



Febrero  
de 2017

# Gaceta Biomédicas

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



Unam  
La Universidad  
de la Nación

Año 22 Número 2  
ISSN 1607-6788



## Día Mundial contra el cáncer

**Pág. 3**

Diferencias en la Inhibición  
del citocromo P450  
entre especies

**Pág. 6**

La proteína quimérica  
L1+E2 del VPH y  
la respuesta inmune

**Pág. 10**



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**

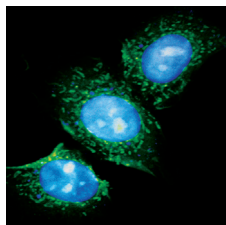
**Gaceta Biomédicas**, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 22, número 2. 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 febrero 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](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](mailto: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.



En portada:

El baile de las células (2014).  
Bibiana Ortega Domínguez.

En verde observamos una proteína extranuclear, importante en cáncer de mamá y en azul se muestran los núcleos definidos de la célula. Microscopio confocal Olympus.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR:



O a través de este enlace:

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

# Contenido

FEBRERO, 2017

Día Mundial  
contra el cáncer

3

Diferencias en la Inhibición  
del citocromo P450 entre especies

6

El papel de MiR-125b-1  
en cáncer de mama

8

La proteína quimérica L1+E2 del VPH y la  
respuesta inmune

10

Receptor manosa: clave en la  
fagocitosis de células apoptóticas

12

Aplicaciones médicas  
de las "Tierras raras".

14

Red Biomédica  
La donación de sangre como  
proyecto colaborativo

16

**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](http://www.ddu.unam.mx)  
[ddu@unam.mx](mailto: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



# Día Mundial contra el cáncer

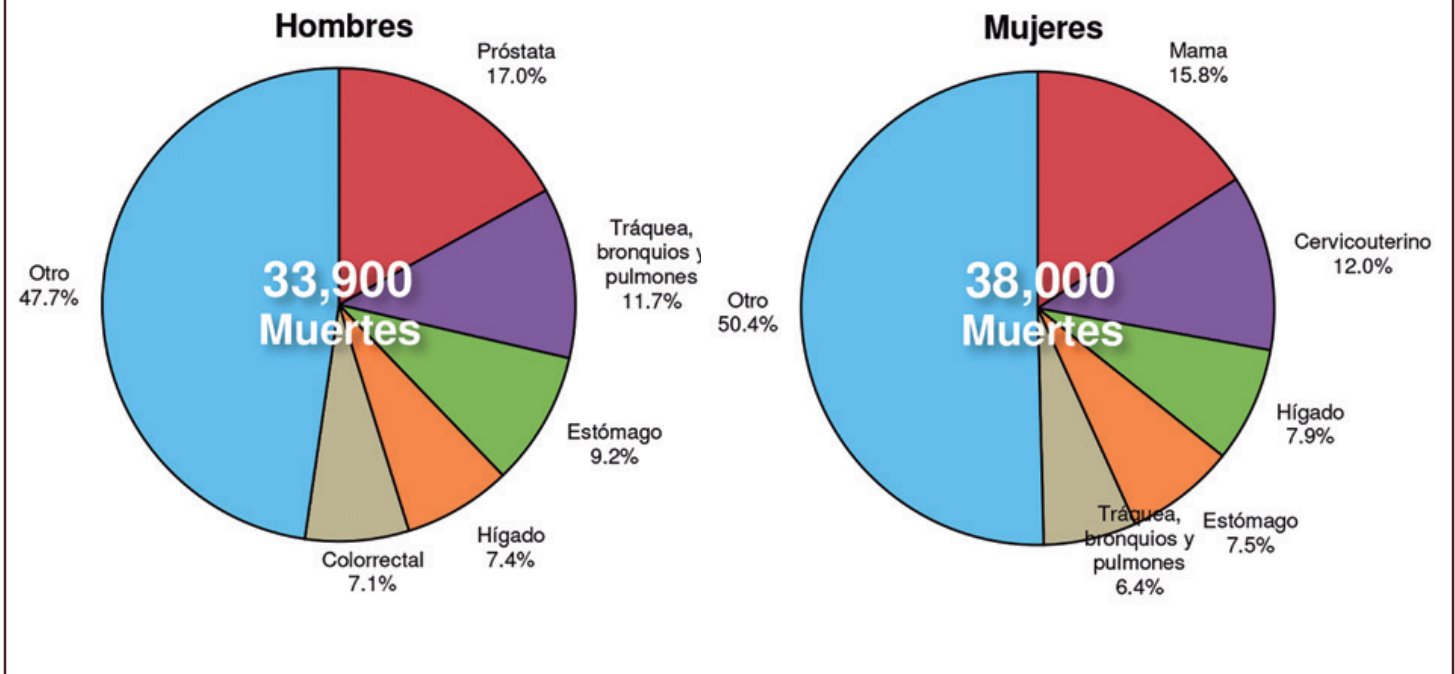
Sonia Olguin

Cada año mueren de cáncer 8,8 millones de personas, en su mayoría en los países de ingresos medios y bajos; por ello con motivo del Día Mundial contra el Cáncer (el 4 de febrero), la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó las nuevas directrices que tienen como finalidad mejorar las posibilidades de supervivencia de las personas con cáncer velando por que los servicios de salud diagnostiquen y traten más temprano la enfermedad<sup>1</sup>.

Continúa pág. 4>



## Distribución de la mortalidad por cáncer



Fuente: Organización Mundial de la Salud – Perfiles oncológicos de los países, 2014.

Los cánceres causan casi una sexta parte de la mortalidad mundial. Cada año se diagnostica algún cáncer a más de 14 millones de personas, cifra que, según se prevé, ascenderá a 21 millones para 2030.

“El diagnóstico del cáncer en una fase tardía y la imposibilidad de recibir tratamiento condenan a muchas personas a sufrimientos innecesarios y a una muerte precoz”, afirmó el doctor Etienne Krug, Director del Departamento de Enfermedades No Transmisibles de la OMS, Discapacidad, Violencia y Prevención de Lesiones, quien considera que con la adopción de medidas para aplicar los nuevos lineamientos de la OMS, los planificadores de la atención a la salud pueden mejorar el diagnóstico temprano del cáncer y garantizar un rápido tratamiento, especialmente para los cánceres de mama, cervicouterino y colorrectal.

Según la nueva guía de la OMS, todos los países pueden adoptar tres medidas para mejorar el diagnóstico temprano del cáncer:

1. Sensibilizar al público acerca de los síntomas del cáncer y alentarlos a recurrir a la asistencia médica cuando los detecte;
2. Invertir en el fortalecimiento y el equipamiento de los servicios de salud y la formación del personal sanitario para que se realicen diagnósticos exactos y oportunos;
3. Velar por que las personas con cáncer tengan acceso a un tratamiento seguro y eficaz, con inclusión del alivio del dolor, sin que ello les suponga un esfuerzo personal o financiero prohibitivo.

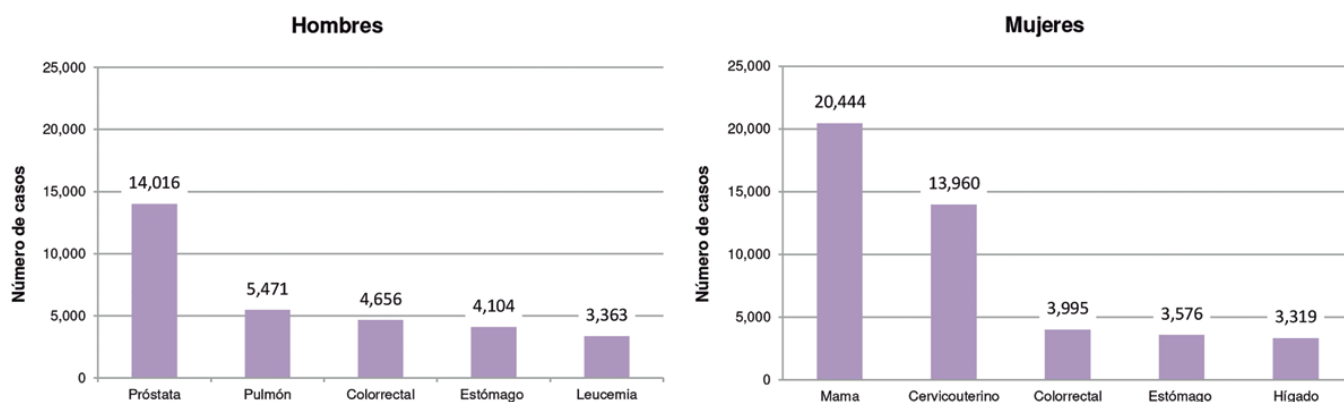
Por su parte, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se unió a la conmemoración del Día Mundial contra el cáncer bajo el lema "Nosotros podemos."

Yo puedo", señalando que ésta es una oportunidad para aumentar la conciencia y llamar la atención sobre el hecho de que todos, a nivel individual y colectivo, podemos ayudar a prevenir y controlar el cáncer.

La OPS señala que en América, el cáncer es la segunda causa de muerte<sup>2</sup>. Se estima que 2.8 millones de personas son diagnosticadas cada año y 1.3 millones de personas mueren por esta enfermedad anualmente. Se prevé un incremento a más de 4 millones de nuevos casos y 1,9 millones de defunciones por cáncer para el año 2025 si no se adoptan más medidas.

Se estima que de 30 a 40 por ciento de los cánceres se podrían prevenir reduciendo estos factores de riesgo modificables más comunes que son el consumo de tabaco; baja ingesta de frutas y hortalizas; uso nocivo del alcohol; falta de actividad física; infecciones crónicas

## Incidencia de cáncer



Fuente: Organización Mundial de la Salud – Perfiles oncológicos de los países, 2014.

del virus del papiloma humano (para el cáncer de cuello de útero), hepatitis B y C (para el cáncer de hígado) y *Helicobacter pylori* (para el cáncer de estómago).

Los mensajes para la campaña 2016-2018 del Día Mundial contra el cáncer, buscan explorar cómo cada uno -de forma colectiva e individual- puede contribuir a reducir la carga global del cáncer. La OPS considera un derecho y un deber para cada uno de nosotros, individuos, organizaciones y gobiernos, hacer todo lo que esté en nuestras manos para disminuir el impacto de esta epidemia.

La detección temprana del cáncer también reduce en gran medida su impacto financiero, debido a que no sólo es muy inferior el costo del tratamiento en las primeras fases sino que quienes lo padecen pueden seguir trabajando y dando apoyo a sus familias si reciben un tratamiento eficaz a tiempo. En 2010, el costo anual total del cáncer en concepto

de gasto de atención de salud y pérdida de productividad se estimó en US \$ 1.16 billones.

En el caso de México, un grupo de investigadores bajo la coordinación del doctor Alejandro Mohar del Instituto de Investigaciones Biomédicas, realizó un estudio<sup>3</sup> que tuvo como objetivo estimar los costos indirectos generados por adultos mexicanos de 2002 a 2020.

Usando información de fuentes nacionales y la incidencia nacional de cáncer de GLOBOCAN, estimaron los ingresos perdidos debido a la muerte prematura (ILPD), las prestaciones a corto plazo, pensiones de invalidez (PDD) y los costos de oportunidad para el cuidador (OCCs).

Estimaron 23,359 muertes y 216,679 nuevos casos de cáncer para 2020, que se asociarían con un costo indirecto total de 20.15 miles de millones de pesos mexicanos, de los cuales el 54.9 por ciento de estos costos se espera sean

generados por hombres. Se espera que ILPD represente el mayor porcentaje del costo (60 por ciento), seguidos de OCC (22 por ciento), STB (17 por ciento) y DP (1 por ciento).

Los investigadores pretenden enfatizar con esta información la necesidad de fortalecer las intervenciones preventivas y la detección precoz de cáncer entre los adultos para reducir su efecto sobre la productividad de México. [i](#)

1) Organización Mundial de la Salud <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/early-cancer-costs/es/>

2) Organización Panamericana de la Salud Día Mundial contra el cáncer 2017 [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=12910&Itemid=41707&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12910&Itemid=41707&lang=es).

3) Gutiérrez-Delgado C, Armas-Texta D, Reynoso-Noverón N, Meneses-García A, Mohar-Betancourt A. Estimating the indirect costs associated with the expected number of cancer cases in Mexico by 2020. *Salud Publica Mex* 2016;58:228-236.

# Diferencias en la inhibición del citocromo P450 entre especies

Keninseb García

Un estudio realizado por el grupo del doctor Javier Espinosa, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO muestra que existen diferencias en los mecanismos inhibitorios de la enzima citocromo P450A1 de humano y de rata, respectivamente, la cual participa en el metabolismo de hidrocarburos policíclicos aromáticos carcinógenos.

Las enzimas de la superfamilia del citocromo P450 (CYP) se encuentran en todos los organismos vivos y participan en el metabolismo de fármacos y en la biotransformación de tóxicos; de este gran grupo la subfamilia CYP1A1, que está altamente conservada en humanos y otros mamíferos, desempeña un papel importante en la activación metabólica de compuestos carcinógenos, ya que oxida al benzo[*a*]pireno y otros hidrocarburos aromáticos hacia sus derivados tóxicos, con los cuales tenemos contacto a través de la contaminación ambiental, los alimentos o el humo de cigarro.

Por ello varios grupos de científicos se han interesado en estudiar el papel metabólico de estas enzimas en el cáncer y en la toxicidad de fármacos, sin embargo resulta difícil extrapolar a humanos los resultados que se obtienen en modelos animales, debido a las diferencias que hay en cuanto a la estructura, actividad y selectividad de las proteínas de cada especie.

Por ejemplo, las enzimas CYP1A1 de humano y de rata difieren 21 por ciento en sus secuencias de aminoácidos, debido a que la proteína de humano es de menor tamaño; estas diferencias incluyen además el sitio activo de la enzima.

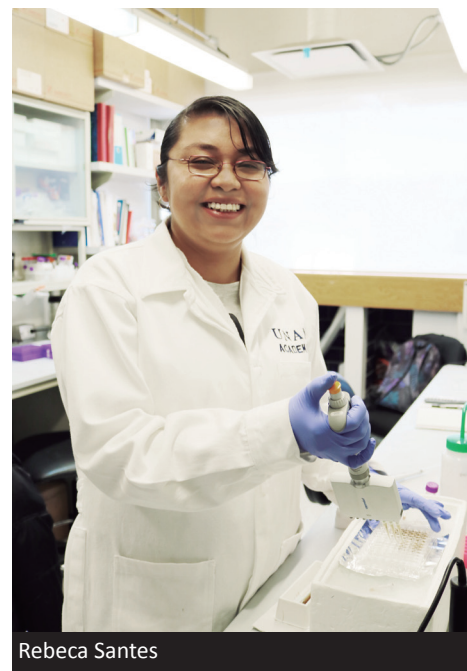
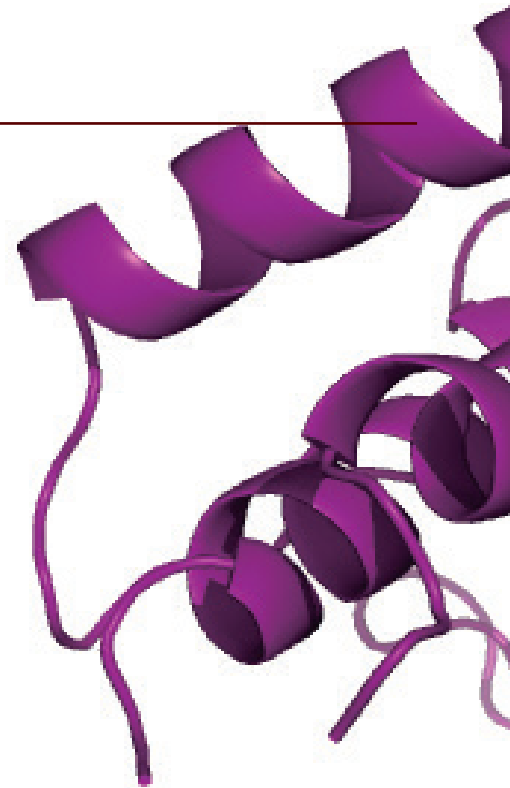
De acuerdo con los autores del artículo publicado en *Toxicology Letters*, aunque se han reportado diferencias específicas en la interacción metabólica de la enzima de diferentes especies, no existe una regla general que ayude a predecir el potencial de inhibición de un compuesto químico cuando se extrapolan los resultados de una especie a otra.

Por ello, Rebeca Santes, alumna del grupo del doctor Espinosa, se propuso detectar posibles diferencias en la sensibilidad de la CYP1A1 de humanos y de ratas a naringenina y 6',7'- dihidroxibergamotina (DHB), compuestos que se encuentran en el jugo de toronja e inhiben la actividad de la enzima.

Encontró que los microsomas de rata eran mucho más sensibles al efecto inhibitorio de ambos compuestos y que, en condiciones idénticas, estas enzimas son mucho más activas.

Mediante estudios de cinética química donde se utilizaron microsomas de hígado humano o de rata que contienen las respectivas enzimas CYP1A1, descubrió que tanto DHB como naringenina pueden inhibir a ambas enzimas, pero en el caso de la de CYP1A1 de rata hallaron que la naringenina ejercía un efecto inhibitorio de tipo mixto (que se une tanto a la enzima como al complejo enzima-sustrato).

Posteriormente, el doctor Espinosa y sus colaboradores realizaron simulaciones de dinámica molecular para ambas enzimas en las que observaron que las fluctuaciones o movimientos moleculares en el sitio catalítico eran similares tanto



Rebeca Santes



en el modelo de humano como en el de rata, aunque en mayor medida para la CYP1A1 de rata.

Asimismo, acoplaron las estructuras de la naringenina y DHB a las CYP1A1 de humanos y de rata para identificar los residuos de aminoácidos más importantes implicados en la inhibición.

Encontraron dos posibles sitios de unión para ambos inhibidores, así como interacciones con diferentes residuos hidrofóbicos, aromáticos y polares de aminoácidos para cada enzima, lo cual sugiere diferencias en los mecanismos inhibitorios para una misma molécula.

Los investigadores explican que debido a que CYP1A1 es una de las principales enzimas involucradas en la activación metabólica de compuestos promutagénicos, su inhibición podría

favorecer una disminución en la incidencia de cáncer por exposición a promutágenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Así mismo consideran que es necesario tener un mayor conocimiento de las bases bioquímicas de la inhibición de la enzima a fin de desarrollar inhibidores potentes y selectivos que se puedan usar en la prevención del cáncer, pues debido a que la selectividad de los inhibidores

en diferentes especies no ha sido lo suficientemente estudiada, los resultados obtenidos en ensayos con ciertas especies podrían estar siendo interpretados de forma incorrecta.<sup>1</sup>

Santes Palacios R, Romo Mancillas A, Camacho Carranza R, Espinosa Aguirre J. (2016) Inhibition of human and rat CYP1A1 enzyme by grapefruit juice compounds, *Toxicology Letters*, 258: 267–275.

# El papel de miR-125b-1 en cáncer de mama

Sonia Olguin

El microRNA miR-125b-1, se ha asociado tanto a una actividad oncogénica como a una actividad supresora de tumores dependiendo de los genes blanco que pueda regular este microRNA (miRNA). Sin embargo, su regulación transcripcional entre distintos tejidos depende principalmente de las modificaciones postraduccionales de histonas. Estas modificaciones pueden variar incluso entre subtipos de cáncer de mama, comentó la doctora Fernanda Cisneros Soberanis.

El miR-125b-1 está implicado en regular genes que participan en procesos biológicos como la proliferación celular, la migración celular y la apoptosis, tal es el caso del gen blanco BAK1. Consecuentemente, la disminución de este miRNA en personas con cáncer de mama se asocia a un peor pronóstico para ellas, ya que hay una mayor invasividad hacia otros tejidos. Por eso es importante conocer sus mecanismos de regulación transcripcional, explicó la doctora Cisneros Soberanis, del grupo de investigación del doctor Luis Alonso Herrera del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.

Los miRNAs, dijo, son RNAs cortos de una sola cadena que podrían regular la expresión génica a nivel postranscripcional. Los miRNAs se producen típicamente como transcritos primarios (pri-miRNAs) que maduran posteriormente en un proceso de biogénesis de múltiples etapas para generar la forma funcional o miRNA maduro. Mencionó que la acumulación de evidencia indica que la desregulación de este miRNA está relacionada con diversas patologías, incluyendo el cáncer.

Explicó que el miR-125b, se transcribe a partir de dos genes diferentes:

*miR-125b-1* (cromosoma 11) y *miR-125b-2* (cromosoma 21). Sin embargo, en mama, la actividad transcripcional del *miR-125b-2* es baja. Por lo tanto, la mayoría del miR-125b se deriva del gen *miR-125b-1*.

El objetivo del trabajo doctoral de Cisneros Soberanis, fue determinar los elementos involucrados en la represión del *miR-125b-1*. En trabajos previos este grupo de investigación observó en líneas celulares de cáncer de mama que la metilación del DNA afecta la transcripción de este gen (mecanismo de represión transcripcional). Sin embargo, era una metilación parcial que no ocurría de manera directa como se creía anteriormente que esto sucedía, es decir, no hay una correlación directa entre el grado de metilación del DNA (en específico de la isla CpG, promotor del *miR-125b-1*) y la expresión del gen (a mayor metilación menor transcripción).

Lo anterior indicaba que la regulación transcripcional de este gen podía estar mediada además por otro tipo de mecanismos, por lo que los investigadores se enfocaron en estudiar el papel de las modificaciones postraduccionales de histonas asociadas a represión génica como son H3K9me3 y H3K27me3 en el promotor del *miR-125b-1*, y estudiaron su enriquecimiento en las líneas celulares de cáncer de mama MCF7 (subtipo luminal A) y MDA-MB-231 (subtipo triple negativo) y lo compararon con el de la línea de células de mama no transformadas MCF10A.

Para determinar los niveles de expresión del miR-125b-1, evaluaron los niveles de pri-miRNA y los niveles de miRNA maduro por PCR en tiempo real. Los niveles del pri-miR-125b-1 en las

---

El miR-125b-1 está implicado en regular genes que participan en procesos biológicos como la proliferación celular, la migración celular y la apoptosis

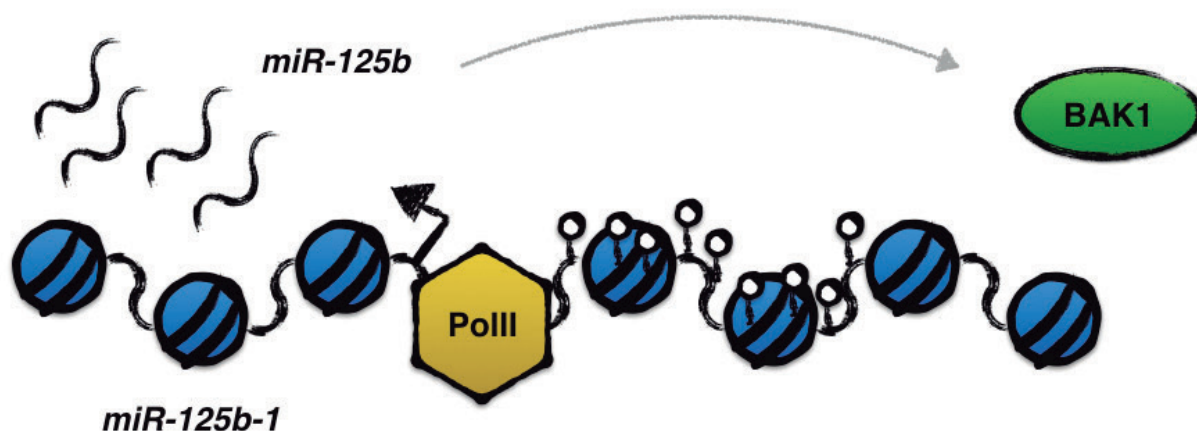
---

células MCF7 y MDA-MB-231 se redujeron en 99 y 72 por ciento, respectivamente, en comparación con las células MCF10A. Sin embargo, los niveles maduros del miR-125b se redujeron sólo en células MCF7.

A continuación, se utilizó un inhibidor EZH2 para examinar la reactivación del *miR-125b-1* en células MCF7 y se evaluaron los niveles de expresión del pri-miR-125b-1 y miR-125b por PCR en tiempo real. El pri-miRNA y los transcritos de miRNA maduro se incrementaron, mientras que no se observó ningún efecto en los niveles de expresión del miR-125b-1 en células MDA-MB-231 y MCF10A.



## Línea de mama no transformada



## Línea de cáncer de mama subtipo luminal A

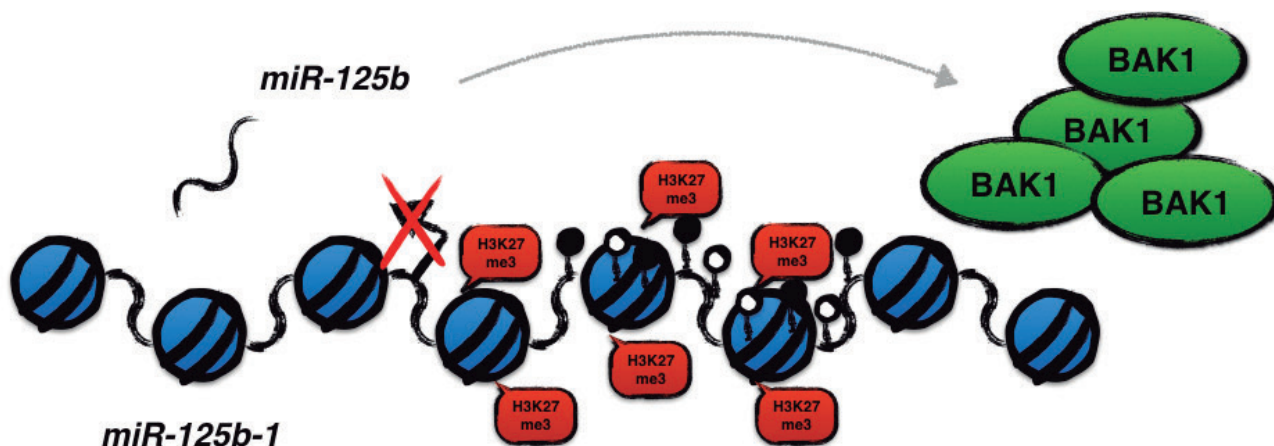


Figura cortesía de Fernanda Cisneros

Posteriormente, se evaluó el efecto de la reactivación del *miR-125b-1* en la expresión y los niveles de proteína de BAK1 (blanco de este miRNA). Se observaron disminuciones de 60 y 70 por ciento en la expresión y los niveles de proteína, respectivamente, en comparación con las células que no fueron tratadas con el inhibidor EZH2.

Por lo anterior, Cisneros Soberanis propone en el artículo “miR-125b-1 is repressed by histone modifications in breast cancer cell lines” que aunque se trate del mismo tipo de tejido y el mismo órgano, la variedad que hay entre los diferentes subtipos de cáncer de mama podrían tener distintos patrones

epigenéticos que pueden deberse a cambios en la estructura de la cromatina, promoviendo diferencias en la estructuración nuclear y en la regulación transcripcional de genes, en este caso del *miR-125b-1*.

Agregó que estas modificaciones postraduccionales de histonas podrían ser mutuamente excluyentes, se puede presentar H3K27me3 o H3K9me3, pero no ambas. Sin embargo, falta aumentar en el estudio el número de líneas celulares para demostrar que esto es algo representativo del subtipo de cáncer de mama.

Como dato adicional, explicó que usando microarreglos de tejidos de

tumores de cáncer de mama y tinciones contra H3K9me3 y H3K27me3, se demostró que hay una mayor presencia de H3K27me3 en subtipos que expresan receptor de estrógenos (ER+) y menor grado de invasión. Para lo cual, otros grupos han propuesto a los inhibidores de EZH2 como una terapia específica para este tipo de pacientes en estudios preclínicos utilizando líneas celulares y modelos en ratón. [f](#)

1) Cisneros-Soberanis F, Andonegui MA, Herrera LA (2016) miR-125b-1 is repressed by histone modifications in breast cancer cell lines. *Springerplus*. 2;5(1):959.

# La inmunización con la proteína quimérica L1+E2 del VPH induce respuesta inmune y actividad antitumoral en ratones

Keninseb García Rojo

El grupo del doctor Alejandro García Carrancá, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO, logró inducir una respuesta celular inmune y actividad antitumoral en un modelo animal con una proteína quimérica desarrollada por ellos, que fusiona fragmentos de las proteínas L1 y E2 del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo. Ésta proteína podría ser útil para el desarrollo de una vacuna que combine propiedades terapéuticas y profilácticas contra el cáncer cervicouterino causado por ese virus.

En el artículo los investigadores señalan que la infección persistente con el virus del papiloma humano es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino y aunque se cuenta con varias vacunas —como la que se elabora a partir de la proteína L1— que protegen a las mujeres de infecciones con tipos virales de alto riesgo como el VPH 16, estas no eliminan las infecciones ya existentes, ni combaten las lesiones precursoras o la formación de tumores.

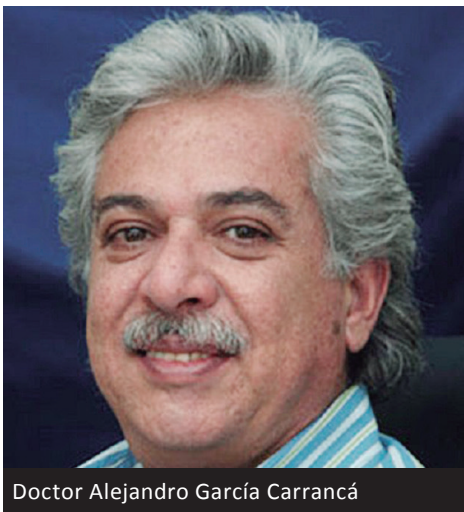
Al respecto se ha propuesto que las partículas quiméricas similares a los virus (VLPs, por sus siglas en inglés) y los capsómeros formados por la proteína L1 del VPH son una buena opción para administrar epítomos tumorales del virus o para usarse como plataformas de vacunas profilácticas y terapéuticas, ya que pueden inducir respuestas humorales e inmunes. Los capsómeros son la mejor alternativa debido a su bajo costo y a la facilidad con que se pueden producir en *Escherichia coli*, además son muy estables y conservan sus epítomos neutralizantes.

Por ello, el grupo del doctor Alejandro García Carrancá desarrolló un inmunógeno con fragmentos de las proteínas L1 y E2 que forman capsómeros, es decir las unidades estructurales de la cubierta proteica del virus llamada cápside. En los virus del papiloma humano, la proteína L1 conforma la mayor parte de la cápside, mientras que E2 desempeña un papel importante en el ciclo viral porque regula su transcripción y replicación.

En el laboratorio del doctor García Carrancá se generaron varias construcciones a partir de la fusión de una proteína L1 modificada con la proteína E2 completa o diversos fragmentos de ella, y de estos se seleccionó a la proteína quimérica L1Δ+E2H/NC, debido a que fue la que conservó un epítopo que es necesario para la inducción de anticuerpos neutralizantes y es el más abundante para anticuerpos observados en personas vacunadas contra el VPH.

Con esta proteína inmunizaron intraperitonealmente en tres ocasiones a ratonas de la cepa C57BL/6 y al extraer los esplenocitos de los animales observaron que presentaban una citotoxicidad de alrededor de 50 por ciento contra las células que expresaban E2 y una respuesta casi nula contra las células que no la expresaban.

Al evaluar la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+, que median la inmunidad celular, encontraron que aquellos que habían sido obtenidos de ratones inmunizados con la proteína quimérica pudieron provocar lisis en 50 por ciento de las células que expresaban la proteína E2. Esta respuesta no se observó en los linfocitos que fueron obtenidos de animales que no recibieron la proteína.



De acuerdo con los investigadores estos resultados muestran que la inmunización con la proteína L1Δ+E2H/NC indujo una respuesta celular citotóxica que puede reconocer y dañar específicamente a las células que expresan E2.

Por otra parte se propusieron probar si la respuesta inducida por la inmunización con la proteína quimérica afectaba el crecimiento de los tumores *in vivo*. Para ello realizaron experimentos de rechazo tumoral en los que trasplantaron células TC-1/E2 a los animales y una vez que los tumores alcanzaban un volumen de 20 a 30 mm<sup>3</sup> se les administraba el inmunógeno.

Al medir el tamaño de los tumores durante 33 días, encontraron que el volumen en los animales que recibieron la proteína quimérica junto con un adyuvante era casi 70 por ciento menor al de los animales que no habían sido inmunizados con ella.

Para probar lo anterior, analizaron si los esplenocitos de los ratones inmunizados con L1Δ+E2H/NC era capaces de reconocer los péptidos de E2 en la superficie de las células blanco y encontraron que las células cargadas con el epítipo E2-292 presentaban un nivel de citotoxicidad similar al que se registró en las células blanco que expresaban la proteína E2 completa; por lo que concluyeron que este péptido está involucrado en la respuesta celular contra las células y tumores positivos a la proteína E2 de VPH 16.

Los resultados del estudio sugieren que la actividad citotóxica inducida por la inmunización con la proteína quimérica puede contrarrestar hasta 70 por ciento el crecimiento de tumores que expresan E2 en ratones, lo que de acuerdo con ellos es similar a lo que ocurre en las mujeres con lesiones ya existentes, sin embargo advierten que el modelo tiene sus limitaciones porque el tumor no se generó en el cuello uterino como ocurre en las pacientes, sino que se inyectó en el dorso de los animales.

Con base en estos resultados, los investigadores sugieren que el potencial terapéutico de la respuesta celular inmune contra E2 que observaron en el modelo animal también podría estar involucrada en la respuesta inmune contra esta proteína en humanos, lo cual podría ser benéfico para las mujeres con lesiones cervicales de bajo grado ya que ésta se expresa en las capas celulares intermedias del epitelio cervical donde E2 junto con la proteína E1 es necesaria para establecer la infección y mantenerla en la capa de células basales.

Además, proponen que la respuesta contra E2 podría ayudar a eliminar infecciones iniciales o latentes junto con lesiones cervicales de grado bajo que se mantienen o recurren después de recibir tratamiento. [f](#)

---

En los virus del papiloma humano, la proteína L1 conforma la mayor parte de la cápside, mientras que E2 desempeña un papel importante en el ciclo viral porque regula su transcripción y replicación.

---

---

López-Toledo G, Schädlich L, Alonso-Castro AJ, Monroy-García A, García-Rocha R, Guido M, Gissmann L, and García-Carrancá A. (2016) Immunization with Human Papillomavirus 16 L1+E2 Chimeric Capsomers Elicits Cellular Immune Response and Antitumor Activity in a Mouse Model, *Viral Immunology*, 29(5): 276-287.

# Receptor de manosa: clave en la fagocitosis de células apoptóticas

Kenia Silva y Sonia Olguin

El grupo del doctor Raúl Mancilla, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) definió el papel que tiene el receptor de manosa en el proceso de fagocitosis de las células apoptóticas durante la infección micobacteriana, concluyendo que es un mecanismo eficaz sin daños colaterales.

En los últimos años se han realizado investigaciones respecto a las funciones de la apoptosis como mecanismo homeostático, que mantiene estables las poblaciones celulares del organismo; sin embargo, se conoce poco respecto a cómo las células que atraviesan por un proceso de apoptosis son eliminadas. Por esta razón, Teresa García Aguilar alumna del doctor Raúl Mancilla, se abocó a estudiar cuáles son los mecanismos involucrados en la eliminación de las células apoptóticas y a partir de esta investigación, documentó la participación del receptor manosa (RM) en la fagocitosis de estas células.

En entrevista para *Gaceta Biomédicas* el doctor Raúl Mancilla, explicó que todas las células de nuestro organismo tienen una vida media y billones de células mueren cada minuto por apoptosis.

La apoptosis, dijo, es un proceso fisiológico con el que se mantiene estable la población de células que hay en un organismo; estas células apoptóticas deben ser eliminadas para el correcto funcionamiento del organismo dado que si hay una eliminación deficiente de éstas, pueden generarse inflamación crónica y enfermedades autoinmunes como el lupus. Por este motivo, dijo,

es importante conocer los mecanismos involucrados en la eliminación y uno de los procesos más importantes es la fagocitosis.

El doctor Mancilla explicó que al morir las células cambian su estructura y expresan en su superficie ciertas moléculas como la manosa; por su parte los macrófagos (MØ), células encargadas de eliminar las células apoptóticas, tienen en su superficie estructuras que reconocen estas moléculas como el RM que reconoce a la manosa para saber cuáles células apoptóticas va a fagocitar.

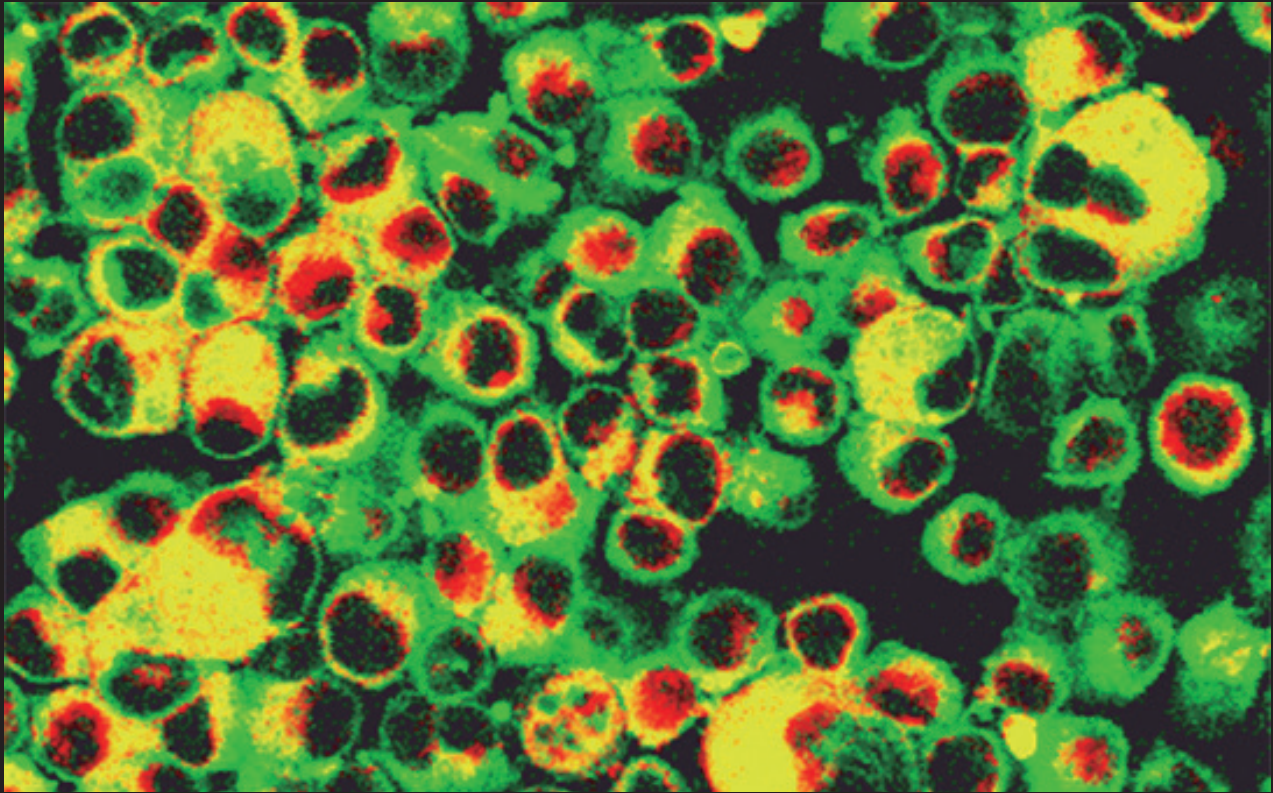
Para conocer el papel que el RM tiene en la fagocitosis, los investigadores observaron a través de un modelo artificial el comportamiento de este receptor.

Los receptores son sensores moleculares que regulan respuestas protectoras desde la inflamación hasta una respuesta de tipo inmune adaptativa. El RM es un receptor de la familia de las lectinas C (calcio dependientes) y reconoce específicamente los carbohidratos con un gran contenido de manosa.

El primer paso en el estudio del grupo del doctor Mancilla, publicado en *Journal of Immunology Research*<sup>1</sup>, fue inducir apoptosis con paredes celulares micobacterianas, que contienen la proteína LpqH (lipoproteína de *Mycobacterium tuberculosis*), con propiedades apoptogénicas. Como método físico, expusieron macrófagos a luz ultravioleta durante una hora (UV). Como método químico, utilizaron estaurosporina, sustancia que produce apoptosis.

Después de inducir apoptosis a través de estos métodos, se realizaron ensayos de fagocitosis con MØs. Realizaron es-





Fagocitosis de cuerpos apoptóticos. Microscopía confocal

tudios de inmunofluorescencia incubando células con un anticuerpo anti-RM. La microscopía confocal mostró que el 65 por ciento de las células tenían vesículas citoplasmáticas, indicando la fagocitosis de los macrófagos apoptóticos vía el RM.

Para una demostración más específica del rol que tiene el RM los investigadores realizaron estudios con siRNA (*small interfering RNA*) de RM. En comparación con las células no tratadas, la fagocitosis de las células apoptóticas mostró una disminución significativa en los MØs transfectados con siRNA RM-específico.

Al bloquear específicamente con azúcares competidores las funciones del RM en macrófagos, el proceso de fagocitosis disminuyó significativamente, confirmando que RM tiene un papel fundamental en la fagocitosis por MØ en procesos apoptóticos.

Este estudio es el primero en su clase que brinda información específica respecto a cómo se involucran los receptores de lectina (caso específico del RM)

en la fagocitosis, ya que investigaciones anteriores prestaron poca atención al papel que tiene los receptores en este proceso, y no hay especificaciones de otros receptores involucrados.

Diversos estudios demuestran que existen otros receptores involucrados en el proceso de muerte celular y de la fagocitosis, pero estos producen daño colateral como inflamación, en cambio con el RM no ocurre eso porque cuando los macrófagos fagocitan a las células a través de este receptor, se producen citoquinas anti-inflamatorias. Es decir, el RM es un receptor anti-inflamatorio conveniente porque no produce daño colateral. [f](#)

1) Garcia-Aguilar T, et al (2016) The Mannose Receptor Is Involved in the Phagocytosis of Mycobacteria-Induced Apoptotic Cells. *Journal of Immunology Research*. 2016: 3845247, doi 10.1155/2016/3845247

---

Quando los macrófagos fagocitan a las células a través del RM, no hay daño colateral porque se producen citoquinas anti-inflamatorias

---



# Aplicaciones médicas de las “Tierras raras”

M. en C. Ignacio Martínez  
Departamento de Inmunología

Aunque poca gente lo sabe, el oro no es el metal más caro del mundo. Algunos metales menos conocidos son más valiosos, por los usos que actualmente se les da en diversos dispositivos, sobre todo electrónicos. Por citar un ejemplo, de acuerdo a datos del diario digital oro y finanzas.com, en 2016 el precio del oro, que entonces rondaba los 1, 200 dólares la onza, era superado por el precio del Rodio (metal de transición) cuyo valor en el mercado era de 1, 350 dólares la onza.

Un caso de particular interés lo encontramos en el grupo 3 de la tabla periódica de los elementos, compuesto por el escandio, el itrio y 15 elementos de la familia del lantano (cerio, praseodimio, neodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio y lutecio). Todos ellos son conocidos como “tierras raras”. Aunque el nombre puede resultar engañoso, pues en realidad se trata de metales con propiedades particulares y no todos ellos son necesariamente escasos en la naturaleza. Por ejemplo el cerio, el itrio y el neodimio, son más abundantes que el plomo, mientras que el tulio, es más abundante que el oro y el platino. El término "raro", surgió a principios del siglo XX, debido a que como óxidos e hidróxidos, era difícil separarlos de los metales convencionales con los que estaban mezclados (como el hierro o la plata).

Durante años China fue el único país que los extraía y los exportaba a todo el mundo. Sin embargo, y debido a que él mismo incrementó su consumo, cada vez exportaba una menor cantidad a los otros consumidores. Por ello en los últimos años países como Rusia, Estados Unidos, Australia e India, se han dedicado a relanzar su industria de extracción de estas “tierras raras”.

Estos elementos son muy importantes para la industria electrónica, pues la mayoría de ellos forman parte de componentes empleados en lámparas ahorradoras de energía, equipos catalíticos para autos, teléfonos celulares, tablets, pantallas de televisión y materiales de la industria del petróleo.

Sin embargo, su uso en otros ámbitos como el área médica también se ha explorado con resultados muy interesantes. El carbonato de lantano, por ejemplo, es administrado a pacientes con enfermedad renal terminal para reducir la absorción de fosfato.<sup>1</sup> Otros de sus compuestos derivados han mostrado resultados prometedores *in vitro* contra líneas celulares de cáncer.<sup>2</sup>

El cerio, en forma de nitrato, ha sido empleado desde hace algunos años como auxiliar en el tratamiento de quemaduras, por su capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano y sus propiedad anti-inflamatorias, pues reduce la activación de leucocitos y la liberación de citocinas pro-inflamatorias por los mismos<sup>3</sup> Actualmente también se evalúa su capacidad para evitar la formación de biofilms *in vivo* e *in vitro*, lo cual podría otorgar ventajas en el uso de material quirúrgico como los catéteres.<sup>4</sup>

El neodimio y el holmio son los componentes principales de diversas herramientas láser que se emplean en la remoción quirúrgica de hiperplasia prostática benigna






(BPH), cálculos uretrales, cálculos renales y cirugías faciales.<sup>5; 6; 7</sup> El tulio y el samario 153, son empleados en radioterapia paliativa para la disminución del dolor en pacientes terminales con cáncer metastásico.<sup>8; 9</sup>

El gadolinio es uno de los componentes principales del líquido de contraste que se inyecta en la vena de los pacientes, para la obtención de imágenes por resonancia magnética. La acumulación de este elemento en los tejidos abdominales hace que estos resalten en el análisis imagenológico, lo cual permite distinguir la presencia de anomalías como tumores. Este elemento es eliminado por la orina unas horas después y la incidencia de efectos mutagénicos o teratogénicos ha sido poco documentada, por lo que se le considera inocuo.<sup>10</sup>

El terbio se emplea como auxiliar en la detección de moléculas con propiedades anticancerígenas y tiene un alto potencial en la detección de moléculas como la transferrina, molécula marcadora de abuso de alcohol, por su capacidad de formar aductos fluorescentes con ella.<sup>11; 12</sup> Asimismo, en combinación con el carbonato de manganeso, ha demostrado su uso potencial en la mejora del análisis médico mediante resonancia magnética, incrementando la sensibilidad de la misma.<sup>13</sup>

El lutecio 177 es utilizado para marcar algunos análogos de somatostatina que a su vez es utilizada en la terapia contra tumores neuroendócrinos.<sup>14</sup> Los elementos europio, disprosio, erbio e iterbio han mostrado propiedades anti-helmínticas con escaso efecto citotóxico en células de mamífero.<sup>15</sup>

Actualmente la demanda de estos elementos se ha incrementado y el estudio de sus propiedades y usos está en pleno auge, por lo que en los años venideros no sería extraño que tuvieran un papel más importante en el ámbito médico y de la salud. 

## Referencias

1. Ban, S., Suzuki, S., Kubota, K., Ohshima, S., Satoh, H., Imada, H. & Ueda, Y. (2017). Gastric mucosal status susceptible to lanthanum deposition in patients treated with dialysis and lanthanum carbonate. *Ann Diagn Pathol* **26**, 6-9.
2. Li, F. H., Zhao, G. H., Wu, H. X., Lin, H., Wu, X. X., Zhu, S. R. & Lin, H. K. (2006). Synthesis, characterization and biological activity of lanthanum(III) complexes containing 2-methylene-1,10-phenanthroline units bridged by aliphatic diamines. *J Inorg Biochem* **100**, 36-43.
3. Eski, M., Ozer, F., Firat, C., Alhan, D., Arslan, N., Senturk, T. & Isik, S. (2012). Cerium nitrate treatment prevents progressive tissue necrosis in the zone of stasis following burn. *Burns* **38**, 283-9.
4. Silva-Dias, A., Miranda, I. M., Branco, J., Cobrado, L., Monteiro-Soares, M., Pina-Vaz, C. & Rodrigues, A. G. (2016). In vitro antifungal activity and in vivo antibiofilm activity of cerium nitrate against *Candida* species. *J Antimicrob Chemother* **71**, 848.
5. Liu, X., Wang, Y., Gao, J. & Shan, Y. (2016). Comparison of 120 W 2-mum laser resection of the prostate outcomes in patients with or without preoperative urinary retention. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* **11**, 223-228.
6. Zyczkowski, M., Bogacki, R., Nowakowski, K., Muskala, B., Rajwa, P., Bryniarski, P. & Paradysz, A. (2017). Application of Pneumatic Lithotripter and Holmium Laser in the Treatment of Ureteral Stones and Kidney Stones in Children. *Biomed Res Int* **2017**, 2505034.
7. Demirkol, N., Usumez, A., Demirkol, M., Sari, F. & Akcaboy, C. (2017). Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Subjective Tinnitus Patients with Temporomandibular Disorders. *Photomed Laser Surg.*
8. Das, T., Shinto, A., Kamaleshwaran, K. K. & Banerjee, S. (2017). 170Tm-EDTMP: A Prospective Alternative of 89SrCl2 for Theranostic Treatment of Metastatic Bone Pain. *Clin Nucl Med* **42**, 235-236.
9. Guerra Liberal, F. D., Tavares, A. A. & Tavares, J. M. (2016). Palliative treatment of metastatic bone pain with radiopharmaceuticals: A perspective beyond Strontium-89 and Samarium-153. *Appl Radiat Isot* **110**, 87-99.
10. Beckett, K. R., Moriarity, A. K. & Langer, J. M. (2015). Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* **35**, 1738-50.
11. Sorio, D., De Palo, E. F., Bertaso, A., Bortolotti, F. & Tagliaro, F. (2017). Fluorescent adduct formation with terbium: a novel strategy for transferrin glycoform identification in human body fluids and carbohydrate-deficient transferrin HPLC method validation. *Anal Bioanal Chem* **409**, 1369-1378.
12. Ershadi, S., Jouyban, A., Molavi, O. & Shayanfar, A. (2016). Development of a Terbium-Sensitized Fluorescence Method for Analysis of Silibinin. *J AOAC Int.*
13. Liu, K., Shi, X., Wang, T., Ai, P., Gu, W. & Ye, L. (2017). Terbium-doped manganese carbonate nanoparticles with intrinsic photoluminescence and magnetic resonance imaging capacity. *J Colloid Interface Sci* **485**, 25-31.



Las tierras raras son extraídas actualmente en diferentes regiones del mundo. Los productos derivados de las mismas tienen aplicaciones en diferentes áreas, incluida la medicina. En ésta se usan como parte de los medios de contraste para imagenología, en herramientas laser para cirugías, como parte de nuevos antibióticos y de tratamientos paliativos del dolor.



# La donación de sangre como proyecto colaborativo

David Rico  
Sección de Cómputo

Actualmente vivimos una gran revolución en el tratamiento de la información al igual que en el diseño e implementación de nuevas tecnologías. Por citar un ejemplo, la comunicación móvil ha registrado avances tecnológicos muy importantes desde la aparición del *beeper* para el envío y recepción de mensajes de texto; hasta el surgimiento de los teléfonos celulares, diseñados en un inicio para realizar llamadas y mensajes sms.

Ahora todo lo anterior evolucionó a lo que conocemos como teléfonos inteligentes con un funcionamiento similar al de un equipo de cómputo, logrando de esta manera romper la barrera del procesamiento de datos; provocando así un incremento en el diseño de aplicaciones para dispositivos móviles y el desarrollo de éstas por la comunidad de programadores de los diferentes sistemas operativos para teléfonos inteligentes, como es el caso de Android y iOS.

Aunado al avance tecnológico registrado en los dispositivos móviles, la forma de desplegar la información en las páginas web también ha mejorado de tal forma que hoy en día los diseñadores son capaces de crear contenidos más intuitivos y atractivos para sus usuarios.

Por otro lado, la tecnología no es funcional si no tiene utilidad para la sociedad, por ejemplo, existen muchos sistemas que han sido desarrollados para cumplir un objetivo en particular pero a los usuarios les resulta complicado manejarlos, entonces si el sistema cumple con su cometido pero no satisface los requerimientos de usabilidad para los usuarios éste tiende a ser un fracaso. La moraleja de todo esto es que si tenemos una idea o un proyecto debemos de considerar dentro de la etapa de análisis los requerimientos de uso de los posibles usuarios para que el sistema sea más atractivo y cuando el proyecto sea imple-

mentado no tengamos experiencias desagradables.

En México se organizan eventos donde se reúnen programadores, diseñadores, especialistas en mercadotecnia y empresarios con la finalidad de crear productos útiles para la sociedad pero sobre todo de ser emprendedores. Durante el desarrollo de uno de estos eventos surgió una brillante idea enfocada a promover la donación de sangre como parte de un proyecto colaborativo entre las personas que desean donar sangre, las personas que requieren de ella y los hospitales.

Tristemente, las cifras de donación de sangre son muy bajas en nuestro país, de acuerdo a indicadores oficiales del IMSS la donación voluntaria en México es del 3 por ciento, mientras que el porcentaje restante corresponde a donadores que reponen la sangre que fue transfundida del banco de sangre; por otra parte, 1 de cada 4 mexicanos ha sido donador en toda su vida y se estima que 9 de cada 10 personas vamos a requerir de una transfusión de sangre en un futuro.

La plataforma *Blooders* se encuentra disponible a través de la play store de Android, mac store de IOS y su sitio oficial [www.blooders.org](http://www.blooders.org), una vez que entremos a la página seremos testigos del excelente diseño que tiene el proyecto; para usar la plataforma es necesario crear un registro en el que se solicitan datos personales y el tipo de sangre, una vez que se genera el registro podremos hacer uso de ella para so-

licitar sangre o donarla y ser parte de esta gran comunidad altruista.

Si por alguna razón no somos candidatos o existe algún impedimento para donar sangre, la sugerencia en este caso es que compartamos mediante las redes sociales @somosblooders para aumentar la cantidad de donadores altruistas de sangre; así como dar un respiro de vida a aquellas personas que la necesitan. [i](#)

Fuente:  
<http://www.simplechange.com.mx/blooders/>

