



Gaceta Biomédicas



UNAM
La Universidad
de la Nación

Abril
de 2017

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Año 22 Número 4
ISSN 1607-6788



Premio GEN a Teresa Tusié

Pág. 6

Biomédicas realiza el primer
simposio de producción
y regulación de biofármacos
Pág. 8

Simposio "Carlos Larralde" de
Neuroinmunoendocrinología

Pág. 12



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 22, número 4. 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 abril de 2017 en los talleres de Tipos Futura, S. A. de C. V. Francisco Gonzalez Bocanegra 47- B Col. Peralvillo, C. P. 06220. Delegación Cuauhtemoc. Ciudad de México.

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.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR:



Contenido

ABRIL, 2017

El LabNalCit en la lucha contra el cáncer infantil

3

Premio GEN a Teresa Tusié

6

Biomédicas realiza el primer simposio de producción y regulación de biofármacos

8

Primer simposio "Carlos Larralde" de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología

12

Red Biomédica Monedas virtuales en tiempos de crisis

16

O a través de este enlace:

<http://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>

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

El LabNalCit en la lucha contra el cáncer infantil



Sonia Olguin

El taller "Inmunofenotipificación de leucemias por citometría de flujo" se impartió coincidiendo con la celebración del Día Mundial contra el cáncer. En la inauguración, la doctora Gloria Soldevila, responsable del Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo (LabNalCit) del IIBO, comentó que este evento se celebró gracias a la colaboración con la Sociedad Mexicana de Inmunología, y su objetivo fue establecer los fundamentos y discutir la importancia de las aplicaciones del inmunofenotipo de leucemias por citometría de flujo multiparamétrica, así como dar a los participantes entrenamiento en los protocolos de tinción y las estrategias de análisis de datos para la identificación de poblaciones celulares normales y patológicas.

La doctora Rosana Pelayo, presidente de la Sociedad Mexicana de Inmunología y experta en leucemias, fue la encargada de introducir el taller y consideró a la citometría de flujo como una herramienta crucial en el diagnóstico de enfermedades hematológicas.

Mencionó que el LabNalCit y la Sociedad Mexicana de Inmunología se han conjuntado para dar inicio a un movimiento académico que contribuya a consensuar el diagnóstico de las leucemias a nivel nacional, y con ello a mejorar la evolución y disminuir la incidencia de estas entidades malignas, a través del acertado tratamiento y seguimiento de los pacientes. La ponente comentó que en México ha habido dos iniciativas para consensuar las estrategias de diagnóstico de leucemia, y que juntas buscan la reproducibilidad y confiabilidad del procedimiento, lo que además impactaría en las guías y documentos de registro epidemiológicos del país.

En su ponencia titulada "Patobiología de las leucemias: la citometría de flujo en el diagnóstico y seguimiento de las leucemias (Enfermedad Mínima Residual)", la doctora Pelayo informó que en 2012, la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) registró 14 millones de casos de

Continúa pág. 4>



Las doctoras Rosana Pelayo y Gloria Soldevila con los participantes en el taller durante la sesión teórica.

Fotos: Sonia Olguin

cáncer en todo el mundo y que a pesar de los avances científicos y tecnológicos de las últimas décadas, lamentablemente se predice un incremento de casi 75 por ciento en el número de casos para el 2030, la mayoría de ellos se presentarán en países en desarrollo, incluyendo México, en donde el factor demográfico es determinante.

Informó que, en la etapa pediátrica, el cáncer prevalente a nivel mundial es el del sistema hematopoyético, con énfasis en las leucemias, que constituyen entre 30 y 50 por ciento del total de casos y se acompaña del mayor número de decesos. Además, Latinoamérica y los hispanos en general presentan los casos de mayor riesgo y pronóstico más desfavorable.

La doctora Pelayo, responsable del Laboratorio de Linfopoyesis de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas del CMN SXXI del IMSS, subrayó que ha cambiado la perspectiva desde la cual se concibe al cáncer, del genocentrismo a la multifactorialidad y la complejidad biológica. Aparentemente sólo de 5 a 10 por ciento de los cánceres pueden atribuirse a

la herencia de aberraciones genéticas únicas, mientras que, en el resto, los crecientes hallazgos de heterogeneidad molecular y clínica sugieren una diversidad y dinámica de interacciones entre sistemas biológicos endógenos y elementos externos que facilitan la transformación maligna. Por tanto, difícilmente un diagnóstico certero que incida en las medidas de control estará fundamentado en la detección de una mutación. En contraste, los estudios e investigaciones relevantes en la oncología moderna están dirigidos al registro del mayor número de datos patobiológicos en el individuo para entender los diferentes niveles de interconexión entre ellos y transitar hacia una medicina de precisión.

Explicó que en el área de leucemias es esencial comprender el proceso normal de diferenciación hematopoyética, ya que tanto la estructura biológica jerárquica como la interdependencia con el microambiente hematopoyético parecen ser propiedades generalmente conservadas. Las células que dan origen y reabastecen continuamente al tejido sanguíneo son troncales y residen en la médula ósea, en nichos especializados. “Cuando una célula troncal hematopoyética inicia su programa de diferenciación, transita en estadios que son progresivos y continuos, que diluyen la capacidad multipotencial y culminan en la adquisición de un compromiso hacia uno de los dos linajes: el mielóide y el linfóide, cuyas células maduras salen a la periferia a cumplir sus funciones en la homeostasis e inmunovigilancia”, explicó.

La leucemia es un conjunto de enfermedades malignas que tienen su origen en la médula ósea y resultan en la producción anormal de precursores hematopoyéticos, comprometiendo el funcionamiento del tejido sanguíneo

Una aberración en la producción de precursores mieloides puede conducir a distintas leucemias de estirpe mieloide, mientras que la diferenciación linfoide anormal de precursores de células B o T está asociada con leucemias linfoblásticas, que constituyen alrededor de 85 por ciento de los cánceres hematológicos de etapa infantil. De ellas, 80-85 por ciento corresponden a precursores Pro-B o Pre-B, en tanto que el resto son de estirpe T y, en general, de muy mal pronóstico por la capacidad migratoria e infiltrativa a tejidos del sistema nervioso central. Mencionó que, en México, el primer estudio de la epidemiología de las leucemias linfoblásticas agudas desde la citómica, es decir una subclasificación por marcadores de superficie de estadios de diferenciación, fue hecho por el maestro en ciencias Juan Carlos Baladrán. En él puede observarse que no existen grandes diferencias con el comportamiento de la enfermedad en el resto del mundo: 8 a 10 por ciento de leucemias de células T, 13 por ciento de leucemias mieloides, y aproximadamente 80 por ciento de leucemias de precursores de B, cuya subclasificación mostró una alta frecuencia de leucemias mixtas Pro-B + Pre-B.

De especial interés para la hematología actual, la doctora Rosana Pelayo informó que hay nuevas leucemias tanto de células T como de B, descubiertas recientemente gracias a importantes estudios colaborativos. Subrayó que “compartir las observaciones clínicas y biológicas, tanto al diagnóstico como en la progresión de la enfermedad, es crítico entre los investigadores y profesionales de la salud para la detección de nuevas entidades oncológicas evolutivas, en general, y de nuevas formas de leucemias de diferente pronóstico, en particular”.

En el caso de leucemias de precursores de células B, las leucemias recientemente descritas “Ph-like”, constituyen un subtipo de alto riesgo que exhibe un comportamiento similar al de leucemias asociadas con el cromosoma Filadelfia o a la translocación BCR/ABL, con adversidad clínica y pronóstico desfavorable en la adolescencia. Por otro lado, una nueva leucemia detectada en la estirpe T tiene su origen en un progenitor linfoide de células T muy temprano, el progenitor temprano de timocitos ETP, y exhibe fenotipos de células primitivas, que aparentemente pueden conferir características únicas a la enfermedad.

Además de la inminente colaboración, ambos hallazgos, dijo la especialista, son

también ejemplo de estrategias de diagnóstico de laboratorio consensuadas, que permiten la homogenización y armonización de criterios. “Cuando se utilizan los mismos marcadores, se realizan las mismas tinciones, y se sistematizan los análisis para la interpretación de datos, la reproducibilidad y la emisión de diagnósticos compatibles es altamente garantizable”.

Hizo énfasis en que, dada la complejidad de la leucemia, el diagnóstico por citometría de flujo no es absoluto y debe buscarse siempre un diagnóstico integral, acompañado de estudios moleculares, citogenéticos, morfológicos y clínicos, así como ser suficientemente sensible para la detección de clonas leucémicas que permanecen después del tratamiento y son potencialmente capaces de hacer reemerger la enfermedad (enfermedad mínima residual).

Uno de los objetivos del taller fue preparar a los profesionales de la salud para una precisa subclasificación de las leucemias y la determinación de la enfermedad mínima residual, ya que de estos parámetros depende el tratamiento de elección: regular para las leucemias consideradas de bajo riesgo, y tratamientos superintensivos para aquellas que se consideren de riesgo intermedio o alto. Un buen tratamiento, dado por un diagnóstico certero, puede cambiar la evolución del paciente.

Por su parte, el maestro en ciencias Juan Carlos Núñez Enríquez, médico pediatra del CMN SXXI del IMSS, destacó que actualmente los niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda tienen menos de 65 por ciento de probabilidades de sobrevivir en los primeros cinco años del tratamiento, en contraste, con niños de países desarrollados, quienes tienen tasas de supervivencia superiores a 90 por ciento usando los mismos esquemas de quimioterapia. Las mejores tasas de supervivencia en países desarrollados se han logrado, dijo, a partir de la introducción de la detección de la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo, siendo aquellos pacientes con EMR positiva (>0.01%) quienes reciben una quimioterapia más intensa disminuyendo así el riesgo de recaída e incrementando sus posibilidades de curación.

De acuerdo con el especialista, aunque se conoce que la EMR positiva es el factor predictor más importante para recaída y muerte en niños con leucemia, y se ha utilizado para tomar decisiones terapéuticas desde hace más de 15 años en países con las mejores tasas de supervivencia, hasta el mo-

mento, su detección no se realiza de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales de nuestro país que atienden a niños con leucemia. Por esta razón, es indispensable conjuntar esfuerzos para incluir la detección de EMR por citometría de flujo en el tratamiento de todos los niños mexicanos con leucemia, y con ello, mejorar su pronóstico.

Enseguida, el maestro en Ciencias Juan Carlos Baladrán abordó en el taller los fundamentos de la citometría de flujo y su aplicación para conocer las células de la médula ósea sana y patológica. Explicó que existe un patrón citométrico bien caracterizado de linfocitos, tanto de sangre periférica como de la médula ósea, y de algunos otros fluidos anatómicos. Esto se traduce de acuerdo al tamaño relativo y la complejidad relativa que tienen las células. En la normalidad y en condiciones de apropiado ajuste del citómetro, un patrón citométrico caracteriza a las diferentes poblaciones celulares, el cual se rompe durante la hematopoyesis leucémica.

Existen marcadores clásicos para el inmunofenotipo de células humanas, y mostró algunos paneles multiparamétricos que permiten detectar estadios de diferenciación en enfermedades hematológicas con precisión y especificidad. Explicó el significado de cada marcador propuesto para su aplicación en el seguimiento del paciente, en el contexto de la enfermedad mínima residual.

Posteriormente, el maestro Baladrán dirigió una parte práctica en la que se detalló el manejo de muestras y protocolos de tinción para citometría de flujo, así como la adquisición de los datos en el equipo. Finalmente, los conocimientos adquiridos se pusieron a prueba en una sesión de análisis de diferentes casos.

Este primer curso de Inmunofenotipificación de leucemias ha permitido establecer una colaboración entre el LabNaCit, el IMSS y la Sociedad Mexicana de Inmunología, que permitirá contribuir, por un lado, a la formación de especialistas clínicos y profesionales de la Salud en el uso de la tecnología multiparamétrica de citometría de flujo para el diagnóstico certero y el mejor seguimiento de los pacientes con leucemia, y por otro, a la creación de futuros programas de asistencia a pacientes oncológicos basados en inmunofenotipificación accesible.

El LabNaCit reitera su compromiso técnico-académico de participar en estrategias de solución a los problemas de salud a nivel nacional. 

Premio GEN a Teresa Tusié

Estudian las diferencias genéticas entre diabetes gestacional y diabetes mellitus

Sonia Olguin

Saber si la diabetes gestacional es un estado de prediabetes, en donde el componente genético es similar al de la diabetes tipo 2 fue la interrogante que motivó el trabajo galardonado con el Premio GEN a la Investigación sobre los Defectos al Nacimiento en la categoría Investigación Clínica, otorgado por la Asociación Civil Grupo de Estudios al Nacimiento (GEN) y entregado por el secretario de Salud, doctor José Narro Robles.

El trabajo premiado es resultado de una línea de investigación desarrollada desde hace más de diez años y coordinada por la doctora Teresa Tusié Luna, de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. En ella se estudiaron alrededor de 1000 mujeres gestantes captadas en el primer trimestre, se determinó el estatus de diabetes gestacional o de normoglicemia (para el grupo control) en ellas y se les dio seguimiento a lo largo del embarazo. En este trabajo participaron también investigadores del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, del Centro de Investigación Materno Infantil (CIMIGEN), del INPER y del INCMNSZ.

La diabetes gestacional, definida por la científica como "un estado de intolerancia a carbohidratos que se manifiesta durante el embarazo y generalmente se revierte una vez resuelto éste", se diagnosticó en el estudio mediante una curva de tolerancia a la glucosa oral en la que se manifiestan alteraciones en la captación de la glucosa y la posibilidad de incorporarla a los tejidos.

Así mismo, mencionó que esta condición de hiperglicemia durante el embarazo es un reto metabólico importante para la mujer por presentarse alteraciones en su capacidad de manejo de la glucosa que la predisponen a convertirse en diabética años después, pero a una edad más temprana y con las consecuentes complicaciones de salud.

En el artículo titulado "Genetic

determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women"¹, cuya primera autora es la doctora Alicia Huerta Chagoya, se muestra que la diabetes gestacional no sólo tiene consecuencias para la mujer en el corto y largo plazo, también sus productos tienen complicaciones en el embarazo y después de nacidos, ya que frecuentemente son productos macrosómicos (recién nacidos con un peso por arriba de promedio), debido a una sobreproducción de insulina. Esto además promueve un crecimiento intrauterino aumentado por el que el neonato frecuentemente manifiesta hipoglucemia.

La diabetes gestacional se asocia también con un aumento en la prevalencia de malformaciones congénitas, que podrían prevenirse si se diagnosticara y controlara ese estado de hiperglicemia durante el embarazo; sin embargo, informó la doctora Tusié, en la actualidad todavía no hay una práctica frecuente y regular para realizar el diagnóstico en toda mujer embarazada (entre las semanas 24 y 28 del embarazo), y se diagnostica mediante evidencias clínicas, la mayoría de las veces hacia finales del embarazo, cuando ya se presentan las complicaciones. La relevancia de este trabajo consiste en identificar factores genéticos de predisposición no sólo para manifestar diabetes gestacional, sino también para otros desenlaces adversos del embarazo como óbitos, abortos o macrosomía.

En entrevista para *Gaceta Biomédicas*, la doctora Tusié comentó que en esta investigación se estudiaron 176 SNPs (variantes de un solo nucleótido) en 115 sitios en el genoma de las embarazadas, además de un conjunto de marcadores de ancestría para saber con precisión si las variantes genéticas cuya frecuencia es distinta entre casos y controles están realmente asociadas con el desarrollo de esta patología, y esta diferencia no se debe a que haya más ancestría americana de fondo en alguno de estos grupos.

Al estudiar todas las variantes genéticas

que habían sido relacionadas (hasta ese momento) con la diabetes tipo 2, la diabetes gestacional, la obesidad o el incremento en el índice de masa corporal y distintas dislipidemias, el grupo de investigación encontró que un haplotipo del gen TCF7L2, que es el de mayor contribución para diabetes tipo 2 en población europea, también participa en diabetes tipo 2 en mexicanos y su contribución al riesgo de diabetes gestacional es mayor (más del doble) que lo que es para diabetes tipo 2.

Además definieron la participación del gen KCNQ1 en las dos entidades de diabetes en mexicanos. Este gen primero fue descrito como uno de los de mayor contribución a riesgo a diabetes tipo 2 en la población asiática, y posteriormente se vio que su contribución es modesta pero también participa en el riesgo a la diabetes tipo 2 en la población europea.

Destaca el hecho de que el gen SLC16A11, identificado recientemente como el de mayor contribución al riesgo para diabetes tipo 2 en mexicanos, no participa en el riesgo a la diabetes gestacional. De esta forma, se propone que si bien ambos padecimientos pueden compartir algunos genes, debido a que son mecanismos similares de disfunción de las células beta pancreáticas o de mecanismos relacionados con la resistencia a la insulina propiamente, cada uno parece tener un conjunto distinto de genes de susceptibilidad con sus correspondientes mecanismos fisiopatológicos.

El hecho de que "con una muestra relativamente pequeña de mujeres con diabetes gestacional hubiéramos podido evidenciar que estos dos genes participan en ella, es muy relevante, porque muestra que hay diferencias no sólo en el tipo de genes sino en la contribución relativa de cada uno de ellos entre poblaciones", aseguró la doctora Tusié Luna.

Agregó que el número de marcadores genéticos que tienen, les permitió estratificar la muestra para saber si había diferencias en el componente genético entre las mujeres con diabetes gestacional, y observaron que



El secretario de Salud, doctor José Narro Robles, entrega el premio a la doctora Teresa Tusié

la contribución del gen TCF7L2 es mayor para las mujeres más jóvenes.

Estos resultados también dan una orientación sobre el tipo de alteración metabólica que ocurre en cada subtipo o cada grupo dentro de una entidad particular, y sobre cuáles serían los mecanismos que están alterados con mayor frecuencia.

Otra observación importante es que, al comparar casos y controles para el proyecto de diabetes gestacional, se percataron de que las mujeres con este padecimiento son generalmente más obesas y de que prácticamente no existe diabetes gestacional sin sobrepeso u obesidad, por lo que consideran importante que la mujer llegue al embarazo con un peso normal.

Otra de las aportaciones del grupo es la identificación de genes relacionados con la capacidad de incorporar folatos (transportadores intestinales o enzimas que participan con el metabolismo de folatos), que son genes de riesgo para la diabetes gestacional. Algunas variantes en esos genes los asociaron con abortos de repetición, macrosomía y óbito, entre otras alteraciones. Este hallazgo es tan nuevo que para confirmarlo deberá realizarse un estudio de replicación en un grupo de pacientes distinto al original, lo cual requiere reunir una segunda muestra de

cerca de 800 mujeres. Este trabajo también fue premiado en una de las Reuniones Anuales de Investigadores de los Institutos Nacionales de Salud, informó la doctora Tusié.

Perspectivas

El grupo pretende establecer una plataforma de variantes genéticas relacionadas con la capacidad de incorporar folatos como una herramienta que permita definir cuál es la dosis óptima de ácido fólico que debe administrarse a cada mujer, ya que no todas tienen la misma capacidad metabólica para incorporar folatos, así como identificar grupos de pacientes que tengan mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo. Es importante mencionar que la administración de dosis altas de folatos se ha relacionado con alteraciones como el autismo en los productos.

Los proyectos de investigación, dijo, han estado encaminados al control de la prevalencia e incidencia de la diabetes tipo 2, pero "mientras no podamos intervenir para evitar el desarrollo de nuevos individuos en ambientes de hiperglucemia, que se van a programar metabólicamente para tener estas alteraciones, no lo lograremos; por ello es importante que podamos entender cuáles son los mecanismos de programación

metabólica que ocurren en el feto que lo hacen más susceptible a desarrollar diabetes, hipertensión y dislipidemia, en su vida adulta", dijo Tusié Luna.

Además, mencionó que en la literatura se ha descrito que la diabetes gestacional se revierte al final del embarazo, pero que después de varios años, entre 30 y 40 por ciento de las mujeres son diabéticas; sin embargo, en el estudio han visto que después de un año ya hay porcentajes de conversión de 70 por ciento, por lo que consideran necesario conocer qué define esta situación, qué diferencias hay entre las mujeres que se convierten a diabetes tipo 2 y las que no, así como qué elementos tanto ambientales como genéticos pueden estudiarse para entender este fenómeno, con el fin de diseñar alguna intervención, ya sea dietaria o farmacológica, para evitar ese gran porcentaje de conversión a diabetes tipo 2 en mujeres de menos de 40 años.



1) Huerta-Chagoya A, et al (2015) Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. *PLoS One.* 14;10(5):e0126408. doi: 10.1371/journal.pone.0126408. eCollection 2015.



Ponentes y organizadores del evento

Biomédicas realiza el Primer Simposio de producción y regulación de biofármacos

Keninseb García

La Unidad de Bioprocesos del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) organizó el primer simposio de producción y regulación de biofármacos, en el que se reunieron investigadores, estudiantes, representantes de la industria y de los órganos reguladores nacionales para revisar aspectos importantes sobre biología molecular, bioprocesos, la purificación, la caracterización, los estudios preclínicos y clínicos, la farmacovigilancia y la regulación en la producción de proteínas recombinantes terapéuticas humanas, tanto innovadoras como biosimilares. Este evento contó con el apoyo del programa institucional de investigación “Producción de biomoléculas de interés en bacterias y hongos: Desde un enfoque básico hasta algunas aplicaciones biotecnológicas”.

A diferencia de los fármacos tradicionales o moléculas pequeñas, que se obtienen por síntesis química, los biofármacos se obtienen mediante un proceso biotecnológico y su principio activo se produce en bacterias, células de mamífero o de insecto, levaduras y hongos; además, tienen un peso y tamaño molecular mayor, como los anticuerpos



monoclonales o las proteínas recombinantes.

Los biofármacos se utilizan en el tratamiento de diferentes enfermedades, como las crónico-degenerativas; actualmente se estima que, de la producción total de medicamentos en el país, 30 por ciento corresponde a este tipo de productos.

La doctora Adriana Valdez, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología y organizadora del evento, mencionó en entrevista que en este simposio se buscó acercar a los estudiantes el conocimiento que se está generando en la UNAM y en otras instituciones del país sobre la producción de biofármacos, al reunir expertos del sector académico e industrial y a representantes de los organismos encargados de la regulación de este tipo de medicamentos, para dialogar sobre cómo mejorar su producción y cómo asegurar su seguridad y eficacia.

El doctor Mauricio Trujillo, responsable de la Unidad de Bioprocesos del IIBO y organizador del evento, destacó la participa-

ción de los estudiantes, pues 38 por ciento de los asistentes fueron alumnos de licenciatura, 28 por ciento de posgrado, 19 por ciento académicos y 15 por ciento a representantes de la industria.

También destacó la contribución de la UNAM en la producción de biofármacos en varios sentidos, ya que algunos investigadores de esta Universidad forman parte de comités que colaboran con la autoridad regulatoria para la evaluación de medicamentos o participan como asesores de la industria y ofrecen diversos servicios a través de unidades y laboratorios universitarios.

La conferencia magistral estuvo a cargo de la doctora Laura Palomares, investigadora del Instituto de Biotecnología de la UNAM. En ella abordó diversas formas en las que el proceso de producción puede afectar la calidad de estos productos biotecnológicos.

Dijo que durante o después de la síntesis de proteínas ocurre una serie de modificaciones en la cadena peptídica que puede conferirle nuevas propiedades

importantes en el ámbito clínico, entre ellas la amidación, fosforilación y la glicosilación; esta última, ha sido ampliamente estudiada pues determina el correcto plegamiento y transporte de las proteínas, y tiene que ver con su estabilidad y solubilidad, por lo que puede dar lugar a la variabilidad de una misma molécula.

La investigadora del Instituto de Biotecnología mencionó que entre los retos que se presentan durante la producción de biotecnológicos están las variaciones en las modificaciones postraduccionales en la proteína de interés, además de cambios en las proteínas durante su producción, purificación y almacenamiento. Estas variaciones se asocian al cambio en las condiciones ambientales, el tipo de célula, las condiciones y modo de cultivo, así como la secuencia y estructura de la proteína. También mencionó que las variaciones tienen que ser estudiadas para asegurar la calidad y seguridad de cada proteína producida.

Continúa pág. 10>

Al inicio de la sesión de estrategias moleculares, la doctora Adriana Valdez mencionó que existen diferentes estrategias basadas en tecnologías genómicas, transcriptómicas y proteómicas que contribuyen a determinar y comprender la biología de los diferentes sistemas celulares empleados para producir proteínas recombinantes terapéuticas. Enfatizando el desarrollo de nuevos promotores, péptido señales, vectores y secuencias virales, las cuales aumentan la productividad de dichas proteínas.

Por otra parte, mencionó que se han realizado mutantes que limitan la progresión del ciclo celular y provocan que la célula entre en una fase de producción o de enriquecimiento proteico; también se ha hecho ingeniería genética para sobreproducir chaperonas que ayudan a estabilizar las proteínas producidas. El grupo de la doctora Valdez realizó un estudio en el que se encontraron más de mil genes relacionados con dichas modificaciones, por lo que aseguró que aún es amplio el número de blancos que no han sido probados y podrían estar asociados directamente con el aumento de la productividad.

En su participación, el doctor Antonino Baez, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, habló de la producción de biológicos libres de IPTG mediante el uso del promotor SoxS en cultivos bacterianos. Señaló que se ha encontrado que la inducción de proteínas recombinantes a través de este promotor y oxígeno es una estrategia de expresión alternativa simple y eficiente.

El doctor Baez mencionó que al utilizar este sistema de expresión se evita el uso de inductores químicos, térmicos o agotamiento de nutrientes que tienen un potencial efecto negativo en el crecimiento celular y la recuperación del producto.

En la sesión de bioprocesos, el doctor Mauricio Trujillo dictó la conferencia titulada “Desde matraces hasta la producción de biofármacos en bacterias”, en la que mencionó que en la década de 1980 fueron aprobados los primeros biofármacos recombinantes, y que alrededor de 30 por ciento de las proteínas terapéuticas humanas que se producen actualmente son hechas en *Escherichia coli*, por lo cual se le considera uno de los principales actores en la producción de dichas moléculas.

El responsable de la Unidad de Bioprocesos del IIBO mencionó que los procesos para producir proteínas recombinantes en

bacterias son semejantes, y que aunque los sistemas bacterianos ofrecen diversas ventajas, también están acompañados de dificultades como: alcanzar altas productividades de la proteína recombinante; lograr medios de cultivo económicos; controlar las condiciones del cultivo en los cambios de escala, y estudiar la formación de cuerpos de inclusión que pueden llegar a contener hasta 90 por ciento de la proteína recombinante.

Por su parte, el doctor Daniel Galbraith, de la compañía Sartorius, habló de la importancia de las células CHO (Chinese Hamster Ovary) en la biofarmacéutica, ya que 80 por ciento de los anticuerpos monoclonales aprobados se elaboran utilizando estas células, consideradas el “caballo de batalla” de la industria biofarmacéutica.

En su oportunidad, el doctor Néstor Pérez, de la empresa Probiomed S.A. de C.V., habló sobre el concepto de calidad farmacéutica por diseño y la verificación continua de procesos. Explicó que la calidad en los productos no debe probarse sino construirse por diseño. Dijo que para realizar una mejora dentro del espacio de diseño no es necesaria una nueva aprobación regulatoria pero sí cuando se trabaja fuera de él.

Agregó que la verificación continua de procesos permite comprobar y demostrar que un proceso opera dentro de los parámetros predefinidos y que se está produciendo material que satisface los criterios de calidad.

En la misma sesión, el ingeniero Oscar Melo, de Applikon Biotechnology, habló del sistema BioSep de perfusión acústica para la producción continua de biofármacos, e indicó que una de las ventajas de la perfusión es que brinda un ambiente más estable para las células y un mejor control en el biorreactor.

En cuanto a las ventajas específicas del sistema BioSep, mencionó que favorece el incremento en la concentración de células viables y en la productividad volumétrica; reduce el espacio de trabajo, permite una alta retención de células y es escalable.

Purificación y caracterización

El maestro en ciencias Saúl Guevara, de la compañía Sartorius, al hablar sobre estrategias de purificación en continuo, mencionó algunos factores que influyen en la producción, como el tamaño de las áreas de producción, los costos y las capacida-

des físicas de los equipos de purificación actual, así como los costos asociados a ella.

El doctor Ricardo Castro, investigador del Instituto de Biotecnología de la UNAM, habló de los retos de la caracterización estructural de proteínas simples, complejas y de ensamblados proteicos multiméricos, y mencionó que la caracterización no es una herramienta más en todo el proceso, sino que permite saber si el proceso se realizó correctamente y si la molécula producida es la correcta.

En su presentación titulada “Estrategias alternativas de caracterización de biofármacos”, el doctor Alfredo Torres Larios, del Instituto de Fisiología Celular, explicó que para caracterizar un biofármaco a nivel molecular y atómico pueden emplearse técnicas ópticas, como la cristalografía de rayos X, interferometría de capas y dispersión de luz.

Dijo que a través de la cristalografía de rayos X pueden realizarse observaciones a nivel atómico para conocer cómo es la molécula, cómo adopta una configuración tridimensional definida y la manera en que realiza su función; la interferometría de biocapas, que es complementaria a la tecnología anterior, permite medir interacciones en tiempo real a través de la caracterización de la cinética y la termodinámica de interacciones moleculares; finalmente, a través del fenómeno de dispersión de la luz puede medirse el tamaño de partículas.

Por su parte, el doctor Sergio Román, del INMEGEN, al hablar de la espectrometría de masas en la proteómica explicó que esta herramienta de última generación es muy útil en el monitoreo y caracterización de proteínas recombinantes terapéuticas, así como en el descubrimiento de nuevas moléculas.

Durante la segunda jornada del simposio, en la sesión de biosimilares y casos de estudio, el doctor Augusto Bondani, de la Asociación Mexicana de Farmacología y asesor de COFEPRIS, afirmó que los bio-comparables impulsan la innovación, aumentan la competencia y contribuyen a disminuir los precios. Además favorecen que más pacientes de países en desarrollo tengan acceso a los medicamentos y que puedan obtenerse productos de más alta calidad al usar tecnologías novedosas.

Así mismo, propuso que la única manera en la que el país podrá contar con los medicamentos necesarios para mantener

la salud de la población será mediante el establecimiento de una Política Nacional de Medicamentos Biotecnológicos.

En su participación, la doctora Roselyn Lemus, de Landsteiner Scientific, esbozó una propuesta de política nacional para la biofarmacéutica, la cual desde su punto de vista debería promover la entrega de incentivos fiscales continuos a las empresas que inviertan en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos; la creación de un programa de estímulos para priorizar los proyectos científicos aplicados a la biofarmacéutica; flexibilizar los costos derivados de estudios clínicos que se realicen en instituciones gubernamentales, y acelerar la ruta regulatoria para los medicamentos biotecnológicos y biocomparables que son prioritarios para el sector salud.

También propuso que la política pública debería propiciar la generación de nuevos centros de investigación en biotecnología farmacéutica innovadora dedicada a la sustitución de importaciones y a la generación de propiedad intelectual nacional; así como colocar indicadores de seguimiento del fortalecimiento de la industria biotecnológica y de la investigación biofarmacéutica.

Por su parte, el doctor Francisco Kuri Breña Romero de Terreros, de Landsteiner Scientific, explicó que para que un medicamento biocomparable pueda considerarse como intercambiable debe producir en los pacientes el mismo resultado clínico que el medicamento de referencia. Indicó que la intercambiabilidad de los biocomparables se puede demostrar, pero resulta complicado hacerlo, porque primero se requiere demostrar biocomparabilidad y realizar estudios de seguridad y eficacia post-comercialización para otorgar la intercambiabilidad.

En su oportunidad, el doctor Luis Flores, de Probiomed S.A. de C.V., aseguró que desde su entrada al mercado en la década de 1980, los biofármacos han demostrado mejoras sustanciales frente a las moléculas pequeñas.

Explicó que los medicamentos biocomparables son productos que pueden compararse con los fármacos conocidos como innovadores en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia; además mencionó que en México se cuenta con un marco regulatorio al respecto que abarca todo el ciclo de vida del producto. Dijo que para establecer la biocomparabilidad de un medicamento y obtener su registro debe

realizarse la caracterización exhaustiva del producto de referencia y establecer cuáles son los atributos críticos de calidad que inciden en sus propiedades farmacológicas, para a partir de ahí diseñar un producto biosimilar.

La doctora Mayra Quiñones, del Centro de Investigación Sophia S. A. de C. V., habló sobre la experiencia de esta empresa farmacéutica especializada en oftalmología, que en los últimos años desarrolló un producto biotecnológico, a partir de la creación de una plataforma de negocios cuya principal actividad es la transferencia de paquetes tecnológicos de cultivo celular, fermentación, purificación y análisis de proteínas recombinantes, así como estudios preclínicos y clínicos.

Mientras que la maestra en ciencias Georgia Andrade Dias, de la compañía GE Healthcare Life Sciences, como proveedor de materias primas para la producción de proteínas terapéuticas, habló sobre la producción de las resinas acopladas con proteína A, y cuyo uso es el método de captura más empleado por los fabricantes de anticuerpos monoclonales.

Estudios preclínicos y clínicos

En esta sesión, la doctora María Isabel Gracia Mora, de la Facultad de Química de la UNAM habló de la evaluación de biomedicamentos para el cumplimiento del marco regulatorio, y dijo que sólo en la Unión Europea y México existe una legislación completa y moderna para medicamentos biotecnológicos.

Comentó que la NOM-177-SS1-2013 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, así como en los requisitos que deben cumplir las instituciones autorizadas para realizar pruebas de biocomparabilidad, como realizar buenas prácticas de laboratorio, contar con instalaciones adecuadas, personal calificado, métodos validados y equipo en óptimas condiciones.

Al hablar del papel de los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en la regulación de los medicamentos biotecnológicos, la doctora Helgi Helene Jung Cook, de la Facultad de Química de la UNAM, dijo que además de la caracterización fisicoquímica de los medicamentos biocomparables, es necesario llevar a cabo los estudios de farmacocinética, eficacia y seguridad para asegurar la efectividad clínica de las proteínas recombinantes.

En su participación, el maestro en ciencias Lázaro Morales, dictaminador estadístico de protocolos y estudios clínicos de COFEPRIS, dijo que el proceso para demostrar la biocomparabilidad de los medicamentos se debe comenzar con estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, seguidos por ensayos clínicos, y si se detectan diferencias relevantes entre el producto biotecnológico de prueba y el de referencia, deben evaluarse las razones y justificarlas.

Explicó que hay dos tipos de estudios de comparabilidad: el de no-inferioridad, que busca demostrar que el medicamento susceptible de ser biocomparable no es menos efectivo que el medicamento biotecnológico de referencia, y estudios de equivalencia, con los que se pretende demostrar que los efectos del medicamento susceptible a ser biocomparable son esencialmente los mismos que los del de referencia en cuanto a su eficacia y seguridad.

Regulación Biofarmacéutica

Al iniciar esta sesión, la doctora Mireya López, del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Cancerología, indicó que los ensayos preclínicos y clínicos, en conjunto con la farmacovigilancia, tienen la meta común de detectar oportunamente riesgos potenciales, así como manejarlos y proteger al paciente.

Detalló que la farmacovigilancia es útil para conocer la frecuencia de las reacciones adversas, la existencia de nuevas reacciones tanto deseadas como no deseadas e identificar errores de medicación, lo cual a su vez permite delimitar mejor las indicaciones, adecuar las contraindicaciones e informar sobre precauciones con respecto a poblaciones especiales e interacciones.

Posteriormente, la QFB Adriana Hernández, de la Comisión de Autorización Sanitaria de la COFEPRIS, expuso que la convergencia en materia de biotecnológicos es un puente entre la investigación y la regulación sanitaria, el cual robustece la toma de decisiones de la autoridad, permite generar conocimiento y definir estrategias basadas en sustentos técnico-científicos y normativos.

Además, a partir de esta relación se favorece el intercambio de opinión y capacitación continua con los avances tecnológicos en materia de medicamentos incluyendo los biotecnológicos. 

Primer Simposio “Carlos Larralde” de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología

Kenia Silva y Sonia Olguin

En el marco de la Semana del Cerebro se realizó el primer simposio “Dr. Carlos Larralde” en el que el presidente de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología, el doctor Jorge Morales Montor, mostró en una breve semblanza “la faceta humana y académica de quien supo, como pocos, combinar muchos campos del saber y a partir de ello, articular discursos coherentes e inspiradores”.

Mencionó que este simposio se realizó como un homenaje al doctor Carlos Larralde, quien fue médico, maestro, investigador, lector ávido y universitario apasionado; excelente conversador, amigo, filósofo, gourmet, padre, esposo, abuelo y funcionario, entre muchas otras facetas.

Como investigador, dijo, lo caracterizaba el rigor científico y la crítica a la especulación sin sustento. Conocía a fondo su disciplina y a ella pudo aportar mucho; sin embargo, nunca se dejó tocar por la vanidad de quienes, como él decía, “olvidan que la búsqueda del conocimiento es lo único permanente en la producción científica”, por eso no le interesaba recibir premios o reconocimientos, continuó.

Morales Montor subrayó que podía en una misma conversación hablar de filosofía, citar a Popper, Marx, Platón y Aristóteles; hablar de música, pintura (una de sus pasiones), de la cocina y el fútbol.

Explicó que Larralde veía los sistemas fisiológicos como un circuito de computación, que dio pie a una revisión importante en el campo de la parasitología y a la creación de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología.

Para Larralde, ese circuito de computación “tiene comunicación entre nodos diferentes; sin embargo, hay nodos de una jerarquía mayor, como las hormonas sexuales en la red neuroinmunoendocrina”, ésta fue la primera aproximación a lo que después sería la red biológica publicada en 2004.

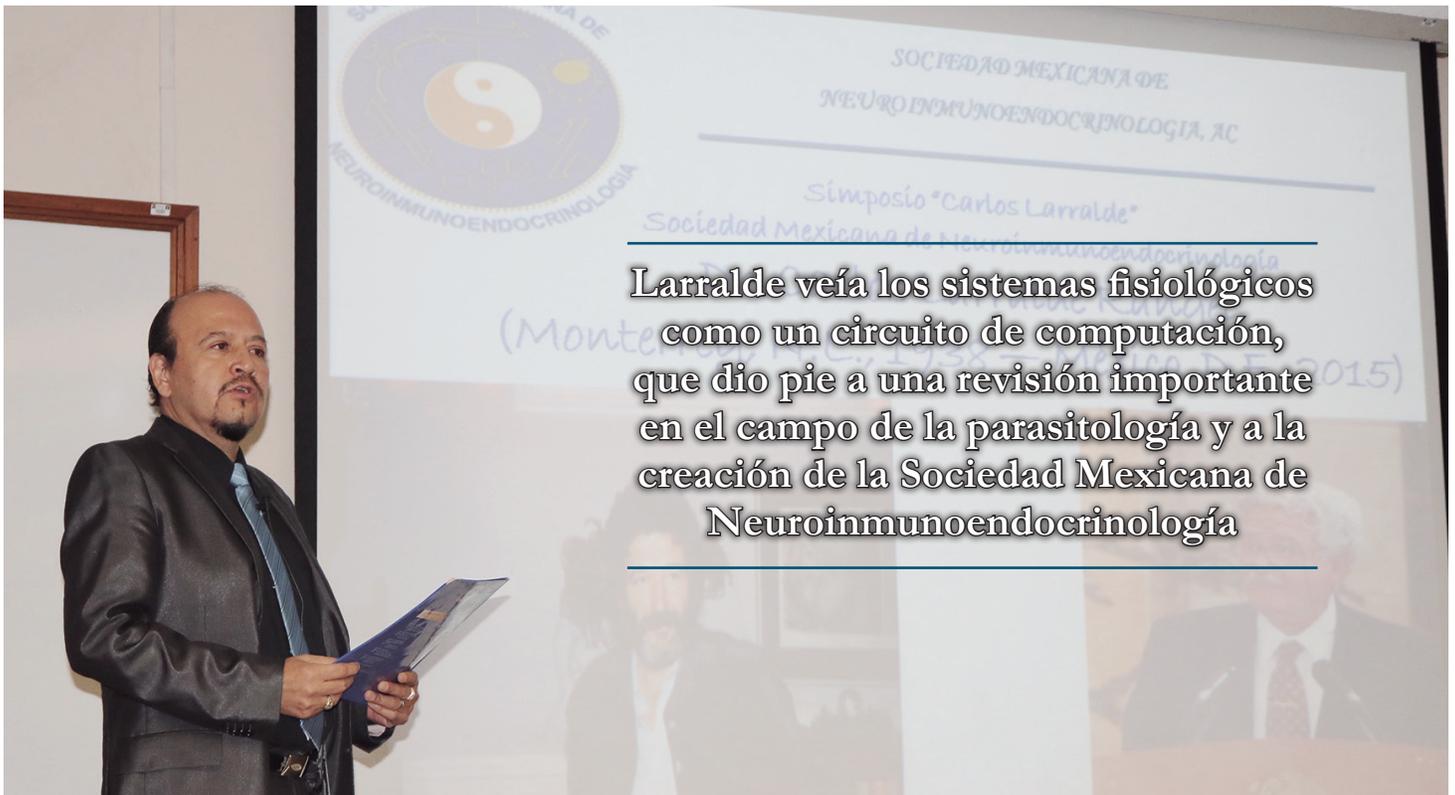
Sin restar mérito alguno a sus logros como científico y educador, vale la pena resaltar la forma original y anticonvencional con la que pensaba, actuaba y hablaba, dijo Morales Montor, y destacó el humanismo que encarnaba, “más aún en vista de la paulatina desaparición de este valor entre los científicos de hoy, que están más cercanos a las técnicas que al pensador universal. Transitar con Carlos Larralde por algún trayecto de la vida, no importa si corto o largo, jamás pasó desapercibido para nadie. No era posible escapar a su carisma y su magia”.

Sobre su labor académica, comentó que participó en el desarrollo, la enseñanza y la difusión de la inmunología. Fue miembro fundador y presidente de la Sociedad Mexicana de Inmunología, e indirectamente fue miembro fundador honorario de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología.

También fue fundador del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas y consolidó el establecimiento y desarrollo de esta disciplina en la UNAM y en el país.

Tuvo además una fructífera labor en la formación de estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado. Asimismo, el doctor Larralde publicó más de un centenar de artículos en revistas internacionales de reconocido prestigio en su área, que se han citado numerosas ocasiones. Su labor científica abarcó distintas áreas, incluyendo la reacción antígeno-anticuerpo, la cisticercosis, y recientemente el cáncer de mama.

La cisticercosis fue la línea de investigación más relevante, desde el punto de vista de Morales Montor, quien dijo que a partir de ésta, Larralde desarrolló una nueva línea de investigación, identificando la relevancia del sexo en la susceptibilidad a esta parasitosis, en la que las hembras son más susceptibles que los machos. Posteriormente y con la participación del doctor Morales en el estudio, descubrieron la inhibición de la conducta sexual del huésped en el marco de un fenómeno de feminización inducido por el parásito y el papel



Larralde veía los sistemas fisiológicos como un circuito de computación, que dio pie a una revisión importante en el campo de la parasitología y a la creación de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología

preponderante de los esteroides sexuales en la regulación de la respuesta inmunitaria, entre otros hallazgos.

Como director de Biomédicas, dijo, Larralde se destacó por su influencia en las políticas científicas del instituto, de la UNAM y también las nacionales.

En sus artículos periodísticos y en las conferencias que dictó, expuso con precisión y gran elocuencia, importantes reflexiones sobre la actividad científica, la salud y el desarrollo de la biomedicina en México. Su rigor y originalidad, pero también su sencillez y calidez, quedan en nuestra memoria, aseguró Morales Montor.

Carlos Larralde, dijo, fue un maestro generoso y un universitario ejemplar que se entregó con pasión, cariño y honestidad a cumplir los objetivos fundamentales de la universidad: investigar, enseñar y difundir la cultura, concluyó.

Posteriormente, para dar inicio a las ponencias, la doctora Edda Sciutto, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, presentó un seminario sobre el tema de neuroinflamación. En esta ponencia señaló que si bien la neuroinflamación crónica se asocia con la patogenia en múltiples enfermedades neurológicas, su modulación continúa siendo un desafío por las bajas dosis de anti-inflamatorios que alcanzan el sistema nervioso central cuando los fármacos se administran por vía periférica.

Considerando este panorama el grupo de investigación de la doctora Sciutto trabaja en conocer la neuroinflamación asociada a diferentes neuropatologías (sepsis, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson) con el propósito de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas para su control. Actualmente, están evaluando la eficiencia de la administración de los esteroides por vía intranasal para que alcancen, a través de los nervios olfatorio y del trigémino, mayores concentraciones centrales y menores periféricas reduciendo los efectos colaterales no deseados. Esta estrategia ha funcionado con mayor eficiencia que la administración de dosis equivalentes por vía endovenosa en el modelo de sepsis, de isquemia cerebral y de encefalitis autoinmune, modelo experimental de la esclerosis múltiple humana.

También han implementado un sistema para la estimulación vagal con miras a promover una respuesta anti-inflamatoria central. Esta alternativa ha logrado controlar eficientemente la neuroinflamación en los modelos de sepsis y de enfermedad de Parkinson murina. Los resultados obtenidos señalan la eficiencia de las dos estrategias para el control de la neuroinflamación en distintas circunstancias y con distintas características. Los resultados, dijo,

[Continúa pág. 14>](#)

han llevado al grupo a solicitar una patente para proteger el uso de la vía intranasal de los esteroides, vía que ha sido ampliamente utilizada para distintos propósitos, pero que no se había explorado para el control de la neuroinflamación. La información generada ha establecido las bases necesarias para considerar la evaluación, en humanos, de las alternativas evaluadas.

Por su parte, el doctor Morales Montor, en su conferencia "Comunicación neuroinmune: la falta de mielina en el sistema nervioso central afecta la respuesta inmunitaria intestinal", explicó que los sistemas nervioso central, inmune y endocrinológico se comunican a través de neurotransmisores en el SNC, de las citocinas en el caso del segundo y de hormonas en el caso del tercero. Esta red también puede verse afectada por factores ajenos al organismo, y uno de los más conocidos es la infección por parásitos.

Para demostrar que la mielina es importante para la regulación inmunológica, su grupo retó al sistema inmune de ratas TAIEP (con falta de mielina) con el parásito *Trichinella spiralis*, causante de la triquinosis o triquinelosis. En los experimentos observaron que la rata TAIEP tiene una carga parasitaria mayor que el control, y en el caso de la in-

munidad local no hay diferencias en el porcentaje de células gamma, delta o macrófagos. Además, hubo una disminución en el porcentaje total de linfocitos T, células CD4 y un incremento de los linfocitos B durante la infección, junto con una reducción en el conteo de CD8 en la rata TAIEP. En cuanto a la inmunidad central o sistémica, no se presentaron diferencias en el número total de células inmunes en la rata TAIEP, pero hubo un incremento importante en los macrófagos con respecto a la rata no infectada. Además, dijo, la expresión intestinal de citocinas depende tanto del sexo como de la infección.

Consideró que estos resultados marcan el inicio de una discusión en relación a por qué hay una expresión de citocinas intestinales que está asociada con el sexo y que también depende de la infección por *T. spiralis*. Así mismo, subrayó el papel del dimorfismo sexual, el cual existe en la expresión de los receptores de esteroides, en la secreción de citocinas, así como en las subpoblaciones de las células inmunológicas; esto en su conjunto produce diferencias de resistencia y susceptibilidad a la infección y a las enfermedades autoinmunes.

Por su parte, el doctor Ruud Buijs, del Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, explicó los trabajos que su grupo ha realizado para entender cómo el cerebro se comunica con el sistema inmune, a través de experimentos en ratas, en los que se analizó cómo una estímulo por lipopolisacárido (LPS, debido a que es el estímulo inflamatorio más usado en experimentos con animales) se transmite al cerebro y qué áreas participan en la respuesta cerebral.

Dijo que existen varias propuestas sobre cómo el SNC puede influir en la respuesta inmune al LPS: una de ellas es que el cerebro es capaz de controlar los ritmos celulares (principalmente del hígado, que es un órgano sensorial importante para la circulación de la información inflamatoria), posiblemente a través de los genes reloj y modificando los niveles de citocinas.

Estudios recientes muestran que el hipotálamo puede influir en la respuesta inflamatoria modificando la producción autonómica y la temperatura como respuesta a LPS. En estudios *in vitro* se observó que la presencia de LPS induce un incremento de los niveles de TNF α en circulación después de dos horas de su administración, pero en estudios *in vivo* ese incremento se observa en 40 minutos. Con ello se comprueba que

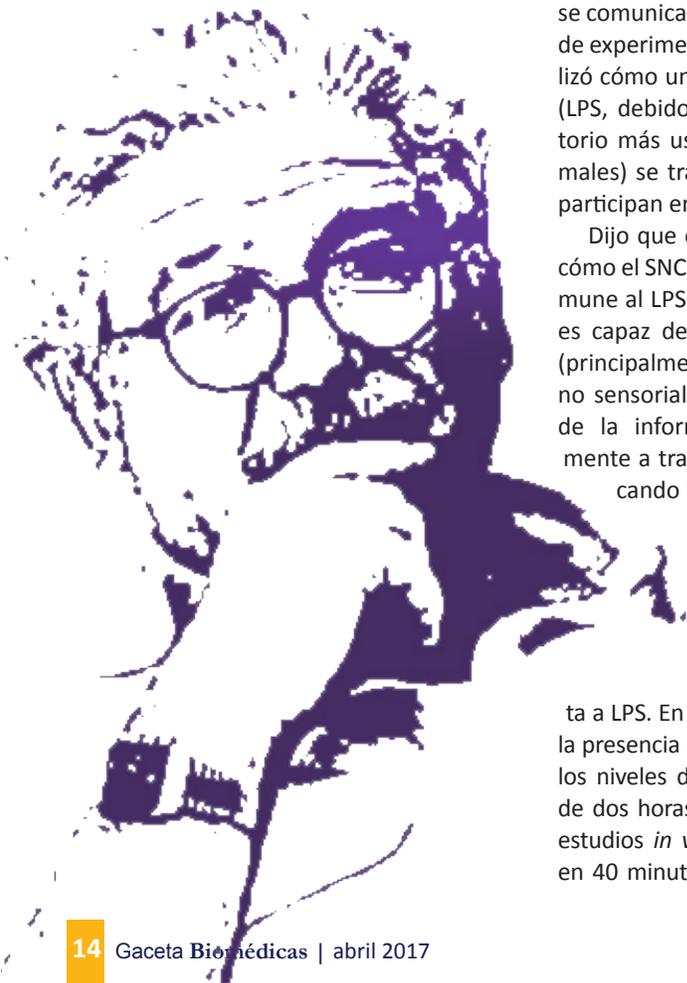
la respuesta depende del tiempo en el que se administre el LPS al animal, lo que sugiere que también esto está influido por el reloj biológico; de esta manera, el hipotálamo puede tener una influencia importante no sólo en los estados de la respuesta inflamatoria a LPS asociada con fiebre y cambios en el metabolismo, sino también en la respuesta inmediata a través de la producción de citocinas, mediante la regulación de los sistemas parasimpático y simpático.

Otra forma en la que se explica cómo el cerebro se comunica con el sistema inmune es mediante la conducción de la información inflamatoria al cerebro. Explicó que el hígado es un importante sensor para la circulación de LPS, comunicando el estado inflamatorio del cuerpo a través del sistema nervioso autónomo al cerebro y, finalmente, siendo un objetivo esencial del reflejo inflamatorio.

Por su parte, el doctor Lenin Pavón, del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM), explicó que una comunicación constante, permanente y bidireccional entre el sistema nervioso, el endocrino y el inmunológico para mantener la homeostasis de nuestro organismo; si no podemos contender adecuadamente contra nuestro entorno o el estímulo estresante, las interacciones entre estos sistemas se van debilitando y con el tiempo llegamos a una zona de riesgo o de predisposición a la enfermedad, donde la capacidad de resiliencia de nuestro organismo se ve limitada.

Éste es el caso de la fibromialgia, dijo, enfermedad crónico-no-degenerativa de causa desconocida, cuya única constante es la presencia de crisis previas causadas por una fuerte emoción, lesión o infección. Explicó que bajo un estímulo estresante se elevan de manera sistémica la citocina IL-1, el TNF α y la interleucina 6 (IL-6); si el estímulo es suficientemente agresivo para generar una concentración en circulación, el cerebro se va estimulando inmediatamente, por lo cual se producen alteraciones neuroquímicas, neuroendócrinas y neuroinmunológicas que estimulan el eje hipotalámico, el cual desencadenará varios procesos que terminarán con la liberación de cortisol.

El doctor Pavón informó que en los experimentos realizados en su grupo, encontraron altos niveles de IL-6 en los pacientes con fibromialgia. Explicó que la IL-1 favorece la producción de TNF α y éste a su vez favorece la producción de IL-6; de manera interesante, dijo, la IL-6 empieza a bloquear a la IL-1, y después blo-



quea al TNF α , y finalmente, se regula a sí misma y se apaga. Por lo anterior, se ha propuesto a IL-6 como marcador biológico para demostrar que el paciente con fibromialgia tiene un cuadro clínico, ya que cualquier otra prueba clínica que se le hace al paciente arroja resultados normales.

Adicionalmente, con el fin de conocer por qué los pacientes presentan una alteración del sueño, el doctor Lenin Pavón comentó que su grupo ha identificado algunas proteínas de 50 kDa que están presentes en 20 por ciento de los pacientes y se cree que pueden estar asociadas con esta alteración.

En su oportunidad, el doctor Andrés Quintanar Stephano explicó que la hormona vasopresina tiene múltiples funciones en el organismo, como el efecto antiurético a nivel de riñón, el control de la vasoconstricción y otras reconocidas más recientemente como sus efectos fisiológicos actuando sobre los receptores b1A, b1b y B2 a nivel del sistema nervioso, del corazón, del hígado, del endotelio vascular, así como su participación en la regulación del sistema inmune.

El ponente mostró cómo al realizar una lobectomía en ratones, los niveles de oxitocina y vasopresina bajan entre 80 y 70 por ciento. La deficiencia de vasopresina indujo una disminución en la capacidad de absorber agua por parte del riñón, enfermedad mejor conocida como diabetes insípida, en la que los animales presentaron una hipotensión arterial permanente.

El grupo de investigación del doctor Quintanar utilizó a la rata con encefalomielitis experimental autoinmune (modelo de esclerosis múltiple humana) para ver si la deficiencia de vasopresina afecta el sistema inmunológico. Midió la actividad intermedia en los animales y observó que aquellos sin tratamiento empiezan a paralizarse a los 10 días, hasta alcanzar la claudicación; mientras que en los animales a los que se inyectó desmopresina (un derivado sintético de la vasopresina), la normalidad empieza a restablecerse después del día 14. En animales con lobectomía intermedia, la enfermedad ni siquiera alcanzó una gravedad para paralizarle la cola, lo que significa que la deficiencia de vasopresina está protegiendo contra la enfermedad. En otro grupo lobectomizado al que se administró desmopresina, los animales restablecen la enfermedad, mostrando que la vasopresina tiene un papel importante en la regulación del sistema inmunológico.

Posteriormente, el grupo trató de amortiguar la enfermedad utilizando antagonistas

de los receptores de la vasopresina, y logró disminuir la gravedad de la enfermedad; el compuesto C9, que ellos desarrollaron, tuvo el mejor efecto protector contra la encefalitis, bloqueando los efectos de la vasopresina sobre los receptores correspondientes.

El doctor Antonio Monroy de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, en su ponencia "Neurotoxicidad estereoselectiva de insecticidas organofosforados", definió a estos últimos como compuestos sintéticos que se originaron como armas químicas después de la Primera Guerra Mundial y posteriormente se han utilizado como insecticidas.

Mencionó que la acetilcolinesterasa es una de las enzimas esterasas más importantes para interactuar con los organofosforados; si ésta es inhibida, se origina el síndrome colinérgico caracterizado por signos y síntomas de origen muscarínico (disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, contracción del intestino y de los bronquios, la dilatación arterial y el aumento de las secreciones, que son semejantes a los que produce la muscarina), nicotínico (taquicardia, fasciculaciones musculares o contracciones espasmódicas de los músculos finos, y en los casos más graves del diafragma y músculos respiratorios) y del sistema nervioso central (cefalea, fatiga, vértigo, ansiedad, confusión, convulsiones, depresión del centro respiratorio, coma), ya que permite una sobreestimulación de la acetilcolina principalmente en sistema parasimpático, pero también en el sistema nervioso central.

Si este síndrome no es tratado con la oxima 2-Pam para reactivar la acetilcolinesterasa se presentará una neuropatía retardada por la afectación de los nervios periféricos.

Las aves y los peces son más sensibles a los organofosforados porque carecen de las esterasas que los hidrolizan para eliminarlos por la orina o a través de la bilis. De esta manera, su laboratorio está interesado en caracterizar la hidrólisis de los organofosforados en el modelo de la gallina, porque en él puede visualizarse la neuropatía retardada.

Por su parte, el doctor Moisés Rubio explicó que la enfermedad de Parkinson es un padecimiento neurodegenerativo causado por la muerte de las neuronas dopaminérgicas. Hay evidencia sustancial acumulada, dijo, de que esta muerte neuronal se debe principalmente a la disfunción mitocondrial, a la sobreproducción de radicales libres, al estrés oxidante y a una acumulación de hierro.

El grupo de investigación del doctor Rubio estudió el blanco terapéutico de acumulación de hierro en la sustancia *nigra pars* compacta y el efecto del cobre en ratas. Para ello administraron 10 μ mol de este elemento por vía intraperitoneal y observaron que al lesionar el cuerpo estriado con la neurotoxina MPP disminuye la actividad ferroxidasa de forma significativa en el grupo de animales control, mientras que en el grupo experimental ésta se preserva.

Posteriormente administraron apomorfina a ratones, los cuales mostraban un nivel de daño que era directamente proporcional a la cantidad de giros que dan. Este daño fue contrarrestado con el tratamiento de cobre. El ponente explicó que ellos consideran que en este caso el cobre compite con el transportador MT1 por el hierro, dando lugar a una disminución de hierro. Además, el cobre en el interior de la neurona da lugar a la salida del hierro, y éste puede ser el fundamento de la protección que brinda el tratamiento de cobre.

Para cerrar el programa, el doctor Iván Girón, de la Universidad Autónoma de Nayarit, en su ponencia "Sistema colinérgico no neuronal y su papel en mecanismos de inmunotoxicidad", explicó que los plaguicidas tienen efectos inmunotóxicos al provocar un incremento en la actividad de los órganos linfoides y un decremento en las citocinas.

Los linfocitos de peces expuestos disminuyen significativamente su capacidad proliferativa en presencia de agentes mitógenos, en comparación con los linfocitos de peces control, y hay una reducción en la capacidad fagocítica de los macrófagos.

Su grupo propuso que no son los plaguicidas organofosforados por sí solos los que tienen un efecto inmunotóxico, sino que es a través de la alteración del sistema colinérgico que produce altas concentraciones del neurotransmisor acetilcolina, afectando la funcionalidad de las células del sistema inmune.

Midieron algunos componentes colinérgicos en linfocitos de peces, y demostraron que la actividad anticolinesterásica de los linfocitos en condiciones normales disminuye significativamente cuando se exponen a Diazinón (uno de los plaguicidas más utilizados en México).

Posteriormente midieron la concentración de acetilcolina en lisado de linfocitos, y las concentraciones del neurotransmisor se incrementaron significativamente en los peces expuestos a Diazinón con respecto a los controles. 

Monedas virtuales en tiempo de crisis

David Rico
Sección de Cómputo

A lo largo de la historia los seres humanos hemos requerido satisfacer nuestras necesidades a través de un mecanismo para el intercambio de bienes y consumo de servicios, algo que comúnmente se conoce como comercio.

El desarrollo de la actividad económica ha evolucionado con el paso del tiempo, en la prehistoria el comercio fue prácticamente nulo; los nómadas se dedicaban a la caza, pesca y recolección de frutos silvestres como parte de su vida cotidiana y éstas se realizaban solo para autoconsumo; posteriormente aparecieron las primeras comunidades sedentarias, y con ello el surgimiento formal de la ganadería, agricultura, entre otras actividades como resultado de la división del trabajo, es decir, cada persona se especializó en algo para hacer más eficiente la actividad económica. Conforme la población empezó a especializarse en algo, aunado a la sobreproducción de cosecha apareció el trueque como un mecanismo que permitiera el comercio para consumo básico, pero con el paso del tiempo se utilizó para obtener una ganancia propiciando así la aparición de la unidad común de intercambio conocida como "la moneda".

La aparición de la moneda fue un hecho histórico sin precedentes. Por un lado permitió asignarle un valor más equilibrado a los bienes y servicios, y también fue un detonador para incrementar el número de transacciones entre consumidores y productores; pero por otro lado le implicó a los gobiernos de cada país establecer una política monetaria para determinar la legalidad y el valor de la moneda. Durante muchos años el valor del dinero fue determinado por la cantidad de oro y el dinero que estaba en circulación en cada país pero con el paso de los años este paradigma monetario originó una crisis en la que no había suficiente cantidad del metal precioso que le diera soporte a la moneda; hoy en día sólo se considera la cantidad de dinero que está en circulación para asignarle valor a la moneda y existe un organismo descentralizado en cada gobierno que se encarga de vigilar la política monetaria en cada país a fin de evitar una crisis.

Durante mucho tiempo el dinero en efectivo se ha utilizado para realizar operaciones de compra-venta pero con el paso de los años se ha hecho cada vez menos común su uso por los riesgos que implica su manejo, en cambio ahora es cada vez más frecuente el uso de tarjetas de crédito/débito que permitan minimizar los peligros del efectivo pero aún así todas las transacciones están vigiladas por los organismos encargados de la política monetaria.

Hace menos de una década apareció un concepto muy interesante, se trata de las monedas virtuales y aunque existen varios tipos de ellas la más representativa es el Bitcoin; este tipo de dinero abstrae todo el sistema financiero que conocemos en un entorno virtual y básicamente sirve para realizar transacciones en línea sin que intervengan los gobiernos; en términos muy simples podemos decir que su diseño es seguro, por un lado cada transacción se registra en una base de datos que se encuentra distribuida en varias computadoras de tal forma que es sumamente complicada su manipulación y por otro lado existen mecanismos de seguridad que garantizan la integridad de las transacciones. Otra de las características importantes del bitcoin es que también permite que las transacciones sean anónimas y es por ello que muchos delincuentes informáticos solicitan el rescate de equipos de cómputo infectados por algún código malicioso en este tipo de moneda; pero por otro lado ahora que nuestro país vive una relación comercial y política difícil con los Estados Unidos será sin duda alguna una buena opción para que los mexicanos que viven en ese país envíen las remesas a México.

Finalmente cabe mencionar que la historia del dinero es muy interesante y sobre todo ver cómo la tecnología está cambiando el mundo en el que vivimos. No debería sorprendernos que en un futuro cercano el dinero en efectivo quede en total desuso.

Para mayor información consultar <https://bitcoin.org>

Fuente: <http://diariocorreo.pe/mundo/ecuador-sera-el-primer-pais-del-mundo-en-cre-7938/>