.

Un diagnóstico confiable y oportuno, así como un excelente control de la enfermedad y el apego al tratamiento por parte del paciente, son importantes para disminuir los índices de mortalidad por sida, señala Soler Claudín al dar un panorama general de la enfermedad.

Es necesario, indica, que el Sistema Nacional de Salud garantice a la población un diagnóstico adecuado, temprano, voluntario y eficaz, que permita dar atención para alargar y mejorar la calidad de vida de los enfermos seropositivos, ya que las defunciones atribuidas al VIH continúan en aumento debido a que los pacientes acuden al médico en etapas avanzadas de la enfermedad cuando el tratamiento con antirretrovirales ya no les funciona, por ello reiteró: "En México se requiere una red de laboratorios que permita realizar diagnósticos de VIH de manera confiable y oportuna".

Desde hace más de 20 años, la doctora Soler realiza investigación sobre la caracterización del VIH circulante en México, trabajo del que se derivó la firma de un convenio entre la Universidad Nacional Autónoma de México a través del IIB y la Secretaría de Salud, en 1999, para formar la Unidad de Investigación

en Retrovirus Humanos de la UNAM/SSa, sitio que se convirtió, de acuerdo con la especialista, en laboratorio nacional de referencia, donde ella y su grupo de investigación perfeccionaron la metodología *western blot* para la confirmación del virus en muestras de sangre provenientes de toda la República Mexicana.

En este periodo, el grupo científico al mando de la doctora Soler trabajó en la caracterización molecular del VIH y se divulgaron varios estudios en publicaciones científicas.

Posteriormente la doctora Soler Claudín coordinó el Programa de Prevención y Control del VIH-SIDA de la Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF), con el cual, señaló, se logró disminuir de forma considerable la mortalidad de pacientes con sida en la capital.

El éxito del programa en la Ciudad de México consistió en el establecimiento de un sistema de diagnóstico que permitió hacer más de 100 mil de estos, por lo que las personas podían enterarse oportunamente, de manera confidencial y gratuita, si eran o no seropositivas.

Actualmente la doctora Soler Claudín estudia la transmisión materno infantil del VIH. Informa que han observado algunos casos en los que mujeres embarazadas seropositivas no transmiten el VIH al feto.

La doctora Soler señala: "encontramos un grupo numeroso de recién nacidos que tenían el genoma del virus del VIH en sus células, pero no estaban infectados, es decir, el virus que había pasado placentariamente de la mamá al feto no pudo replicarse".

Explicó que la posible causa es que el virus tiene problemas para integrarse y por ello no puede multiplicarse, una característica del VIH es que muta constantemente y posiblemente muchas de sus partículas virales son defectuosas y no pueden infectar.

Estudios sobre el VIH señalan que cuando el virus infecta una célula, copia su propio código genético en el código genético de la célula, de esta forma la célula está programada para crear nuevas copias del VIH. Los

medicamentos antirretrovirales actúan bloqueando la reproducción del virus en las células-T CD4+.

Soler Claudín indica que otro grave obstáculo en el control del sida es la resistencia que el virus desarrolla a los antirretrovirales debido a que los pacientes abandonan su tratamiento o no lo siguen adecuadamente provocando el fracaso de los fármacos.

La doctora Margarita Rosas Dossetti, epidemióloga del Hospital General "Vicente Villada" de la Secretaría de Salud, coincidió con la doctora Soler Claudín y declaró en conferencia de prensa que los médicos deben trabajar con el paciente con el fin de lograr un apego al tratamiento y evitar la resistencia del virus a los medicamentos que el médico prescribe.

La doctora Rosas Dossetti presentó un estudio clínico denominado Resist, aplicado en mil 483 pacientes a nivel mundial durante tres años. En este estudio se comparó la combinación de los fármacos tipranavir con ritonavir contra tres inhibidores de proteasa. Los resultados arrojaron que los pacientes que tomaron la combinación de los dos fármacos lograron tasas de respuesta terapéutica casi tres veces mayor que a quienes se les suministró inhibidores (20.9 por ciento contra 7.5 por ciento, respectivamente), por lo tanto, la adición del tipranavir al arsenal antirretrovirales dio a los pacientes previamente tratados contra la enfermedad una nueva alternativa e hizo posible que alcanzaran la meta terapéutica de una carga viral indetectable durante un periodo sostenido.

Destacó que el VIH-sida es una enfermedad crónica controlable y no una sentencia de muerte debido a que existen diversos medicamentos antirretrovirales con los que el paciente puede alcanzar una sobrevida de hasta 30 años con buena calidad de vida, siempre y cuando se apegue al tratamiento



Gaceta Biomédicas

Fratricidio en el cáncer pulmonar

El 90 por ciento de los pacientes fallecen Alarminas: un estudio prometedor

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que en la actualidad hay 700 millones de niños que respiran aire contaminado con humo de cigarro, por lo que en el marco del Día Mundial contra el cáncer (4 de febrero), la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) dio luz verde a la campaña “Me encanta vivir sin humo”, cuyo mensaje dirigido a los padres fue “El tabaquismo pasivo es peligroso para su salud y la de su familia. Ofrezca a sus hijos un entorno sin humo de tabaco”, el objetivo primordial es sensibilizar al público y crear ambientes 100 por ciento libres de humo para los niños.

En entrevista, el doctor José Sullivan López González, subdirector de Investigación Biomédica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), informó que el humo de cigarrillo contiene una gran cantidad de carcinógenos que provocan problemas respiratorios en los niños, los cuales pueden derivar en cáncer pulmonar en la etapa adulta; sin embargo, existe otro factor asociado al desarrollo de cáncer pulmonar en comunidades rurales: el humo de leña.

El INER en su página web informa que en México el 75 por ciento de los casos de cáncer de pulmón se detectan en etapas avanzadas, debido a que es un padecimiento que da escasa sintomatología y cuando esta se presenta ya hay metástasis, por lo tanto el 90 por ciento de los pacientes fallecen a los pocos meses de ser diagnosticados; éste tipo de cáncer es el que más afecta a los mexicanos, ya que en el 2005 se registraron nueve mil casos y fallecieron alrededor de ocho mil pacientes, principalmente en los estados de Baja California Sur, Sinaloa, Sonora y Chihuahua.

El doctor Sullivan López explica que hay dos tipos de cáncer pulmonar, los carcinomas de células pequeñas y los carcinomas de células no pequeñas; estos últimos incluyen a los adenocarcinomas y los carcinomas epidermoides que representan el 80 por ciento de los tumores cancerígenos.


El grupo de investigación del doctor Sullivan López está interesado en el estudio de los linfocitos T citotóxicos efectores, que son las principales células del sistema inmune que participan en el reconocimiento y la eliminación de las células tumorales. El investigador explica que otros colegas han reportado que las células tumorales pueden evadir al sistema inmune e incluso matar a los linfocitos T citotóxicos mediante el mecanismo llamado “contra-ataque tumoral”, en el cual las células tumorales expresan la molécula Fas ligando (FasL) que interactúa con la molécula Fas expresada por los linfocitos, causando la muerte de estos últimos.

El entrevistado no está de acuerdo con esta propuesta

debido a que ha constatado que células tumorales provenientes de pacientes no expresan la molécula Fas ligando y por tanto no podría darse el “contra ataque tumoral”. Él supone que el tumor libera algunos factores solubles provocando que los linfocitos T citotóxicos, durante su proceso de maduración para llegar a ser linfocitos T citotóxicos-efectores, expresen desorganizadamente tanto la molécula Fas (cuando son inmaduros) como la molécula Fas ligando (una vez que maduraron), produciendo su propia apoptosis. Se trata entonces de una “muerte inducida por activación” dado que se ve causada por la participación del receptor/ligando y no por la ausencia de estímulos de supervivencia, así es dijo, como se da un fratricidio linfocitario en el cáncer de pulmón.

Agregó que en sus investigaciones *in vitro* y en pacientes con cáncer pulmonar ha observado que los linfocitos T no adquieren la madurez necesaria para eliminar a las células tumorales, su hipótesis es que el tumor desvía su desarrollo de tal manera que ya no llegan a ser linfocitos T citotóxicos efectores sino linfocitos T de memoria pero en un estadio que tampoco le permite eliminar a la célula cancerosa cuando se vuelve a enfrentar a ella, como lo hacen los linfocitos de memoria normalmente.

Por otra parte, explicó que las células transformadas que entran al proceso de apoptosis y necrosis liberan la molécula llamada alarmina, con la cual el sistema inmune detectará, endocitará y eliminará a las células apoptóticas; sin embargo, él sospecha que en cáncer de pulmón esto no ocurre, por lo que ha iniciado un proyecto en el que estudiará la posibilidad de aplicar estas señales de alarma a los pacientes con el fin de que el sistema inmune reconozca y elimine a estas células.

Finalmente el doctor Sullivan López recalcó que a pesar de que existen varios grupos investigando sobre el cáncer pulmonar a nivel mundial, y que cada día se conocen más los mecanismos moleculares que participan en la fisiopatología de este padecimiento, el cáncer pulmonar puede ser prevenido al evitar la exposición a carcinógenos (humo de tabaco), y en personas susceptibles con factores de riesgo, la consulta médica periódica puede lograr una detección oportuna. 

Carolina Ruvalcaba

