



Gaceta

Biomédicas



UNAM
La Universidad
de la Nación

Febrero
de 2018

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Año 23 Número 2
ISSN 1607-6788



Dr. José Negrete *In Memoriam*

Pág. 12

Prevención y control
del cáncer de la mujer
en las Américas

Pág. 3

La genética del cáncer de mama
en las mujeres jóvenes:
¿qué sabemos?

Pág. 6



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

Dr. 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 Exterio Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 23, número 2. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 28 de febrero 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/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 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 23 NÚMERO 2 FEBRERO, 2018

3

PREVENCIÓN Y CONTROL DEL CÁNCER DE LA MUJER EN LAS AMÉRICAS



6

LA GENÉTICA DEL CÁNCER DE MAMA EN LAS MUJERES JÓVENES: ¿QUÉ SABEMOS?



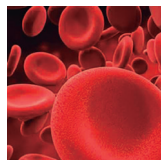
8

CONTRIBUCIÓN DE LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS VOLÁTILES A LA CONTAMINACIÓN AEREA



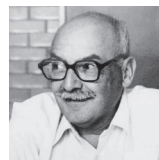
10

LA PARTICIPACIÓN DE LA ERITROPYETINA EN LA MIGRACIÓN DE CÉLULAS TUMORALES



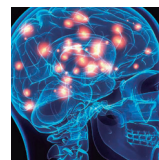
12

DR. JOSÉ NEGRETE MARTÍNEZ IN MEMORIAM



14

CORRE POR TUS NEURONAS: EL EFECTO DEL EJERCICIO EN EL CEREBRO



16

LEY DE NEUTRALIDAD DE INTERNET EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA



EN PORTADA



El doctor José Negrete en su laboratorio.

Cortesía de: Santiago Negrete

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



O a través de este enlace: www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Defensoría de los Derechos Universitarios

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

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

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

Prevención y control del cáncer de la mujer en las Américas

Sonia Olguin

El cáncer es la segunda causa de muerte en las Américas. El cáncer de mama (CaMa) y el cáncer cervicouterino (CaCu), los tipos más comunes entre las mujeres, representan 35 por ciento de los nuevos diagnósticos de cáncer en la región. Cada año casi 500 mil mujeres reciben un diagnóstico de cáncer y 127 mil mujeres mueren debido a uno de estos tipos de cáncer, informó la doctora Mary Louis, de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

En la conferencia por internet titulada “Prevención y control del cáncer de la mujer en las Américas”, organizada por la OMS, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la organización no gubernamental “Tómalo a Pecho” con el objetivo mostrar el trabajo colaborativo desarrollado para disminuir el número de muertes en las mujeres de América por cáncer, la doctora Louis, a nombre de la directora general de la OMS señaló que se proyecta un aumento de 44 por ciento para 2030, y si no se toman medidas ahora, la situación será terriblemente peor.

Mencionó que el tema de este año para la celebración del Día Mundial contra el Cáncer es “Yo puedo, todos podemos”, lo que brinda, una oportunidad para elevar la concientización y promover junto con la Unión Latinoamericana contra el Cáncer en la Mujer (ULCCM) un cambio en las políticas de salud pública y los sistemas de salud, tomando acciones comunitarias para mejorar las medidas de control del CaCu y del CaMa en la región.

Señaló que las desigualdades ligadas con estos tipos de cáncer son considerables, y como ejemplo mencionó que, en el Caribe de habla inglesa, la tasa de mortalidad ocasionada por cáncer es cinco veces superior a la registrada en Canadá. Así mismo, en los países centroamericanos, por cada dos mujeres diagnosticadas con cáncer de mama una ha de morir por la enfermedad, mientras que en Estados Unidos muere una de cada seis. Consideró que estas estadísticas “constituyen una señal potente de las disparidades

en los resultados de salud que pueden emanar de diferencias en el acceso a una detección temprana; al tamizaje; al tratamiento oportuno; así como a que los costos de los medicamentos sean inaccesibles. Por todo lo anterior, dijo, “decidimos centrar el seminario en CaCu y CaMa, así como en el fortalecimiento de los servicios de salud y la reducción de las brechas en el acceso a los servicios de salud de calidad”.

“La concientización, la detección, el tamizaje, el diagnóstico y el tratamiento oportunos son las estrategias que se requieren para un mejor control y manejo del CaCu y el CaMa”, aseguró. Agregó que estas intervenciones requieren como cimiento un sistema de salud robusto, basado en la atención primaria, con acceso equitativo y asegurable a toda la población, sin importar su situación financiera o ubicación geográfica; por ello, como parte del Plan de Acción para la Prevención y Control de las Enfermedades No Transmisibles en las Américas de la OPS “seguimos colaborando para implementar enfoques innovadores”.

En su ponencia “La mujer y el cáncer en América Latina y el Caribe. Desafíos y oportunidades para los sistemas de salud”, el doctor Julio Frenk, rector de la Universidad de Miami, compartió breves reflexiones sobre los retos que enfrenta la implantación de estrategias integrales para la salud de las mujeres.

Mencionó que el obstáculo principal que se experimenta en la salud pública y en la salud mundial es que “a menudo erigimos falsas dicotomías, y eso lo vemos claramente en la dicotomía entre enfermedades infecciosas y enfermedades no transmisibles”. Eso, dijo, se refleja en los cánceres que afectan principalmente a las mujeres, porque se tiene un ejemplo de un cáncer de origen infeccioso, que es el CaCu y otro que no tiene origen infeccioso que es el CaMa.

Recomendó que “en vez de enfocarnos en estas características y crear este tipo de priorizaciones que obligan a dar más atención a las enfermeda-

des infecciosas y quitársela a las no infecciosas o viceversa (en este caso si priorizamos el CaMa, eso ocurre a expensas del CaCu), debemos superar esta falsa dicotomía y enfocarnos en la población, en este caso las mujeres.

Es necesario reconocer que en los países de América Latina existe una transición epidemiológica muy compleja, donde hay un traslape de problemas; “a diferencia de lo que ha pasado en los países económicamente avanzados, donde un problema sustituye a los otros, en los países de ingresos bajos y medios hay una coexistencia, una yuxtaposición de problemas, y sucede también en el cáncer, donde sin haber resuelto el gran rezago que representa el CaCu, tenemos ya unas tasas de incidencia y prevalencia muy altas de CaMa, con mortalidad mayor que en los países desarrollados”.

“La otra dicotomía perniciosa ha sido entre programas verticales y horizontales. Los programas verticales, donde tratamos padecimientos específicos y enfocamos los recursos, contra las estrategias horizontales que buscan fortalecer los sistemas de salud de manera general”. El doctor Frenk recomendó seguir una estrategia diagonal (término acuñado por Jaime Sepúlveda), que combina la ventaja de enfocarse en problemas prioritarios (característica de las estrategias verticales), con la utilización de esas prioridades para introducir cambios generales en los sistemas de salud que sirven para atender otras prioridades que va marcando la tendencia epidemiológica. “Esta estrategia creo que es la que mejor nos permite atender las prioridades al mismo tiempo que vamos fortaleciendo el sistema de salud de forma general y preparándolo para el éxito, porque si tenemos éxito en un problema, otros problemas van a surgir”.

Como ejemplo mencionó la implantación del Seguro Popular en México durante su gestión como secretario de Salud, el cual cubre a 50 millones de

Continúa pág. 4>



mexicanos, a la gente con menos recursos y garantiza el servicio para más de 270 intervenciones e incluye tratamiento de todos los cánceres de niños, del CaCu y del CaMa.

Enfatizó que el acceso a los elementos del tratamiento es muy importante, porque la falta de acceso no sólo es la causa de altas tasas de letalidad y de quebrantos financieros para las familias. No obstante, una reforma integral debe abarcar todo el ciclo de la enfermedad; “de nada sirve tener esquemas de aseguramiento para el acceso al tratamiento si no se introducen al mismo tiempo intervenciones de prevención y promoción de la salud que actúen desde los determinantes sociales y que cubran la detección temprana y la prevención específica,

ya que ambos son importantes en el caso de los cánceres de la mujer, porque si solamente aseguramos el acceso al tratamiento, el sistema se vuelve insostenible”.

En ese ciclo completo, dijo, deben incluirse los temas de atención a lo largo de la vida de las personas, incluyendo el acceso al control del dolor y a los cuidados paliativos, los cuales son intervenciones horizontales pero tienen importancia en el caso del cáncer, y al generar estas plataformas se fortalece el sistema para atender otras prioridades.

Concluyó que en esta visión integral y en el caso particular de los cánceres de las mujeres “tenemos que incluir los aspectos culturales que rodean estas enfermedades; creo que el cáncer de

mama nos ilustra muy bien el reto que tenemos, en mi jornada acompañando a mi esposa en su valerosa lucha contra el cáncer de mama, entrevisté muchas mujeres y pude darme cuenta de que junto con el cáncer de mama hay un cáncer mucho más pernicioso que es el cáncer de la ignorancia y el estigma, de la discriminación y del machismo”. Creo que junto con la batalla que demos en el frente de la salud pública y la atención médica, tenemos que dar esta batalla en el frente cultural, la batalla contra el machismo que reduce a las mujeres a una parte de su cuerpo, la batalla contra el estigma que afecta a todos los cánceres en general.

Por su parte la doctora Felicia Marie Knaul, de la Universidad de Miami y fundadora de la Organización no gubernamental “Tómalo a Pecho”, habló sobre evaluaciones sistémicas desde la sociedad civil para cerrar las brechas de acceso y reducir el número de muertes por cáncer en la mujer.

Informó que en los países de bajos ingresos de América Latina y el Caribe podrían evitarse 95 por ciento de las muertes por CaCu y 75 por ciento de las muertes por CaMa.

La doctora Knaul hizo una comparación de 1975 hasta 2014 entre los países de ingresos altos como Australia, Canadá y Estados Unidos y los países de menor ingreso como México y Colombia, y señaló que ha proyectado una reducción en la trayectoria en el cáncer de mama en los primeros y un aumento en los segundos, por lo que, dijo, “los países latinoamericanos deben pensar si quieren hacer lo que se hizo en los países de alto ingreso para reducir la mortalidad por cáncer, que ha sido una combinación de tratamiento efectivo con un diagnóstico precoz”.

Para países como México y Colombia, dijo, hay diversos desafíos, dos de ellos de suma importancia; el primero es el estadio del diagnóstico. En América Latina 21 por ciento de los casos se diagnostica en estadio 1, cuando la enfermedad es muy tratable, mientras que en otros países como Estados Unidos, 80 por ciento de los casos se diagnostican en esta etapa; es decir, antes que todo se debe buscar cómo adelantar el diagnóstico.

La segunda es que muchos de los casos de cáncer de mama se dan en la mujer premenopáusia, cuando tienen menos de 40 años y la mamografía no se presta al tamizaje, por lo que

debe pensarse en otras opciones y ver cómo se pueden fortalecer los sistemas de salud para enfrentar estos desafíos.

Knaul mencionó que los países de la región deben considerar un enfoque diagonal y aprovechar las sinergias para hacerle frente a todas las prioridades juntas. México, dijo, tiene programas de prevención de riesgo e investigación, pero hay una detección tardía y el tiempo entre diagnóstico y tratamiento es muy largo.

La doctora Patricia J. García, de la Universidad Cayetano Heredia de Perú, en su ponencia “Hope: Improving women’s health using molecular self-testing for screening of human papilloma virus (HPV)” se refirió al trabajo que ha realizado para poner en marcha diferentes estrategias contra el CaCu en Lima.

Informó que el CaCu es el tercer tipo de cáncer más frecuente en mujeres, y en Perú es el que más afecta a las mujeres, con una tasa de 34.5 afectadas por cada cien mil. Agregó que esta elevada incidencia se debe a la frecuente infección por VPH y a que sólo 40.3 por ciento de las mujeres se han realizado un Papanicolaou, además de que la sensibilidad de éste para detectar cáncer es baja (42.5 por ciento).

Afortunadamente, dijo, hay nuevas formas de detectar el VPH antes de que se presente el cáncer; se trata de “pruebas moleculares para detectar este virus no sólo en el cuello uterino sino en la vagina, y además las mujeres pueden autorrealizar la toma de muestras para la prueba molecular en la comodidad de sus hogares”.

Con esta nueva forma de detección iniciaron el proyecto “Hope: Improving women’s health using molecular self testing for screening of Human Papilloma Virus (HPV)”. Este proyecto fue financiado por Merrell Challenge de Canadá y fue realizado en Ventanilla, una zona muy pobre de Lima. Ahí identificaron a las mujeres líderes de la comunidad que pudieran proporcionar los estuches que contenían la prueba y la información de cómo debían realizarla en sus casas; ellas fueron las primeras en obtener sus propias muestras. Se eligieron 56 mujeres para capacitarlas durante dos días; se les enseñó a comunicarse con otras mujeres, a llenar formularios y obtener información. Elaboraron material didáctico sobre la auto-obtención de la

muestra y fabricaron unas bolsas que mostraban la anatomía de la mujer y cómo iban a obtener la muestra.

Una vez tomada la muestra, ésta puede conservarse a temperatura ambiente, por lo que instalaron centros de recolección, constituidos por cajas de plástico en las que podían dejar las muestras con sus datos durante las 24 horas del día, los siete días de la semana. Las muestras son entregadas al laboratorio y procesadas en el laboratorio central de distrito.

Además, una vez procesadas las muestras, los resultados eran entregados a las interesadas mediante mensaje de texto; si los resultados eran positivos, se les daba una cita y recibían tratamiento de acuerdo con el diagnóstico.

Con este proyecto se buscaba la detección temprana, un mejor pronóstico y mujeres más sanas, además del empoderamiento de las mujeres para que ayuden a otras.

Como resultado tuvieron 2217 kits distribuidos y 2131 (96.1 %) recuperados en los sitios de recolección. Con resultados positivos fueron 266, de los cuales 252 (94.7) firmaron consentimiento para la realización de colposcopia, Papanicolaou o biopsia. Las que no firmaron recibieron asesoría para ser atendidas en el centro de Salud. Se tuvieron 49 biopsias anormales con un alto grado de cáncer.

La doctora García informó que este programa tuvo un impacto en la atención continua porque era muy difícil encontrar médicos que pudieran hacer biopsias y colposcopias. Además contribuyó al mejoramiento de la cobertura, pues dos terceras partes de las participantes nunca se habían realizado un Papanicolaou; por ello ya se ha iniciado esto en Tumbes, en la parte norte de Perú.


Posteriormente, el doctor Luis Santini, coordinador de la Comisión Ejecutiva del Plan Región Libre de CaCu de la Red de Institutos Nacionales de Cáncer (RINC), mencionó que este plan es financiado por UNASUR; nació con el planteamiento de cómo los países de América Latina podrían trabajar juntos para afrontar el desafío de reducir el número de nuevos casos de CaCu y salvar a 28 mil mujeres de muerte prematura cada año.

Informó que en América Latina el CaCu es el segundo más diagnosticado en mujeres de acuerdo con GLOBOCAN 2012, y afecta principalmente

a mujeres pobres con poco acceso a los servicios de detección precoz y tratamiento; sin embargo, con los conocimientos científicos y tecnológicos actualmente disponibles, el cáncer de cuello uterino es casi completamente evitable.

El CaCu refleja la desigualdad social y de género en lo que respecta a la salud pública, y en América Latina hay extrema heterogeneidad en cuanto a la cobertura de las mujeres por los programas organizados y las tecnologías de diagnóstico y tratamientos utilizados; por ello, la RINC desarrolló un Plan Regional de Asistencia Técnica: Región Libre de Cáncer Cervicouterino, con nueve componentes estratégicos para garantizar los objetivos de tamizaje, diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino, y vacunación de las niñas contra el VPH, que son: dar cumplimiento al diagnóstico y el tratamiento; implementación del tamizaje basado en la inspección visual con ácido acético y tratamiento inmediato con crioterapia “ver y tratar”; apoyo a la incorporación del test de VPH en un contexto programático organizado; implementación estratégica de la vacunación contra VPH en la región; fortalecimiento de los sistemas de información, monitoreo y evaluación de los programas; desarrollo de mecanismos de control de calidad de los laboratorios de citología; acceso a la tecnología de diagnóstico y tratamiento; investigación, así como comunicación/mobilización social y educación pública.

Este plan para el desarrollo contempla la construcción de una plataforma tecnológica de asistencia técnica, que ayudará a identificar nuestras necesidades de capacitación, dar capacitación presencial y en línea, y sistematizar los conocimientos. El ponente explicó que no tiene una estructura fija y dispone de herramientas visuales, interactivas y dinámicas para atender los objetivos de cada país para desarrollar distintas estrategias dirigidas a dar apoyo y fortalecer las actividades de los componentes temáticos.

Finalmente, mencionó que a medida que las acciones van desarrollándose, la información producida se dirige a un centro de acopio para ser compartida, lo que permitirá la retroalimentación, que es un componente primordial de la estrategia y la plataforma, señaló. 

La genética del cáncer de mama en las mujeres jóvenes: ¿qué sabemos?

Keninseb García

En un artículo de revisión publicado a finales del año pasado en *Mutation Research-Reviews*,¹ el grupo del doctor Alejandro Mohar, de la Unidad Periférica de Investigación Biomédica en Cáncer del IIB en el Instituto Nacional de Cancerología, recapitula que el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es más agresivo y desde hace apenas unos años se ha encontrado que estas pacientes tienen una alta susceptibilidad genética y una firma genómica específica, distinta de la de las mujeres postmenopáusicas que lo padecen.

El número de casos de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años está aumentando en todo el mundo, y con ayuda de paneles de genes de cáncer, estudios de asociación del genoma completo, análisis de expresión y reportes de polimorfismos se han comenzado a encontrar pistas de qué es lo que hace diferente al padecimiento en este grupo de edad y por qué es necesario brindarles asesoramiento genético.

De acuerdo con los investigadores, el cáncer de mama en las mujeres jóvenes se caracteriza por la presencia de tumores más agresivos que en las pacientes postmenopáusicas, ya que tienen una alta tasa de proliferación y están poco diferenciados.

Los estudios epidemiológicos de pacientes con cáncer de mama sin estratificación por edad han mostrado que entre 10 y 30 por ciento de los casos del padecimiento se atribuyen a familias génicas, y un porcentaje menor, de 5 a 10 por ciento, tienen un fuerte componente hereditario y son autosómicos dominantes, causados por mutaciones deletéreas de alta penetrancia.

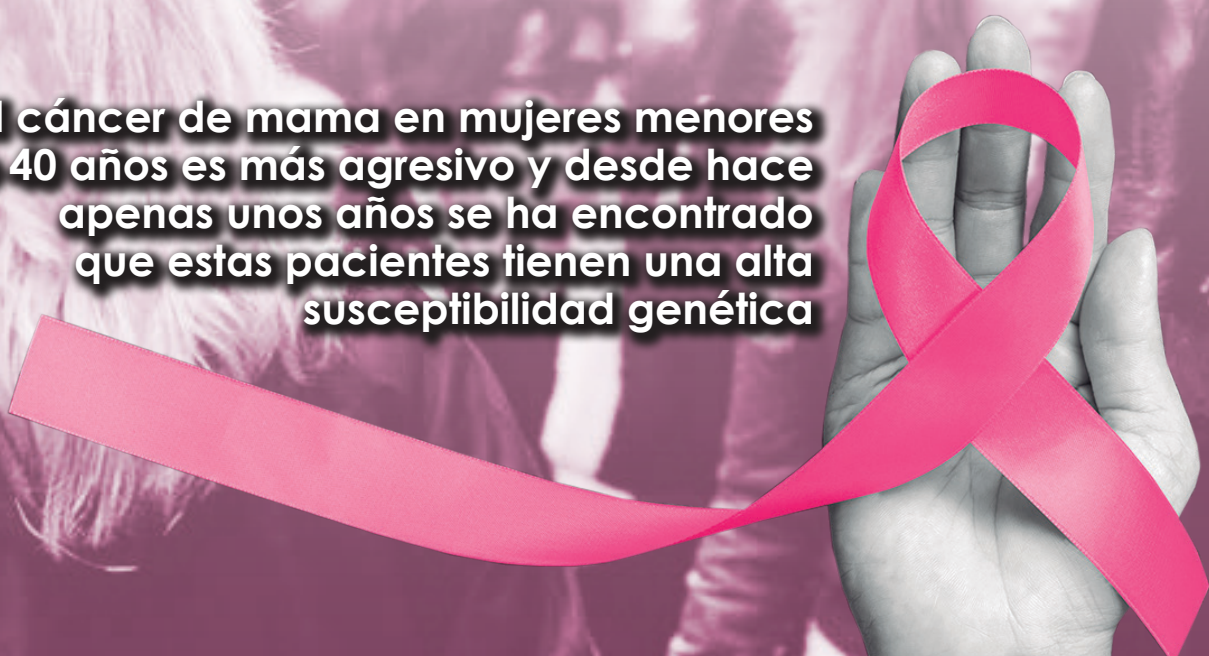
Los autores explican que las mutaciones de predisposición al cáncer de mama pueden clasificarse con base en el riesgo relativo que adicionan para padecer algún tipo de cáncer en particular: las mutaciones de alta penetrancia están asociadas con un riesgo relativo al cáncer mayor a 5; las mutaciones de penetrancia intermedia confieren un riesgo

relativo de cáncer de 1.5 a 5, y los de baja penetrancia tienen un riesgo relativo de cercano a 1.5.

Al comparar la frecuencia relativa de mutaciones en genes de cáncer de mama hereditario que presentan las mujeres diagnosticadas con el padecimiento antes de los 40 años frente a las pacientes sin estratificación por edad, los datos mostraron que hay una mayor frecuencia de mutaciones en los genes de alta penetrancia BRCA 1 y BRCA 2 y TP53, así como una menor frecuencia de genes de penetrancia intermedia, como CHECK2, PALB2 y ATM en las mujeres jóvenes.

Las mujeres mayores tienen una frecuencia de mutaciones de los genes BRCA 1/2 de más de 48 por ciento; pero en las mujeres jóvenes hay una sobrerepresentación de las mutaciones de estos genes de alrededor de 74 por ciento, que podría deberse a un sesgo en la notificación a causa de la disponibilidad de la tecnología para realizar estudios de dichos genes.

El cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es más agresivo y desde hace apenas unos años se ha encontrado que estas pacientes tienen una alta susceptibilidad genética



También se ha detectado una frecuencia de mutaciones del gen TP53 de alrededor de 10 por ciento en mujeres menores de 40 años, mientras que en las pacientes mayores apenas rebasa 2 por ciento. Así mismo, se ha advertido que las mutaciones de este gen están relacionadas con el desarrollo de cáncer a edades más tempranas, y además los datos epidemiológicos han revelado un efecto diferencial sobre la edad de inicio del cáncer, los niveles de actividad supresora de tumores y el tipo de cáncer dependiendo de la naturaleza de la mutación de TP53.

Los estudios de asociación del genoma completo que se han realizado para analizar *loci* de riesgo de cáncer de mama se han enfocado principalmente en mujeres caucásicas postmenopáusicas; uno de ellos reveló 72 nuevos SNPs asociados con la aparición temprana de cáncer de mama localizados en seis regiones genómicas donde anteriormente se habían reportado SNPs asociados con cáncer de aparición más tardía.

Los autores citan un estudio realizado por Carey Anders y sus colaboradores, del Centro Médico de Duke University, en el que se analizó la expresión de genes en tumores mamarios de mujeres jóvenes y mayores, mediante el cual identificaron 367 que se expresaban de manera diferencial en ambos grupos y estaban involucrados en la regulación de la función inmune, con las células troncales,

apoptosis y algunas vías de señalización oncogénica, entre otros procesos. Estas diferencias en la expresión, que tienen un valor pronóstico y terapéutico, mostraron que los tumores de cáncer de mama del grupo de mujeres jóvenes tienen una biología común única.

También se ha asociado la desregulación de los micro RNAs con el cáncer de mama en mujeres jóvenes. María Peña Chilet y sus colaboradores de INCLIVA Biomedical Research Institute en Valencia, España, encontraron que el cáncer de mama tiene un perfil único de expresión de los micro RNAs, pues encontraron diferencias en la expresión de miR-1228*, miR-3196, miR-1275, miR-92b, miR-139 and miR-1207.

En cuanto a las variantes genéticas predictivas y de pronóstico, los autores refieren que la expresión del complejo BRCA1/BRCA2/Rad51 puede ser un biomarcador para predecir la respuesta a la radioterapia en pacientes que desarrollan cáncer de mama tempranamente, pues se ha visto que la baja expresión se correlaciona con un alto grado histológico, y que este grupo responde bien a la radioterapia.

El asesoramiento y las pruebas genéticas son esenciales para las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. En el ámbito internacional el consenso establece que las mujeres menores de 50 años deben recibir asesoramiento genético para evaluar el riesgo de cáncer, y

que independientemente de su historia familiar, las mujeres menores de 45 años son candidatas para realizarse pruebas de BRCA 1/2, y de TP53 las menores de 31 años. En estos grupos se presentan retos y consideraciones especiales relacionados con el manejo de la enfermedad, como la infertilidad relacionada con el tratamiento, el embarazo y una mayor probabilidad de cáncer de mama hereditario en comparación con las mujeres posmenopáusicas.

Los investigadores consideran que las mujeres jóvenes con cáncer de mama representan un desafío para la salud pública debido al número considerable de años de vida perdidos, la dificultad del tratamiento y el diagnóstico tardío; su manejo clínico también es complicado debido a que existe un consenso sobre la mayoría de los genes incluidos en las pruebas con paneles de genes, que son de alta penetrancia, pero no existen lineamientos para los genes de penetrancia intermedia.¹

1) Gómez-Flores-Ramos L, Álvarez-Gómez RM, Villarreal-Garza C, Wegman-Ostrosky T, Mohar A. (2017) Breast cancer genetics in young women: What do we know? *Mutat Res*; 774:33-45.

Contribución de los compuestos orgánicos volátiles a la contaminación aérea

Rocío López Vargas, Regina Montero Montoya

La contaminación ambiental es un problema de gran importancia que atañe a toda la humanidad, porque está propiciando grandes cambios en el comportamiento de los ecosistemas y causando pérdida de biodiversidad; además, puede ser el origen de diversas enfermedades y desórdenes fisiológicos en humanos. Entre los contaminantes que afectan la calidad del aire se encuentran los compuestos orgánicos volátiles (VOC por sus siglas en inglés) que se incorporan a la atmósfera por actividades antropogénicas o biogénicas y contribuyen a los problemas de formación de ozono troposférico y partículas menores a 2.5 micrómetros (PM2.5) en las grandes ciudades, mediante la generación de aerosoles orgánicos secundarios (SOA por sus siglas en inglés). Las características fisicoquímicas de estos compuestos y su vida media en la atmósfera, que puede variar entre unos minutos y varios meses, les permiten desplazarse grandes distancias desde su fuente de emisión e ingresar a los organismos por vía aérea o dérmica principalmente, y causar síntomas e incluso patologías como asma, dermatitis atópica y problemas neurológicos, entre otros; algunos VOC como el benceno, el 1,3-butadieno y el cloruro de vinilo están clasificados por la IARC en el grupo 1, es decir, son sustancias carcinógenas para el ser humano. Los VOC incluyen a los hidrocarburos aromáticos, los alifáticos, aldehídos, cetonas, éteres, ácidos y alcoholes con grupos funcionales diversos (halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo). Son compuestos lipofílicos relativamente inertes capaces de atravesar las membranas biológicas, y cuya toxicidad depende básicamente de su biotransformación dentro del organismo. Aunque existe una enorme cantidad de sustancias consideradas como VOC, las más abundantes en el ambiente son el benceno y algunos de sus derivados orgánicos como tolueno, estireno, etilbenceno y xilenos, designados en conjunto como BTEX, que comprenden más de 60 por ciento de los

VOC detectados en áreas urbanas. Por ello se les toma como referencia para evaluar niveles ambientales y de exposición a VOC.

Los VOC provienen mayormente de fuentes naturales como el petróleo, incendios forestales y la transformación de precursores biogénicos; sin embargo, las actividades antropogénicas se han convertido en importantes fuentes de emisiones de VOC tóxicos a la atmósfera, tanto que ya contribuyen con 25 por ciento de los VOC en nuestra atmósfera global. Dichas actividades antropogénicas generadoras de VOC incluyen: algunos procesos químicos industriales (producción de pinturas, lubricantes, adhesivos, derivados del petróleo, metales, etc.), la quema de combustibles en centrales térmicas de carbón, gas, petróleo y en industrias y comercios, así como en estufas, calentadores residenciales y calderas, además de las emisiones de vehículos que incluye autos, camiones, autobuses, motocicletas, barcos y aviones. También se consideran fuentes de VOC el uso de solventes y la aplicación de plaguicidas en la agricultura y el hogar.

Con respecto a las emisiones de VOC debidas a procesos industriales, la EPA reportó que en 2014 la producción de petróleo y gas fueron las actividades que más VOC emitieron a la atmósfera, llegando a más de tres millones de toneladas en ese año, seguido por su almacenamiento y su transporte, y productos químicos nuevos y existentes (NEC) con alrededor de 200 mil toneladas en ambos casos, mientras que las refinerías de petróleo emitieron poco más de 50 mil toneladas. Cabe destacar que estos números corresponden sólo a los Estados Unidos, y resulta preocupante que no en todos los países se cuente con inventarios confiables de las emisiones de contaminantes, pues aunque existe el GAW (Global Atmosphere Watch), éste registra la presencia de VOC en grandes zonas geográficas pero no a nivel regional municipal, que es donde se presentan los impactos a la salud.


Con todos estos datos, resulta sorprendente el reporte publicado en este mes en la revista *Science*¹, firmado por más de veinte autores de prestigias instituciones, en el que advierten sobre un cambio en la composición química del aire urbano. A medida que en las ciudades estadounidenses y de Europa Occidental han disminuido sus emisiones debidas al transporte y a la industria, se ha visto un importante incremento de las emisiones debidas a productos químicos volátiles (VCP por sus siglas en inglés), también derivados del petróleo pero usados a nivel doméstico y comercial, que incluyen: plaguicidas, recubrimientos, tintas de impresión, adhesivos, productos de limpieza y de cuidado personal; estos productos contienen solventes orgánicos que contribuyen a las emisiones de VOC, con la consecuente formación de aerosoles secundarios (SOA) y de ozono. Los autores calcularon que la emisión de VOC a partir de estos productos es 1 a 2 órdenes de magnitud mayor que la actual emisión a partir de la quema de combustibles por vehículos de motor.

Esto tiene importancia para la salud porque la principal emisión de VOC por estos productos ocurre en interiores, donde se da una exposición directa antes de que los sistemas de extracción los expulsen al exterior, y porque numerosos compuestos aromáticos e hidrocarburos clorados son tóxicos para los humanos y sus mascotas.

Este estudio constituye una alerta para las autoridades de ciudades en las que se ha podido controlar la contaminación vehicular mediante nuevas tecnologías en la construcción de motores, un eficiente transporte público no contaminante, y una mejor formulación de los combustibles. Seguramente cambiarán sus regulaciones para controlar el uso de estos productos en el hogar y en los establecimientos públicos, sustituyéndolos por productos que no usen estos solventes orgánicos, cuya emisión ya está afectando el ambiente exterior al contribuir con la formación de aerosoles secundarios y ozono.

En relación con las ciudades mexicanas, se cuenta con muy poca información, pues los VOC en particular se determinan en una o dos estaciones de nuestra Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) en la Ciudad de México, y en otras ciudades sólo se han hecho estudios transversales específicos para determinar sus niveles. De esta manera sabemos que mientras en la Ciudad de México la emisión de VOC se debe a fugas de gas licuado, quema de combustibles de autos y camiones y al uso de productos domésticos como los VCPs, en Monterrey se aprecia una fuerte aportación de emisiones de origen industrial además de la quema de combustibles; los niveles alcanzados en la zona más contaminada de Monterrey (Santa Catarina) contra los niveles más altos medidos en México (La Merced) son casi el doble: 1051 ppbV, contra 605.5 ppbV. La ciudad de Guadalajara muestra una composición combinada de industria, gas y uso de productos VCPs intermedia, con un total de 678.04 ppbV de VOC como promedio de toda la ciudad. Aunque aparentemente vamos siguiendo la misma tendencia que las ciudades europeas y estadounidenses, podría resultar que en realidad estemos sufriendo un incremento de ambos tipos de contaminación. Por un lado, nuestro problema de emisiones vehiculares no ha sido resuelto, ya que

coexiste un parque vehicular con tecnología ineficiente y contaminante con vehículos de tecnología mejorada, los cuales podrían disminuir las emisiones, pero existe un incremento en la frecuencia de congestionamientos de tránsito en las avenidas principales y secundarias por la reducción de la capacidad de las vialidades, aunado al incremento de transporte que utiliza diesel como combustible; por otro lado, a diferencia de las ciudades europeas y estadounidenses, nuestras ciudades muestran un crecimiento poblacional continuo que seguramente contribuye a incrementar la emisión de VOC debidos a VCPs, contra los que no tenemos ninguna regulación.

El ozono y los SOA que contribuyen a la formación de PM_{2.5} se encuentran entre los principales causantes de enfermedades por la contaminación del aire, y las medidas para reducir su formación se han relacionado con la reducción de emisiones de VOC a partir de la quema de gasolinas. Sin embargo, otros VOC provenientes de los VCPs tienen el mismo efecto sobre la generación de estos contaminantes, por lo que es necesario incluir indicadores de estos compuestos en los programas de monitoreo de la calidad del aire en forma regular, lo cual permitirá orientar en forma más eficiente los planes y medidas para reducir la contaminación del aire y proteger nuestra salud. 

1) McDonald BC y cols. 2018. Volatile chemical products emerging as largest petrochemical source of urban organic emissions. *Science* 359: 760-764.

Lecturas recomendadas

IARC. Outdoor air pollution. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 109. IARC-WHO, Lyon, France, 2016. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/index.php>

Lancet. 2017. The Lancet Commission on pollution and health (47 authors). Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)

EPA 2017 – Disponible en: https://www3.epa.gov/cgi-bin/broker?_service=data&_program=dataprog_national_2.sas&_debug=0§or=Industrial%20Processes&pol=VOC&polchoice=VOC

INECC, México D.F. Evaluación de Compuestos Orgánicos Volátiles para definir medidas de control en la Zona Metropolitana del Valle de México. Septiembre 2015. Disponible en: http://www.inecc.gob.mx/descargas/eventos/2015_ehime_cca_unam_cov_df_mmagana.pdf

INECC, Monterrey, N.L. Evaluación de Compuestos Orgánicos Volátiles en el Área Metropolitana de Monterrey. Septiembre 2015. Disponible en: http://aire.nl.gob.mx/rep_seminario.html

INECC, CIATEJ. Evaluación de PM_{2.5}, compuestos orgánicos volátiles y ozono para definir medidas de control en la zona metropolitana de Guadalajara: Etapa III. 2014. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/191426/2014_Evaluacion_de_PM2.5.pdf



La participación de la eritropoyetina en la migración de células tumorales

Sonia Olguin

Tanto la eritropoyetina (Epo) y su receptor EpoR como el factor de células madre (SCF) y su receptor (c-Kit) participan en la migración de células tumorales, por lo que es importante identificar qué componentes de estas vías de transducción de señales son reguladores cruciales de la motilidad celular, con el fin de diseñar regímenes terapéuticos novedosos que incluyan inhibidores específicos existentes, o probar nuevos blancos potenciales, señalan la doctora Leticia Rocha Zavaleta del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIB y colaboradores en el artículo de revisión publicado en la revista *Vitamins and hormones*¹.

Los investigadores explican que la migración celular es un proceso fundamental durante el desarrollo y la vida adulta; sin embargo la migración no está restringida a las células normales, incluso la migración invasiva es un sello distintivo de las células tumorales que han adquirido un fenotipo metastásico, lo que implica que las células cancerosas y la migración celular normal dependen en gran medida de la presencia y actividad de factores de crecimiento.

Agregan que la migración de las células normales está fuertemente regulada; sin embargo, las células tumorales están expuestas a un microambiente altamente modificado que puede promover y acrecentar el potencial migratorio de grupos particulares de células, pues se sabe que el microambiente tumoral es rico en factores de crecimiento.

La eritropoyetina y el factor de células madre promueven la migración celular

Como respuesta a la hipoxia, a una lesión de órganos o a agresiones de patógenos, se produce un flujo constante de células hematopoyéticas y no hematopoyéticas de la médula ósea a la circulación sistémica. Los niveles reducidos de oxígeno desencadenan la activación transcripcional de Epo para estimular la eritropoyesis.

La proliferación, la diferenciación y la migración de progenitores eritroides dependen de la activación concomitante de los eventos de señalización iniciados por la unión de Epo a su receptor (EpoR) y del SCF a su receptor c-Kit.

Mencionan que Epo es un potente agente quimiotáctico, además de un factor eritro-

poyético e induce la migración direccional de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea al microambiente de órganos que sufren lesión aguda, como el riñón y el corazón. Debido a sus propiedades quimiotácticas, Epo también ha sido implicada en la migración de células precursoras endoteliales desde la médula ósea a la vasculatura pulmonar en un modelo de hipertensión pulmonar inducida por hipoxia.

Un aspecto importante es que en la médula ósea, Epo actúa sinérgicamente con SCF para regular la eritropoyesis. Las rutas de transducción de señal activadas por SCF incluyen la vía JAK / STAT, asociada con la proliferación celular; PI3K / AKT, asociada con la supervivencia celular; PLC γ / PKC, asociado con la supervivencia y migración celular; y Ras / Raf / MAPK, asociado con la migración celular.

Eritropoyetina y migración de células cancerosas

En cuanto al papel de Epo en cáncer, los autores mencionan reportes de que varias líneas celulares derivadas de cáncer de mama expresan EpoR. Se ha observado que en células SKBR3 que pueden migrar en ensayos *in vitro*, la inhibición de la expresión de Epo disminuye significativamente el número de células en migración. Del mismo modo, la interrupción del ciclo autocrino / paracrino, al eliminar la expresión de EpoR inhibe la migración celular. Estos datos sugieren que la actividad Epo / EpoR autocrina/paracrina está asociada con el potencial de migración de células de cáncer de mama.

Sobre el mecanismo que controla la migración mediada por EpoR en células de cáncer de mama explican que Epo promueve la migración de las células MCF-7 en condiciones normóxicas, pero el efecto es aún más fuerte en condiciones hipóxicas, y que la migración fue eliminada por la administración de inhibidores de MEK o induciendo la expresión de una MEK-1 dominante negativa en las células. Una explicación adicional de este mecanismo muestra que poliADP-ribosa polimerasa-1 (PARP-1) regula la migración inducida por Epo en la línea celular de cáncer de mama MDA-MD-435. Esta observación abre una nueva vía para el uso de inhibidores de PARP-1 en combinación con Epo con el fin de prevenir los efectos no deseados de Epo en el trata-

miento de la anemia asociada al cáncer.

En cuanto a la participación de Epo en cáncer cervicouterino, presentan estudios en los que se ha probado que participa en la regulación de los cambios cíclicos del endometrio humano y en el control de la angiogénesis uterina dependiente de estrógenos y su expresión se ha establecido en varias líneas celulares derivadas de cáncer de cuello uterino (HeLa, C33, SiHa, InBl y CaLo). Además, se ha demostrado que SiHa, HeLa y C33 producen y secretan Epo, lo que resulta en la activación de un eje Epo / EpoR endógeno.

En cáncer de ovarios también se ha confirmado la expresión de EpoR en líneas celulares de cáncer de ovario humano CaOV, SKOV, OVCAR-3 y A2780; sin embargo, la microscopía de fluorescencia de las células A2780 reveló que la mayoría de EpoR se encontró en el citoplasma. Se creía que para ser activo, EpoR debe estar ubicado en la membrana celular y se considera que esta puede ser la razón por la cual la Epo exógena no estimula la señalización, proliferación, invasividad o resistencia mediada por EpoR a fármacos citotóxicos en células A2780. Sin embargo, la inhibición específica de la expresión de EpoR no solo da como resultado una reducción de la proliferación sino que también restringe el potencial de motilidad intrínseca de las células (Paragh et al., 2009). Estas observaciones sugieren que EpoR puede ser constitutivamente activo en ausencia de Epo y proporcionar evidencia del papel potencial de una vía EpoR mediada por Epo en el cáncer de ovario.

Sobre el cáncer de próstata reportan que el examen de líneas celulares derivadas del cáncer de próstata PC-3 y LNCaP confirmó que la Epo exógena estimula la proliferación celular; sin embargo, en un estudio *in vivo*, Epo no pudo estimular la migración de las células tumorales al hueso.

Contrario a lo que ocurre en los casos anteriores, en el cáncer de pulmón los estudios sugieren que las dosis adecuadas de Epo pueden mejorar la quimioterapia, ya que si bien se ha demostrado la expresión de EpoR en líneas celulares de cáncer de pulmón y muestras tumorales, la alta expresión de EpoR intratumoral se asoció con una supervivencia significativamente más larga, lo que se puede explicar en parte, por la capacidad de Epo para inducir proliferación y migración de células endote-



liales. Esto provoca la remodelación de la vasculatura y permite el ingreso eficiente de quimiofármacos a la zona del tumor, provocando la muerte de las células tumorales.

En el caso de melanoma, hacen referencia a un estudio en el que encontraron que EpoR se expresó en células de melanoma de una alta proporción de pacientes y Epo promovió la migración de células MV3, demostrando que la migración estaba mediada por la activación de las vías JAK / STAT y ERK1/2, mismas que son activadas a partir del EpoR y están involucradas en la proliferación y la migración celular.

Factor de células madre / c-Kit y migración de células cancerosas

En esta revisión, los autores mencionan también los estudios que permitieron identificar al c-Kit humano como un proto-oncogén, cuyas mutaciones y sobreexpresión se han asociado con varios tumores y discuten la evidencia experimental sobre el efecto de c-Kit / SCF sobre la migración de células tumorales.

En 1993 se mostró la expresión de c-Kit en cuatro líneas celulares de cáncer de pulmón de células pequeñas y posteriormente también en líneas de cáncer de pulmón de células no pequeñas. Además mostraron que SCF estimuló la migración de todas estas células.

También abordaron varias publicaciones que demostraron que la coexpresión de c-Kit y SCF es una característica común en el cáncer de pulmón de células pequeñas, y han sugerido la presencia de un sistema SCF/c-Kit autocrino o paracrino; sin embargo, el mecanismo que regula la migración mediada por SCF/c-Kit parece ser más complejo e incluye más moléculas, ya que han encontrado que las células de cáncer de pulmón de células pequeñas coexpresan c-Kit y CXCR4, el receptor de quimiocina para SDF-1 α , que es un importante regulador de la migración y la metástasis. Esto sugiere que el sistema SCF / c-Kit puede interactuar con otros sistemas moleculares para crear una red de señales que regulan la motilidad de las células tumorales.

En el cáncer de cuello uterino se sabe poco sobre el efecto de la SCF; sin embargo, se ha demostrado que la activación de c-Kit por SCF exógeno mejora el crecimiento y la migración independiente del anclaje de las células de cáncer de cuello uterino.

Al probar dos líneas celulares que expresan c-Kit, se demostró que SCF promueve la migración a través de la activación de las cascadas JAK2 / STAT5 y MAPK.

Por otra parte, un análisis inmunohistoquímico detectó un patrón alterado de expresión de c-Kit y SCF en células de cáncer de próstata en comparación con el tejido de próstata normal, además la evaluación de la expresión de c-Kit en muestras humanas reveló inmunotinción positiva en 5 por ciento de hiperplasias prostáticas benignas, 14 por ciento de tumores de próstata y 40 por ciento de metástasis óseas de cáncer de próstata, lo que sugiere que el microambiente óseo regula positivamente la expresión de c-Kit, contribuyendo a su proliferación intraósea.

Sobre el sarcoma de Ewing, tumor del hueso y los tejidos blandos extremadamente agresivo, la expresión de c-Kit y SCF se analizó en un panel de seis líneas celulares, resultando que todas exhibieron c-Kit de superficie, mientras que cinco de seis también fueron positivas para la expresión de SCF transmembranal. Se demostró que el SCF exógeno era un potente quimioatrayente, lo que sugiere la participación del eje SCF/c-Kit en la migración y capacidad metastásica de las células de sarcoma de Ewing.


La evaluación de la expresión de c-Kit en muestras de cáncer colorrectal ha producido resultados divergentes. Algunos grupos han informado que la expresión de c-Kit en biopsias de carcinoma colorrectal es muy baja, mientras que otros reportan expresión en hasta 59 por ciento de los pacientes en etapa II, 30 por ciento de los tejidos neoplásicos colorrectales y 14 por ciento en metástasis distantes. Por el contrario, las líneas celulares de cáncer colorrectal exhiben niveles elevados de expresión de c-Kit, y la estimulación con SCF aumenta su potencial migratorio. Posteriormente, se descubrió que p53 es capaz de reprimir c-Kit.

Finalmente, hicieron referencia a un análisis inmunohistoquímico de la expresión de SCF en 95 muestras de tejido de pacientes con adenocarcinoma pancreático, el cual mostró que SCF se expresa en este tipo de tumor y que los pacientes con tumores que muestran una sobreexpresión de SCF tienen tasas de supervivencia significativamente menores en comparación

con pacientes que muestran una baja expresión de SCF. Estos datos demuestran la importancia clinicopatológica de SCF en el adenocarcinoma de páncreas y también indican que SCF es un gen activado por HIF-1 α y puede promover el desarrollo de este tipo de cáncer en condiciones hipóxicas.

Sin duda los datos presentados en este artículo son importantes, pero cobran mayor relevancia clínica debido a que Epo humana recombinante se usa para el tratamiento de la anemia, condición multifactorial frecuente en pacientes con cáncer considerada como factor pronóstico negativo. Dada la evidencia experimental presentada que sugiere que la Epo exógena puede estimular la migración de varios tipos de cáncer, junto con el hecho de que Epo también promueve la proliferación de células cancerosas pueden explicar, al menos en parte, el efecto negativo de la administración de Epo en los tiempos de supervivencia libre de progresión y progresión de pacientes con cáncer.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer determinó que aún se necesitaban estudios clínicos y básicos adicionales para definir los beneficios y las consecuencias reales del uso de Epo en pacientes con cáncer que padecen anemia por lo que Rocha y sus colaboradores sugieren como práctica ideal evaluar la expresión de EpoR en el tumor antes de decidir si tratar a los pacientes con ella o con una transfusión de sangre, con el objetivo de mejorar en lugar de obstaculizar el resultado del tratamiento del cáncer dada la creciente evidencia experimental de que Epo / EpoR y SCF / c-Kit participan en la migración de células tumorales.

Por lo anterior los autores consideran importante identificar qué componentes de estas vías de transducción de señalización son reguladores cruciales de la motilidad celular, con el fin de diseñar regímenes terapéuticos novedosos que incluyan inhibidores específicos existentes, o probar nuevos objetivos potenciales. 

1) Vazquez-Mellado MJ, Monjaras-Embriz V, Rocha-Zavaleta L. (2017) Erythropoietin, Stem Cell Factor, and Cancer Cell Migration. *Vitam Horm*;105:273-296.



Dr. José Negrete Martínez

In memoriam

Santiago Negrete Yankelevich

El doctor Negrete, quien fue investigador del Instituto durante más de 65 años y falleció el pasado 18 de febrero a los 88 años, tuvo una larga carrera académica. Ésta comenzó cuando el doctor Efrén del Pozo lo invitó a trabajar con él en el Instituto de Estudios Médicos y Biológicos¹ después de haber dirigido su tesis de licenciatura en la Facultad de Medicina de la UNAM². Este trabajo lo introdujo en una de sus primeras pasiones: la fisiología. Con el doctor del Pozo investigó temas relacionados con el papel que tiene la acción de las hormonas sobre las sinapsis y vincularon su interés con la comprensión del funcionamiento del cerebro; este interés lo acompañaría por el resto de su vida.

Al realizar trabajo de posgrado en la Facultad de Física de la Universidad de Minnesota, comenzó a interesarse por la biofísica, y al volver a México fundó el Departamento de Biofísica y Biomatemáticas del Instituto de Investigaciones Biomédicas (UNAM) y las cátedras con los mismos nombres en la Facultad de Ciencias, también de la UNAM. Desde entonces dejó el trabajo experimental para interesarse en el modelado matemático de procesos biológicos. Su trabajo en este campo lo llevó a publicar el libro *Juegos Ecológicos y Epidemiológicos*³, junto con Guillermina Yankelevich y Jorge Soberón, que se ha utilizado extensamente desde entonces en la enseñanza de la materia y que tiene varias reimpresiones.

El modelado matemático lo vinculó irremediablemente con el naciente grupo de ingenieros y científicos interesados en el uso de las computadoras que surgió al final de los años cincuenta. De especial relevancia fue su amistad con el ingeniero Sergio Beltrán López, quien fue fundador del Centro de Cálculo Electrónico, antecesor del Centro de Investigación en Matemáticas Aplicadas, Sistemas y Servicios (CIMASS), a su vez antecesor del actual IIMAS. El trabajo realizado en conjunto lo llevó a hacer una estancia en el Massachusetts Institute of Technology (MIT), donde conoció a Warren McCulloch, pionero de las redes neuronales, y donde trabajó en el laboratorio

de *Neurocybernetics* con Lawrence Stark sobre el cifrado de información en los trenes de pulsos de los nervios. A partir de ese momento su trabajo quedó marcado por el uso de las computadoras para investigar los procesos biológicos y, más adelante, los procesos del cerebro.

La experiencia en el MIT le impulsó a fundar el laboratorio de Biocibernética en el CIMASS al volver a México, donde además participó activamente en seminarios y discusiones con un grupo dirigido por el doctor Alejandro Medina.

En otra estancia fuera del país, esta vez en el Departamento de Computación del Instituto Hertz de Berlín, trabajó con Wolfgang Giloi en un sistema médico de diagnóstico automático. Después, en lo que podemos considerar una escala antes de volver a México (1972-3), visitó por unos meses el Instituto de Neurobiología de Puerto Rico, donde junto con su director, el doctor José del Castillo, publicaron en la revista *Nature* un artículo sobre la modularidad fisiológica del sistema nervioso central⁴. Este trabajo causó tal impacto en sus intereses que el tema lo acompañó hasta el final de su vida.

En México intentó promover entre las autoridades gubernamentales el uso de la informática en la medicina, en específico los sistemas para el diagnóstico, sin mucho éxito. En esa época, la idea sonaba descabellada y tuvieron que pasar muchos años hasta que el doctor Ramón Boom, amigo también del doctor Negrete, lograra con más éxito difundir la idea en la comunidad médica del país.

El trabajo sobre diagnóstico automatizado, que conjuntó intereses recientes y pasados, los llevó a dar un salto cualitativo y dedicarse desde entonces a la Inteligencia Artificial (IA), en específico a los sistemas expertos que estaban en boga en ese momento, desarrollados a partir del sistema *Mycin*, de la Universidad de Stanford, que servía para diagnosticar enfermedades infecciosas⁵.

El interés en México por la IA estaba disperso en distintas instituciones y personalidades. Entonces el doctor Negrete decidió que para que el trabajo progresara tenían que combinarse los focos de trabajo para sumar esfuerzos y compartir el conocimiento que estaba llegando al país en manos de personas recién doctoradas en universidades fuera del país. Se inauguró entonces el seminario mensual de IA, que era itinerante y al que asistía una pequeña pero vibrante comunidad de interesados que estaban dispuestos a viajar entre la Ciudad de México (UNAM, ITAM, Centro Científico IBM, etc.) y Puebla (UDLA) para asistir a dicho seminario y saber qué se hacía en el país en IA.

A partir de allí surgió la idea de formar una sociedad mexicana de IA, la SMIA⁶, cuyo *motto*, a raíz de la cordialidad y el entusiasmo del seminario mensual fue, a sugerencia del mismo doctor Negrete,

quien fue nombrado además su primer presidente: "Una sociedad de amigos".

Desde entonces (1986) la SMIA ha crecido en número de miembros y alcance de sus actividades, y sigue siendo la referencia nacional alrededor de la IA. Unos años después de su fundación y en coordinación con las sociedades de IA de España y Portugal se inauguró una sociedad iberoamericana de IA, IBERAMIA⁷, que lleva a cabo una serie de congresos bianuales que conjuntan académicos de todos los países iberoamericanos. El doctor Negrete tuvo también un papel fundamental en la formación de esta sociedad desde su posición como presidente de la SMIA.

La lectura, durante el verano de 1991 en Edimburgo del libro *Vehicles* de Valentino Braitenberg⁸, quien había sido amigo suyo en MIT, un libro que yo había usado en el curso de *Intelligent Sensing and Control* de la maestría que cursaba en ese momento, lo transportó en el tiempo al momento en que trabajaba en cibernética en el MIT y renació en él el interés por la robótica y la simulación física de los procesos del cerebro. Al volver a México, se trasladó a la unidad periférica del IIB en Xalapa y colaboró con la creación de la Maestría en Inteligencia Artificial de la Universidad Veracruzana. En ella trabajó el resto de su vida haciendo investigación en computación cerebral, creando robots que simulan distintas conductas, primero la de algunos animales, y después del cerebro humano, como el movimiento inconsciente de los ojos y el cuello para seguir objetos (*gazing*)⁹. Este último trabajo lo llevó a convencerse de que el estudio del cerebro a un nivel neuromórfico, es decir, poniendo atención y simulando (utilizando tanto software como hardware) los módulos funcionales cerebrales, es una manera idónea de hacer investigación y docencia en torno a su funcionamiento¹⁰. Este trabajo lo entusiasmaba particularmente porque veía en él la síntesis de una gran cantidad de ideas sobre las que había estado trabajando a lo largo de su vida académica.

El doctor Negrete fue un apasionado del conocimiento, su búsqueda, enseñanza y difusión; un científico renacentista en el sentido romántico del quehacer académico. Un tipo de científico que ya casi ha desaparecido de la academia, que mira al conocimiento como una gran mina donde todas sus vetas están vinculadas en algún nivel de profundidad. Un científico que creía que la creatividad e imaginación son esenciales para el quehacer académico, tanto en la búsqueda de problemas como en la búsqueda de soluciones y los métodos para alcanzarlas. Fue un apasionado de la conversación y discusión constantes acerca de ideas, sobre todo ideas; del conocimiento indistinto de la cultura.

Siempre difundió su pasión por la ciencia y el conocimiento en todas direcciones y a todas horas, incluso dentro de su

familia; su principal forma de socializar y hacer amigos era a través de las discusiones sobre temas académicos, en especial a la hora de la comida, y tenía un sinnúmero de anécdotas sobre personajes célebres y curiosos que ilustraban la importancia del trabajo intelectual. Sus familiares fuimos inevitablemente también sus discípulos y colaboradores; algunos de sus discípulos fueron también considerados por épocas como familiares: era difícil a veces separar los roles.

Creía el doctor Negrete profundamente en hacer una ciencia de calidad en México. Tenía un espíritu prometeico que se manifestaba en su incansable interés por la enseñanza, la difusión de la cultura y la formación de investigadores en México, y por traer al país las últimas y más estimables noticias del conocimiento difundidas en otros lados del mundo.

Su pérdida supone un paso más hacia la desaparición de una generación a quien el rector Ramón de la Fuente reconoció como "Forjadores de la Ciencia en la UNAM" en el año 2003¹¹, y cuya vitalidad y entrega sentó los cimientos de lo que actualmente se hace en nuestras universidades y ha inspirado además a tantos que nos dedicamos a la investigación. ■

1 Este instituto se convertiría después en el actual Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB).

2 José Negrete Martínez, 'Influencia de La Corteza Suprarrenal Sobre El Sistema Externofector', *Boletín del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos* 10:41-83, UNAM, México, 1952.

3 José Negrete, Guillermina Yankelevich, y Jorge Soberón, *Juegos ecológicos y epidemiológicos* (México: Fondo de Cultura Económica, 1991).

4 J. Negrete et al, (1972) Spreading Activation of End-Plate Receptors by Single Transmitter Quanta, *Nature New Biology*, 235:57, 158-59.

5 *Rule-Based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project*, ed. by Bruce G. Buchanan and Edward Hance Shortliffe, The Addison-Wesley Series in Artificial Intelligence, 1984.

6 <http://smia.org.mx/>

7 <http://www.iberamia.org/iberamia/>

8 Valentino Braitenberg (1986), *Vehicles: Experiments in Synthetic Psychology*, Bradford Book.

9 S. Negrete-Yankelevich y J. Negrete-Martínez (2010) 'Visuomotor Coordination Neuromorphic Model: Gazing Expression in Robotic Heads and Cyborg Heads', ICABB, Venice, Italy.

10 José Negrete-Martínez, Roberto Cruz-Estrada, and Santiago Negrete-Yankelevich, 'Functional Modularization of a Neurocranium: A Robotic Brain for a Robotic Body', *eNeurobiología*, 7(15) May 2016.

11 <http://www.unamlinea.unam.mx/recurso/forjadores-de-la-ciencia-en-la-unam>

Corre por tus neuronas: el efecto del ejercicio en el cerebro

Keninseb García

La actividad física regular en niveles adecuados mejora el estado muscular y cardiorrespiratorio, y la salud ósea; reduce el riesgo de hipertensión, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, diabetes y distintos tipos de cáncer; además es fundamental para el equilibrio energético y el control de peso.

Pero los beneficios de realizar actividad física se extienden a nivel cerebral, pues el grupo de la doctora Carmen Vivar, del departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Cinvestav, ha encontrado que el ejercicio mejora las funciones cognitivas y los estados emocionales, porque incrementa el nacimiento de nuevas neuronas en el giro dentado del hipocampo, su maduración y conectividad, y modifica la red neuronal.

En la conferencia realizada en el marco del Día Internacional de la Mujer y la Niña en la Ciencia el 11 de febrero y el XI Ciclo Mujer y Ciencia de la UNAM, que organiza el Grupo Mujer y Ciencia de esta Universidad, la doctora Carmen Vivar habló del trabajo que su grupo ha realizado para estudiar los procesos de neuroplasticidad que inducen una mejora cognitiva cuando se realiza ejercicio, con la idea de poder aplicar este conocimiento en el desarrollo de estrategias terapéuticas contra el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas.

La investigadora del Cinvestav mencionó que el deterioro cognitivo, que afecta capacidades mentales como el razonamiento inductivo, la orientación espacial y la velocidad perceptual, está asociado con la edad, y dado que se estima que para el año 2030 la mayor parte de la población en el país tendrá más de 45 años, esto podría representar un serio problema de salud en los siguientes años.

El deterioro cognitivo en el envejecimiento se debe a que con la edad disminuye el nacimiento de nuevas neuronas en el cerebro. El proceso de neurogénesis y las funciones cognitivas pueden verse afectadas, además, por factores externos, como el estrés, la privación del sueño por periodos prolongados, la alimentación alta en grasas o azúcares, el tabaquismo y la falta de actividad física.

Al respecto, varios estudios realizados en humanos y en modelos animales han mostrado que el ejercicio favorece el aprendizaje y la memoria, tiene efectos terapéuticos y preventivos contra la de-

presión, efectos neuroprotectores ante el daño cerebro vascular, previene la enfermedad de Alzheimer y retarda el deterioro cognitivo inducido por este padecimiento.

En 1999, el grupo de la investigadora Henriette van Praag, en el Instituto Salk para Estudios Biológicos, publicó un estudio en el que se midió el aprendizaje y la orientación espacial en dos grupos de animales, uno de los cuales había tenido acceso a una rueda para correr y otro que había permanecido sin realizar actividad física por 45 días, mediante una prueba llamada laberinto acuático de Morris.

En esta prueba se introduce a los roedores en un recipiente redondo lleno de agua que tiene una plataforma colocada en cierto punto para ponerse a salvo; los animales nadan hasta encontrarla, y a medida que aprenden dónde se encuentra se reduce el tiempo del recorrido. El grupo de van Praag observó que a partir del tercer día los ratones que habían tenido acceso a la rueda para correr realizaban el recorrido en menos tiempo que los sedentarios, lo cual indicaba que estaban aprendiendo más rápidamente.

Posteriormente se removió la plataforma y se dividió la tina de manera imaginaria en cuadrantes y se observó que los animales del grupo control pasaban prácticamente el mismo tiempo en cualquiera de ellos, pero los que habían realizado ejercicio pasaban más tiempo en el cuadrante donde había estado la plataforma; es decir que el ejercicio tenía un efecto en la memoria, porque eran capaces de recordar su ubicación.

También en humanos se han observado efectos similares de la actividad física; por ejemplo, los resultados de un meta-análisis basado en 18 estudios publicados de 1996 a 2001 mostraron que el ejercicio aeróbico puede mejorar los procesos cognitivos en personas mayores de 55 años, debido a que provee beneficios principalmente en la realización de funciones ejecutivas.

La ponente destacó que el área cerebral involucrada con los procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria es el hipocampo, el cual además es una de las pocas áreas cerebrales que tienen la capacidad de generar nuevas neuronas aun en la etapa adulta y donde pueden desarrollarse enfermedades neurodegenerativas.

Detalló que las células granulares del hipocampo reciben

información polisensorial proveniente de la corteza entorrinal; éstas proyectan sus axones hacia las neuronas piramidales de la región CA3, y estas últimas a las neuronas de la región CA1.

Mencionó que con el ejercicio una de las estructuras cerebrales que más modificaciones experimenta, en cuanto a su estructura y función, es justamente el hipocampo; además se incrementa la angiogénesis, los niveles de factores neurotróficos, la plasticidad y la complejidad dendrítica en el giro dentado.

Con ayuda de técnicas para analizar la neurogénesis en el cerebro adulto, como la incorporación de 5-bromo-2'deoxyuridina (BrdU), el estudio de proteínas del ciclo celular y marcadores neuronales, vectores retrovirales, así como el empleo de ratones transgénicos, se ha podido determinar que una célula progenitora quiescente requiere 30 días para alcanzar la madurez; en este proceso ocurre una etapa de proliferación de las células que toma de 1 a 3 días; la diferenciación a neuronas entre los 15 y 21 días, y la maduración de los 28 a los 30 días.

Durante este tiempo, las células están expuestas a diferentes neurotransmisores, como GABA y glutamato; sin embargo, existe un periodo crítico para que puedan integrarse al circuito neuronal, pues si no reciben dichos neurotransmisores no alcanzan la madurez y mueren.

Otro estudio del grupo de Henriette van Praag, en el que se analizó la neurogénesis en los cerebros de ratones marcados con BrdU, mostró que el realizar ejercicio de manera voluntaria incrementaba el número de células en el giro dentado que estaban en proliferación, pues se duplicaba el número de células recién nacidas que sobrevivían, y esto se correlacionaba con una mejora cognitiva.



El grupo del doctor René Hen, de la Universidad de Columbia, halló que el incremento de la neurogénesis en el hipocampo de animales adultos mejoraba el desempeño en la realización de una tarea cognitiva específica, llamada separación de patrones, que consiste en la habilidad de discernir entre dos experiencias o situaciones similares.

Asimismo se ha propuesto que la neurogénesis tiene un papel importante en la regulación de las emociones en roedores, pues a través de pruebas de nado forzado y suspensión por la cola se ha encontrado que el incremento de la neurogénesis reduce en ellos los síntomas de ansiedad y depresión. En cuanto a los humanos, se descubrió que el porcentaje de pacientes diagnosticados con depresión que se recuperaban era mayor cuando realizaban ejercicio durante cuatro meses que cuando sólo recibían tratamiento con sertralina; el número de pacientes que recaían también era menor cuando realizaban actividad física.

En el laboratorio de Neurogénesis y Neuroplasticidad que dirige la doctora Carmen Vivar se han enfocado en estudiar cómo el ejercicio mejora los procesos cognitivos y emocionales con ayuda de modelos animales, y en específico se han interesado en averiguar si el incremento en el número de nuevas neuronas que produce el ejercicio es suficiente para mejorar el aprendizaje y la memoria.

De acuerdo con la investigadora, las neuronas trabajan en conjunto con otras neuronas para desarrollar su función a través de una red neuronal, y en su grupo de trabajo se preguntaron qué pasaba con las redes neuronales en los animales que estaban realizando ejercicio; para encontrar la respuesta, utilizaron un sistema viral de trazado de circuitos neuronales, integrado por un retrovirus y un pseudovirus de la rabia, el cual permite conocer hacia dónde dirigían sus axones las nuevas neuronas.

Los investigadores inyectaron primero el retrovirus en el giro dentado del cerebro de los ratones para identificar las nuevas neuronas, las cuales expresarían una proteína verde fluorescente; posteriormente inyectaron el pseudovirus de la rabia que infectaba específicamente a las células nuevas marcadas con la proteína verde fluorescente, estas a su vez infectaban a las células presinápticas a través de sus sinapsis de forma retrógrada (de la periferia al soma) y hacía que las células que estaban conectadas con las nuevas neuronas expresaran la proteína roja mCherry.

El Grupo Mujer y Ciencia de la UNAM fue fundado en 2006 en las Facultades de Medicina y Química, con el objetivo de fomentar la creación de políticas científicas con perspectiva de género que fortalezcan a la comunidad científica nacional. Uno de los logros más relevantes de la agrupación ha sido la inclusión de la perspectiva de género en la Ley de Ciencia y Tecnología; también ha organizado los simposios y ciclos "Mujer y Ciencia", en los que han participado más de 150 investigadoras. Actualmente cuenta con 190 integrantes procedentes de 41 instituciones de 19 estados del país.

www.mujiencia.unam.mx



Observaron que con siete días de ejercicio se incrementaba el número de células nuevas y que, contrario a lo que se pensaba hasta el momento, que el neurotransmisor GABA regulaba la integración inicial de las neuronas nacidas en el cerebro adulto, las nuevas neuronas recibían inervación glutamatérgica, GABAérgica y colinérgica.

También descubrieron que el ejercicio estaba modificando la contribución de los diferentes tipos celulares en el circuito, estaba facilitando la maduración de las células y que las neuronas de los animales que habían hecho ejercicio por siete días presentaban una mayor arborización dendrítica.

Cuando el ejercicio se hacía por un poco más de tiempo y las células ya estaban maduras, encontraron que su arborización dendrítica estaba completa y que el ejercicio modificaba la entrada sináptica subcortical sobre las nuevas neuronas, porque recibían mayor información del septum y de los cuerpos mamilares, área de la que no se había demostrado que recibieran inervación.

La ponente mencionó que, en condiciones normales, la información polisensorial que llega a la corteza entorrinal medial hacia las nuevas neuronas es menor en comparación con la que llega a la corteza entorrinal lateral, pero cuando los animales hacían ejercicio voluntariamente durante un mes se incrementaba significativamente la inervación proveniente de la corteza entorrinal medial, lo cual indicaba que la actividad física modificaba las redes neuronales de las nuevas neuronas.


Mencionó que la parte dorsal del giro dentado se encarga de los procesos de aprendizaje y la ventral de las emociones; los integrantes de su grupo encontraron que las nuevas neuronas se estaban generando principalmente en la parte dorsal y medial, pero no en la ventral, lo cual pro-

blemente se debía a que para mejorar el aprendizaje y la memoria son necesarias más neuronas, pero no para el efecto ansiolítico del que se encarga la región ventral.

Posteriormente se propusieron averiguar qué pasaba con la neurogénesis y los circuitos neuronales cuando el ejercicio se realizaba por un periodo mayor a un mes, y encontraron que el incremento en la cantidad de células nuevas que se observaba cuando los animales corrían por 30 días no se mantenía después de los seis meses de ejercicio, ni era mayor la cantidad de células que alcanzaban la madurez.

Para el grupo de la doctora Vivar esta disminución de la neurogénesis con el ejercicio a largo plazo podría ser un mecanismo para mantener el equilibrio en el cerebro, pues sería imposible mantener un incremento de alrededor de 200 por ciento de nuevas células en el giro dentado cada semana, e indicó que no por eso las habilidades cognitivas disminuyen, sino que se mantienen y se previene el deterioro cognitivo.

Por ello han propuesto que cuando se prolonga el periodo de ejercicio se disminuye gradualmente el incremento de la neurogénesis en el giro dentado hasta alcanzar los niveles basales como un mecanismo de homeostasis, al mismo tiempo que se expande la plasticidad neuronal hacia otras áreas cerebrales para prevenir el deterioro cognitivo y mejorar los procesos emocionales.

Los integrantes del grupo confían en que este conocimiento pueda ser útil para desarrollar estrategias terapéuticas que beneficien a quienes experimentan disminución de sus funciones cognitivas a causa de la edad pero no pueden realizar actividad física, así como en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. 

Ley de neutralidad de internet en la investigación científica

David Rico
Sección de Cómputo

En el último trimestre del año pasado se habló mucho de una propuesta de ley que afectaría la “neutralidad en internet” en los Estados Unidos y que además tendría implicaciones en el acceso a los servicios de la red que utilizamos actualmente.

De entrada nos preguntaremos qué es la neutralidad de internet. Y aunque es algo con lo que interactuamos implícitamente cuando navegamos por la red, muchas veces desconocemos realmente el significado de este término, que hoy ha tomado gran relevancia. Para continuar con el tema es importante mencionar que el internet es solo la parte física que permite la comunicación en un esquema del modelo básico de comunicación (emisor-receptor), y al igual que muchas otras tecnologías tuvo su origen en la milicia. Por otro lado, las redes de computadoras, al igual que la computación, involucran un componente esencial para su operación; una parte lógica e intangible que controla la comunicación y además integra infinidad de reglas y procedimientos que definen cómo se establecerá la comunicación en la red; para ejemplificar lo anterior haremos una analogía con una red vial. El internet es equivalente al conjunto de calles, avenidas y calzadas de ese lu-

gar, es decir, la infraestructura física, y la parte lógica del internet corresponde a los señalamientos y a las reglas para que los autos circulen por la infraestructura física, es decir, el reglamento de tránsito.


Uno de los servicios principales que operan sobre internet es el World Wide Web (www), éste consiste básicamente en un sistema que permite compartir y vincular documentos (páginas de internet e imágenes, por ser los más utilizados) a través de hipervínculos que a su vez permiten interconectar los documentos. En un principio el acceso al contenido de internet no estaba regulado por alguna ley que lo restringiera, y en ese sentido había libertad para consultar los documentos de la red.

Durante la administración de Barack Obama, la FCC (Comisión Federal de Comunicaciones de los Estados Unidos), organismo encargado de regular las telecomunicaciones en los Estados Unidos, aprobó una ley que permitía la igualdad de acceso a internet a todos los usuarios. En esencia, los proveedores de acceso a internet no estaban facultados para restringir, ralentizar o discriminar el libre acceso a los recursos de internet, y con lo anterior estaban obligados a tratar a todos los usuarios por igual, asegurando la “neutralidad de internet”; sin embargo, en los últimos meses del año anterior la

administración actual de nuestro vecino del norte decidió cambiar esta ley, para permitir que los proveedores de acceso puedan administrar libremente el uso de internet.

¿Qué pasará con la nueva ley de neutralidad?, aún no hay nada claro al respecto, pero los activistas que están a favor de la ley anterior plantean algunos escenarios hipotéticos favorecidos por esta nueva versión de la ley, como los siguientes:

- Los proveedores de servicios de internet podrían restringir el uso de proveedores de contenido como Netflix y provocar con ello un costo extra para acceder a los contenidos.
- La velocidad de descarga de archivos de internet y/o servicios de videoconferencia, al igual que YouTube, podrían ser afectados al limitar la velocidad.

En cuanto al contenido académico, aún no hay una postura oficial de parte del gobierno de los Estados Unidos, pero por lo pronto se especula que los contenidos académicos que operan en plataformas como Google y YouTube, al igual que Facebook, podrían ser afectados... el tiempo nos permitirá conocer las restricciones que enfrentarán las plataformas académicas. 

TODOS LOS USUARIOS MERECE IGUAL ACCESO A INFORMACIÓN EN LÍNEA INDEPENDIEMENTE DEL OPERADOR O PROVEEDOR DE SERVICIOS DE INTERNET UTILIZADO.

VÍAS IGUALES

LAS "VÍAS RÁPIDAS" PREDETERMINADAS PARA LAS EMPRESAS GLOBALES RESULTAN EN "VÍAS LENTAS" PARA CADA PEQUEÑA EMPRESA E INICIATIVA INDIVIDUAL QUE NO PUEDEN PERMITIRSE EL LUJO DE PAGAR LOS PEAJES DE ÉLITE.

VÍA RÁPIDA

VÍA RÁPIDA

VÍA LENTA

PRECAUCIÓN,
DISMINUIR VELOCIDAD