



AGOSTO
DE 2016

Gaceta Biomédicas

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



Año 21 Número 8
ISSN 1607-6788



Informe del Instituto de Investigaciones Biomédicas 2015

Pág. 8

**MiRNómica funcional
del ayuno en
*Caenorhabditis elegans***

Pág. 3

**Cáncer
e Inflamación**

Pág. 6



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de
la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Patricia Ostrosky Shejet



Directora y Editora

Lic. Sonia Olguin García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Corrector de Estilo

Juan Francisco Rodríguez

Reportera

Keninseb García Rojo

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. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 21, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788 en trámite. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 29 de agosto de 2016 en los talleres de Navegantes de la Comunicación, S. A. de C. V. Pascual Ortiz Rubio 40. Col. San Simón Ticumac, Delegación Benito Juárez CP. 03660, México, D.F.

Información disponible en:

http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

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. Ni el Instituto ni la Gaceta Biomédicas recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

Contenido

AGOSTO, 2016

MiRNómica funcional del ayuno
en *Caenorhabditis elegans*

3

Cáncer e inflamación

6

Informe del Instituto
de Investigaciones Biomédicas 2015

8

Discuten el papel de la inflamación en
patologías infecciosas y no infecciosas

11

Toxicidad
de los Nanomateriales

14

Red Biomédica
Aprendamos cómputo
sin computadoras

16

Consulta ediciones anteriores
usando nuestro código QR:



O a través de este enlace:

[www.biomedicas.unam.mx/
buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)

Defensoría de los Derechos
Universitarios

Estamos para atenderte, orientarte e
intervenir a favor de los derechos universitarios,
de estudiantes y personal académico.

www.ddu.unam.mx
ddu@unam.mx

Teléfonos: 5622-6220 y 21, 5528-7481
Lunes a Viernes
9:00 a 15:00 y de 17:00 a 20:00

MiRNómica funcional del ayuno en *Caenorhabditis elegans*

Dr. Juan Miranda Ríos
Unidad de Genética de la Nutrición
Instituto de Investigaciones Biomédicas

Todos los organismos experimentan periodos de escasez de alimentos. A nivel celular, la falta de nutrientes desencadena como respuesta una serie de cambios en la señalización intracelular que aumentan sus oportunidades de sobrevivir a dicho reto. A nivel bioquímico, el metabolismo cambia para activar las vías catabólicas al tiempo de suprimir las vías anabólicas, generando de esta forma los metabolitos necesarios para mantener las principales actividades celulares. En caso de que los cambios metabólicos no sean suficientes para restablecer la homeostasis, se pone en marcha una reprogramación de la expresión genética. Hasta hace poco, se creía que estos cambios eran producidos por modificaciones en la actividad de los factores transcripcionales, pero en fecha reciente se ha observado que otro tipo de moléculas dotadas de actividad reguladora coadyuvan para lograr el cambio en la expresión genética: son los llamados RNAs reguladores.

Existen varios tipos de RNA con funciones reguladoras. Entre ellos, uno de los más estudiados son los microRNAs o miRNAs. Los miRNAs son moléculas de RNA que no son traducidas a proteína, de tamaño corto (alrededor de 22 bases), que modulan primordialmente la estabilidad y/o la traducibilidad de los mRNAs al interactuar con ellos mediante la formación de cadenas híbridas por apareamiento de bases entre el mRNA y el miRNA que lo regula. Se cree que en el humano cerca de 60 por ciento de los genes que codifican para proteínas son regulados por miRNAs. Tomando en cuenta que a la fecha se han reportado 2603 miRNAs (miRBase Release 20), es evidente que su número es mucho mayor al número de fosfatasa y cinasas (más de 150 fosfatasa y 500 cinasas) predichas en el genoma humano, lo que da cuenta de su importancia en la regulación de la expresión genética. De manera paradójica, se encontró que la mayoría de las mutantes en genes de miRNAs en *Drosophila* y *Caenorhabditis elegans* no ven afectada su viabilidad o su desarrollo al analizarlas en condiciones de laboratorio. Sin embargo, se observó que los miRNAs son indispensables al someter a los animales mutantes a diversas condiciones de estrés, ya que estas condiciones provocan cambios dramáticos en la biogénesis y en la localización subcelular de los miRNAs.

En 1963, el doctor Sydney Brenner propuso usar al gusano *C. elegans* como modelo de investigación en biología del desarrollo y en neurociencias. *C. elegans* es un nemátodo de vida libre que vive en el suelo y no es patógeno. Tiene un tamaño pequeño (1 mm de longitud en el estadio adulto), es transparente; se le alimenta de bacterias como *Escherichia coli*, y puede mantenerse en el laboratorio de manera sencilla, cultivándolo en grandes cantidades en cajas de Petri. El gusano presenta cinco autosomas y un par de cromosomas sexuales. Presenta dos sexos: hermafroditas y machos. Los hermafroditas (que representan el sexo más común) pueden autofertilizarse o bien pueden ser fertilizados por un macho, llegando a producir hasta 300 huevecillos. Adicionalmente, el gusano presenta un ciclo de vida corto: le toma sólo tres días desarrollarse desde huevo hasta adulto (lo cual representa una ventaja al compararlo con otros modelos experimentales como la rata o el ratón), pasando por cuatro etapas larvianas (L1, L2, L3 y L4). A su vez, los adultos pueden vivir hasta 2 ó 3 semanas.

Estos resultados formaron parte de la tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la estudiante Laura García Segura, quien se tituló en marzo de este año, y fueron publicados en la revista *PLoS One*

Continúa pág. 4>

El genoma de *C. elegans* fue completado en 1998, siendo el primer organismo multicelular del cual se secuenció su genoma. El genoma contiene cerca de 100 millones de pares de bases, lo cual representa 20 veces el tamaño del genoma de *E. coli* y 1/30 del genoma humano. El análisis del mismo mostró que 60 por ciento de los genes que codifican para proteínas presentan homología con los del humano. Finalmente, este gusano se ha usado ampliamente como modelo experimental debido a la gran colección de herramientas genéticas y mutantes con que se cuenta, además de que se pueden realizar estudios usando RNA interferente. Debido a que es completamente transparente, facilita la visualización directa de la expresión genética por medio de reporteros como la GFP.

La participación de los miRNAs en el desarrollo está muy bien documentada, pero la información sobre su papel en otros procesos celulares es aún reducida. Recientemente se ha documentado cómo se involucran los miRNAs en la respuesta a cambios en las condiciones ambientales. Por ejemplo, se ha visto que dietas deficientes en nutrientes como carbohidratos, lípidos, vitaminas, ácidos grasos y aminoácidos provocan cambios en la expresión de los miRNAs (1).

La regulación mediada por miRNAs, junto con los otros mecanismos conocidos de regulación genética, tales como la regulación transcripcional y la degradación de proteínas, participa para aumentar la robustez de las respuestas al ayuno. En particular, los miRNAs tienen la habilidad de ajustar la expresión de un vasto número de proteínas, ya que cada miRNA es capaz de interactuar con muchos mRNAs, a la vez que cada mRNA puede ser el blanco de muchos miRNAs. De esta manera se coordinan mejor las respuestas al ayuno.

Recientemente, un grupo reportó que aproximadamente 5000 de las cerca de 19000 proteínas codificadas en el genoma de *C. elegans* cambiaron su abundancia en condiciones de ayuno; la mayoría de estas proteínas están involucradas en vías metabólicas centrales (2). Dadas las características antes mencionadas asociadas con la regulación mediada por miRNAs, pensamos que algunos de los cambios observados en el proteoma fueron resultado de la actividad reguladora ejercida por los miRNAs.

Iniciamos un estudio para conocer cómo participan los miRNAs en la respuesta al ayuno en *C. elegans*, para lo cual dejamos que los huevecillos se desarrollaran hasta la etapa L4 y los sometimos a un ayuno de

12 horas. Lo primero que observamos es que las larvas sometidas al ayuno son más delgadas y más cortas que las larvas bien alimentadas (Fig. 1). Además, las larvas sometidas al ayuno presentaban una menor abundancia de lípidos, probablemente como consecuencia de su utilización como parte de una estrategia adaptativa para restablecer la homeostasis (Fig. 1). Es interesante mencionar que estos cambios fueron totalmente revertidos al realimentar a las larvas (Fig. 1). Otros cambios observados en las larvas sometidas al ayuno fueron una disminución de 70 por ciento en la fertilidad, un desarrollo anormal de las gónadas y un aumento de 36 por ciento en la longevidad.

Para estudiar los cambios en la abundancia de los casi 500 miRNAs maduros con que cuenta *C. elegans*, éstos se secuenciaron por medio de la tecnología de secuenciación masiva, obteniendo más de 30 millones de lecturas de las bibliotecas de miRNAs purificados de larvas bien alimentadas y de aquellas sometidas al ayuno de 12 horas. Un análisis de expresión diferencial mostró que 13 miRNAs aumentaron su expresión en condiciones de ayuno, mientras que dos miRNAs redujeron su abundancia. Entre ellos, miR-246-3p aumentó



Fig. 1

Aspecto físico de larvas L4 bien alimentadas, sometidas a ayuno y realimentadas. Las larvas se observaron y fotografiaron en un microscopio Olympus, objetivo 40X.

su expresión, del cual se ha reportado que su sobreexpresión aumenta la longevidad, fenotipo similar al que observamos en las larvas sometidas a un ayuno de 12 horas.

Además, siete miembros del clúster miR-35-41-3p aumentaron su expresión entre 6 y 20 veces en las condiciones de ayuno. Los miRNAs de este clúster se transcriben a partir de un solo promotor, a semejanza de los operones de bacterias. Se reportó con anterioridad que los miembros de esta familia regulan la expresión de la proteína GLD-1, una proteína de unión a RNA homóloga a las proteínas QUAKING, SAM68 y HOW de humano, ratón y *Drosophila*, respectivamente. La proteína GLD-1 es parte de la red de regulación de la vía GLP-1/Notch y tiene un papel importante en la determinación del inicio de la meiosis, al controlar la proliferación mitótica en la línea germinal de *C. elegans*. En nuestro estudio observamos que la abundancia del mRNA que codifica para GLD-1 se redujo en condiciones de ayuno. Pensamos que probablemente el aumento en la abundancia en los miembros de la familia de miR-35 pudo provocar la degradación del mRNA de GLD-1, uno de los posibles tipos de regulación ejercidos por los miRNAs en animales.

Por último, se realizaron predicciones bioinformáticas de los posibles blancos de los miRNAs expresados de manera diferencial, encontrando que algunos de ellos forman parte de la vía de señalización de la insulina, como *ins-9*, *vang-1*, *skn-1*, que codifican a su vez a un péptido semejante a la insulina, un regulador negativo de la vía de la insulina y un ortólogo de Nrf2, y cuyos mRNAs pudieran ser blanco de miR-39-5p, miR-41-5p y miR-240-5p, respectivamente. Es interesante apuntar que se ha reportado que la expresión de estos genes depende de la disponibilidad de nutrientes y que mutantes en los mismos muestran una esperanza de vida aumentada, tal como vimos en las larvas sometidas al ayuno. Otros mRNAs predichos están involucrados en el metabolismo de lípidos, tales como *B0310.1* y *nhr-48*, que codifican para proteínas involucradas en la acumulación de lípidos y que pudieran ser blanco de miR-4813-5p y de miR-85-5p, respectivamente. Tendrán que realizarse experimentos adicionales para confirmar estas predicciones.

Aunque aún queda mucho por conocer acerca de la relación entre la longevidad, la reproducción y el metabolismo, es muy probable que la regulación mediada por

miRNAs nos ayude a entender la relación que existe entre estos procesos biológicos, muy importantes para comprender mejor el envejecimiento, la obesidad y el cáncer.

Estos resultados formaron parte de la tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la estudiante Laura García Segura, quien se tituló en marzo de este año, y se publicaron en la revista *PLoS One* (3). [i](#)

Referencias

- 1) García-Segura L, Pérez-Andrade M, Miranda-Ríos J. (2013) The emerging role of MicroRNAs in the regulation of gene expression by nutrients. *J Nutrigenet Nutrigenomics*; 6:16-31.
- 2) Larance M, Pourkarimi E, Wang B, Brenes Murillo A, Kent R, Lamond AI, Gartner A. (2015) Global Proteomics Analysis of the Response to Starvation in *C. elegans*. *Mol Cell Proteomics*; 14:1989-2001.
- 3) Garcia-Segura L, Abreu-Goodger C, Hernandez-Mendoza A, Dimitrova Dinkova TD, Padilla-Noriega L, Perez-Andrade ME, Miranda-Rios J. (2015) High-Throughput Profiling of *Caenorhabditis elegans* Starvation-Responsive microRNAs. *PLoS One*; 10:e0142262.doi:10.1371/journal.pone.0142262.

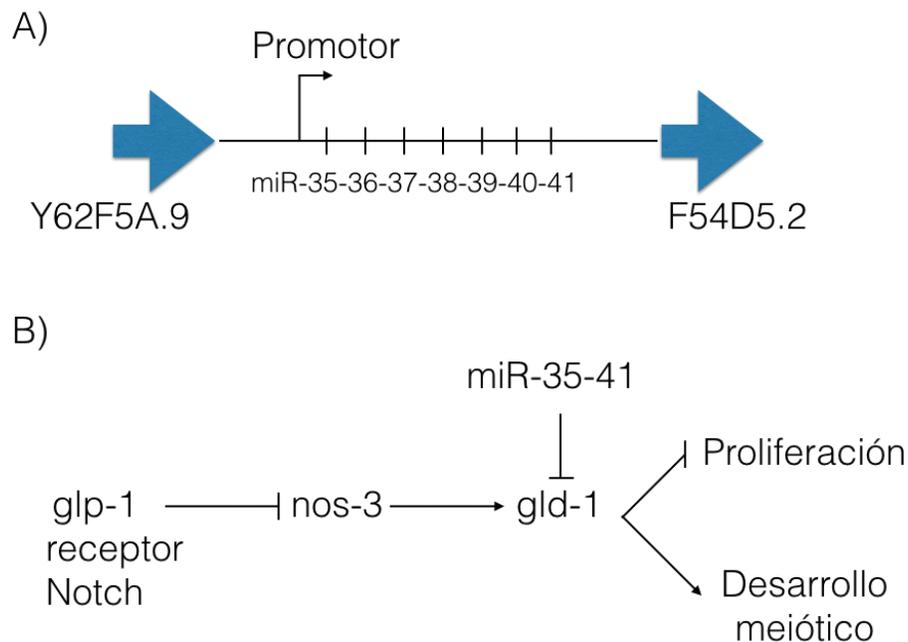


Fig. 2

Localización genómica de la familia miR-35-41 y regulación sobre *gld-1*. A) Esquema de la localización genómica de la familia miR-35-41. B) Control del desarrollo meiótico de *C. elegans*. Se indica la regulación negativa ejercida por la familia miR-35-41 sobre la expresión de la proteína GLD-1.

Cáncer e inflamación

Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi

“La inflamación participa de manera importante en los eventos tempranos en el cáncer y está estrechamente vinculada con los cambios genéticos y metabólicos que promueven su desarrollo”, explicó el doctor Michael Karin en el segundo seminario dictado en el marco de los festejos del 75 aniversario del Instituto de Investigaciones Biomédicas, titulado “Inflammatory pathways and the development of colorectal cancer” (ver *Gaceta Biomédicas* del mes de julio de 2016)

El doctor Karin trabaja en cáncer colorrectal (CRC por sus siglas en inglés) para tratar de entender la relación entre inflamación y cáncer, padecimiento definido por él como resultado de la conjunción de diversos factores metabólicos, genéticos e inflamatorios.

Apunta que más de un millón de nuevos casos de CRC se diagnostican cada año en el mundo y que el CRC es uno de los principales tumores malignos en seres humanos y la tercera causa de muertes por cáncer en los Estados Unidos. Sólo un pequeño porcentaje de casos de CRC son hereditarios, la mayor parte se ha relacionado con eventos ambientales; entre ellos la inflamación crónica, que es un factor de riesgo significativo para su desarrollo. Así, los pacientes que sufren enfermedades inflamatorias del intestino tienen un alto riesgo de desarrollar este tipo de cáncer y tienen una alta mortalidad¹.

Mencionó que la idea de que existe una relación entre la inflamación y el cáncer no es nueva. Hace 150 años, dijo, Rudolph Virchow en Berlín describió la presencia de infiltrados inflamatorios compuestos por leucocitos en tumores sólidos, y sugirió que había una conexión entre ellos, pero el trabajo fue ignorado y olvidado hasta hace treinta años, cuando estudios epidemiológicos sugirieron que había una relación entre colitis ulcerativa y el cáncer.

El ponente explicó que la inflamación es un sistema protector, parte del sistema inmune innato, que usualmente se activa, por ejemplo, cuando las bacterias penetran nuestra piel y establecen una infección. Ésta conduce a la activación de los macrófagos residentes en los tejidos que liberan una variedad de quimiocinas y citocinas que establecen una respuesta inflamatoria para eliminar a las bacterias.

Cuando la irritación o el daño tisular dura largo tiempo se mantiene activado el sistema inmune y la inflamación temporal se hace crónica. Dado que la inflamación también controla los procesos regenerativos y éstos dependen de la proliferación celular, si estimulamos la proliferación celular por largo tiempo, puede producirse cáncer.

Para entender este proceso, el doctor Karin y sus colaboradores se enfocaron en el cáncer colorrectal, el cual se desarrolla en el colon y en el recto, ambientes ricos en bacterias.

La visión tradicional del CRC, explicó Karin, es que se debe a una progresión de eventos genéticos, y mencionó que Bert Vogelstein de Johns Hopkins University, demostró que el evento más común es la pérdida del APC gen supresor de tumores, lo que resulta en la formación de lesiones premalignas, conocidas como focos de criptas aberrantes, que continúan su crecimiento y luego forman adenomas más grandes en respuesta a la activación de K-Ras. Después hay un cambio de adenomas a carcinomas con la pérdida de P53 y de componentes para la señalización a través del receptor de TGF β , y luego el carcinoma puede volverse invasivo y metastásico.

El doctor Karin subrayó que si estos cambios malignos se identifican tempranamente, el tratamiento es muy eficiente y la supervivencia de los pacientes es mayor a 90 por ciento; sin embargo aún muere mucha gente porque no se realizan los estudios diagnósticos correspondientes (colonoscopia, búsqueda de sangre en heces) y ese cáncer se detecta cuando ya es invasivo; la supervivencia en esa etapa es de 10 por ciento.

Al principio el doctor Karin y su equipo se enfocaron en una forma especializada de cáncer colorrectal llamada cáncer asociado a colitis (CAC), que a diferencia del cáncer esporádico no sigue esta progresión genética que inicia con la pérdida del gen APC.

En el CAC hay muchos cambios inflamatorios, un gran incremento en numerosas citocinas (TNF, IL 17, IL 23, IFN gamma e IL-6), la activación de factores de transcripción NFκB y STAT 3, "por ello hace 14 años decidimos explorar la posibilidad de que NFκB fuera el eslabón que unía a la inflamación con cáncer", comentó.

Usaron un modelo en ratones a los que se administra el carcinógeno azoximetano y sulfato de dextrano (para inducir colitis), con el objetivo de probar que al bloquear la activación de NFκB en células epiteliales y mieloides (macrófagos) se inhibía el desarrollo de cáncer, pero su hallazgo sorpresivo y relevante fue que no sólo era importante la activación de NFκB en las células epiteliales sino también su activación en los macrófagos, la cual contribuye importantemente al desarrollo del cáncer. Los macrófagos no sufren ningún cambio genético y esta es una de las primeras demostraciones de que las células normales participan en el desarrollo de cáncer. La activación de NFκB en las células epiteliales aumenta su supervivencia y los macrófagos secretan factores de crecimiento TNF e IL-6, explicó el ponente.

Debido a que en el CRC la expresión de IL-6 está aumentada y como ésta funciona activando la señalización por el factor de transcripción STAT-3, Karin y colaboradores estudiaron el papel de la IL-6 cuando STAT-3 se inactiva en células epiteliales intestinales. Encontraron que al igual que sucede con la inactivación de la señalización por NFκB, el desarrollo y la multiplicidad de tumores se reduce.

Estos resultados les permitieron generar la importante conclusión de que fue confirmada posteriormente por otros investigadores en otros tipos de cáncer, que hay una interacción entre las células premalignas (y más tarde con las malignas) y las células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas y linfocitos T), las cuales producen quimiocinas para atraer más células inmunes a la vecindad de las lesiones premalignas y las retienen donde se está generando el cáncer, secretando citocinas que promueven el crecimiento del tumor, entre las que destacan TNF, IL-6, IL-1 e IL-23.

En el CRC humano esporádico, que se desarrolla en ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal, hay expresión incrementada de IL-23, IL-17 e IL-6 y entre mayor es esta expresión el pronóstico para el paciente es peor.

Jérôme Galon y W.H. Fridman desarrollaron en París el concepto de firma IL-23/IL-17, que correlaciona con mal pronóstico y disminución de la supervivencia en CRC. En su trabajo, los pacientes que tenían bajos niveles de IL-17 al momento de la detección del tumor sobrevivieron más de 12 años libres de tumor, mientras que aquellos que tenían altas cantidades desarrollaron metástasis y fallecieron después de dos años.

Con base en esto, explicó Karin, cambiaron del modelo CAC en ratones a uno muy similar al espontáneo que sucede en humanos, es decir, sin provocar inflamación. Para ello eliminaron el gen *APC*, y los ratones desarrollaron adenomas; los investigadores observaron un fuerte aumento en la expresión de IL-23/IL17A en tumores en comparación con el tejido normal adyacente. La expresión de IL-23 es importante porque la ausencia de receptores para IL-23 provoca la reducción en el número y el tamaño de los tumores.

El doctor Karin explicó que las células epiteliales no expresan el receptor para IL-23; sólo lo tienen las células derivadas de la médula ósea, por lo que la IL-23 no puede actuar directamente sobre las células cancerosas. Las células mieloides (macrófagos y células dendríticas) asociadas al tumor incipiente aumentan la expresión de IL-23, que actúa en otras células incrementando la expresión de otras citocinas que podrían actuar directamente sobre el tumor.

Para explicar cómo se aumenta la expresión de IL-23 específicamente en el tumor y no en el tejido normal cercano, Karin y sus colaboradores estudiaron la barrera epitelial y encontraron que en los ratones con tumores está debilitada y por ello permite la entrada de productos bacterianos que pueden activar a los macrófagos.

Explicó que en los ratones con tumores hay una pérdida rápida de la función de la barrera epitelial y de la mucina secretada por las células caliciformes, por lo que considera que "la pérdida de la función de la barrera posibilita la activación de los macrófagos a través de TLR4, TLR-2 y TLR9 para aumentar la producción de IL-23, la cual activa y expande linfocitos que secretan IL-17 (TH17 y gama delta T cells)".

A diferencia del IL23R, el receptor para IL-17 sí se expresa en el epitelio y es muy importante para la proliferación de las células mutadas que perdieron el gen *APC*.

"Si no tiene IL-17 se bloquea el desarrollo del tumor; esto se demuestra eliminando la citocina con Ac anti-IL17.

Finalmente el doctor Karin habló de la necesidad de desarrollar nuevos fármacos para los CRC que son diagnosticados en etapas avanzadas ya que los actuales (quimioterapia y radiación) son muy tóxicos. 

Referencias

1) Wang K, Karin M.(2015). Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv Cancer Res.* 128:173-96.

Con Información de:

USD profiles.

<http://profiles.ucsd.edu/michael.karin>.



El doctor Michael Karin nació en Tel Aviv, Israel y recibió el grado de Licenciatura en Biología con mención en 1975 por la Universidad de Tel Aviv. En 1975 llegó a los EE.UU. y en 1979 recibió un doctorado en Biología Molecular de la Universidad de California, Los Ángeles. En 1986 ingresó a la Universidad de California en San Diego, donde actualmente es Distinguished Professor of Pharmacology.

El doctor Karin ha recibido numerosos premios, incluyendo el Oppenheimer Award for Excellence in Research de la Endocrine Society en 1990; una Cátedra de Investigación de la American Cancer Society Research 1999; el C.E.R.I.E.S Research Award for Physiology or Biology of the Skin in 2000; el Harvey Prize in Human Health en el año 2011; el Brupbacher Prize in Cancer Research en 2013 y el William B. Coley Award for Distinguished Research in Basic and Tumor Immunology en 2013. En 2005 fue elegido miembro de la National Academy of Sciences, como socio extranjero de la EMBO en 2007, y al Institute of Medicine en 2011.

Informe del Instituto de Investigaciones Biomédicas 2015

Sonia Olguín



Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas

La doctora Patricia Ostrosky rindió el informe correspondiente al año 2015 del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB). En el acto mencionó las actividades más destacadas del periodo, como el incremento en las publicaciones indizadas, los avances en los programas de investigación y el inicio de obras para mejorar e incrementar la infraestructura Institucional.

La comunidad académica del IIB, dijo, está conformada por 92 investigadores (44 mujeres y 48 hombres) con un promedio de edad de 58 años, y 80 técnicos académicos de los cuales 50 son mujeres y 30 son hombres, con un promedio de edad de 50 años.

En cuanto a los niveles en el SNI, informó que el número de investigadores con niveles I y II ha disminuido y se han incrementado los investigadores con nivel III, mientras que los técnicos académicos ingresan cada vez más a este sistema. Asimismo, en el PRIDE (Programa de Primas al Desempeño del Personal Académico de Tiempo Completo), la mayoría tiene la categoría C.

Sobre la gran diversidad de investigaciones desarrolladas en el IIB, mencionó que es positivo porque son muchas las disciplinas abordadas, principalmente en ciencias naturales, ciencias médicas y de la salud, ingeniería y tecnología; el inconveniente, dijo, es que nos diluimos y se nos dificulta hacer cosas juntos.

Como ejemplo de los 178 trabajos publicados en el año, la doctora Ostrosky mencionó la investigación de la doctora Margarita Martínez relacionada con la caracterización de la anatomía y la función del complejo esfintérico de la coneja, lo cual es relevante para profundizar en el conocimiento de la fisiopatología subyacente a la incontinencia urinaria femenina, área con gran potencial que ha dado a la autora oportunidad de colaborar con investigadores estadounidenses.

Se refirió también al trabajo multipreemiado del grupo de la doctora Norma Bobadilla sobre la prevención de la enfermedad renal crónica inducida por un periodo moderado de isquemia, al administrar espirolactona inmediatamente

y hasta una hora y media después del evento, con lo que se pueden salvar muchas vidas.

El trabajo del grupo de la doctora Angélica Zepeda también fue mencionado, ya que en colaboración con investigadores del Instituto de Fisiología Celular, muestra que los resultados de la evolución de la enfermedad de Alzheimer modifican el contenido de microRNAs circulantes específicos, lo que sienta las bases para el desarrollo de biomarcadores como indicadores del proceso patogénico.

En la misma línea se refirió al trabajo de la doctora Clorinda Arias; en él se muestra que la lovastatina no modifica el contenido de colesterol cerebral ni la producción del amiloide- β en condiciones *in vivo*, conocimiento importante debido al uso indiscriminado que se hace de las estatinas.

El otro trabajo al que se hizo referencia fue el del grupo del doctor Alfonso Dueñas sobre una combinación farmacológica que inhibe las tres principales vías metabólicas alteradas en el cáncer: la glucólisis, la glutaminólisis y la síntesis



de novo de ácidos grasos, y tiene eficacia antitumoral *in vitro*.

Informó que en 2015 se produjeron 178 artículos indizados, lo cual representa un gran esfuerzo, aunque reconoció que el factor de impacto promedio por artículo que es de 2.787 es un área de oportunidad en la que se debe trabajar. “Tenemos 4405 citas a los artículos indizados y un total de 85 alumnos graduados, 1.05 por investigador”, comentó la doctora Ostrosky.

En cuanto a los programas de formación de recursos humanos, mencionó la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, que en este año cumple 42, y ha permitido que mucha gente se desarrolle, y su modelo se ha retomado para otras carreras. Informó también que Biomédicas es sede de los programas de posgrado de Ciencias Biomédicas; Ciencias Bioquímicas; Ciencias Biológicas; Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud; Ciencias de la Producción y Salud Animal y del Plan de Estudios Combinados en Medicina (el PECÉM), “lo que pocos institutos de investigación han hecho”. Sin embargo, se

dijo preocupada porque la cantidad de alumnos que ingresan a la LIBB ha disminuido, y es necesario promoverla para que aumente la matrícula y la calidad de los estudiantes que ingresan en ella.

En cuanto al presupuesto del Instituto, la doctora Ostrosky mencionó que se ha incrementado paulatinamente, y el ejercido en 2015 tuvo un aumento significativo. Dijo que la mayoría de los recursos institucionales se gastaron en sueldos, prestaciones y estímulos, y el monto total fue de 276 millones de pesos. Además se obtuvieron 12 millones del PAPIIT, 26 millones del CONACyT y 6 millones de ingresos extraordinarios. Agregó que un logro en este rubro fue obtener uno por ciento de los ingresos mediante apoyos especiales a los programas de investigación, ya que la creación de programas interdisciplinarios es uno de los puntos principales del Plan de Desarrollo de la Rectoría.

Informó que se ha renovado la infraestructura aunque no a la velocidad que se quisiera; sin embargo, se realizó una inversión de más de 15 millones de pesos en equipamiento institucional y se espera

que ese monto pueda incrementarse al desaparecer el tope presupuestal de 10 por ciento a los equipos en los donativos del CONACyT, lo que permitirá comprar más equipo.

Por otra parte, se refirió a los resultados obtenidos en los programas institucionales de investigación. En el de Investigación de Cáncer de Mama, dijo, se han publicado varios artículos científicos: el descubrimiento de un oncogén y de un gen supresor. Mencionó un trabajo cuyo autor principal es el doctor Alejandro Zentella en el que se identificó el mecanismo responsable del efecto antiapoptótico de la dexametasona en el cáncer de mama. Este hallazgo es relevante debido a que ésta se administra a los pacientes en las quimioterapias, con lo que se está inhibiendo la respuesta al dar tratamientos que son antagonistas.

También en este programa se identificaron correguladores del receptor de estrógenos involucrados en el desarrollo tumoral, la proliferación celular y la resis-

Continúa pág. 10>



Doctora Patricia Ostrosky

tencia al tratamiento con tamoxifen, medicamento que se administra a la mayoría de las mujeres con cáncer de mama y al cual algunas pacientes crean resistencia. Al conocer estos mecanismos se podrá inhibir esta resistencia al medicamento o encontrar otros más efectivos.

La doctora Ostrosky consideró que el Programa de Investigación para el Desarrollo y Optimización de Vacunas, Inmunomoduladores y Métodos Diagnósticos es sin duda el más productivo y destacó la realización de los estudios de la fase preclínica para el adyuvante GK1 que potencia la vacuna de la influenza, con resultados que sustentan la realización de la fase clínica.

Sobre el Programa de Toxicogenómica Urbana, mencionó un estudio de intervención en un ambiente urbano contaminado, que permitió reducir la exposición ambiental de población infantil, y otro estudio en el que se muestra que en época seca hay más aductos en los niños recién nacidos que en las épocas de lluvia; es decir, los contaminantes están afectando a los niños recién nacidos y se están haciendo estudios para conocer el daño al DNA.

El Programa de Nuevas Alternativas de Tratamiento de Enfermedades Infecciosas, dijo, también ha tenido muy buenos resultados. Han probado 54 compuestos y descubierto 8; unos inhiben el crecimiento bacteriano, otros inhiben a los tripomastigotes, lo cual es importante porque hay pocos tratamientos para la

tripanosomiasis, enfermedad con incremento de casos.

Informó que el Programa de Estrategias de Prevención de Obesidad y Diabetes, que se está iniciando, ha logrado desarrollar un modelo de alteraciones metabólicas en hembras de conejo europeo (*Oryctolagus cuniculus*) por la ingesta crónica de una dieta hipercalórica, alta en lípidos y en hidratos de carbono durante el embarazo para estudiar si las crías tienen alguna afectación en comparación con las que nacen de conejas alimentadas con dieta normal.

Habló también del nuevo Programa de Producción de Biomoléculas de Interés Biomédico en Bacterias y Hongos en el que los doctores Sebastián Poggio, Laura Camarena, Gloria Soberón, Mauricio Trujillo, Adriana Valdez y Luis Servín pretenden mediante la ciencia básica, las ingenierías genética y de procesos, así como las ciencias "ómicas", comprender y manipular los fenómenos que ocurren en la síntesis de algunas biomoléculas con potencial aplicación biomédica.

En cuanto a los premios brindados a los miembros de la comunidad Biomédica, mencionó el Premio al Servicio Social "Gustavo Baz Prada" otorgado a Jaime Ulises Ramírez Benítez; la medalla Gabino Barreda a Itzel González; el Premio Jorge Rosenkranz en la categoría de biotecnología, al que se hizo acreedora la doctora Gloria Soldevila; el reconocimiento que la revista *Hypertension* otorgó a María Chávez, alumna del doctor Gerardo Gamba, al nombrar su trabajo doctoral como uno de los mejores artículos publicados en 2015.

Agregó que la doctora Edda Sciutto recibió el premio Luis Elizondo al Sentido Humano, y el premio Aida Weiss en investigación oncológica en 2015 fue para Iván Meneses, alumno del doctor Alfonso León. Además, la Fundación Miguel Alemán Valdés otorgó 10 de los 20 estímulos a investigaciones médicas a los doctores Norma Araceli Bobadilla Sandoval, Jesús Chimal Monroy, Gladis Fragoso González, Manuel Alejandro García Carrancá, Karen Manucharayan, Rudolf Marinus Buijs, Leticia Rocha Zavaleta, Gloria Soberón Chávez, Gloria Soldevila Melagarejo y María Teresa Tusié Luna, del IIB.

En el rubro de comunicación de la ciencia, la directora del IIB comentó que la publicación mensual *Gaceta Biomédicas*, que se ha realizado ininterrumpidamente

durante veinte años, tiene una amplia distribución en la Ciudad Universitaria, en México y en otros países. Además, se ha logrado una presencia importante del Instituto en los medios de comunicación y se realizaron cinco programas televisivos en colaboración con la Coordinación Abierta y Educación a Distancia, en los que se abordaron los siguientes temas: enfermedades renales, la contaminación ambiental y su impacto en la salud, la enfermedad de Alzheimer, la incontinencia urinaria y el cáncer.

Del trabajo realizado por la de la Secretaría Técnica, mencionó que además de reparaciones habituales han llevado a cabo obras nuevas como la ampliación del techumbre de policarbonato en el pasillo entre los edificios B y C; la obra civil para los servicios de alimentos en el instituto; el cambio de la loseta cerámica en el área dañada en el piso de la biblioteca; la ampliación del área de trabajo de Presupuesto; los trabajos en el Laboratorio de Bioseguridad BSL-3; el reacondicionamiento y construcción del Laboratorio de Proteómica; el reacondicionamiento del área para el Laboratorio Nacional de Citometría y Fluorometría, y para el cuarto de cultivo de los laboratorios de los doctores Rafael Saavedra y Raúl Mancilla; el reajuste del sistema de aire acondicionado con termostato y el reacondicionamiento y ampliación del área de lavado con la instalación de una autoclave de recuperación en el bioterio 2.

Anunció también la construcción de un elevador de tijera en el edificio A, y que se iniciará la construcción de un elevador panorámico y un montacargas entre los edificios B y C, así como una sala para propiciar la interacción.

Acerca de los invitados especiales, destacó la visita de los doctores Adrián Llerena, Juan Ramón de la Fuente y Antonio Lazcano, quien estuvo presente en la despedida de la doctora Carmen Gómez, investigadora del IIB, quien se jubiló el año pasado.

Entre los eventos organizados en 2015 mencionó el homenaje al doctor Carlos Larralde, la reunión anual de los estudiantes de la LIBB, el XX Curso Internacional de Bases Biológicas de la Conducta, el tradicional Congreso de Carteles "Dr. Lino Díaz de León," y la Feria de Proveedores.

Finalmente agradeció su apoyo a los doctores José Narro, Carlos Arámburo y Enrique Graue. 

Discuten el papel de la inflamación en patologías infecciosas y no infecciosas

Keninseb García

Con el objetivo de fomentar la discusión de temas de interés entre los grupos que estudian distintos fenómenos inmunológicos, se llevó a cabo la primera mesa redonda del departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, en la que se habló del papel de la inflamación en patologías infecciosas como la tuberculosis y no infecciosas como la obesidad.

En su participación, el doctor José Carlos Crispín, investigador del departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, ofreció una visión general del fenómeno inflamatorio. Dijo que, de acuerdo con una de las definiciones clásicas, la inflamación es una respuesta a infecciones o a daño tisular que permite que células, moléculas y anticuerpos lleguen, a través de la circulación, al sitio donde son necesarios para eliminar al agente que la desencadenó.

El ponente consideró que la inflamación es una respuesta que ha evolucionado primordialmente para proteger al huésped de infecciones, de modo que es el principal síntoma de muchas enfermedades; sin embargo, no queda del todo claro a través de qué mecanismos se asocia con el desarrollo de padecimientos crónico degenerativos como obesidad, diabetes, cáncer o enfermedades cardiovasculares.

Detalló que en la inflamación aguda participa una serie de elementos celulares que tienen la capacidad de detectar la presencia de microbios o células dañadas; esto envía una señal que permite que los vasos sanguíneos locales sufran cambios para que leucocitos y proteínas plasmáticas lleguen al sitio de daño, los cuales se activan para destruir y eliminar al agente nocivo; en ese momento se controla y limita la reacción, y el tejido dañado se repara.

Agregó que la inflamación aguda es una reacción autolimitada para iniciar la reparación del tejido dañado; es decir que durante el proceso inflamatorio agudo participan mecanismos celulares y tisulares que se coordinan para modificar el ambiente de forma temporal y, una vez reparado el daño, el tejido vuelve a su estado normal.

Esto ocurre porque las células y las moléculas que están involucradas en la inflamación aguda tienen una vida media corta, como los neutrófilos que tienen una vida de cuatro a seis horas y posteriormente mueren, dijo.

En cambio, la inflamación crónica, que es de mayor duración, es un proceso en el que también hay daño tisular e intentos de reparación al mismo tiempo, pero el tejido no puede repararse. La causa de este tipo de inflamación suele ser persistente por lo que el estado inflamatorio no cesa. Esto ocurre en infecciones por la bacteria que causa la tuberculosis, por hongos y algunos parásitos; también puede deberse a reacciones de hipersensibilidad, como las enfermedades autoinmunes o las alergias, y por exposición a agentes tóxicos que no pueden degradarse.

Analizó la relación entre inflamación crónica y enfermedades crónico degenerativas. A este respecto, señaló que existen parámetros corporales capaces de ser regulados durante momentos de estrés por la respuesta inflamatoria. Por ejemplo, la capacidad de la insulina de regular el metabolismo de la glucosa disminuye durante situaciones de estrés agudo, por ejemplo, durante infecciones graves. La ventaja biológica que esto



Continúa pág. 12>

supone es que en presencia de una infección que pone en peligro la vida, todo el cuerpo y no solo el sistema inmune, sufre cambios que le permiten atacar mejor la infección y sobrevivir a ella.

“Por razones evolutivas, los mecanismos inflamatorios están por arriba jerárquicamente de los mecanismos homeostáticos y de esa manera, por ejemplo, la inflamación causa cambios en la manera en que el cuerpo regula la glucosa”, detalló.

Alteraciones crónicas que inducen inflamación de bajo grado causan cambios pequeños en otros sistemas, como el cardiovascular. A largo plazo, estas modificaciones contribuyen al desarrollo de condiciones como la diabetes. Por ello, planteó que, aunque la inflamación es una estrategia útil para responder a la presión evolutiva que ejercen las infecciones, la relación entre la inflamación y cambios homeostáticos en diversos órganos y sistemas puede, a la larga, ser contraproducente.

La inflamación y la paradoja del obeso sano

Por su parte, el doctor Galileo Escobedo, del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina con sede en el Hospital General de México, habló de algunas evidencias clínicas y experimentales que sugieren que el riesgo de desarrollar alteraciones cardiometabólicas en la obesidad está asociado con un estado particular de inflamación sistémica denominado metainflamación.

Indicó que la obesidad es considerada el principal factor de riesgo modificable para desarrollar enfermedades no transmisibles, como las cardiovasculares y metabólicas; sin embargo, se ha observado que no todas las personas que tienen obesidad —aun de clase III, el grado más alto— tienen el mismo riesgo de desarrollar padecimientos cardiometabólicos.

A eso se refiere la “paradoja de la obesidad metabólicamente sana”, y al respecto en algunos estudios se ha encontrado que no todos los individuos obesos son resistentes a la insulina y que no todos presentan enfermedad del hígado graso no alcohólico.

El grupo del doctor Escobedo realizó un estudio con personas obesas que fueron sometidas a cirugía bariátrica, en el que se analizaron parámetros como los niveles de glucosa sanguínea o de hemog-

lobina glucosilada, y observaron que aunque todos los pacientes tenían obesidad mórbida, sólo algunos presentaban alteraciones metabólicas.

Por otra parte, se analizaron los niveles séricos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina 12 (IL-12) e interleucina 10 (IL-10) en pacientes que tenían esteatosis hepática y observaron que existe una asociación entre la gravedad de la enfermedad del hígado graso y el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios en la sangre (TNF α e IL-12), además de la disminución en la concentración de mediadores con actividad antiinflamatoria (IL-10).

En muestras de tejido adiposo de estos pacientes, observaron que por cada 10 adipocitos, el número de macrófagos inflamatorios era mayor en los pacientes con obesidad y presencia de alteraciones metabólicas en comparación con sujetos obesos sin alteraciones metabólicas; también encontraron que estos individuos presentaban una elevación significativa de monocitos no clásicos en circulación (con base en los niveles de CD14 y CD16), que son a los que se les atribuyen las funciones inflamatorias más importantes.

Estos resultados, dijo, indicarían que los individuos obesos que tienen alteraciones metabólicas tienen mayor grado de metainflamación en términos del nivel de citocinas, macrófagos y monocitos, en comparación con los que no tienen padecimientos cardiometabólicos.

Posteriormente realizaron cultivos de la línea celular de tejido adiposo 3T3-L1 en los cuales midieron la incorporación de glucosa cuando se les agregaba insulina al ser incubados en condiciones control y en presencia de TNF α y de infliximab, un anticuerpo que bloquea la acción inflamatoria de dicha citocina porque se une a su receptor. Al respecto se observó que la incorporación de glucosa en presencia de TNF α decae y que es posible restituirla al añadirle infliximab.

Dijo que estos resultados sugieren que la presencia de citocinas como TNF α podría alterar la respuesta de sensibilidad a la insulina en los adipocitos y esto, a su vez, indicaría que la obesidad conduce a un estado inflamatorio que favorece el desarrollo de alteraciones metabólicas como la resistencia a la insulina.

“Se han generado modelos que tratan de explicar este fenómeno: que TNF α ,

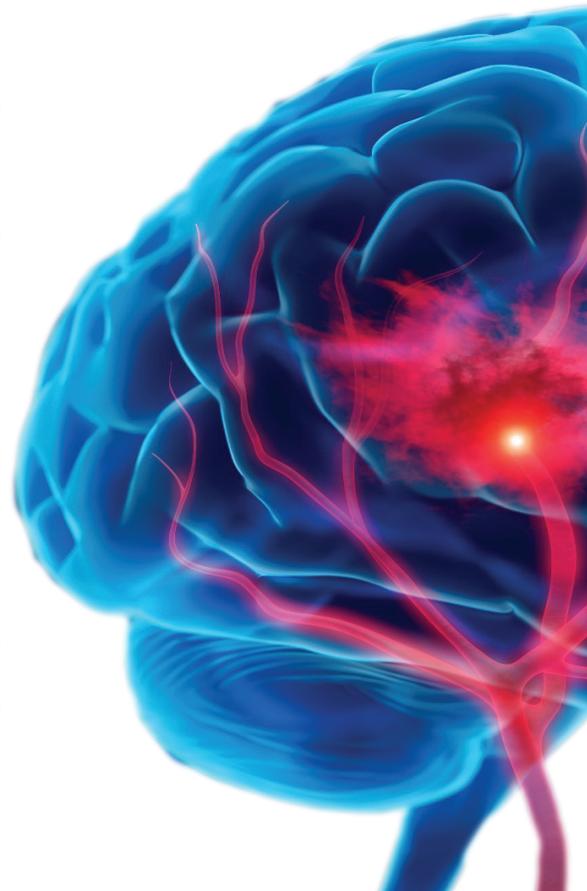
unido a su receptor y a través de distintas vías, podría bloquear la activación de la vía de señalización de la respuesta a insulina y llevar a un fenómeno de resistencia a esta hormona, hiperinsulinemia, hiperglucemia, etc., y esta respuesta crónica podría llevar en última instancia a diabetes tipo 2”, explicó.

Además, encontraron que la expresión de CD14 (que es un marcador de monocitos y macrófagos) estaba elevada en el tejido adiposo de los pacientes con obesidad y alteraciones metabólicas.

De acuerdo con el investigador, todos estos resultados corresponden a un nuevo fenómeno de inflamación denominado metainflamación que es diferente a la inflamación clásica porque hay un aumento de los niveles circulantes de factores inflamatorios y disminución de los factores anti-inflamatorios; incrementó en la infiltración de células inflamatorias en tejidos periféricos, ausencia de daño o pérdida estructural en los tejidos infiltrados, y repercusiones a nivel cardiometabólico.

Neuroinflamación en tuberculosis

En su participación, el doctor Rogelio Hernández Pando, de la Unidad de Patología Experimental del INCMNSZ, habló de la relación que existe entre los procesos inflamatorios pulmonares producidos por *Mycobacterium tuberculosis* y los sistemas nervioso central y endócrino.



El investigador dijo que el sistema nervioso central regula funciones inmunológicas en forma periférica y, a su vez, la estimulación de las células del sistema inmune en la parte periférica tiene repercusiones funcionales al nivel del sistema nervioso central.

El grupo del doctor Hernández Pando ha trabajado desde hace varios años con un modelo experimental de tuberculosis pulmonar en ratones que histológicamente presenta dos fases: la primera, llamada fase temprana, que corresponde a los primeros 30 días se caracteriza por la presencia en los pulmones de un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y macrófagos alrededor de los vasos sanguíneos, en el intersticio alveolo capilar y alrededor de los bronquios; en esta fase también hay formación de granulomas y un control temporal de la carga bacilar.

La segunda fase del modelo, o fase progresiva, inicia un mes después de la infección y en ella los espacios alveolares se llenan de células inflamatorias, lo cual lleva a neumonía y posteriormente a necrosis, fibrosis y finalmente a la muerte del animal debido al daño inflamatorio crónico.

Al estudiar qué tipo de respuesta inmune está relacionada con cada una de las fases de infección, el doctor Hernández Pando y sus colaboradores encontraron que en la fase temprana hay predominio

de macrófagos activados y células tipo Th1, que secretan interferón gamma (IFN- γ) y TNF- α lo que favorece la protección y controla de forma temporal la carga bacteriana.

Por otra parte, encontraron que en la fase progresiva disminuye la actividad tipo Th1 y predominan las células tipo Th2 que producen IL-4, IL-10 e IL-13; además, los macrófagos empiezan a producir moléculas antiinflamatorias como TGF- β y hay una menor producción de las citocinas proinflamatorias que confieren protección en la tuberculosis.

En sus experimentos con este modelo, el grupo del doctor Hernández Pando ha observado que después de la infección, las citocinas proinflamatorias que se producen en el pulmón salen a la circulación sanguínea y entran al área postrema del cerebro; además estimulan las terminaciones nerviosas del nervio vago y posteriormente el hipotálamo, que produce la hormona liberadora de corticotropina (CRH).

El investigador del INCMNSZ agregó que el CRH estimula a la adenohipófisis, que produce la hormona estimulante de la corteza adrenal (corticotropina), la cual, a su vez, estimula la producción de glucocorticoides, cortisol en humanos y corticosterona en ratones.

Explicó que la producción de glucocorticoides en la corteza adrenal reduce la inflamación y activa la respuesta Th2; sin embargo la corteza también puede producir dehidroepiandrosterona que activa una respuesta Th1 muy intensa.

Explicó que cuando comienzan a formarse los granulomas, después de la segunda semana de infección y hasta que alcanzan su máxima madurez en el día 21, hay una gran activación del hipotálamo y gran producción de CRH que causa un incremento en los niveles de corticosterona resultando en una respuesta antiinflamatoria eficiente que probablemente permite al pulmón mantener su función, evitando inflamación excesiva. Sin embargo, al aumentar los glucocorticoides hay supresión de la respuesta protectora Th1 y la infección progresa.

Por otra parte, para hablar de lo que ocurre en relación con el sistema nervioso simpático, mencionó que los linfocitos y macrófagos pueden producir neurotransmisores, en particular norepinefrina, ya que tienen el equipo enzimá-

tico para sintetizarla y además poseen receptores para ella.

Además, explicó que la norepinefrina tiene diferentes efectos en los linfocitos T, dependiendo de su estado de diferenciación, pues, por ejemplo, la presencia de esta hormona induce la diferenciación de los linfocitos vírgenes, hacia células tipo Th1.

Su grupo encontró que hasta el día 14 de la infección hay una alta producción de norepinefrina en los pulmones, pero ésta va disminuyendo cuando se forman los granulomas y alcanza niveles aún más bajos que los que se encontrarían en los pulmones no infectados en la fase progresiva, alrededor del día 60.

Al suprimir la producción de norepinefrina mediante la administración de un fármaco antes de infectar a los animales, los investigadores del grupo del doctor Hernández encontraron que la carga bacilar aumentaba considerablemente, por lo cual consideran que los cambios en el nivel de su producción a lo largo de la infección podrían deberse a que al inicio las células T necesitan la norepinefrina para diferenciarse a células de tipo Th1. En contraste, cuando estimularon los receptores adrenérgicos mediante otro fármaco en el día 1 de infección observaron menor carga bacilar y neumonía.

“La razón de esto es que cuando los animales reciben la droga que elimina las terminaciones adrenérgicas tienen una significativa producción de TNF, de IFN- γ y una importante reducción de IL-12 en la fase temprana; en la fase progresiva produce muy pocas citocinas proinflamatorias, que son básicas para eliminar a la bacteria”, explicó.

Dijo que estas evidencias indicarían que el sistema nervioso simpático se activa durante la fase temprana de infección, de manera similar a lo que ocurre en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. **i**

La primera mesa redonda tiene como objetivo fomentar la discusión de temas de interés entre los grupos que estudian distintos fenómenos inmunológicos



Toxicidad de los Nanomateriales

Anaí Palacios



Doctora Yolanda Irasema Chirino López

Durante la conferencia "Aplicaciones de la nanotoxicología en la política científica", la doctora Yolanda Irasema Chirino López del Laboratorio de Carcinogénesis y Toxicología Unidad de Biomedicina, FES-Iztacala de la UNAM, explicó que existen distintos problemas para establecer una regulación internacional sobre el uso, la producción y la comercialización de nanomateriales. Uno de los principales obstáculos para ello es la variabilidad de los niveles de toxicidad que experimentan las nanopartículas de un mismo componente químico. Otro problema es que no existe una definición universal de nanomaterial. Explicó que un nanomaterial puede contener de 10 a 100 por ciento de nanopartículas y algunas definiciones excluyen a los nanomateriales que no contienen 100 por ciento de ellas.

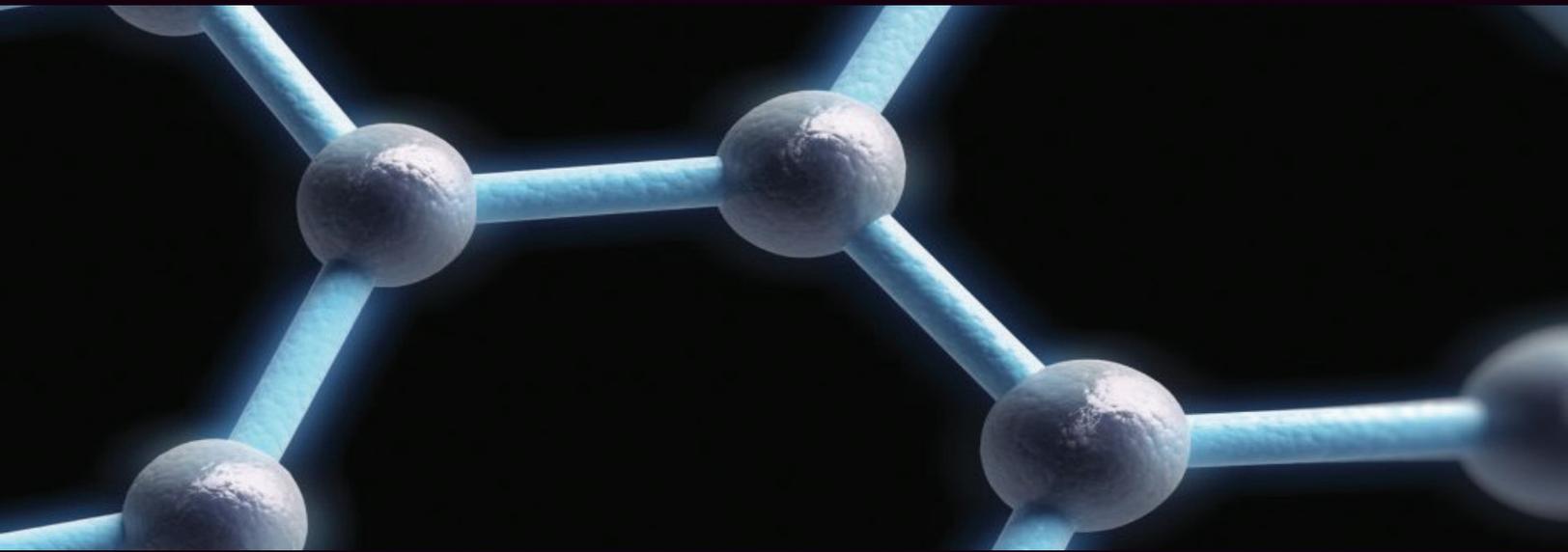
En su laboratorio se ha determinado que "cada nanopartícula, a pesar de tener de la misma composición química, tiene diferentes interacciones de acuerdo con el medio en que se disperse", y ello es importante para determinar los niveles de toxicidad. Dijo además que la proteína-corona —que está compuesta por las proteínas que rodean a la nanopartícula una vez que se dispersa— puede modificar la capacidad de éstas para formar especies reactivas de oxígeno y para interactuar con el DNA y también influyen en el comportamiento toxicológico de los nanomateriales.

Aseguró que otros factores como la forma y el tamaño de las nanopartículas también modifican su comportamiento. Recalcó que de un solo material, como el dióxido de titanio, se pueden obtener tres fases cristalinas (anatasa, rutilo y brookita), las cuales pueden adoptar distintas formas, y éstas pueden recubrirse con diferentes polímeros; todo ello representa una amplia variedad de efectos e interacciones. Por ello, aseguró, "no se puede generalizar el nivel de toxicidad, porque todos estos factores influyen".

Dijo que se desconocen los efectos de los nanomateriales en los tres niveles de su ciclo de vida (producción, uso y desecho), y aseveró que algunos materiales pueden contaminar enormes cantidades de agua y aire cuando se emiten al ambiente, ya sea de manera accidental o intencional, además de los daños que pueden causar a las personas que los inhalan durante sus jornadas de trabajo

Destacó que entre los nanomateriales más producidos en el mundo se encuentran los derivados de los metales y de los óxidos de metales, siendo sus principales productores Estados Unidos y China. Además, las formas más comercializadas son los nanotubos, las nanoesferas y las nanofibras.

Dijo que el dióxido de titanio está clasificado como posible carcinógeno cuando se inhala; sin embargo, las pruebas que se han hecho en el laboratorio de la doctora Chirino indican la posibilidad de daño cuando se consumen oralmente. Este material, en su grado alimenticio conocido como E171, fue probado en un modelo de cáncer de colon



y se demostró que “por sí solo no tiene la capacidad de inducir tumores, pero sí incrementa su formación en ratones que ya los presentan”, explicó.

Partiendo de que casi todas las organizaciones, como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) permiten 1 por ciento de dióxido de titanio en los alimentos, en su laboratorio se diseñó alimento con 0.1, 0.5 y 1 por ciento de este nanomaterial (mientras que las Normas Mexicanas indican su uso para buenas prácticas de manufactura, lo que podría significar su uso en más de uno por ciento). Después de administrar este alimento a los ratones, “hemos visto que el grupo de 0.5 por ciento y de 1 por ciento suben más de peso que los de 0.1 por ciento y los controles y que a los 0.5 por ciento pierden las vibrisas (bigotes) y los de 1 por ciento pierden pelo en el lomo”. Dijo además que un par de animales que recibieron E171 al 0.5 por ciento después de diez semanas desarrollaron adenomas en la parte distal del colon.

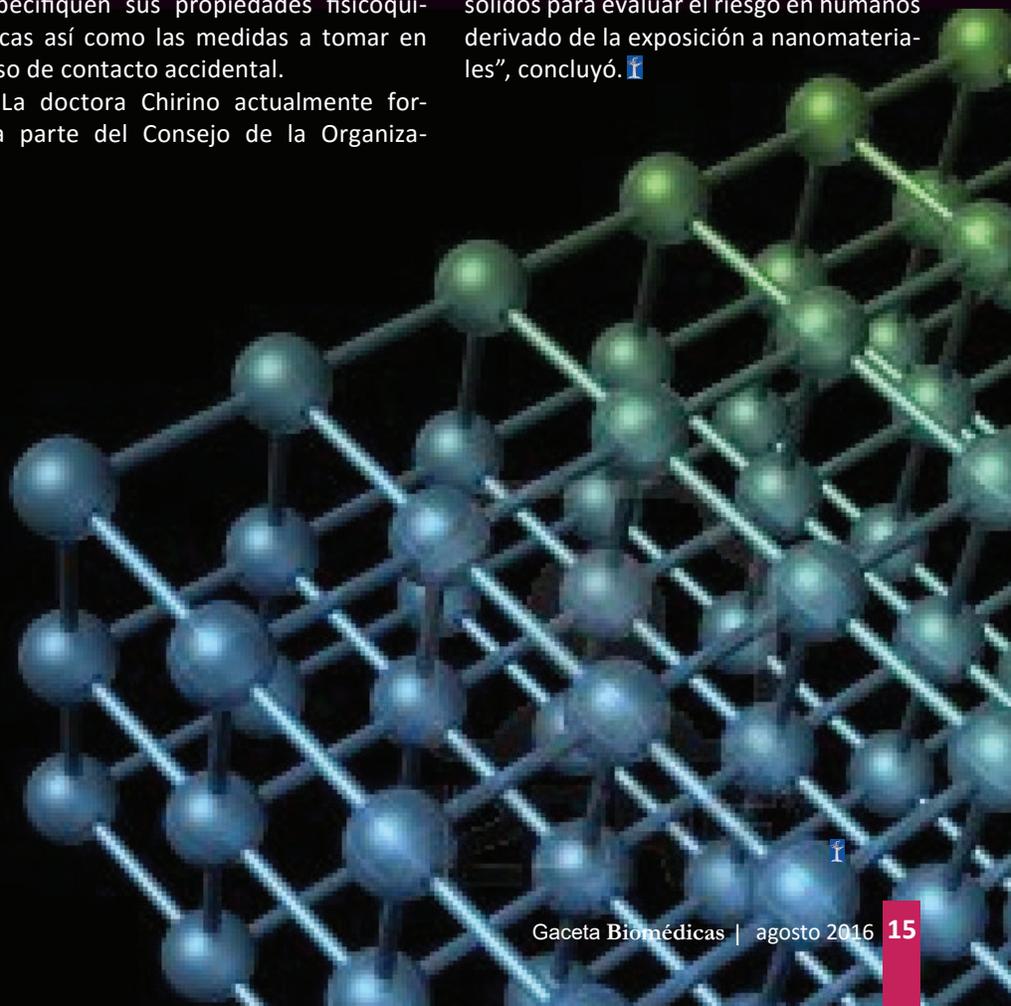
Este nanomaterial (dióxido de titanio) en su grado no alimenticio fue probado en células epiteliales de pulmón, y se encontró que cuando se administra en forma de cintas es más tóxico que en forma de esferas. Además, las células expuestas a cintas trasplantadas en ratones atímicos “desarrollan tumores que van creciendo en forma más irregular que los ratones que fueron trasplantados con células sin

exposición a cintas y que desarrollan tumores esféricos”, detalló.

Aseguró que sus investigaciones no pretenden la cancelación del uso de nanomateriales; por el contrario, sugiere mejorar el manejo de la información para darles una adecuada regulación. Por eso, su equipo propone que los nanomateriales incluyan una hoja técnica en donde se especifiquen sus propiedades fisicoquímicas así como las medidas a tomar en caso de contacto accidental.

La doctora Chirino actualmente forma parte del Consejo de la Organiza-

ción Mundial de la Salud (OMS) para la elaboración de un documento sobre la metodología que se requiere considerar para saber si un nanomaterial representa un riesgo para el sistema inmune. “Es un libro de los principios y métodos para medir el riesgo de inmunotoxicidad, estableciendo una guía metodológica armonizada y con fundamentos científicos sólidos para evaluar el riesgo en humanos derivado de la exposición a nanomateriales”, concluyó. 



Aprendamos cómputo sin computadoras

David Rico
Sección de Cómputo del IIB

La rápida adopción de teléfonos celulares, tablets y en general todos los equipos de cómputo han generado una disyuntiva: por un lado, podemos manejar cualquiera de estos dispositivos para realizar transacciones en línea o leer alguna nota interesante, pero por el otro estas tecnologías son cajas negras que incluso algunos estudiantes de carreras relacionadas con las tecnologías de información no se atreven a abrir.

Muchos hemos tenido la experiencia de manejar o viajar en automóvil, y sabemos que la mayoría de los vehículos actuales funcionan con motores de combustión a base de gasolina o diesel para que nos podamos desplazar a un punto específico. Entendiendo que el auto funciona como una herramienta para hacer más eficientes nuestros trayectos, la computadora también nos sirve como instrumento para realizar nuestras tareas técnico-administrativas y además para pasar momentos agradables.

Encontramos computadoras y equipos portátiles en casi en cualquier lugar, y es relativamente fácil aprender a manejar-

las; sin embargo, al indicarles que ejecuten cualquier instrucción suceden múltiples eventos internos que no percibimos, a menos que haya un error en la red o en el funcionamiento de la computadora.

Cuando somos entusiastas de la computación y nos interesa aprender a programar o tener un panorama más amplio del cómputo, uno de los principales cuestionamientos es ¿por dónde comenzar? Y en ese sentido, lo primero que debemos saber es la definición del término computación; la Real Academia de la Lengua Española lo define como: "Conjunto de conocimientos científicos y técnicas que hacen posible el tratamiento automático de la información por medio de computadoras". Teniendo en cuenta el concepto anterior, podemos dar el siguiente paso, entender cómo trabajan las computadoras y los dispositivos portátiles.

Con frecuencia, aprender computación implica leer literatura abstracta, que muchas veces puede confundirnos y en consecuencia frenar nuestros avances por la desilusión que sobreviene ante lo incomprensible. Hace algunos años surgió un movimiento que se preocupó por esta situación y sus miembros diseñaron contenidos digitales para introducir a personas no técnicas al mundo de la

computación; en este sistema, en lugar de leer bibliografía de cómputo aprendemos los conceptos que sustentan las tecnologías actuales a través de actividades divertidas.

Por ejemplo, mientras utilizamos nuestra computadora, ésta convierte todo lo que hacemos en secuencias de unos y ceros (el llamado lenguaje binario). Para entender esta conversión impresionante podemos consultar alguna bibliografía específica del tema, pero es más factible que conservemos el conocimiento aprendido a través del método de *Computer Science Unplugged*, en el que se contemplan una serie de cartas con equivalencias para entender cómo se procesa la información internamente en las computadoras; lo interesante de este método es que aprendemos sin computadoras y a través de actividades cinestésicas, donde se busca relacionar los conceptos teóricos con actividades físicas grupales, y si estamos interesados en adquirir destrezas computacionales existe un libro en formato electrónico que podemos consultar para entender otros conceptos interesantes de la computación. 

Sitio Oficial del movimiento CSS Unplugged: <http://csunplugged.org/>

