

Gaceta Biomédicas



Abril de 2018

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



Premio Lola e la Flisser a Graciela Cárdenas He y a su tutora Agnès Fleury

Pág. 8

Mini Simposio: Biomoléculas y sus usos en biomedicina

Pág. 3

Citocromos P450 epoxigenasas e inflamación

Pág. 14



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 23, número 4. Certificado de Licitud de Título No. 10551, Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 30 de abril de 2018 en los talleres de Impresionesresp, 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/bus-car_noticias/gaceta_biomedicas.html

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@biomedicas.unam.mx

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la Gaceta Biomédicas recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

MINI SIMPOSIO: BIOMOLECULAS Y SUS USOS EN BIOMEDICINA







PREMIO LOLA E IGO FLISSER A GRACIELA CÁRDENAS Y A SU TUTORA A GNÈS FLEURY



10
INMUNIDAD



14 CITOCROMOS P450 EPOXIGENASAS E INFLAMACIÓN



16
IDENTIDAD 2.0:
IDENTIDAD DIGITAL









Mini Simposio: Biomoléculas y sus usos en biomedicina

Sonia Olguin



Como parte de sus actividades académicas, el "Programa de producción de biomoléculas de interés biomédico en bacterias y hongos: Desde un enfoque básico hasta algunas aplicaciones biotecnológicas" organizó el mini simposio "Biomoléculas y su uso en la biomedicina", en el que sus integrantes y colaboradores mostraron algunos avances.

En la ponencia "La compleja regulación de la expresión de genes para la producción del bioplástico polihidroxibutirato en *Azotobacter vinelandii*", la doctora Guadalupe Espín del Instituto de Biotecnología explicó que su grupo ha estudiado los genes de esta bacteria y la regulación de su expresión, que conducen a la síntesis de varios compuestos de interés industrial y médico, como el polímero polihidroxibutirato (PHB) que puede ser usado para la producción de bioplástico.

La investigadora comenzó este proyecto pensando en una aplicación del polímero PHB como sustituto de los plásticos derivados del petróleo, con la finalidad de reducir la contaminación ambiental producida por éstos, ya que puede usarse para sintetizar plásticos biodegradables y además es biocompatible, por lo que tiene un gran potencial para usos médicos, por ejemplo, como material para hilos de sutura y prototipos de hueso.

Informó que la síntesis de PHB está íntimamente asociada con el ciclo de Krebs, y en su laboratorio identificaron a los genes GacS y GacA, dos componentes del sistema de control de la síntesis de PHB en A. vinelandii; los genes biosintéticos son activados por dos promotores, uno dependiente de la actividad transcripcional PhbR y otro de RpoS. Este fenotipo es debido a la presencia de la proteína RsmA que es un represor de la traducción de PhbR, y también a la presencia de la proteína conocida como EIIANtr en su estado desfosforilado, la cual promueve la degradación del factor RpoS por proteínas ClpA o ClpP. Este conocimiento puede

usarse para diseñar y construir cepas que produzcan mayor cantidad de los polímeros que ya se conocen, o bien polímeros nuevos.

Posteriormente, la doctora Gloria Soberón comentó que Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista que infecta a pacientes inmunocomprometidos y casusa infecciones mortales debido a que es altamente resistente a los antibióticos. Por otro lado, esta bacteria produce compuestos útiles en biotecnología ambiental, como los ramnolípidos, porque no son tóxicos y son biodegradables; sin embargo, se producen coordinadamente con rasgos asociados con la virulencia por la respuesta de detección de quórum; la bacteria también sintetiza polihidroxialcanoatos (PHA) que pueden ser usados para producir plásticos biodegradables.

En la ponencia "La biosíntesis en Pseudomonas aeruginosa de los ramnolípidos y los polihidroxialcanoatos (PHA) están interrelacionadas", la doctora Soberón explicó que su objetivo es sobreproducir ramnolípidos, para ello produjeron algunas mutantes sobreexpresando las enzimas específicas en la síntesis de ramnolípidos que son RhIA y RhIB, para lograr direccionar el carbono hacia la producción de estos biosurfactantes. Adicionalmente presentó la caracterización de algunas mutantes que se hicieron para determinar la vía biosintética de la parte lipídica de los ramnolípidos. Específicamente se habló de la mutación en los genes que codifican para las enzimas RhIY y RhIZ, así como la transacilasa PA14-11990, pues se piensa que generan los principales precursores de ácidos grasos para la biosíntesis de los ramnolípidos.

En la ponencia "Identificación de blancos moleculares para inhibir la producción de mediadores inflamatorios en las células cebadas", la doctora Claudia González Espinosa del Centro de Investigación y Estudios

Continúa pág. 4>

Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), informó que la inflamación es un fenómeno fisiológico que se encuentra asociado a múltiples enfermedades crónicodegenerativas. Ese proceso inicia cuando células del sistema inmune secretan citocinas y otros mediadores que alteran la permeabilidad vascular v contribuyen a distintos cambios tisulares. Las células cebadas (mastocitos) son células del sistema inmune que son responsables de las respuestas alérgicas y, además, contribuyen al proceso inflamatorio que permite el crecimiento tumoral. Por ello trabaja con su grupo en la descripción de los mecanismos moleculares que inducen las síntesis y secreción de citocinas en las células cebadas, con énfasis en los mediadores responsables de la inflamación crónica y la angiogénesis, con el objetivo de identificar posibles blancos terapéuticos para enfermedades crónico degenerativas asociadas a este tipo celular.

La ponente mencionó que la Ig monomérica y la hipoxia producen la síntesis y secreción de la quimiocina CCL2 en las células cebadas, lo que contribuye a la angiogénesis tumoral, y que la producción de estas citocinas depende de un mecanismo que incluye la producción de especies reactivas de oxígeno, la cinasa IKK y el aumento del calcio intracelular a través de un canal de calcio tipo L.

Consideró que debido a que los antioxidantes que usan son capaces de quelar a las especies reactivas de oxígeno y disminuir la inflamación que lleva la angiogénesis tumoral mediada por las células cebadas, pueden utilizarse algunos compuestos antioxidantes o compuestos que bloquean canales de tipo L para inhibir la inflamación pro-angiogénica tumoral. Así, dijo, se han encontrado también varios compuestos, derivados de plantas en su mayoría y algunos productos bacterianos, que son capaces de inhibir la secreción de las células cebadas, entre ellos los flavonoides como la quercetina; las cumarinas, los polifenoles como el resveratrol, que es capaz de disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno en las células cebadas, y los terpenoides.

Hizo énfasis en que uno de los problemas derivados de evitar la inflamación es que ésta es una respuesta natural y fisiológica de daño tisular, por lo que el uso indiscriminado de antinflamatorios disminuye la respuesta inmune, causando inmunosupresión.

Por su parte el doctor Mauricio Trujillo en la ponencia "La productividad y calidad de las proteínas recombinantes están relacionadas con las condiciones de cultivo", informó que se producen 27 toneladas de proteínas recombinantes (PR) y 70 por ciento es en bacterias, la gran mayoría en *E. coli*.

Explicó que los cuerpos de inclusión (CI) son partículas proteínicas que contienen hasta 90 por ciento de proteína recombinante, y mencionó dos proyectos en los que claramente se observa cómo la productividad es impactada por las condiciones de cultivo (la concentración de oxígeno, la temperatura, el pH, la capacidad redox y el tipo de matraz)

En el primer trabajo expuesto experimentaron con un cultivo de proteína re-

combinante esfingomielinasa en *E. coli* y en contra de lo que recomienda la literatura, que es mantener condiciones controladas en los cuerpos de inclusión, observaron que las condiciones no controladas del reactor permitían obtener el cuerpo de inclusión que se solubilizaba con mayor facilidad. Al cultivar *E. coli* en cuatro condiciones diferentes de agitación, concluyeron que crecer en un matraz diferente puede cambiar la productividad porque afecta el metabolismo, los ácidos orgánicos, el ciclo de Krebs y la producción de acetato y de proteína recombinante.

También comentó sobre un trabajo de producción de un glicoantígeno de M. tuberculosis en Streptomyces lividans, una proteína recombinante que está manosilada. Los investigadores registraron que la morfología filamentosa de esta bacteria alcanzaba un tamaño muchísimo mayor en matraces convencionales que en los matraces con bafle o con resortes. Notaron que la manosilación tenía un impacto en la respuesta inmune que se obtenía al probar la proteína en ratones. Asimismo, concluyeron que la manosilación tiene que ver con la concentración de oxígeno en el cultivo, y que los matraces bafleados y los matraces con resorte permiten una transferencia mayor de oxígeno que los matraces convencionales.

Posteriormente el doctor Otto Geiger, del Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM (CCG-UNAM) Explicó que la fosfatidilcolina afecta la señalización por ExoR/ExoS/Chcl en las bacterias y aumenta la resistencia a la acidez.

En la ponencia "La sorprendente variabilidad de los lípidos de membranas en bacterias" el doctor Geiger mencionó que emplea como modelo a *Sinorhizobium meliloti*, bacteria cuyos diferentes estilos de vida tienen implicaciones importantes para las membranas; explicó que no necesariamente son fosfolípidos los que forman la membrana, pues hay ejemplos de bacterias y plantas donde lípidos sin fósforo son los que forman membranas, por lo que no puede hablarse de una composición constante de los lípidos de la membrana, porque ésta puede variar dependiendo de las condiciones fisiológicas en las que se encuentra el organismo.

Agregó que el consumo de lípidos de membrana contribuye a una mayor supervivencia de bacterias en la fase estacionaria, y que el lisil-fosfatidilglicerol es un componente que otorga resistencias a bacterias.

El doctor Sebastián Poggio Ghilarducci, del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIB, mencionó que sería deseable tener vacunas artificiales de membrana externa, más seguras y efectivas que las atenuadas. Explicó que cuando se pierde



la interacción entre la membrana externa y la pared de polisacáridos, la primera forma vesículas que tienen diversas funciones como modular el sistema inmune para el proceso de patogenia y para la resistencia a antibióticos, y poseen un tamaño ideal para su producción como vacunas, además ofrecen la posibilidad de modificarse, incluyendo proteínas en su lumen o modificando su superficie con el antígeno o la proteína que uno desee.

El doctor Poggio mencionó que los lipopolisacáridos de *Caulobacter crescentus* producen una respuesta inflamatoria cien veces menor que la del lipopolisacárido de *E. coli*, bacteria usada comúnmente para la producción de vacunas. Agregó que la de *Rhodobacter sphaeroides* es aún menor. Estas características hacen de estas dos bacterias sistemas ideales para la obtención de vesículas de membrana externa, y su grupo los está estudiando.

En un experimento bajo condiciones de alta concentración de cloruro de magnesio lograron que R. sphaeroides sintetizara vesículas, el problema es que además sintetiza estructuras llamadas piocinas, que pueden ser dañinas para las células eucariontes. Aquí el reto, dijo, es modificar la composición de las proteínas para eliminar la síntesis de piocinas. Por otra parte, en una mutante en la proteína OmpA2 de C. crescentus obtuvieron mayor cantidad de vesículas que en la cepa silvestre, y al modificar la capa S (la proteína que se une al lipopolisacárido) de las vesículas pueden introducirse ahí pequeños péptidos como un antígeno; la limitante es que deben ser péptidos pequeños, por lo que están explorando la alternativa de usar proteínas conocidas como autotransportadores, que se insertan en la membrana externa para colocar en la superficie de la célula el dominio amino de

Por su parte, el doctor Luis Servín mostró las ventajas de usar a *Streptomyces* como un modelo para la expresión de antígenos importantes de micobacterias, ya que es mucho más cómodo que en *Mycobacterium* que es un patógeno de crecimiento muy lento, o en *E. coli* que no tiene maquinaria de manosilación. También mencionó diversos experimentos en los que comprobaron que *Streptomyces* es capaz de reconocer a las proteínas de *Mycobacterium* que están siendo secretadas y de pegarle las manosas.

En su ponencia "El género Streptomyces como modelo para la expresión heteróloga de proteínas glicosiladas de Mycobacterium tuberculosis", explicó que en experimentos iniciales demostraron que Streptomyces es capaz de reconocer y procesar el péptido

señal de la secreción de la proteína Apa, que es secretada en tuberculosis, a la señal de glicosilación y también de añadir azúcares a la proteína Apa tal y como lo hace *M. tuberculosis*.

Posteriormente demostraron que la vía de glicosilación de *Streptomyces* es la misma que la de *Mycobacterium*, es decir, los genes que hacen la adición de los azúcares a las proteínas son homólogos a los de *Mycobacterium*, por ello ahora usan la maquinaria de manosilación de *Streptomyces* para sus estudios.

El doctor Servín y sus colaboradores observaron que para que ocurra la glicosilación no era suficiente que las proteínas fueran secretadas por el sistema Sec como se pensaba anteriormente, sino que era necesario el anclaje a la membrana y que el péptido señal de la proteína Apa es el que determina el sistema de secreción de las proteínas. Ahora están tratando de producir antígenos en forma secretada y glicosilada para su purificación, para comenzar con los experimentos in vivo relacionados con el diagnóstico y la vacunación. "Tenemos un buen sistema para poder expresar proteínas de micobacterias glicosiladas, secretadas al sobrenadante", aseguró.

La doctora Adriana Valdez Cruz habló de la producción de biofarmacéuticos o de glicoproteínas en células CHO (células de ovario de hámster chino), e informó que las proteínas que más se sintetizan son los anticuerpos monoclonales, entre otras como aquellas usadas para tratamientos sanguíneos, la producción de vacunas e insulinas. Las desventajas son su alto precio y que se requieren dosis de 500 miligramos, mientras que en los laboratorios se pueden producir algunos gramos por litro; por ello en el mundo se trata de mejorar los bioprocesos para poder producir mayores cantidades de anticuerpos para disminuir los precios y ponerlos al alcance de los pacientes.

Mencionó que deben desarrollarse estrategias para aumentar la productividad, y una de ellas es disminuir la temperatura del cultivo. Al presentar el modelo de hipotermia moderada, la doctora Valdez explicó que ya se conocía que al disminuir la temperatura se enlentece el metabolismo, el consumo de nutrientes (como la glucosa y la vitamina) y el gasto de ATP, y se incrementa la vida de los RNAs mensajeros. Como resultado de sus diversos estudios en los que se cultivaron células a 37 grados y después de dos días los cambiaron a 30 grados, observaron que la hipotermia moderada incrementó la productividad volumétrica dos veces y la productividad específica 1.6 veces. Además, la célula responde a la disminución de la temperatura con dos proteínas particulares, CIRP y BMR3, que son marcadores específicos de hipotermia moderada.

Agregó que el cambio de temperatura también causa la desregulación de diferentes genes asociados con la proliferación, el ciclo celular, la muerte celular y el metabolismo. La doctora Valdez resaltó que además de haber encontrado un efecto positivo, varios genes relacionados con la biogénesis ribosomal y de proteínas fueron aumentados posiblemente en favor del aumento en la producción de las proteínas, además de observar la variación en el glicotranscriptoma que podría modificar la calidad de las proteínas, pues para concluir explicó que observaron la desregulación de los genes asociados al control de calidad del retículo endoplásmico.

Finalmente, explicó que una desregulación de los genes asociados al control de calidad del retículo endoplásmico (debido a la cual posiblemente las proteínas que no están bien estructuradas y bien foldeadas podrían cruzar el retículo endoplásmico) y la variación en los patrones de glicosilación del TPA también resultan de la hipotermia moderada, todos estos cambios permitieron aumentos de hasta de 5.4 veces en la producción.



El advenimiento

de los registros in vivo y en tiempo real

Análisis celular in vivo y en tiempo real usando el XCelligence de Acea Biosciences

Alejandro Zentella

El 30 de abril de 2014 llegó a mi laboratorio un novedoso equipo denominado RTCA DP XCELLigence de la marca Acea Biosciences. Con el equipo venía su inventor Yama A. Abassi, quien sugirió que de inmediato el equipo se colocara dentro de la incubadora de células, y tratamos de echarlo a andar. Debido a nuestra inexperiencia en la medición de resistencia eléctrica transepitelial, el uso clásico del equipo, junto con su alta sensibilidad, tardamos varios meses en producir el resultado que queríamos. En el camino aprendimos a usar el equipo para medir la viabilidad celular indirectamente en un cultivo vivo y en tiempo real hasta por 96 h.

El principio del equipo es muy sencillo. El XCELLigence es útil para hacer análisis celular en tiempo real (RTCA). De preferencia las células por analizar deben tener la capacidad de adherirse a una superficie, idealmente deben ser células epiteliales. En colaboración con otros grupos de investigación hemos podido evaluar la diferenciación de monocitos a macrófagos, (pues estos últimos si se adhieren a una superficie) y la formación de bio-películas bacterianas in vitro. El equipo que nosotros tenemos, DP (placa dual), tiene capacidad para 3 micro-placas de 16 pozos cada una. En el fondo de cada pozo está micro-impreso un circuito de electrodos de oro. En presencia de medio de cultivo, los iones presentes en el medio cierran el circuito eléctrico. Antes de sembrar las células en los pozos, se registra la resistencia eléctrica basal con el medio de cultivo. Los datos de impedancia generados por el equipo se registran en tiempo real en una laptop que opera el equipo en tiempo real. Las células, al adherirse a los electrodos, interfieren con el paso libre de iones, lo que genera un aumento en la resistencia eléctrica del pozo. Entre más células se siembren en los pozos, mayor será la resistencia eléctrica. Por lo tanto, la resistencia máxima se alcanza cuando el número de células sembrado recubre toda la superficie del pozo. Si se agrega un tratamiento que induzca muerte celular, la caída en la resistencia eléctrica es proporcional al número de células que murieron y se despegaron.

Para ilustrar mejor esto, podemos observar el experimento de la Figura 1. La gráfica muestra el tiempo (horas) contra el NCI, el índice celular normalizado, que es la variable con unidades arbitrarias que registra el equipo. Al tiempo cero se sembraron 1.5 x 10⁴ células MCF-7 de cáncer de mama. Dicho número no alcanza a cubrir la totalidad del pozo, considerando que el pozo mide 0.2 cm². El tratamiento con el agente citotóxico factor de necrosis tumoral (TNF), graficado en verde, disminuye drásticamente el NCI. Esto sugiere que las células empiezan a morir con el TNF a escasas 24 horas de ser adicionado al medio. En cambio, en las células tratadas con etanol (ETOH), trazo rojo, aumentan el NCI, indicativo de que proliferaron mientras duró el experimento. Como ya hemos mostrado en trabajos previos, el coestímulo con algún glucocorticoide, cortisol o dexametasona, y el TNF, no mata a las células MCF-7, trazos amarillo y negro respectivamente. También se observa que el tratamiento con los glucocorticoides solos tiene un efecto citostático, pues las células proliferan más lentamente que las que fueron tratadas con el etanol o con vehículo. Sobra decir que dicha figura es parte de un manuscrito que estamos por publicar, con el cual la maestra en Ciencias Irma Beatriz Mitre Aguilar obtendrá el doctorado.

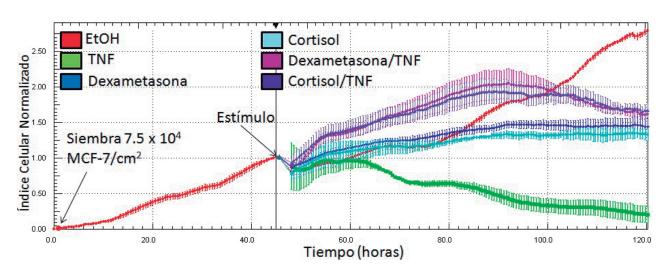


Figura 1. Registro en el equipo Xcelligence de células MCF-7 tratadas con TNF, Cortisol, Dexametasona y sus combinaciones

Pero el experimento que más nos ha entusiasmado se observa en la Figura 2. Para dicho experimento, al tiempo cero sembramos 3x10⁵ células HUVEC (células endoteliales de vena de cordón umbilical humano). Tras casi 36 horas observamos que el INC de las HUVEC alcanzó un valor arbitrario de 5. Con el objetivo de estudiar el microambiente tumoral metastásico, estimulamos con el conjunto de factores proteicos secretados por la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231. Dichos factores se colocaron concentrándolos 10 veces o sin concentrar. Se observó que el estímulo concentrado 10 veces induce una caída de 2 unidades en el índice celular de las HUVEC en menos de 10 horas. Por otra parte, se observó que el estímulo no concentrado y el TNF solo induce una caída menor en el índice celular de las HUVEC, y dicha caída tarda más tiempo en producirse. Este experimento fue estandarizado inicialmente por mi alumno de doctorado Martín Arturo Gallardo Vera, pero gracias a algunas mejoras que incluyó mi alumno Alberto José Cabrera Quintero pudimos generar la Figura 2, y Alberto pudo obtener el grado de maestría.

Hago extensiva la invitación a cualquier miembro de nuestra comunidad para quién pudiera ser útil dicho sistema para que lo pruebe. El equipo es una herramienta novedosa que puede medir *in vivo*, en tiempo real y en medio libre de marcaje, cambios que afecten la superficie ocupada por una célula adherentes en cultivo.

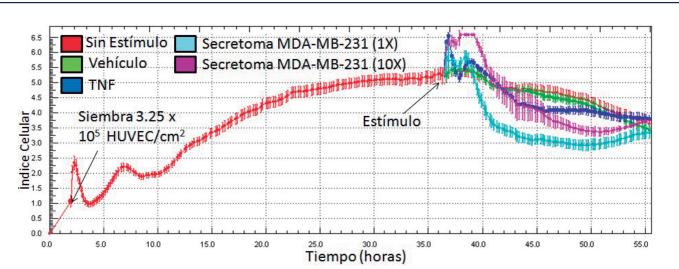


Figura 2: Registro en el equipo Xcelligence de células HUVEC sembradas a 100% de confluencia tratadas con TNF o secretoma de células MDA-MB-231.



Premio Lola e Igo Flisser

a Graciela Cárdenas y a su tutora Agnès Fleury

Keninseb García

La doctora Graciela Agar Cárdenas Hernández obtuvo el Premio Lola e Igo Flisser-PUIS para el fomento de la investigación en parasitología por el trabajo doctoral titulado "Determinación de la respuesta inflamatoria asociada al tratamiento de la neurocisticercosis subaracnoidea: implicaciones patogénicas y terapéuticas", que fue dirigido por la doctora Agnès Marie Odile Fleury, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas.

El trabajo de investigación realizado en el Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas por Graciela Cárdenas, quien actualmente labora en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", ofrece evidencias sobre la participación del sistema inmune del hospedero en la destrucción del cisticerco debida al tratamiento, pues muestra que el incremento en el nivel de citocinas proinflamatorias Th17 puede estar asociado con una respuesta más eficiente al tratamiento.

En la ceremonia de entrega del premio, el doctor Manuel Saniger Blesa, secretario de Investigación y Desarrollo de la Coordinación de la Investigación Científica, dijo que la trigésima edición del Premio Lola e Igo Flisser-PUIS, que se entregó este año, habla de la solidez de la alianza entre la UNAM y la familia Flisser, a través de la Coordinación de la Investigación Científica y el Programa Universitario de Investigación en Salud, para promover la investigación de calidad en la parasitología, y contribuye a orientar la investigación hacia áreas de frontera que tienen un impacto social importante.

El doctor Saniger felicitó a la doctora Cárdenas Hernández, a su tutora, la doctora Agnès Fleury, y a las doctoras Edda Sciutto y Gladis Fragoso, integrantes del comité tutoral y del departamento de Inmunología del IIB, pues destacó que la premiación de este trabajo muestra que las mujeres están pisando fuerte en el campo de la investigación biomédica.

Por su parte, el doctor Samuel Ponce de León, coordinador del Programa Universitario de Investigación en Salud, dijo que es importante contar con colaboraciones como la del premio porque permiten estimular el desarrollo del conocimiento e investigación en el país.

En representación de la familia Flisser, la licenciada Ariela Mishy Flisser, quien forma parte de la tercera generación de la familia Flisser, al hablar de la historia del premio contó que sus bisabuelos Lola e Igo "Ilegaron a México en 1936, sin idioma, sin dinero, sin conocimiento de la cultura mexicana; y este bello país los recibió cálidamente y les permitió desarrollarse".

"Hace más de treinta años mi abuela, abuelo y tía abuela quisieron regresar un poco las bendiciones que ellos habían tenido y decidieron crear el Premio Lola e Igo Flisser PUIS (...), un agradecimiento hacia México y hacia su sociedad, al apoyar a investigadores e incentivar los nuevos descubrimientos; un agradecimiento hacia sus padres por los valores que les inculcaron, y un agradecimiento a la UNAM por ser su alma mater".

El trabajo ganador

En la presentación de su trabajo, la doctora Cárdenas mencionó que la neurocisticercosis es una enfermedad altamente endémica en nuestro país y en gran parte de América Latina, que es causada por la invasión de la larva de *Taenia solium* en el sistema nervioso central.

La neurocisticercosis en México es la primera causa de epilepsia en adultos, y se ha observado en cerca de 11 por ciento de las consultas neurológicas. En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es un problema serio de salud pública, porque representa 2.4 por ciento de consultas al año.

Sobre el costo de la atención a los pacientes, la investigadora refirió que de acuerdo con datos de 2015, cuando los pacientes requieren hospitalización gastan en promedio 2 mil 500 dólares al año, mientras que cuando no están hospitalizados requieren 2 mil 170 dólares anuales.

La pobreza y las condiciones de poca higiene son determinantes para que esta enfermedad persista en zonas de alta intensidad, como ocurre en la península de Yucatán, estados del sur y algunas zonas del Bajío de nuestro país.

De acuerdo con la investigadora galardonada, la neurocisticercosis es un padecimiento altamente heterogéneo en cuanto a su localización, manifestaciones clínicas, número de parásitos, la inflamación que se genera, el estadio del parásito y la respuesta al tratamiento.

Dijo que hay casos de neurocisticercosis donde la respuesta al tratamiento está alterada, como la subaracnoidea de la base y parenquimatosa; en la primera, hay tres factores que incrementan su gravedad: el efecto mecánico de los parásitos, la intensidad de la respuesta inflamatoria y la resistencia al tratamiento.

En cuanto al primer factor, la investigadora explicó que los parásitos obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo, y al hacerlo se produce hidrocefalia, que es una condición médica potencialmente fatal, mientras que sobre la respuesta inflamatoria mencionó que, aunque se trata de un fenómeno protector y reparador, si se prolonga por más tiempo "se induce una especie de autoataque al cuerpo, que a su vez va a generar más productos inflamatorios y se perpetuará el ciclo", por lo que en la neurocisticercosis también puede coadyuvar al desarrollo de diversas complicaciones.

Por ello su proyecto de doctorado se enfocó en identificar marcadores moleculares inflamatorios, mediante la expresión génica de proteínas, asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con neurocisticercosis subaracnoidea.

En el estudio se incluyó una muestra inicial de 10 pacientes, los cuales se clasificaron en respondedores al tratamiento porque mostraban una reducción de la carga parasitaria mayor a 50 por ciento, y otros que no respondían al tratamiento, porque no mostraron una reducción o incluso presentaban un incremento en la carga parasitaria.

Posteriormente se evaluó la expresión de los genes asociados a la enfermedad en los pacientes mediante chips de micro arreglos e identificaron 190 genes con funciones en las vías metabólicas, la síntesis de proteínas o carbohidratos, que se expresaban de manera diferencial entre las personas que respondían al tratamiento y las que no.

Dieciocho de estos genes, asociados con la respuesta inmune se sobreexpresaban en los pacientes respondedores, y tres de ellos, que se expresaban de manera predominante, estaban asociados con la respuesta Th17, que se ha relacionado con una respuesta contundente del hospedero para frenar o limitar al parásito. Por otra parte, en los no respondedores se sobreexpresaban cuatro genes con actividad antiinflamatoria.

Estos resultados se corroboraron en otra población de 65 pacientes con cisticercosis, en quienes se evaluaron los perfiles inmunológicos Th1, Th2 y Th17 y se encontraron diferencias en los niveles de ciertas interleucinas entre la población respondedora y la no-respondedora.

La doctora Cárdenas explicó que en los pacientes que responden observaron una disminución de factores antiinflamatorios e incremento de factores proinflamatorios, lo cual, junto con el tratamiento, favorece la destrucción del parásito; mientras que los no-respondedores presentan un incremento de interleucinas antiinflamatorias, lo que provoca que a pesar del tratamiento persistan los parásitos.

Estos resultados junto con los de otros estudios muestran que "independientemente de que se alcancen niveles adecuados del fármaco, si la respuesta inmunológica está disminuida va a persistir la carga parasitaria".

Los resultados de su trabajo doctoral podrían tener aplicación en la clínica, pues normalmente el tratamiento de los pacientes con neurocisticercosis incluye corticosteroides para reducir el riesgo de presentar hidrocefalia, infarto cerebral o meningitis basal. Esta medida, esencial en ciertos pacientes, puede ser contraproducente en otros. En efecto, si la respuesta inflamatoria del hospedero es suprimida, la eliminación del parásito puede ser impedida. Ahora es necesario encontrar marcadores biológicos que permitan determinar la dosis óptima de corticoides que requiere cada uno de los pacientes.

"No podemos dar el mismo tratamiento, como receta de cocina, para todos los enfermos, sino que seguramente debemos hacer un subanálisis de quiénes deben recibir dosis menores o incluso no recibir esteroides", concluyó.



La doctora Graciela Cárdenas en compañía de integrantes de la familia Flisser y los doctores Samuel Ponce de León y Manuel Saniger.

Inmunidad en parásitos

Keninseb García

En el simposio "Inmunidad en Parásitos" coordinado por el doctor Raúl Bobes y organizado por el Instituto de Investigaciones Biomédicas en colaboración con las Facultades de Medicina, y Medicina Veterinaria y Zootecnia, la doctora Ingeborg Becker, de la Unidad de Investigación en Medicina Experimental de la Facultad de Medicina, habló de la estrategia que usa el parásito Leishmania mexicana para garantizar su ingreso, modulando la inflamación del hospedero a través de moléculas presentes en las glándulas salivales del vector que lo transmite, así como de otra estrategia que permite la dispersión del parásito bloqueando los mecanismos leishmanicidas del macrófago.

La ponente explicó que la leishmaniasis es una enfermedad tropical que resulta de una compleja red de interacción en la que participa el parásito (L. mexicana); un vector, que es un mosquito hembra del género *Lutzomyia*, el cual transmite al parásito en forma de promastigote; un reservorio, como los mamíferos pequeños, y un hospedero humano, que al ser mordido por el insecto desarrolla una úlcera en la que el parásito se transforma en amastigote dentro de células fagocíticas donde puede multiplicarse e infectar otras células.

De acuerdo con la investigadora de la Facultad de Medicina, el mismo parásito puede generar dos cuadros clínicos: la forma difusa, en la que ocurre la multiplicación descontrolada del parásito y la diseminación de la enfermedad, por lo que se considera mortal, y la forma localizada, que se conoce como úlcera del chiclero, pues en nuestro país la enfermedad se presenta en estados de la región del Golfo, donde la extracción de goma del árbol de chicozapote es una actividad importante; también se presenta en estados de las regiones Centro y Pacífico. Se sabe además que el género masculino es más susceptible a infecciones causadas por *L. mexicana*.

En el grupo de la investigadora se han interesado en estudiar si la inflamación generada por las glándulas salivales de la mosca participa en la instalación del parásito y en el desarrollo de cuadros clínicos de diversa gravedad, para lo cual se obtuvieron glándulas

salivales de las moscas y se realizó un estudio proteómico de su contenido.

Al inocular el contenido del lisado de las glándulas salivales de las moscas en un modelo murino observaron que había una liberación rápida de histamina por células cebadas o mastocitos, que son células altamente proinflamatorias porque liberan mediadores preformados como la histamina y el TNF-α, y otros que sintetiza de *novo* como prostaglandinas y leucotrienos. Por otra parte, al estudiar la respuesta de las células cebadas incubadas con el parásito *in vitro* también observaron la liberación de histamina, pero esta aumentaba aún más cuando se cultivaban con lisados de las glándulas salivales del vector.

Posteriormente, integrantes de su grupo analizaron la respuesta inflamatoria en un modelo de infección natural con *Phlebotomus dubosqci*, en el que se observó que los piquetes de moscas infectadas indujo un incremento de cé-





lulas cebadas mayor que en las moscas no infectadas, aunque la liberación masiva de histamina era prácticamente la misma en ambos casos, con lo que descubrieron que el piquete por sí solo es responsable del cuadro inflamatorio prominente.

Estos resultados mostraron que las moléculas de *Leishmania* y de las glándulas salivales del vector modulan la inflamación del hospedero al activar a las células cebadas, las cuales liberan histamina, triptasa y TNF- α , y generan inflamación que favorece la diapédesis de neutrófilos, que es la transmigración a través de los vasos sanguíneos para entrar a los tejidos.

Al respecto encontraron que los neutrófilos que llegan al sitio del piquete debido a la inflamación generada por las células cebadas fagocitan al parásito y lo transporta a los ganglios linfáticos, lo cual es muy importante para el parásito, explicó la investigadora, porque esto le permite salir del sitio del inóculo logrando evadir la acción de las células de la respuesta inmune e instalarse en células del ganglio, donde pueden replicarse; es decir que los neutrófilos le sirven como una especie de "caballo de Troya" que asegura su rápida dispersión.

El grupo de la doctora Becker también ha encontrado que la posible estrategia que favorece la dispersión del parásito en la leishmaniasis cutánea difusa consiste en la inhibición de genes de la vía de los TLR, que reconocen antígenos parasitarios, y de la vía de señalización JAK-STAT, lo cual genera una disminución de citocinas como IFN- γ y TNF- α bloqueando así los mecanismos leishmanicidas del macrófago.

GP63 es responsable de la actividad de ciclooxigenasa (COX) en Leishmania mexicana

Por su parte, la doctora Patricia Talamás, del departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, habló de otra

estrategia que usa el parásito para modular la respuesta inmune del hospedero, relacionada con la actividad de la glicoproteína de superficie del parásito GP63.

Explicó que GP63 es una proteína multitareas, que junto con el lipofosfoglicano (LPG), que también se encuentra en la superficie del parásito, protege a los promastigotes de los efectos líticos de complemento y modulan las enzimas líticas de los fagolisosomas.

Añadió que los receptores TLR de las células de la respuesta inmune reconocen a los antígenos parasitarios, como LPG, y esto se asocia con la producción de prostaglandina 2 (PGE₂), que es un mediador lipídico que tiene efectos importantes sobre las células del sistema inmune y el desarrollo de la respuesta inflamatoria.

La ponente dijo que las diferentes especies de *Leishmania* pueden modular la respuesta inmune del hospedero debido a que los antígenos del parásito interfieren con la cascada

Continúa pág. 12>



de señalización de los macrófagos y promueven una respuesta tipo Th2, que ayuda a la sobrevivencia del parásito en el hospedero.

Al hablar del proceso de producción de las prostaglandinas (PGs) en las células, explicó que cuando la célula recibe algún tipo de estímulo la fosfolipasa A2 (PLA₂) actúa sobre los fosfolípidos de membrana de los organelos, como el retículo y el núcleo, y libera ácido araquidónico, que es el sustrato que metabolizan las ciclooxigenasas (COX) de diferentes tipos.

Cuando el ácido araquidónico es metabolizado por las ciclooxigenasas, se genera la prostaglandina G2 (PGG₂), que es un intermediario de vida media muy corta, el cual pasa a PGH₂ y luego se generan diferentes mediadores que tienen diferentes efectos sobre el sistema y la fisiología del cuerpo, como la PGF₂₀, PGD₂, PGE₂, PGI₂ y tromboxanos.

Mencionó que el efecto generalizado que tiene la PGE_2 al actuar sobre diferentes tipos de células del sistema inmune es un aumento en la producción de citocinas tipo Th-2 y anticuerpos.

La ponente comentó que en varios trabajos se había encontrado que diversos tipos de parásitos como protozoarios, trematodos y nematodos presentan prostaglandinas A_2 , E_2 y $F_{2\alpha}$; pero en cuanto a la presencia de las enzimas, los pocos trabajos al respecto sólo reportan la presencia de PLA₂, pero no de COX en parásitos. Esto motivó a los integrantes del grupo de la doctora Talamás a identificar la proteína responsable de la actividad de la COX en *L. mexicana*, pues encontraron que los protomastigotes se teñían con un anticuerpo COX.

Al comparar en un modelo *in vivo* la actividad de COX en un cultivo de promastigotes mantenidos por largo tiempo con promastigotes recuperados de una lesión, se encontró que estos últimos tenían mayor actividad, y al purificar a la enzima por cromatografía de intercambio iónico y por precipitación con sulfato de amonio saturado, identificaron señales que correspondían a las fracciones donde se detectaba la actividad de COX.

A partir de estos resultados, se enviaron muestras a la Universidad de Columbus y al Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM para identificar la proteína con actividad de COX por espectrometría de masas, cuyo análisis mostró que la proteína responsable era gp63.

Por otra parte, se hizo un análisis bioinformático de las secuencias de la gp63 de *Leis-hmania*, de *Trypanosoma* y de las COX-2 de humano y ratón, encontraron que menos de 0.50 por ciento de ellas eran similares, mientras que más de 90 por ciento eran completamente diferentes y al hacer el empalme de las estructuras para averiguar por qué a pesar de esas diferencias podían tener la misma función, encontraron que había tres pequeñas zonas en las secuencias de las proteínas que coincidían, las cuales contenían una lisina en una posición cercana al sitio activo.

Para finalizar, la investigadora del CINVESTAV destacó que debido a que GP63 es una

molécula que se encuentra en la superficie del parásito, estos descubrimientos pueden ser útiles para generar prostaglandinas en los sitios de interacción con las células del sistema inmune y lograr su modulación.



IL-9: citocina central en la respuesta inmune anti-helmintos

En la última participación del simposio, la doctora Paula Licona, del Departamento de Biología Celular y del Desarrollo de la División de Investigación Básica del Instituto de Fisiología Celular, habló del papel de la citocina IL-9 en la respuesta inmune anti-helmintos, la cual es secretada por dos poblaciones celulares que no son células tipo Th2 como se pensaba.

La doctora Licona explicó que la citocina IL-9 es secretada por células T, macrófagos y eosinófilos, en casos de alergia e infecciones por helmintos. También se le ha asociado con el control de la inmunidad y la tolerancia, así como a la respuesta antitumoral eficiente.

Por varios años se aseguró que era una citocina derivada de células tipo Th2, pero en años recientes se sugirió que había otra población de células T, denominadas Th9, que eran responsables de producirla, lo que despertó el interés de su grupo por averiguar cómo y quién la expresaba, así como su función en un modelo *in vivo* de infección parasitaria.

Para contestar estas preguntas desarrollaron un modelo murino de infección por gusano de gancho (conocida como anquilostomiasis en humanos), en el que se inyectan larvas en estadio 3 del parásito, que es la forma infectiva, las cuales migran al pulmón donde maduran a estadio 4, suben a la tráquea y al ser tragadas por el animal llegan al intestino donde maduran a estadio 5; ahí las hembras depositan huevos, que salen por las heces para reiniciar el ciclo.

La respuesta inmune contra las infecciones por helmintos se lleva a cabo a nivel de las mucosas, ya que cuando el gusano daña y rompe el epitelio, promueve que las células epiteliales produzcan un grupo de citocinas, conocidas como alarminas, que activan a poblaciones residentes de tejido, células cebadas y otras poblaciones descritas recientemente, como las células linfoides innatas. La activación de todas estas células activa nuevamente al epitelio para la producción de moco o de otras poblaciones de la respuesta adaptativa.

Además, la respuesta inmune en este tipo de infecciones también se lleva a cabo en la periferia, donde la secreción de anticuerpos puede activar a otro tipo de granulocitos como los basófilos y eosinófilos.

Para saber cuándo se expresaba IL-9, infectaron ratones silvestres con el parásito *Nippostrogylus brasiliensis* y analizaron la expresión de la citocina de interés en distintos órganos blanco, como el pulmón, el intestino delgado o los ganglios, y encontraron que en todos los órganos el pico de expresión de IL-9 precedía al pico de expresión de otras citocinas tipo 2.

Estos resultados les hicieron suponer que la señal de IL-9 era importante para la inducción de las otras citocinas de tipo 2, y para probarlo realizaron el mismo experimento, pero esta vez incluyeron ratones deficientes de IL-9 y posteriormente analizaron la expresión de citocinas, el reclutamiento de poblaciones efectoras relevantes y la carga parasitaria.

Encontraron que en ausencia de IL-9 se abatía la inducción de las citocinas IL-5 e IL-3; además encontraron que los eosinófilos y los basófilos son poblaciones celulares sensibles a la ausencia de IL-9, pues disminuían en todos los órganos analizados; también observaron que la deficiencia en los niveles de inducción de citocinas tipo 2 y en la regulación de poblaciones efectoras importantes producía mayores cargas parasitarias en los animales.

A partir de esto concluyeron que IL-9 es importante para la inducción de IL-5 e IL-3, así como para la activación de poblaciones celulares como las células cebadas, basófilos y eosinófilos, lo cual permite la eliminación eficiente del parásito.

Por otra parte, para identificar la fuente celular se diseñó un ratón reportero, denominado INFER (Interleukin Nine Fluorescent Reporter) con el que se pudo hacer el seguimiento *in vivo* de las células que expresaban IL-9. Encontraron que cuando se realizaba la infección con el gusano *in vivo* había dos tipos de células que secretan IL-9; la primera se denominó Th9, y la segunda era una célula linfoide innata tipo 2.

Para evaluar si había alguna diferencia entre ambos tipos celulares, se transfirieron células Th9 o Th2 en ratones deficientes de linfocitos T y se encontró que las células Th9 son mejores en el reclutamiento y la activación de células cebadas y basófilos que logran disminuir la carga parasitaria. También observaron que al transferir *in vivo* células Th9 en ratones deficientes de IL-9 era posible reducir la carga parasitaria.

Para asegurarse de que la citocina efectora de las células Th9 era IL-9, se transfirieron células Th9 a los ratones deficientes de linfocitos T simultáneamente con un anticuerpo contra IL-9 para bloquearla y encontraron que en los animales transferidos con Th9 disminuían las cargas parasitarias, y al neutralizar a la IL-9 se bloqueaba totalmente el efecto de la transferencia de linfocitos Th9, con lo que demostraron que IL-9 es la responsable de la activación de las poblaciones que provocan la disminución de la carga parasitaria.

Con todo esto, concluyeron que en una infección parasitaria *in vivo* hay dos fuentes de IL-9, que es una citocina es importante para la producción de otras citocinas tipo 2 y para la activación de poblaciones necesarias para la eliminación del parásito, las cuales son distintas a las células Th2.

Citocromos P450 epoxigenasas e inflamación

Cynthia Navarro
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental

Los citocromos P450 (CYP) son una familia de enzimas altamente conservadas en la naturaleza. Los CYP humanos son conocidos principalmente porque están involucrados en el metabolismo y la eliminación de compuestos xenobióticos, incluyendo aproximadamente 75 por ciento de todos los fármacos conocidos. Sin embargo, estas enzimas pueden metabolizar una gran variedad de sustratos endógenos (como el colesterol, hormonas, ácidos grasos), y están involucradas en diversas vías metabólicas.

Diversas subfamilias de CYP se encuentran presentes en el cerebro y participan en procesos tan importantes como la producción de neurotransmisores y eicosanoides. Los CYP pertenecientes a las subfamilias 2C y 2J (epoxigenasas) se encargan de oxidar al ácido araquidónico y formar ácidos epoxieicosatrienoicos (EET). Los EET son eicosanoides con diversas propiedades biológicas, entre ellas una potente actividad anti-inflamatoria, por lo que se les ha propuesto como importantes blancos terapéuticos para tratar la inflamación.

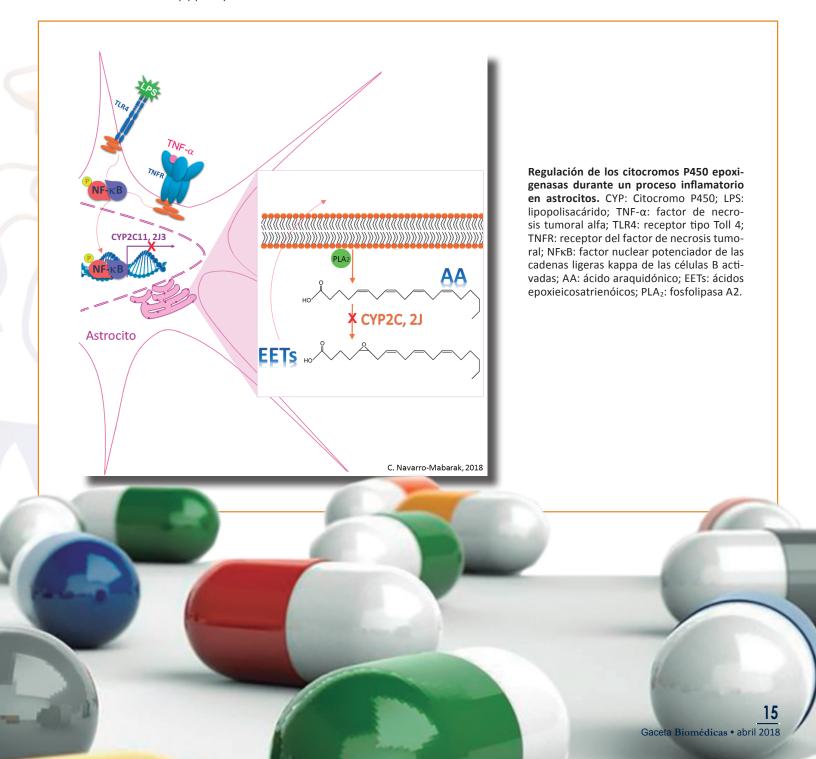
Sin embargo, la expresión y la actividad de los CYP puede ser modificada a su vez por la presencia de diversas citocinas proinflamatorias y la consecuente activación de la vía de NFκB. Se ha descrito que durante procesos inflamatorios sistémicos disminuye la expresión y actividad de los CYP epoxigenasas en el corazón, riñón e hígado. Pero hasta ahora no existe evidencia de que estas enzimas sean reguladas durante procesos inflamatorios en el cerebro. Por este motivo, nos ha interesado estudiar si un proceso inflamatorio desarrollado en astrocitos es capaz de modular la expresión y actividad de los CYP2C y 2J, así como el mecanismo por el cual esto se podría llevar a cabo.

Como modelo de investigación se utilizó la exposición de cultivos primarios de astrocitos a LPS. Se encontró que la activación de mecanismos de inflamación producida por el tratamiento con LPS es capaz de disminuir la expresión transcripcional, los niveles de proteína y la actividad enzimática de los CYP2C y CYP2J. Este efecto puede ser debido a la producción de citocinas proinflamatorias, ya que la administración de TNF- α de forma independiente, simuló el efecto del LPS en la regulación de los genes *Cyp*. Además, se corroboró que una de las vías implicadas en esta regulación, es la vía del factor de transcripción NF κ B, ya que la co-administración de IMD-0354, un inhibidor específico de NF κ B, evitó los efectos observados en la expresión y actividad de CYP2C y CYP2J. Adicionalmente, se encontró que NF κ B es capaz de unirse específicamente a cuatro sitios dentro del promotor de los genes *Cyp*, con diferentes afinidades, sugiriendo que es de esta manera como NF κ B lleva a cabo la regulación transcripcional de los CYP epoxigenasas.

Hasta el momento, el estudio de la regulación de los CYP por la inflamación se ha centrado en las implicaciones farmacocinéticas que ésta conlleva, pero las implicaciones que puede tener durante procesos fisiológicos que involucran el metabolismo endógeno mediado por CYP no se han tomado mucho en cuenta. Se ha propuesto que existe un ciclo entre la inflamación y la expresión de los CYP epoxigenasas que promueve el incremento de la cascada inflamatoria cuando es necesario, pero que si de alguna manera falla, puede promover procesos inflamatorios crónicos. De ahí surge la importancia de estudiar la regulación de los CYP epoxigenasas en el sistema nervioso central, en donde se han relacionado procesos inflamatorios crónicos con la etiología de diversas enfermedades neurodegenerativas [1].

Referencias.

[1] C. Navarro-Mabarak, R. Camacho-Carranza, J.J. Espinosa-Aguirre, Cytochrome P450 in the central nervous system as a therapeutic target in neurodegenerative diseases, Drug Metab Rev 50(2) (2018) 95-108.



Red Biomédica

Identidad 2.0: Identidad Digital

Omar Rangel Sección de Cómputo

Toda la información que vamos dejando a través del tiempo en los diferentes sitios de Internet donde nos registramos conforma nuestra identidad digital. Por increíble que parezca, más allá de nuestra dirección de correo electrónico, la identidad digital está compuesta por muchos más elementos de los que contienen nuestras identificaciones físicas como la credencial del INE o el pasaporte: además de los datos básicos de contacto que nos solicitan casi todos los sitios para poder registrarnos, incluye las fotos que publicamos en redes sociales, nuestras preferencias de navegación y compras, ubicaciones, datos bancarios de los sitios donde realizamos compras en línea, etc.

Según el modelo planteado por Fanny Georges, Profesor de Ciencias de la Información y la Comunicación en la Universidad Sorbonne Nouvelle-Paris 3,

la identidad digital está constituida por diferentes tipos de datos según el usuario tenga o no la intención de revelarlos, lo que da lugar a una **identidad declarada**, compuesta por aquella información que revela expresamente la persona, otra **identidad actuante**, según las acciones que ésta lleva a cabo, y otra **calculada o inferida**, según el análisis de las acciones que realiza la persona. Toda esta información puede ser utilizada para configurar una idea de quién es y qué le gusta a una persona determinada.

De tal forma que los datos que ayudan a configurar estas identidades se pueden clasificar de la siguiente manera:

Datos de identidad física o individual. Además de todos los identificadores legales que conocemos como el nombre, RFC, clave de elector, fecha de nacimiento, número de la tarjeta de crédito, número

de seguridad social, etc., también están incluidos los identificadores sociales de los sitios de las redes a las que accedemos.

Datos de comportamiento. En este rubro se ubican los datos de localización, historial de navegación y compras, transacciones, transcripciones del *call centers*, etc.

Datos derivados o calculados. Son los perfiles elaborados de los datos anteriores a través de procedimientos analíticos, estos permitirán, por ejemplo, calcular el riesgo de otorgarle un crédito a una determinada persona, entender su propensión a hacer algo, definir la influencia de una persona en un ambiente determinado, inducir una idea en una idea en un grupo de personas, etc

La revista especializada **TechCrunch** define a la gestión de la identidad digital como la próxima revolución digital, debido al crecimiento exponencial que experimenta la cantidad de información que se almacena de los usuarios de los servicios de Internet. Para controlar su identidad digital, los usuarios deberán saber exactamente cuándo, dónde y para qué se recopila toda esta información, de esta forma podrán tomar medidas para protegerse en el mundo digital.

En este contexto, la privacidad es clave, y es fundamental que las empresas lo asuman: si los consumidores no perciben que sus datos están protegidos, no estarán dispuestos a utilizar los servicios 'on line', como recientemente lo experimentó Facebook con el "escándalo Cambridge Analytica". Í



"Los datos que compartimos en Internet pueden superar incluso el conocimiento que tiene una persona de sí misma, pues permite a los algoritmos de análisis definir tendencias, comportamientos, secuencias, etc., originadas por el creciente flujo de información que se comparte. A este conjunto de datos también se le conoce como *Shadow Data*".