



Septiembre  
de 2017

# Gaceta Biomédicas

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



UNAM  
La Universidad  
de la Nación

Año 22 Número 9  
ISSN 1607-6788

## Mecanismos de renovación de las células madre del cerebro adulto

Pág. 8

Simposio Internacional  
"El impacto de la contaminación  
del aire en la salud"

Pág. 3

Biopsias Moleculares de Riñón

Pág. 11



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 Olguín 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 Olguín 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 9. 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. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 30 de septiembre de 2017 en los talleres de Impresionesrep, S. A. de C. V. Anastasio Bustamante No. 5, Col. Los Reyes, C. P. 08620. Delegación Iztacalco. 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 Olguín, 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.

# CONTENIDO

AÑO 22 NÚMERO 9 SEPTIEMBRE, 2017

3

SIMPOSIO INTERNACIONAL EL IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN DEL AIRE EN LA SALUD



8

MECANISMOS DE RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS MADRE DEL CEREBRO ADULTO



11

BIOPSIAS MOLECULARES DE RINÓN



14

INTEGRACIÓN DE MECANISMOS HIPOTALÁMICOS

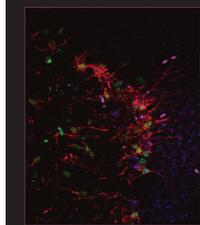


16

¿CÓMO GESTIONAMOS LOS RESPALDOS DE NUESTRA INFORMACIÓN?



## EN PORTADA



**Unas jóvenes muy activas.** Generación de nuevas neuronas en el cerebro de ratos adultos. Las nuevas neuronas nacen en el giro dentado del hipocampo. Las células nacieron después de un daño a la misma estructura y se pueden observar nuevas células (verde), neuronas jóvenes o inmaduras (rojo) y células que se activaron por un proceso de memoria (azul). Las células que poseen dos o los tres colores poseen las características descritas para cada color.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



O a través de este enlace: [www.biomedicas.unam.mx/buscar\\_noticias/gaceta\\_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)



## Defensoría de los Derechos Universitarios

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

[www.ddu.unam.mx](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





# Simposio Internacional "El impacto de la contaminación del aire en la salud"

---

Sonia Olguin

Durante la inauguración del Simposio Internacional "El impacto en la contaminación del aire en la salud", la doctora Patricia Ostrosky, directora del IIB, mencionó que la calidad del aire impacta y está asociada a severos daños a la salud. El simposio pretende mostrar diferentes enfoques y modelos para investigar los efectos de los distintos componentes de la contaminación atmosférica, como los metales (manganeso, plomo), el metaloide arsénico, la toxicidad de las partículas, así como las enfermedades relacionadas con la contaminación ambiental como el cáncer, y padecimientos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson o la pérdida de la capacidad olfatoria; así como el papel de la epigenética en los efectos de la contaminación.

El simposio inició con la exposición del doctor José Agustín García Reynoso, Investigador del Centro de Ciencias de la Atmósfera de la UNAM, quien explicó que la calidad del aire en una región depende de las condiciones meteorológicas (como las inversiones térmicas) y de las emisiones tanto locales como regionales (antropogénicas o naturales).

Agregó que con un modelo de gestión se puede conocer qué compuestos y qué concentraciones se tienen, así como las relaciones dosis respuesta y los efectos en el ambiente y en la salud.

El doctor García Reynoso, quien dentro del modelo de gestión de la calidad del aire trabaja en el estudio de la dispersión de los contaminantes y en la evaluación de efectos a la salud, ha hecho diversas investigaciones sobre los costos provocados por la contaminación y sobre los beneficios de algunos programas oficiales para disminuir los contaminantes.

Mostró el estudio en el que pudieron identificar que las emisiones de Toluca afectan a la Ciudad de México, y al reducir 20 por ciento las emisiones vehiculares (con el Programa Hoy no Circula), observaron que se incrementó 6 por ciento el ozono, debido a que éste es un contaminante secundario y no es lineal a sus precursores, por lo que si se disminuyen los óxidos de nitrógeno, la atmósfera se vuelve más reactiva y se produce más ozono, resultados que fueron publicados en el año 2000 y 2009.

También evaluaron el beneficio de la reducción del ozono de 2000 al 2005; a través de estudios estadísticos se calculan los cambios asociados a la concentración de contaminantes en la tasa de incidencia de efectos a la salud. Observaron que en ese periodo se ahorraban aproximadamente un dólar por persona lo que equivale a un ahorro de 20 millones de dólares al año por la reducción de ozono y sus efectos potenciales en la salud.

## **El daño al sistema olfatorio**

Por su parte, el doctor Marco Guarneros, investigador posdoctoral del grupo de la doctora Robyn Hudson, en su ponencia "Air pollution in Metropolitan Areas of Mexico City" explicó que algunos contaminantes afectan el sistema olfatorio debido a que las partículas PM10 afectan la cavidad nasal, mientras que los contaminantes más pequeños como las partículas PM 2.5 son capaces de entrar por

Continúa pág. 4>

medio de las neuronas olfatorias al cerebro y mediante un transporte transináptico estos contaminantes llegan a diversas partes del cerebro.

El grupo realizó diversos estudios con habitantes de la Ciudad de México y de Tlaxcala en el que aplicaron un ensayo validado para la discriminación e identificación de olores (Sniffing Sticks). La conclusión de estos estudios fue que la contaminación de la Ciudad de México tiene efectos negativos en la percepción de olores, ya que sus habitantes requieren de mayor concentración del olor que los de Tlaxcala para detectarlos, eso indica que los contaminantes afectan más la periferia del sistema (cavidad nasal) que las regiones centrales del sistema olfatorio.

En otro estudio midieron la percepción de frescura provocada por eucaliptol y resultó que los sujetos de Tlaxcala tienen mejores puntajes en la percepción que los de la Ciudad de México, por lo que la contaminación también tiene un efecto negativo en el sistema trigeminal intranasal que media las sensaciones del sentido del olfato.

Para conocer los efectos de la contaminación del aire sobre la función olfatoria de los niños, el doctor Guarneros ha trabajado en colaboración con el grupo de la doctora María Eugenia Gonsebatt y con investigadores de Alemania en el desarrollo de una prueba internacional para niños, con ella han comparado dos grupos, uno con alta exposición a la contaminación en Xalostoc y el otro con menor exposición en Coyoacán. Los niños de la región de Xalostoc presentaron puntajes más bajos en la percepción e identificación de los olores, por lo que son vulnerables a los efectos de la contaminación.

### Efectos del plomo en la salud

Por su parte, el doctor Camilo Ríos, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en su ponencia "Lead Neurotoxicity" habló del trabajo que ha realizado desde los años 80 sobre los efectos del plomo en la salud. Expuso diversos estudios en los que investigaron cuáles eran las fuentes de exposición que podían determinar las concentraciones de plomo en sangre en los niños y en las mujeres embarazadas y encontraron que la principal fuente era el plomo de la pintura usada en las piezas de barro vidriado. El nivel elevado de plomo en sangre disminuye el coeficiente intelectual.

Sobre los mecanismos de neurotoxicidad del plomo explicó que muchos de los efectos tienen que ver con que el plomo reemplaza al calcio en muchas reacciones celulares, lo cual resulta tóxico para las células de sistema nervioso central y en específico para procesos del aprendizaje y la memoria que tienen que ver con la cognición.

Una vez que entra a la célula, el plomo interacciona con diferentes proteínas que dependen del calcio, incluso puede sustituir al calcio en la calmodulina con lo que inhibe la actividad de la enzima que transforma la L-arginina, en L citrulina y óxido nítrico. Al impedir la síntesis de óxido nítrico que participa en la consolidación de la memoria y el aprendizaje, el plomo produce un déficit cognitivo, así lo demostraron el doctor Ríos y sus colaboradores utilizando un modelo experimental con ratas expuestas a diferentes concentraciones de plomo en agua de bebida, en donde confirmaron a través de las pruebas conductuales y de ensayos que mostraron el abatimiento de la potenciación a largo plazo por lo que son incapaces de aprender. Así, demostraron que la síntesis de óxido nítrico en hipocampo es sensible a plomo.

Finalmente mencionó que la situación de la exposición a plomo por el uso de loza de barro vidriado no ha cambiado en más de 25 años por la resistencia de los artesanos a usar esmalte para barro sin plomo y en consecuencia ese problema actualmente afecta a más de un millón de personas; y las personas con mayor nivel de marginación tienen mayores niveles de plomo en sangre de acuerdo con estudios realizados en el estado de Morelos.

### El manganeso

Posteriormente, la doctora Mireya Alcaraz Zubeldía explicó que el manganeso tiene semejanza con algunas características del hierro lo que le permite tener coincidencia con sus mecanismos de ingreso al cerebro, ya sea a través de la transferrina o a través de transportadores de colina y otros que comparte con el calcio, de manera que las regiones de mayor concentración de hierro son el *globus pallidus*, región subtalámica y la sustancia nigra que están relacionados con vías motoras y asociadas con el parkinsonismo, son zonas de alta acumulación de manganeso.

El manganeso se asocia a las partículas suspendidas PM 2.5 también proviene de

fuentes industriales y de la producción de "nuevas gasolinas" con aditivos antidetonantes. La inhalación o exposición crónica como en la industria metalera causa intoxicación por manganeso llamada manganismo en la que los daños neurológicos motores y cognitivos pueden ser irreversibles.

El grupo de la doctora Alcaraz realizó un estudio en zonas cercanas a fuentes de exposición como son las mineras. En Molango, la presencia de una mina de manganeso se asoció con la presencia de deficiencias motoras incipientes en las personas, por la presencia de polvo con concentraciones elevadas de manganeso.

Este trabajo de investigación dio lugar a muchos otros en la zona, lo que les ha llevado a medir otros marcadores para evaluar la exposición crónica debido a que la baja vida media del manganeso en la sangre dificulta esta medición. Para ello estudiaron a la prolactina que se asocia directamente a la dopamina, neurotransmisor que regula al circuito motor y está implicada directamente en el aprendizaje y la memoria. Encontraron asociaciones entre los niveles de manganeso y prolactina, y ya se había asociado la intoxicación por manganeso y la funcionalidad de la dopamina, por ello se estudiaron a los adultos y encontraron que la atención se veía alterada.

Encontraron también una asociación de la función de la atención y la cantidad de manganeso en el aire. En 2011 hicieron un estudio en 77 infantes expuestos y 97 niños de una población control y encontraron que los niveles de manganeso en sangre y cabello correlacionaban con los de la prolactina. Otro marcador usado fue la hemoglobina que es un transportador de oxígeno que tiene asociaciones con hierro. Observaron bajos niveles de desempeño de aprendizaje en los niños con altos niveles de manganeso en cabello y al realizar test de desempeño, memoria inmediata, y a largo plazo mostraron bajo rendimiento.

### Potencial cancerígeno del material particulado

En su ponencia "Cell damage due to particulate matter", la doctora Claudia García Cuellar, del Instituto Nacional de Cancerología, explicó los mecanismos celulares y moleculares posiblemente involucrados en el potencial carcinogénico de contaminantes particulados que es una mezcla compleja de componentes.

## La contaminación también tiene un efecto negativo en el sistema trigeminal intranasal que media las sensaciones del sentido del olfato.

Mencionó que la disminución de la actividad de enzimas antioxidantes y de los procesos de reparación del daño al DNA están asociados al potencial carcinogénico del material particulado, que también es capaz de formar aductos en el DNA, alterar biomoléculas como el mismo DNA, alteraciones de tipo oxidativo (oxidación de proteínas y la lipoperoxidación) y producir alteraciones genéticas y epigenéticas que pueden ser procesos que conducen a una neoplasia.

En 2002 estudiaron los principales efectos inducidos por el material particulado PM10 en la Ciudad de México y reportaron que había efectos diferenciales que dependían de la zona de colecta de las mismas; las partículas del norte eran más citotóxicas que las del centro y el sur de la ciudad, pero las del centro producían más efectos inflamatorios y las partículas del centro y el norte eran más genotóxicas que las del sur.

En células, observaron que la generación de especies reactivas de oxígeno es dependiente de dosis y que hay una inhibición de la actividad de las enzimas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa y glutatión sulfhidrilo transferasa).

A pesar del daño, explicó la ponente, no hay una detención del ciclo celular y la apoptosis causada es poca, pero más de 50 por ciento de las células tienen un fenotipo de senescencia asociado a estrés oxidativo, y en este estado la células están constantemente secretando componentes del inflammasoma y por lo tanto hay un ambiente fuertemente carcinogénico.

En células expuestas a material particulado, observaron que la proteína p21 se estabilizaba en el citoplasma, lo que impedía el control de la detención del ciclo celular y la ganancia de potencial invasivo. Además, las partículas PM10 inducen cambios en la expresión de microRNAs afectando vías funcionales relacionadas con el daño al DNA, la respuesta a este daño, así como mecanismos de reparación.

### La contaminación por benceno

La doctora María Betzabet Quintanilla Vega, en su ponencia "Benzene in Mexico City air pollution", explicó que el benceno fue clasificado por la IARC como carcinógeno del grupo uno, es considerado como

hematotóxico, ocasiona anemia aplásica y leucemia, pero tiene otros efectos en los sistemas inmune, nervioso, cardiovascular y respiratorio, y como causa daño al DNA puede causar cáncer.

Mencionó un estudio transversal en Ecatepec que es el área más contaminada del Estado de México para evaluar la exposición a benceno en tres escuelas ubicadas en Xalostoc, San Cristóbal (mucho tráfico vehicular) y Jardines de Morelos (poco tránsito y por ello fue tomada como control), en niños de 6 a 10 años. Al medir las concentraciones de un biomarcador de exposición a benceno (Trans trans muconic acid (*tt*-MA), mediante los más sensibles metabolitos excretados en orina, cuya vida media es de 5 horas) eran menores en Xalostoc, que es el área más contaminada. La explicación de por qué la escuela de San Cristóbal presentó los niveles más altos fue que había una gasolinera muy cercana.

La ponente mencionó que 50 por ciento de los niños tenían niveles de benceno comparables a los ocupacionales. Sobre el daño genético informó que las tres escuelas tuvieron niveles similares, pero el daño oxidativo fue mayor en Xalostoc.

En cuanto a la relación entre las concentraciones de *t,t*-MA y el daño al DNA, encontraron que había correlación opuesta, ya que cuando se registraban mayores concentraciones del biomarcador, había menos daño. La hipótesis que el grupo propuso fue que no hay una relación lineal entre la tasa metabólica del benceno y los niveles de exposición, por lo que consideraron que este es un buen biomarcador sólo cuando hay bajos niveles de benceno pero no cuando existen niveles elevados como los que se encontraron en la zonas estudiadas.

### Los contaminantes y la neuroinflamación

La doctora Michelle L Block, del Departamento de Anatomía y Biología Celular del Instituto Stark de Investigación en Neurociencias en la Universidad de Indianápolis, mencionó que la microglía responde a un amplio repertorio de estímulos, incluido el daño celular, las toxinas ambientales y los patógenos. Se cree que la neuropatología y la enfermedad del SNC ocurren cuando la respuesta proinflamatoria microglial está exacerbada y no regulada.

En la ponencia "Urban Air Pollution, the Lung-Brain Axis, and Central Nervous System Diseases" la doctora Block informó que estudios recientes indican que los contaminantes del aire también son una fuente ambiental común de neuroinflamación crónica y activación microglial.

Agregó que la evidencia histopatológica de estudios realizados por su grupo, reveló que, a pesar de la incapacidad del ozono para ingresar al parénquima cerebral, se activó la microglía en ratas después de inhalarlo y la morfología de la microglía permaneció modificada 24 horas después de la exposición en comparación con animales control. La respuesta persistente de la microglía, provoca una señal activa en curso desde el pulmón hasta el cerebro con una sola exposición, lo que explicaría cómo la respuesta pulmonar a la contaminación puede modular la inflamación cerebral.

Continúa pág. 6>

### **Hidrocarburos aromáticos policíclicos**

Ken Ramos, de la University of Arizona Health Sciences and Banner University Medicine Division, explicó que LINE-1 (elemento nuclear largo intercalado-1 o L1) son restos genéticos móviles dentro del genoma cuya reactivación (por desmetilación), transcripción y retrotransposición en células de mamífero puede ser activada por los hidrocarburos aromáticos policíclicos considerados como carcinógenos, tales como el benzo[a]pireno, lo que implica una desregulación de la programación epigenética mediada en parte por mecanismos que involucran al receptor intracelular Ahr que regula varios procesos biológicos.

Consideró que el efecto más perjudicial de L1 sobre el genoma es la inserción en secuencias funcionales que comprometen severamente la función del gen, y agregó que debido a que las inserciones L1 pueden tener un profundo impacto en la estructura genética primaria, así como en el estado epigenético del huésped; así que representan un objetivo molecular ideal para desarrollos de nuevas terapias epigenéticas para condiciones médicas que implican trastornos de la actividad de L1.

### **Las PM 10 y la producción de aductos**

Jorge Maciel, estudiante de doctorado del grupo de la doctora María Eugenia Gonsebatt, explicó que las PM 2.5 tienen asociados compuestos de carbono entre ellos los hidrocarburos aromáticos policíclicos que pueden atravesar las membranas celulares como la barrera hematoencefálica, la testicular y la placenta y distribuirse por el organismo.

Un estudio realizado para conocer el efecto de la contaminación atmosférica en recién nacidos a través de la detección de aductos de hidrocarburos aromáticos policíclicos (daño químico al DNA) en muestras de sangre materna, sangre de cordón umbilical y muestras de placenta. Compararon 100 "binomios" (madres-recién nacidos) que asistieron al Hospital de Gineco Obstetricia número 3 del Centro Médico Nacional la Raza (que concentra los nacimientos de la zona norte con altos niveles de partículas) y otra cohorte en un hospital en la zona de Iztapalapa (72 binomios).

Los resultados indicaron que los niveles de aductos en los recién nacidos y en las madres correlacionan de manera significativa con los niveles ambientales de PM10; que los niveles de aductos en madres y recién nacidos son más altos en la época de secas que es la más contaminada del año. Además observaron que los niveles de aductos son más altos en los recién nacidos que en las madres.

### **Exposición gestacional a arsénico**

Por su parte, Janikua Nelson, alumna del grupo de la doctora Gonsebatt, presentó el estudio que ha realizado para conocer los efectos de la exposición gestacional a arsénico inorgánico, la principal fuente de exposición a este metaloide es a través del agua contaminada a la que están expuestas más de 200 millones de personas.

Explicó que el arsénico se distribuye y es metabolizado y acumulado en diferentes órganos como el cerebro y el hígado principalmente; produce anemias, daños cognitivos y cáncer. Además varios estudios demuestran que la barrera placentaria es traspasada fácilmente por este metaloide.

Subrayó que cuando la exposición es en edades tempranas puede causar problemas cognitivos en la memoria y el aprendizaje. Los resultados del estudio en animales realizado en el grupo de la doctora Gonsebatt sugieren que esto se debe a que hay un incremento en los niveles extracelulares de glutamato en el hipocampo de los animales tratados con arsénico que podrían estar modulando a la baja a los receptores AMPA y NMDA. Estos cambios tienen un efecto que puede ser observado en la función del hipocampo y en las pruebas conductuales sugiriendo que el arsénico tiene a través de este mecanismo su efecto sobre la memoria y el aprendizaje.

### **ADN y ambiente**

La doctora Patricia Ostrosky en su conferencia "Biomarkers of susceptibility for health risk assessment" hizo énfasis en que la salud y la enfermedad no dependen sólo del mensaje genético contenido en el ADN, sino de su interacción con el ambiente, la cual puede ser sinérgica o antagónica; como ejemplo mencionó que el riesgo de cáncer de pulmón se incrementa 14 veces si se fuma, 3 veces si se tiene exposición ambiental al asbesto y 42 veces si esa exposición es ocupacional.

Subrayó que el desarrollo de fenotipos de enfermedad requieren de la exposición a factores ambientales, por lo que es muy importante la etapa en la que ésta ocurre, ya que es diferente la exposición *in útero*, en la niñez o la adolescencia.

Agregó que la variabilidad en la respuesta biológica está en la susceptibilidad individual dado que la respuesta al ambiente es diferente entre los individuos, incluso entre gemelos homocigotos que pueden tener diferentes enfermedades. Así la predisposición a la enfermedad es la susceptibilidad latente.

Sobre las mutaciones y los polimorfismos, explicó que ambos son cambios en la secuencia del genoma; sin embargo, una mutación puede ser causa de enfermedad (las mutaciones en la familia de los genes BRCA1 incrementan en 60 por ciento el riesgo de tener cáncer antes de los 50 años y 90 por ciento en algún momento de su vida), mientras que los polimorfismos confieren susceptibilidad a la enfermedad, estos han sido asociados con un incremento en la susceptibilidad a desarrollar cáncer, y enfermedades neurológicas y cardiovasculares.

Finalmente mencionó que la contaminación del aire está correlacionada con enfermedades cardiovasculares, y tanto la concentración como la composición química de las partículas juegan un papel determinante en la genotoxicidad. Además, dijo, no es fácil conocer la relación dosis-respuesta porque la composición de los contaminantes y la susceptibilidad de cada personas hacen que ésta no sea lineal.

### **El manganeso y la enfermedad de Parkinson**

En la conferencia "Metabolic dysfunction induced by gene ( $\alpha$ -synuclein) environment (manganese) interaction linked to Parkinson's disease", el profesor asociado en ciencias biomédicas de la Universidad de Nebraska, Rodrigo Franco, mencionó que el manganeso es requerido para diversas funciones metabólicas, como antioxidantes, el metabolismo de aminoácidos y carbohidratos; sin embargo en exceso puede ser tóxico.

Abordó la toxicidad de manganeso relacionada con enfermedad de Parkinson (EP) y sugirió que la disfunción mitocondrial que afecta la homeostasis, y metabolismo bioenergético y central del carbono (reportada *post mortem* en enfermos de Parkinson), así como las fallas energéticas inducidas por los tóxicos ambientales pueden llevar la agregación de la proteína  $\alpha$  sinucleína por un deterioro en los mecanismos de control de calidad de las proteínas que puede causar daño neuronal y neurodegeneración, esto convierte a la  $\alpha$  sinucleína en un marcador patológico.

El manganeso y la enfermedad de Parkinson, dijo, son dos síndromes diferentes con solapamiento de síntomas dopaminérgicos. Por su parte, la predisposición genética combinada con la exposición a manganeso acelera la EP debido a la sobre expresión de  $\alpha$  sinucleína inhibe la glicólisis y potencia la toxicidad por manganeso.

En un experimento expusieron ratones a manganeso por 9 días y observaron cambios en el metabolismo; además, el manganeso se acumulaba en dos regiones objetivo en la enfermedad de Parkinson, el estriado y mesencéfalo.

### **Compuestos orgánicos volátiles**

La doctora Regina Montero del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB abordó el tema de los compuestos orgánicos volátiles, que contribuyen a la formación del ozono y participan en la formación de PM 2.5.

Su grupo estudió en modelo de rata, la coexposición a tres compuestos orgánicos volátiles: el cloroformo, el ciclotetano y el tolueno reportados anteriormente como los principales contaminantes del Río Atoyac en el que la CONAGUA determinó la presencia de diferentes compuestos orgánicos volátiles por los residuos industriales que vierten en él, lo cual es un riesgo para la salud. Encontraron que se induce el citocromo CYP2E1 y se reduce el glutatión (principal protector del daño celular por estrés oxidativo), además de lipoperoxidación y daño de la médula ósea, lo cual coincide con lo que se ha reportado que pasa en humanos en otros estudios.

Han estudiado también la coexposición a tolueno, benceno, xileno, etilbenceno en niños que viven en dos comunidades muy cercanas al río, Ixtenco (comunidad agraria) y Tepetlapa (una ciudad con agricultura e industria). Los resultados indicaron que el índice de estrés oxidativo en plasma fue alto y que la capacidad antioxidante estuvo reducida en los niños de la zona. Así concluyó que algunos compuestos orgánicos volátiles son particularmente dañinos y amenazan la salud por sí mismos, pero las coexposiciones pueden ser sinérgicas, disminuyendo la capacidad del organismo para desintoxicarse y generando daño a los tejidos, incluso a bajos niveles de exposición. [i](#)

# Mecanismos de renovación de las células madre del cerebro adulto

Keninseb García

El trabajo del grupo del doctor Arturo Álvarez-Buylla, del Departamento de Cirugía Neurológica de la Universidad de California, San Francisco, ha roto varios paradigmas en las neurociencias, pues ha mostrado mecanismos del cerebro después de la etapa embrionaria para generar nuevas neuronas; que células de glía funcionan como precursor de las neuronas en el cerebro y cómo las neuronas jóvenes migran grandes distancias y se integran a los circuitos de un animal adulto.

Entre otras aportaciones que lo han hecho merecedor de distinciones como las Cátedras Miguel Alemán y Ramón y Cajal, en 2003 y 2007 respectivamente, así como el Premio Príncipe de Asturias en Investigación Científica y Técnica en 2011, Álvarez-Buylla ha revelado que las células madre no son totipotentes, pues se especializan regionalmente durante la etapa embrionaria para generar distintos tipos de neuronas. También ha sido sorpresa en el campo, el hallazgo reciente de que las células madre generan progenie y se renuevan simétricamente y no por divisiones asimétricas como se suponía. Este trabajo será publicado en *Cell Stem Cell* próximamente.

El grupo del doctor Álvarez-Buylla, egresado de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica de la UNAM, se ha interesado desde hace varias décadas en estudiar el proceso de homeostasis celular en el cerebro, es decir el proceso por el cual algunos tipos de neuronas son capaces de reemplazar otras que mueren o envejecen, una vez que el organismo ya se ha formado.

Este proceso de homeostasis de los tejidos del cerebro va en contra del dogma que prevalecía hasta finales de la década de 1960 que afirmaba que no había nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro adulto y por lo tanto las células integradas a los circuitos del sistema nervioso central no podían regenerarse; pero en esta época Joseph Altman presentó los primeros

indicios de que algunas neuronas podían ser reemplazadas por otras nuevas en el bulbo olfatorio y en el hipocampo.

En la Conferencia Magistral “Miguel Alemán Valdés”, dictada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, Álvarez-Buylla mencionó que el grupo de Fernando Nottebohm, su mentor, de la Universidad de Rockefeller, estaba interesado en estudiar el canto de los pájaros y descubrió los centros del cerebro de las aves que controlan dicha conducta; observó que uno de ellos crecía y decrecía en distintas épocas del año, lo cual le hizo suponer que había nuevas neuronas en esa zona del cerebro de los canarios adultos.

Pero debido a que no se tenía la certeza de que las células observadas fueran realmente neuronas, el grupo de Nottebohm realizó pruebas para registrar su actividad eléctrica y encontró que tenían características fisiológicas de neuronas, potenciales sinápticos y de acción, además de dendritas y axones. En un campo lleno de controversias, este trabajo, publicado en 1985, se consideró la primera prueba directa del nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro adulto de un vertebrado.

Demuestra además, que estas nuevas neuronas podían integrarse a los circuitos de canto de las aves. Pocos años después se descubrió que en algunas de estas nuevas neuronas crecían prolongaciones (axones) que conectaban a dos importantes centros del canto en distintas zonas del cerebro del canario y se propuso que contribuían a la plasticidad de esta conducta.

En el laboratorio de Nottebohm, el doctor Álvarez-Buylla, encontró que la glía radial, un tipo de células muy común en el cerebro del ratón en la etapa embrionaria, también estaba presente en el cerebro de los canarios adultos, y obtuvo evidencias de que se dividía para generar a las nuevas neuronas. Encontraron que estas neuronas jóvenes utilizaban los procesos de la glía como guía para separarse de la zona donde habían nacido. Es decir, que la glía

era precursora de neuronas y que podía haber migración hacia zonas distantes del cerebro a través de esta, explicó el doctor Álvarez-Buylla.

Mencionó que al estudiar qué pasaba en mamíferos junto con Carlos Lois, que fue su primer alumno en la Universidad de Rockefeller, encontró en experimentos *in vitro* que había células precursoras de neuronas en las paredes de los ventrículos de los cerebros de ratones adultos; posteriormente, al trasplantar células marcadas genéticamente, observaron que podían migrar al bulbo olfatorio a lo largo del camino migratorio rostral para convertirse en neuronas. Durante este periodo, el laboratorio de Álvarez-Buylla también descubrió la migración en cadena, (en la que neuronas jóvenes se mueven muy eficientemente por el cerebro adulto saltando de unas a otras envueltas en un tubo formado por glías).

Posteriormente su ex alumna, Fiona Doetsch, encontró que estas células provenían de células madre que también tenían características de glías (las células B1) ubicadas en las paredes de los ventrículos en mamíferos adultos. Descubrieron en el ratón extensos caminos migratorios que recogen a las nuevas neuronas de distintas regiones de estas paredes para llevarlas al camino migratorio rostral, la gran carretera que conduce, a más 10 mil neuronas jóvenes al bulbo olfatorio cada día. Los resultados de sus experimentos han sugerido que estas nuevas neuronas dan lugar a varios tipos de células inhibitorias (gabaérgicas) que regulan la actividad y el paso de información para la percepción de olores.

Pudieron también definir con gran precisión la estructura del nicho germinal que se mantiene en las paredes de los ventrículos cerebrales y se identificaron otros tipos de células que no se habían descrito antes, como las células C que son progenitoras intermedias derivadas de células B1 (las madre), que pueden dividirse de tres a cuatro veces para dar lugar a las neuronas

**"Además de la importancia del lugar de nacimiento (especificidad regional), las neuronas jóvenes llevan un reloj que les va marcando periodos para su maduración (especificidad temporal), y esos tiempos son críticos para que los circuitos asimilen información externa, del medio ambiente".**



Doctor Arturo Álvarez-Buylla

jóvenes que van al bulbo olfatorio. También identificaron a las células B2 que, aunque se pensaba que eran células de soporte, tienen la capacidad de dividirse y podrían estar involucradas en la amplificación del linaje, así como las endimarias de tipo 2, que a diferencia de las endimarias clásicas tienen sólo 2 cilios, pero aún se desconoce su función. Además encontraron una gran cantidad de axones serotoninérgicos que vienen del núcleo rafé, y hacen contacto con las células endimarias y las células madre.

Más tarde, Betina Seri otra estudiante del laboratorio de Álvarez-Buylla, identificó por primera vez a las células madre de otro importante centro germinal en el cerebro adulto, en el hipocampo, una región del cerebro indispensable para la memoria y el aprendizaje. Encontraron que en esta región, las células madre también eran glías; en este caso astrocitos radiales, estos se dividen para generar precursores intermedios y dar lugar a nuevas células granulares.

El hecho de que las células madre tuvieran características gliales causó mucha controversia, pero con el paso del tiempo varios grupos en diferentes partes del mundo, incluido el de Arnold Kriegstein, director del Developmental and Stem Cell Biology Program de la School of Medicine de la Universidad de California, San Francisco, han confirmado que de modo similar a lo que descubrió el grupo del doctor Álvarez Buylla a finales de los años 80 en canarios, la glía radial es la célula madre en el desarrollo del cerebro de los mamíferos.

Para el doctor Álvarez-Buylla, estos descubrimientos son relevantes porque muestran que el cerebro a pesar de su complejidad se desarrolla a partir de un epitelio sencillo, el neuroepitelio, que da lugar durante el desarrollo a la glía radial y esta a su vez a muchos tipos de neuronas, las cuales se ensamblan para formar los circuitos del sistema nervioso central.

El grupo del doctor Álvarez Buylla tam-

bién demostró que la glía radial no solamente es precursora de neuronas, sino también de oligodendrocitos y astrocitos. Además las glías radiales dan lugar al epéndimo, que es fundamental para la circulación del líquido cefalorraquídeo del sistema nervioso porque dichas células mantienen la polaridad de los ventrículos.

Los integrantes del grupo del doctor Álvarez-Buylla creían que las células que migraban hacia el bulbo olfatorio eran multipotentes y capaces de producir los distintos tipos de células que veían en el bulbo olfatorio —por ejemplo granulares profundas que se conectan con las células mitrales, células superficiales que expresan o no calretinina, células periglomerulares—. Pensaban, que dependiendo de su destino y de señales locales se volvían alguno de esos tipos celulares. Sin embargo, una integrante de su grupo, Minoree Kohwi, en colaboración con el de John Rubenstein, del Departamento de Psiquiatría de la Universidad de California, San Francisco, encontraron que el factor de transcripción Pax6 sólo era expresado por una subpoblación de neuroblastos de la zona subventricular, lo que sugería que las neuronas migradoras ya eran heterogéneas de origen. Esto fue demostrado por el trabajo Florian Merkle, otro estudiante del doctor Álvarez-Buylla, en el que se marcó selectivamente a las células madre en distintas regiones, y se encontró que los distintos tipos de neuronas que se observaban en el bulbo olfatorio provenían de distintas regiones de las paredes de los ventrículos.

Posteriormente con el trabajo de Luis Fuentealba, investigador post doctoral en su laboratorio, encontraron que las células precursoras están ya determinadas por su posición muy temprano en el desarrollo embrionario, incluso antes del día 11.5 en el periodo de gestación del ratón. En ese estudio también descubrieron que las células B1 se originan de glías radiales que se dividen alrededor del 15º día embrionario y sorprendentemente permanecen

quiescentes (sin dividirse) hasta que se activan en la etapa adulta para producir neuronas nuevas. También encontraron que las células madre fetales y postnatales comparten un progenitor común en el embrión, pero ambos linajes divergen alrededor de la mitad del desarrollo fetal cuando las células se vuelven quiescentes.

El ponente mencionó que se creía que para mantener la población de células madre durante toda la vida, las células del cerebro se dividen de forma asimétrica reiteradamente, es decir que las células madre (B1) se regeneraban y daban lugar a células intermediarias proliferativas (C) que generan a las neuronas (A); sin embargo en sus estudios más recientes, cuyos resultados presentó en la ponencia, encontró que esto no sucede. Para averiguar cómo se mantiene la neurogénesis a lo largo de la vida, la investigadora post doctoral Kristen Obernier empleó un modelo de ratón transgénico que utiliza un promotor que se expresa en las células B1 al que se le suministró tamoxifen y bromodeoxiuridina para marcar a las células progenitoras; esperaban encontrar pequeños grupos de células C y la célula madre original, pero sólo observaron grupos pequeños de células C o parejas de B1. Con ayuda de un modelo animal con una tecnología que detecta la progresión del ciclo y la división celular, llamada FUCCI, demostraron directamente la división de forma simétrica para auto regenerar células B1. También encontraron que algunas de las células que se renuevan entran en un segundo periodo de quiescencia y se activan esporádicamente para generar células que van al bulbo olfatorio.

El ponente mencionó que estableció una colaboración con estudiantes de neurocirugía en UCSF Nader Sanai, actualmente en el Barrow Neurological Institute, y Alfredo Quiñones, del Johns Hopkins Hospital en Baltimore, y encontraron que, al igual que

Continúa pág. 10>

en los ratones, en el cerebro de niños menores de 1 año de edad había un camino migratorio que va de la zona subventricular al bulbo olfatorio, pero que desaparecía alrededor de los dos años, y en humanos existen muy pocas de estas células migrando en la etapa adulta. Más recientemente en colaboración un Mercedes Paredes, residente de Neurología y otros colegas en UCSF, han encontrado en humanos una extensa red de caminos migratorios (que han denominado ARC) en el lóbulo frontal de niños antes del año de edad.

En otro trabajo reciente, al estudiar en humanos el lóbulo temporal, donde se encuentra el hipocampo, y donde se suponía que había células madre durante toda la vida, como en el ratón, se encontraron con otra sorpresa. Shawn Sorrells, otro investigador post doctoral de su laboratorio, con colegas de UCSF y colaboradores en Valencia, García Verdugo y Aranza Cebrian, y Zhengang Yan en Shanghai, observaron que después de los 13 años de edad ya no hay evidencia de células progenitoras o de nuevas neuronas jóvenes en esta zona. Esto indica que, contrario a lo que se creía, la neurogénesis en el giro dentado en humanos decae rápidamente durante el primer año de edad hasta desaparecer en la etapa adulta.

Finalmente, habló de los trabajos más recientes que están realizando para probar si es posible imitar lo que hacen las interneuronas en el bulbo olfatorio a lo largo de la vida para agregar nuevas interneuronas gabaérgicas a la corteza cerebral.

Explicó que las interneuronas que van a la corteza nacen solamente en etapas embrionarias en una estructura llamada eminencia ganglionar medial (MGE, por sus siglas en inglés), y la caudal (CGE).

Hace unos años, en el laboratorio de Álvarez-Buylla, Hynek Wichterle, otro estudiante de doctorado, encontró al trasplantar tejido embrionario a distintas regiones del cerebro, que las células precursoras del MGE eran capaces de migrar en distintas regiones del cerebro adulto. Esto ha dado lugar a una serie de trabajos y colaboraciones con muchos grupos de UCSF. Entre estos destacan: el trasplante de MGE al cuerpo estriado aminorando los efectos motores en modelos animales de la enfermedad de Parkinson; trasplantes de MGE en hipocampo reduciendo las convulsiones en la epilepsia; y trasplantes de MGE en la médula espinal contra el dolor crónico.

En una colaboración con el grupo de Michael Stryker, de UCSF, han logrado inducir un nuevo periodo de plasticidad crítica en la corteza visual con trasplantes de células gabaérgicas de MGE. Si se cierra

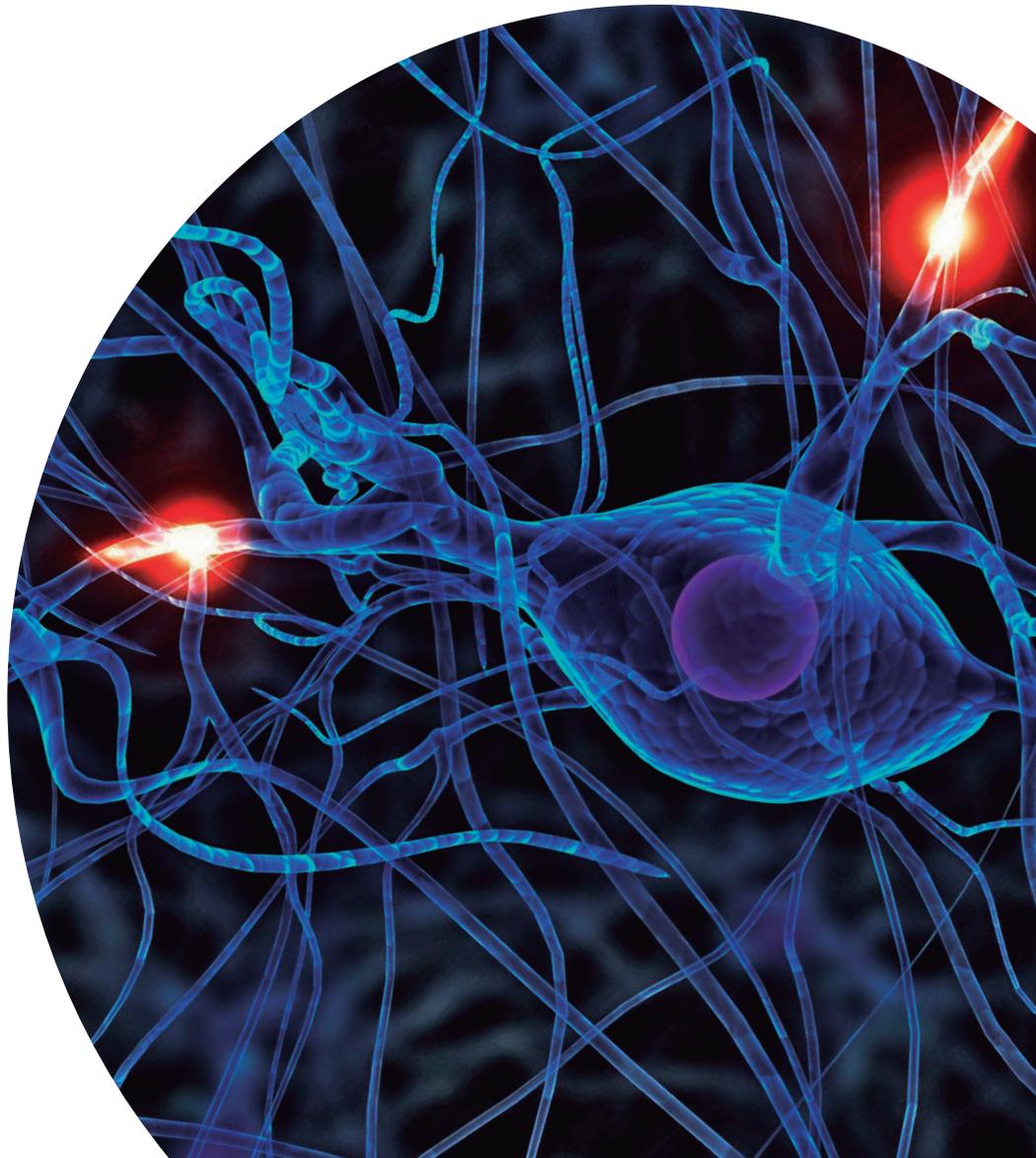
un ojo de un humano, un mono o un roedor durante lo que se denomina el periodo crítico de plasticidad cortical, se induce un cambio en el circuito cortical que favorece la respuesta del ojo que permanece abierto. De forma que la respuesta en corteza al estimular ambos ojos cambia, pero esto solo sucede durante este periodo crítico de plasticidad que en el ratón ocurre alrededor del día 27 postnatal.

Sorprendentemente al trasplantar precursores de MGE en corteza visual se observó la inducción de un nuevo periodo de plasticidad cortical precisamente asociado con la maduración de las células trasplantadas; esto es cuando estas células de MGE habrían cumplido los 27 días postnatales de haber permanecido en el cerebro del que se extrajo el MGE para el trasplante. Las células de MGE, pueden en cierta forma imitar lo que de forma continua sucede en el bulbo olfatorio.

“La sorprendente capacidad que tiene el cerebro para procesar información surge de circuitos formados por una diversidad enorme de neuronas. Estas provienen de ese

neuroepitelio inicial que da lugar a glías radiales y en el adulto a las células B1. Estas células madre, especializadas por regiones en etapas muy tempranas del desarrollo, producen esa enorme diversidad de tipos neuronales. Una vez que éstas migran de sus sitios de nacimiento a distintas zonas del cerebro; estas nuevas neuronas se integran a circuitos y empiezan a comunicarse unas con otras. Además de la importancia del lugar de nacimiento (especificidad regional), las neuronas jóvenes llevan un reloj que les va marcando periodos para su maduración (especificidad temporal), y esos tiempos son críticos para que los circuitos asimilen información externa, del medio ambiente”, concluyó el doctor Álvarez-Buylla.

El estudio del reemplazo neuronal en el adulto arroja sus frutos, dijo, la identificación de células claves para la formación de las neuronas en el desarrollo y el adulto, y los mecanismos de renovación de circuitos neuronales, que quizá algún día puedan servir para revertir los efectos degenerativos en el sistema nervioso. 



# Biopsias Moleculares de Riñón

Sonia Olguín

En el seminario conjunto “Experiencia y futuro de la Unidad en Investigación Clínica con biopsias moleculares de riñón”, el doctor Gerardo Gamba mostró diversos trabajos realizados en investigación básica en fisiología renal, con los cuales su grupo está transitando hacia la medicina traslacional mediante la realización de lo que él ha denominado “biopsias moleculares de riñón” que se realizan a través del análisis de exosomas urinarios.

El doctor Gerardo Gamba explicó que el riñón es el único órgano que tenemos para excretar los desechos inorgánicos y orgánicos del líquido extracelular, para lo cual tiene que filtrar 125 mililitros por minuto de plasma, que equivalen a 180 litros al día, y aún así un humano normal tiene entre 20 y 30 miligramos por decilitro de urea en la sangre y entre 0.6 y 1 miligramo de creatinina, compuestos tóxicos cuya eliminación depende directamente de la filtración glomerular.

Cada riñón, dijo, tiene un millón de nefronas (estructura en donde se entrelaza el sistema cardiovascular y el sistema epitelial y nos permite formar orina). En el glomérulo hay capilares glomerulares rodeados por una capa de células que generan una cápsula de Bowman en donde puede filtrarse el plasma y pasarse de la parte vascular a la parte epitelial; un kilo y medio de sal se filtra diariamente por los glomérulos y alrededor de 162 gramos de glucosa en las personas normoglicémicas.

El riñón genera resistencia eléctrica al mover sodio en la membrana basolateral a través de la sodio-potasio ATPasa, saca sodio y lo intercambia por potasio, así genera un gradiente vectorial para el transporte de sodio de la luz tubular hacia el intersticio.

Los túbulos de la nefrona se distinguen por el tipo de células y de transportadores que tienen. En la parte inicial de la nefrona, el túbulo proximal y el asa de Henle absorben mucho en forma constitutiva, mientras que la parte final de la nefrona ya está equipada con transportadores mucho más específicos y se regula de forma más fina.

Para la sal hay una serie de transportadores a lo largo de la nefrona, de los cuales en el que se ha interesado más su grupo de investigación es el transportador de sodio-cloro que regula cuánta sal tenemos en el organismo y es sensible a tiazidas. Está localizado en la parte inicial del túbulo contorneado distal, y es la única estructura para reabsorber sal; en la segunda parte del túbulo distal comparte la responsabilidad con el canal epitelial de sodio.

La función de este transportador es fundamental no solamente para regular la presión arterial, sino también para regular la excreción urinaria de potasio y del metabolismo ácido base. Cuando no funciona bien se produce el síndrome de Gitelman, enfermedad recesiva con mutaciones que inactivan al transportador por lo que cursa con hipotensión arterial, hipocalcemia y alcalosis metabólica. La forma adquirida es cuando hay intoxicación por tiazidas.

En cambio si el transportador de Na-Cl funciona en exceso causa el síndrome de Gordon, pseudohipoaldosteronismo tipo 2 o hipertensión hipocalémica familiar. Esta enfermedad se debe a un aumento en la actividad del transportador de sodio-cloro por una serie de mutaciones en proteínas cinasas o ligasas de ubiquitina que al estar mutadas no regulan bien al transportador.

## La experiencia

El transportador de Na-Cl es fundamental para regular la presión arterial, es el receptor de los diuréticos tipo tiazida, que son los más utilizados a lo largo del tiempo para el tratamiento de la hipertensión arterial. El grupo de investigación del doctor Gamba ha generado herramientas fundamentales para poder estudiar a este transportador. Primero lo identificaron molecularmente en 1993 a partir de la vejiga urinaria del pez llamado lenguado de invierno, lo clonaron y después lo clonaron del mamífero; de la rata y del ratón. Además clonaron el transportador Na-K-2Cl.

El doctor Gamba informó que se enfrentaron al problema de que el transportador se regula por fosforilación y se puede cambiar su actividad sin cambiar la cantidad de RNA o de proteína. Mencionó que hace más de una década Diana Pacheco, alumna de

Continúa pág. 12>

su grupo en ese tiempo, encontró que el transportador se fosforila cuando se activa, y mostró la función del transportador en ovocitos de *Xenopus*. El aumento en la función del transportador se asocia con un aumento en la fosforilación del transportador y con este trabajo generaron una forma de estudiar su actividad en células, tejidos, modelos animales y ahora también en exosomas urinarios.

Explicó que los exosomas urinarios o "biopsias moleculares de riñón", son pequeñas vesículas que se generan en la célula, se invaginan en la membrana y después recirculan y son arrojadas hacia afuera de la célula para enviar un mensaje a otra, incluso puede contener RNA mensajero, por ejemplo.

En la nefrona estas vesículas que se desprenden de la membrana apical pasan al flujo urinario y llegan a la orina, por lo que se pueden obtener por ultracentrifugación. Si los exosomas urinarios se analizan con el anticuerpo apropiado según el transportador en que se esté interesado, no sólo se puede determinar la cantidad de expresión, sino también la actividad al ver la fosforilación con fosfoanticuerpos. Esto se puede hacer en individuos sanos o en pacientes, sin que sea algo invasivo.

Este trabajo lo iniciaron debido a que con la aparición de la ciclosporina en 1983 hubo un cambio en los trasplantes porque la tasa de rechazos de órganos disminuyó en forma considerable y la sobrevivencia de los trasplantados mejoró; sin embargo, la hipertensión arterial pos trasplante aumentó en forma importante hasta convertirse en un problema serio. Un estudio en ratones de otro grupo de investigación, mencionó Gamba, mostró que al administrarles ciclosporina desarrollaban hipertensión arterial asociada con retención de sal en el riñón y con el aumento de la fosforilación y activación del transportador de Na-Cl.

Por lo anterior, el doctor Gamba y sus colaboradores hicieron un estudio prospectivo, longitudinal y observacional en todos los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) que recibieron un trasplante renal en el periodo de 18 meses. Fueron 52 pacientes seguidos en forma prospectiva, de los cuales 17 fueron mujeres y 35 hombres. El primer resultado interesante fue la diferencia con la que se desarrollaba la hipertensión arterial. A los 6 meses la mitad de los hombres tenían hipertensión arterial y de las mujeres solamente 3 la desarrollaron, y no había ninguna diferencia en los parámetros importantes entre hombres y mujeres.

Dado que había pocas mujeres con hipertensión, decidieron concentrarse únicamente en el grupo de los hombres, quienes mostraron las siguientes diferencias entre ellos: los pacientes hipertensos eran de mayor edad y tenían con más frecuencia como el origen de la insuficiencia renal a la diabetes mellitus. En el estudio observaron una diferencia significativa en la expresión y fosforilación del transportador; los pacientes normotensos tienen mucho menos transportador de sal en la orina que los hipertensos, y la expresión y fosforilación del transportador es mayor en los pacientes hipertensos, lo cual muestra que en humanos la hipertensión postrasplante también se asocia con actividad incrementada de este transportador. Esta observación, dijo el doctor Gamba, invita al grupo de expertos en trasplante a considerar a las tiazidas como un tratamiento ideal para el paciente que está con hipertensión postrasplante, así como a hacer un estudio de Western blot en la orina para ver con anticipación qué paciente tiene ya prendido al transportador para empezarlo a tratar.

Explicó que la retención de sal es lo que lleva al edema, que se presenta en una diversidad de enfermedades crónicas y siempre está relacionado con la retención de sal en el riñón, debido a la insuficiencia cardíaca congestiva, o que al riñón no le llega suficiente perfusión e interpreta que hay bajo volumen y retiene sal; lo mismo pasa en la insuficiencia hepática crónica y en la insuficiencia renal crónica y el síndrome nefrótico.

Hicieron otro estudio observacional, prospectivo y transversal con dos objetivos, i) estudiar en los pacientes con edema la diversidad de transportadores en la nefrona, ya que no hay un buen modelo animal y se sabe poco en humanos, y ii) desarrollar una estrategia para llevar esto a la clínica. El estudio implicó obtener la orina de los pacientes, los exosomas y después estudiar cerca de 25 diferentes proteínas en blots, lo cual es factible en experimentación, pero no en el trabajo diario en la clínica; por lo que trabajan en desarrollar un kit para bioplex (tecnología que existe en la Red de Apoyo a la Investigación [RAI] de la Universidad y los Institutos Nacionales de Salud), que es una especie de ELISA en solución en el que se pueden medir decenas de diversas proteínas a la vez. Con él se pretende detectar en pocos microlitros de exosomas urinarios, cada uno de los transportadores de sal a lo largo de la nefrona y varias de las proteínas que los regulan como las cinasas o fosfatasa.

En el desarrollo del kit ya lograron poner los anticuerpos en perlas para la detección

de los transportadores y empezaron a hacer las primeras pruebas para ver su funcionamiento, además están trabajando en la obtención del universo de pacientes que se necesita. Han incluido 120 pacientes con diferentes causas de edema que incluyen cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y de estos, 59 pacientes tienen edema y 48 no lo tienen, y 19 individuos sanos para compararlos.

En el caso de la cirrosis, hubo 10 pacientes sin edema y 9 pacientes con edema; los parámetros medidos son iguales a excepción del sodio urinario que es más bajo en los que tienen edema, porque lo están reteniendo, y tienen menos cloro urinario al retener sal. En una observación preliminar, dijo, analizaron cinco de las 25 proteínas que estudiarán y observaron una diferencia interesante, que en general los pacientes que tienen edema tienen más cantidad de transportadores de sal que los pacientes que no lo tienen. Esta es una muestra pequeña dijo, y no están incluyendo a todos los pacientes, pero es interesante que el transportador de Na-K-2Cl es al que más se le ha involucrado en modelos animales en el edema de la cirrosis, mientras que ellos no observaron cambios en los pacientes controles, ni en los pacientes con cirrosis en este transportador.

En la insuficiencia renal crónica los pacientes con edema tienen más potasio sérico y menos calcio, lo que indica que tienen un grado más avanzado de insuficiencia renal que los que no tienen edema, y observaron un cambio claro con los controles sanos, pero entre los que tienen y no tienen edema, no vieron diferencia significativa, al menos en esos cinco transportadores. En la insuficiencia cardíaca ocurrió. Se ve un aumento importante en la expresión de transportadores, inclusive en los pacientes que no tienen edema.

### **Hacia dónde va el trabajo de la Unidad**

Dado que en el asa de Henle, la sal y el calcio se reabsorben en forma proporcional, surgió la pregunta de cómo hacer para que la nefrona recobre más sal y se pierda calcio sin causar deshidratación. Como resultado de trabajos anteriores se sabía que cuando están mutadas las cinasas WNK1 o WNK4 fosforilan en exceso a la cinasa SPAK, y SPAK fosforila en exceso al transportador de Na-Cl, causando el síndrome de Gordon. Así propusieron que una opción sería la activación del transportador por angiotensina que promueve la reabsorción de sal; al fosforilar a WNK4 se activa esta vía. Posteriormente, María Castañeda del grupo del doctor Gamba

mostró que esto también ocurría *in vivo* y después mostró los sitios específicos en WNK4 donde la cinasa es fosforilada a través de PKC por la vía de angiotensina.

Silvana Bazúa (estudiante de doctorado en el laboratorio de Gamba) junto con Lorena Rojas (investigadora del INCMNSZ) mostraron en ovocitos de *Xenopus* que el sensor de calcio (receptor acoplado a proteínas G que es sensible al calcio extracelular) al ser estimulado por este catión divalente hace lo mismo que angiotensina, activa al transportador de sal, y entonces es el calcio mismo el que activa la absorción de sal para que se pueda reabsorber sal sin reabsorber calcio.

Si se activaba el sensor de calcio con gadolinio que es uno de los agonistas primarios del sensor, observaron que sólo en presencia de WNK4 se activa el transportador de sal en células de mamífero; por ello Silvana transfectó células HEK-293 con diferentes combinaciones de SPAK-WNK4, WNK4-sensor de calcio o los tres, pero sólo cuando agregaron un calcimimético (medicamento que sensibiliza al sensor de calcio) se fosforila SPAK y por ende el transportador de sal.

Para ver si esto se daba *in vivo* lo estudiaron en tres diferentes modelos, en riñón de rata *ex vivo* (se extrae para reducir la influencia de otros mecanismos) y el tercer modelo fueron rebanadas de riñón de ratones. En todos se comprobó que al administrar un calcimimético se activa el sensor de calcio y en consecuencia se fosforila la cinasa SPAK y el transportador de Na-Cl.

Pretenden aplicar esto a la clínica ya que se ha demostrado que la glucosa y la fructosa son calcimiméticos tipo II que aumentan la sensibilidad del sensor por el calcio. Esto podría ser importante para la parte distal de la nefrona porque en sujetos normales no llega glucosa al túbulo distal, pero en pacientes con diabetes mellitus sí llega glucosa, o en aquellos con ingestas importantes de bebidas azucaradas puede llegar fructosa y entonces promover la activación del transportador de Na-Cl por el sensor de calcio, vía WNK4-SPAK.

El doctor Gamba dijo que la mitad de la fructosa que ingerimos se metaboliza en el hígado, la otra mitad la excretamos, y de la que filtramos 50 por ciento no se reabsorbe y llega al túbulo distal; entonces como la glucosa y la fructosa son moduladores alostéricos del sensor de calcio podría pasar que existiendo glucosa en el túbulo distal, se sensibilice el sensor de calcio, se active y entonces genere una situación similar a la del síndrome de Gordon. Posiblemente uno de los mecanismos para el desarrollo de hipertensión arterial en diabetes es la sensibilización para la activación del sensor de calcio y la absorción de sal en el túbulo distal.

En la nueva Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas del INCMNSZ van a estudiar 19 sujetos sanos y en forma aleatoria los van a exponer en diferentes momentos a placebo, a un calcimimético (cinacalcet), al medicamento empoglifosina (que inhibe al transportador de sodio-glucosa en el túbulo proximal y por lo tanto, promueve la llegada de glucosa al túbulo distal), y a la ingesta de una bebida azucarada. Posteriormente, les van a inducir glucosuria en forma farmacológica para estudiar la excreción de NCC en exosomas en las siguientes 6 horas, para ver si aumenta o no su fosforilación con la finalidad de saber si es responsable del mecanismo de reabsorción de sal.

### La Medicina Traslacional

El doctor Gamba se refirió a la medicina traslacional, la cual dijo es difícil de hacer porque requiere mucho tiempo, como mostró en algunos trabajos que presentó, los cuales han requerido de más de 10 años de investigación, y de amplias colaboraciones con grupos multidisciplinarios.

Aclaró que el concepto de medicina traslacional como "llevar los descubrimientos del laboratorio a la clínica" es algo que se ha hecho a lo largo de décadas. Agregó que la medicina traslacional existe desde que existe la ciencia médica. Para él, dijo, la medicina traslacional es implementar las estrategias para tener la maquinaria que permita que los hallazgos vayan del laboratorio a la clínica, lo cual requiere de mucho trabajo a nivel de las autoridades para generar las condiciones idóneas. Ejemplo de eso es la reciente creación del Consorcio de Medicina Traslacional e Innovación (CONIMETI) entre la Secretaría de Salud, la UNAM y el CONACYT.

El desarrollo de la medicina traslacional y la innovación, mencionó, requiere de resolver algunos asuntos legales para que el investigador puede recibir regalías al generar innovación; además necesita el apoyo de una oficina de la propiedad industrial o intelectual y tener acceso a un capital de riesgo. Finalmente subrayó la importancia de hacer primero ciencia básica y patentar lo que se descubre para después llevarlo a la innovación "si queremos innovar debemos primero hacer ciencia básica en el laboratorio para tener la primicia en la innovación", afirmó. [f](#)



Doctor Gerardo Gamba



Doctor Ruud Buijs

# Integración de mecanismos hipotalámicos

Keninseb García

El grupo del doctor Ruud Buijs, del Departamento de Biología Celular y Fisiología, ha desarrollado una serie de trabajos en los que se ha demostrado que el núcleo supraquiasmático (SCN), donde reside el reloj biológico, se sincroniza con el núcleo arqueado (ARC) para controlar los ritmos de la temperatura corporal y de la corticosterona, y si el SCN no recibe información del estado fisiológico del cuerpo, no es capaz de ejecutar sus funciones de sincronización lo cual puede ser la causa por la cual se desarrollan enfermedades metabólicas.

En el 4º de los seminarios del ciclo Tópicos en Ciencias Biomédicas, organizados por la Coordinación de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, titulado "Hypothalamic Integration Mechanisms", el investigador de Biomedicas explicó que, a través del reloj biológico que se encuentra en el núcleo supraquiasmático (SCN), el hipotálamo regula una serie de funciones esenciales y la mayoría de ellas tienen un rit-

mo asociado con los ciclos de sueño y vigilia.

Las neuronas del SCN tienen un ritmo autónomo, que se caracteriza (aún en experimentos *in vitro*) por una mayor actividad eléctrica durante el periodo de luz; la ritmicidad de estas células controla a su vez el ritmo de ciertas áreas blanco que tienen su propia ritmicidad y de esta manera el reloj biológico nos prepara para los periodos de descanso y actividad.

El ponente explicó que los animales en general pueden responder muy bien a las señales de su reloj biológico, pero los humanos tendemos a negar las señales de nuestro reloj y alterar nuestros ciclos de sueño y vigilia permaneciendo despiertos hasta muy tarde, lo cual puede hacer que el reloj biológico no esté preparado para el siguiente periodo de actividad.

Hace algunos años el doctor Buijs y sus colaboradores demostraron que existe una relación muy estrecha entre

dormir poco durante la noche y desarrollar obesidad. En la actualidad varios estudios han confirmado esta tendencia. De acuerdo con el investigador esto puede deberse a que cuando se permanece despierto hasta tarde también se sigue consumiendo alimento y como el organismo no está bien preparado para la digestión en estos horarios, las grasas de los alimentos se acumulan en el tejido adiposo.

Comentó que también se ha encontrado que las personas que padecen diabetes presentan niveles muy altos de glucosa en la sangre durante las primeras horas del día, justo antes del comienzo de la actividad (lo cual se conoce como efecto amanecer); aunque no se sabe por qué los niveles de glucosa continúan incrementándose aún más, se cree que esto podría ser efecto del reloj biológico.

De acuerdo con el doctor Buijs esto podría deberse a que el cerebro consume una gran cantidad de glucosa y

compite por ella con el resto del cuerpo, y dado que el cerebro determina a dónde va la glucosa, puede dirigir una gran cantidad de ésta hacia él.

Para organizar la fisiología diaria, el reloj biológico recibe información de diferentes áreas cerebrales asociadas con la actividad metabólica y cardiovascular entre otras; por lo que los integrantes del laboratorio del doctor Buijs plantearon la hipótesis de que la información metabólica, inmune y cardiovascular puede modificar la actividad neuronal del SCN para adaptar el comportamiento y la fisiología de acuerdo con la hora del día y las necesidades del cerebro y del cuerpo, además de que el SCN necesita sincronizar simultáneamente diferentes áreas blanco para este fin.

Al respecto se ha observado que los niveles de glucosa en la sangre aumentan poco antes de que los animales comienzan a realizar actividad y esto no depende de la ingesta de comida sino de la regulación dada por el SCN; algo similar ocurre con la temperatura corporal pues se ha observado que también el SCN regula los cambios diarios en la temperatura.

En animales se ha observado que el SCN regula de forma anticipada la temperatura corporal, ya que aumenta justo antes del inicio de la fase activa y disminuye poco después del inicio de la fase de reposo; en un estudio publicado en 2015<sup>1</sup> el grupo del doctor Buijs propuso que la interacción entre los núcleos supraquiasmático y arqueado (ARC) es esencial para poder regular la temperatura y que cuando el SCN ha sido lesionado se altera el pico de la actividad de las neuronas del ARC.

En dicho trabajo los investigadores mostraron que el SCN regula el ritmo en la actividad de las neuronas  $\alpha$ -MSH en el ARC, que es un órgano sensorial metabólico, y que esta situación persistía aún en el ayuno.

Por otra parte, el investigador explicó que ambas estructuras, el SCN y el ARC, proyectan hacia al núcleo preóptico medio (MnPO), que es el responsable de la termorregulación. Los resultados de sus experimentos mostraron que hay dos neuropéptidos involucrados en la regulación de la temperatura corporal en el MnPO, ya que la secreción de arginina vasopresina (AVP) en el SCN está involucrada en el decremento de la temperatura en la fase de reposo, mientras que la secreción de la hormona estimulante de  $\alpha$ -melanocitos en el ARC tiene que

ver con la elevación de la temperatura en la fase de actividad.

Con esto demostraron que la actividad termorreguladora del MnPO es modulada por información temporal proveniente de las señales de las neuronas del SCN y del ARC, ambas señales son reguladas por el SCN en sincronía perfecta para tener la temperatura correcta en el momento correcto.

Por otra parte en un trabajo publicado a principios de 2017,<sup>2</sup> el grupo del doctor Buijs demostró que el ARC es capaz de detectar rápidamente los niveles circulantes de corticosterona, que es secretada en respuesta al estrés, y ajusta su producción suprarrenal endocrina a través de las neuronas preautónomas del núcleo paraventricular del hipotálamo (PVN).

Los investigadores consideran que este mecanismo de control del ARC puede ser esencial para detectar los niveles de corticosterona en la sangre y adaptar su secreción dependiendo de condiciones como el estrés o la hora del día.

Finalmente, en otro estudio publicado este mismo año,<sup>3</sup> en el que realizaron cortes retroquiasmáticos para aislar

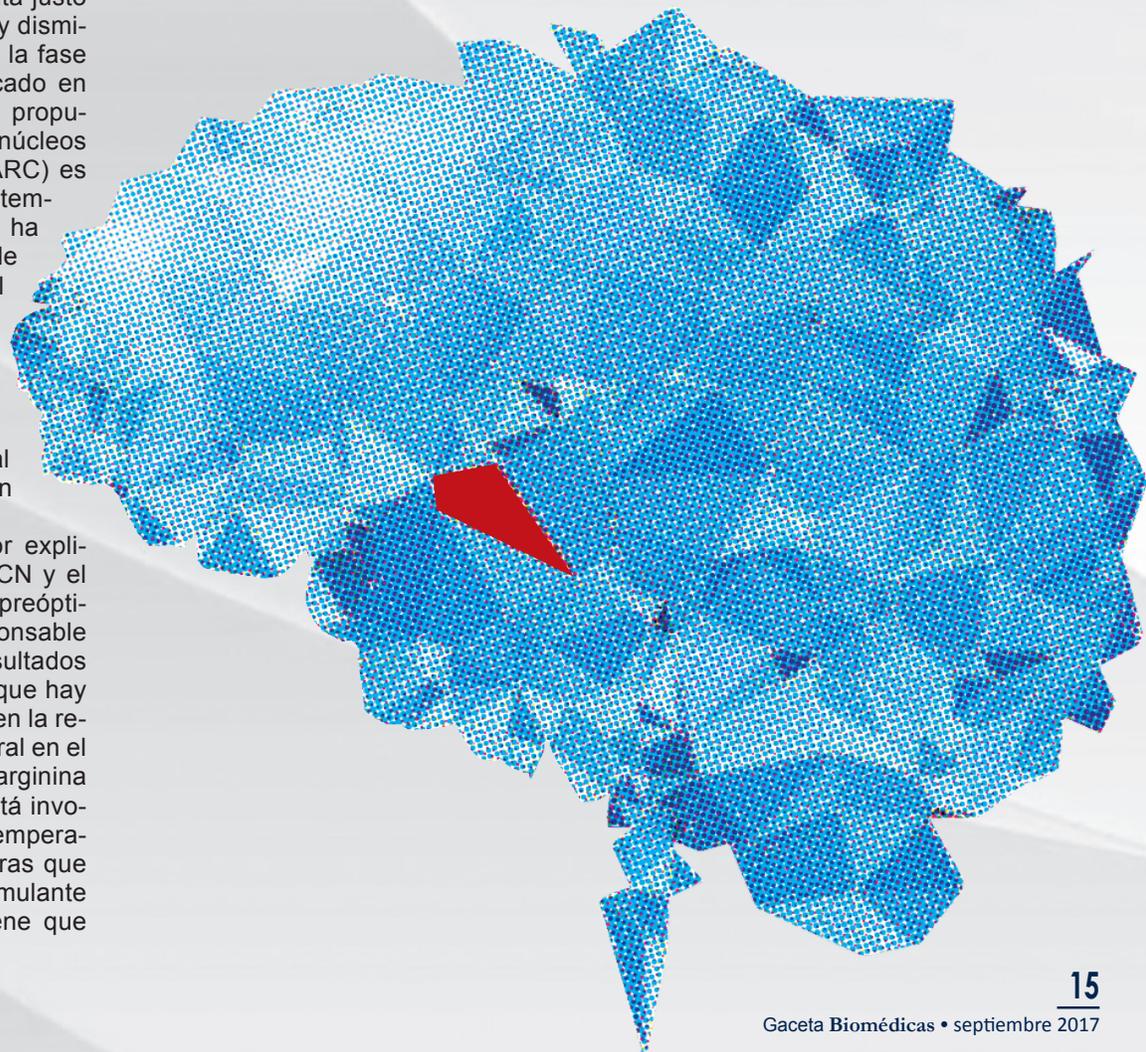
el ARC del SCN, encontraron que la interrupción de la sincronización entre el SCN y el ARC no afecta la ritmicidad del núcleo supraquiasmático, pero provoca que el núcleo arqueado no se sincronice y cuando esto sucede, los animales presentan pérdida de actividad, desregulación en la temperatura y alteraciones en la liberación de corticosterona, lo cual puede ser la causa del surgimiento de enfermedades metabólicas.<sup>1</sup>

1) Guzmán-Ruiz MA, Ramírez-Corona A, Guerrero-Vargas N, Sabath E, Ramírez-Plascencia OD, Fuentes-Romero R, León-Mercado LA, Basualdo Sigales M, Escobar C, Buijs RM. Role of the Suprachiasmatic and Arcuate Nuclei in Diurnal Temperature Regulation in the Rat. *J Neurosci* 2015; 35(46):15419-15429.

2) Leon-Mercado L, Herrera Moro Chao D, Basualdo MC, Kawata M, Escobar C, Buijs RM. The Arcuate Nucleus: A Site of Fast Negative Feedback for Corticosterone Secretion in Male Rats.

*eNeuro* 2017 Mar 2;4(1), doi: 10.1523/ENEURO.0350-16.2017.

3) Buijs FN, Guzmán-Ruiz M, León-Mercado L, Basualdo MC, Escobar C, Kalsbeek A, Buijs RM. Suprachiasmatic Nucleus Interaction with the Arcuate Nucleus: Essential for Organizing Physiological Rhythms. *eNeuro* 2017 Mar 24;4(2), doi: 10.1523/ENEURO.0028-17.2017.



## ¿Cómo gestionamos los respaldos de nuestra información?

David Rico

Diariamente nos exponemos a un mundo que nos bombardea con datos que transformamos en información; por ejemplo, cuando estamos manejando y el semáforo se encuentra en rojo significa que debemos permanecer en alto total para que crucen los peatones y/o automóviles de las otras vialidades del cruce donde nos encontramos, pero... ¿Qué pasaría si por alguna razón interpretamos en un sentido diferente la luz roja del semáforo?, es decir, en lugar de mantener el auto en alto total decidimos de manera arbitraria no atender el indicador en rojo del semáforo, probablemente seríamos los responsables de provocar un accidente. Así como tratamos los datos a través de nuestros cinco sentidos y los convertimos en información de manera responsable para la toma de decisiones, también debemos manejar de esta forma los datos digitales que generamos en el día a día para evitar un incidente que derive en una pérdida del esfuerzo invertido para generarlos.

Para atender el punto anterior existe una gran variedad de aplicaciones que nos ayudan a realizar respaldos de nuestros archivos y también nos ofrecen diferentes formas de realizar una copia de seguridad de nuestros datos en formato digital. Principalmente hay tres maneras de hacer nuestro respaldo y son las que se listan a continuación:

**1. Respaldos completos.** Fueron los primeros que se ocuparon y básicamente consiste en copiar todos los archivos de un lugar a otro, su gran inconveniente es el tiempo en que se realiza un respaldo dado que el tamaño del respaldo es directamente proporcional al tiempo en que se realizará éste y también demandan más espacio en nuestro medio de almacenamiento.

**2. Respaldos diferenciales.** Este tipo de respaldos surgieron como complemento de los anteriores, y su gran ventaja es que el tiempo en que se realizan es muy eficiente, si la fecha de modificación de los archivos es más reciente que de los que están respaldados (mediante un respaldo completo) entonces aquellos archivos que cumplan esta condición se actualizan en la copia de seguridad<sup>1</sup> y así podemos disponer de los datos actualizados en nuestro respaldo, la desventaja es que se necesita un respaldo completo de nuestros archivos.

**3. Respaldos incrementales.** El comportamiento de los respaldos *incrementales* es en esencia el mismo que el de los respaldos *diferenciales*, solo que a diferencia de los anteriores los incrementales pueden operar sobre aquellas copias de seguridad que se realizaron de forma completa o diferencial, es decir, si realizáramos un respaldo completo el lunes y después un respaldo diferencial el martes, se respaldarían los archivos que fueron modificados del lunes al martes, el miércoles se haría el mismo proceso comparando los archivos del lunes respecto al miércoles y así sucesivamente; en cambio en los respaldos *incrementales* se compararían los cambios del día anterior y no desde el día que se realizó el último respaldo *completo*.

Una vez que ya conocemos los tipos de respaldos ahora debemos decidir qué medio de almacenamiento vamos a usar; si decidimos copiar una carpeta importante al *disco duro interno* de nuestra computadora, es altamente probable que perdamos nuestra información, ya que de acuerdo con un estudio en discos duros convencionales, se determinó que después del cuarto año se incrementa el riesgo de que estos fallen. En el caso elegir un *disco duro externo* tenemos ventajas como que son más prácticos al ser pequeños, se pueden conectar a través de un puerto usb y funcionan como un disco duro convencional; sin embargo tienen el mismo problema que los convencionales: su corta vida útil.

Si optamos por una *usb*, existe el riesgo de que se extravíe pero si es de una marca confiable a cambio nos ofrece un buen soporte para almacenar información. Por último tenemos la opción de guardar nuestros datos en la *nube*, que nos ofrece una gran ventaja frente a desastres naturales y ataques de *ransomware*<sup>2</sup> el único inconveniente es su dependencia del internet.

Finalmente, teniendo todo el contexto, la recomendación que debemos seguir para la protección de nuestros archivos es seguir la estrategia 3-2-1 de respaldos; es decir disponer de *tres* copias de los archivos importantes, uno será el principal y *dos* de respaldo; mantener los archivos en dos medios de almacenamiento diferentes y contar con una copia de todo el respaldo en otro lugar geográfico. 

1) Término empleado como sinónimo de respaldos.

2) Tipo de código malicioso que secuestra nuestra información mediante mecanismos criptográficos

