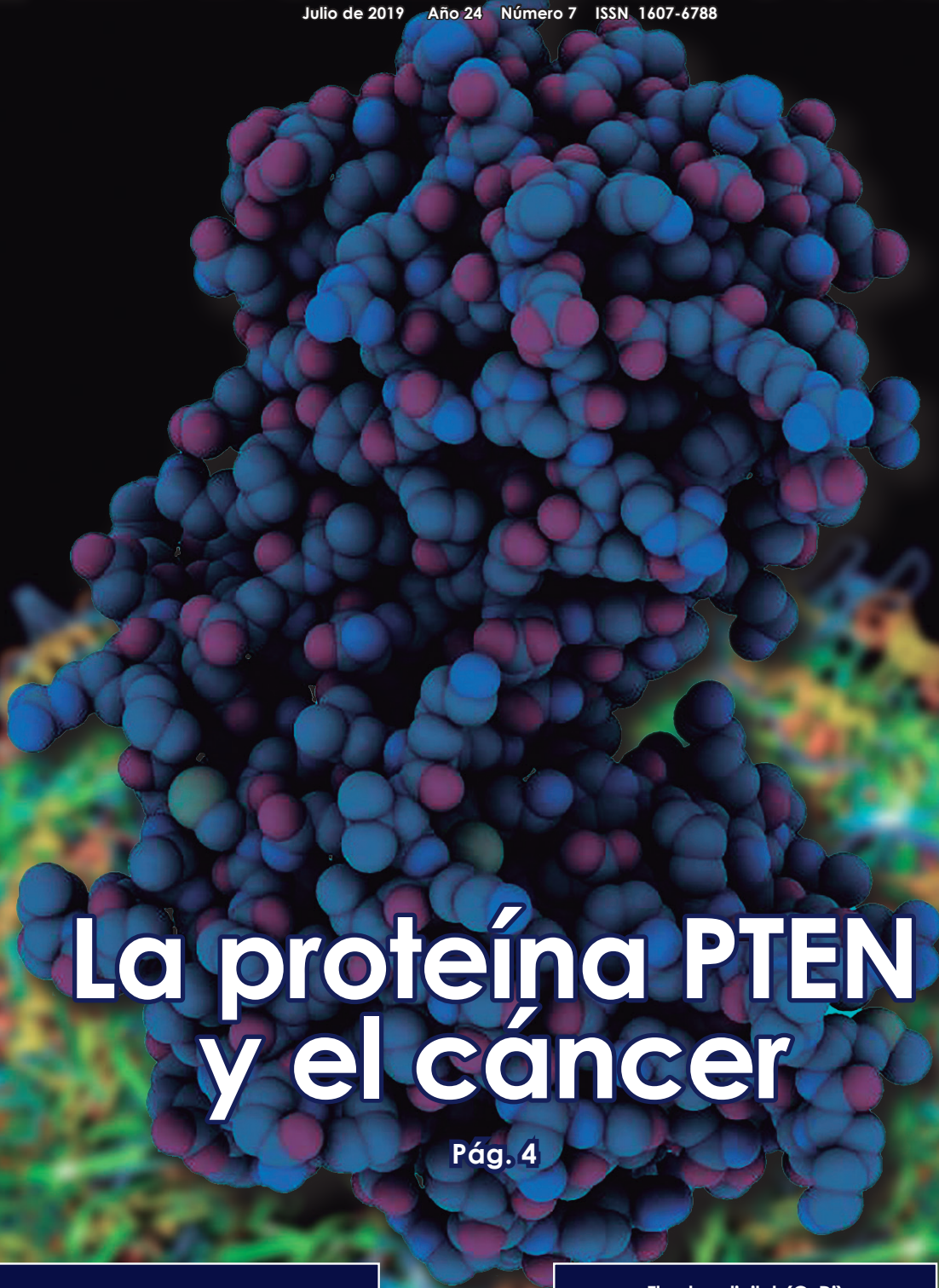




Gaceta Biomédicas



Julio de 2019 Año 24 Número 7 ISSN 1607-6788



La proteína PTEN y el cáncer

Pág. 4

50 años de reuniones
"Virus Tumorales de ADN"

Pág. 6

El cobro digital (CoDi)
está en expansión en México

Pág. 12



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. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora

Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera

Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguín y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 24, número 7. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de julio de 2019 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: Mtra. 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 24 NÚMERO 7 JULIO, 2019

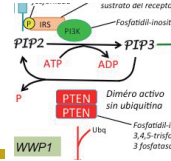
3

FINALIZA SUS ESTUDIOS LA GENERACIÓN 43 DE LA LIBB



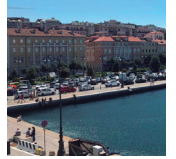
4

LA PROTEÍNA PTEN Y EL CÁNCER



6

50 AÑOS DE REUNIONES "VIRUS TUMORALES DE ADN"



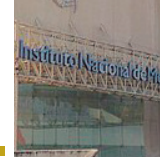
8

ESTRÉS CELULAR: DESDE SU DESCUBRIMIENTO HASTA SU FUTURO



10

LUIS ALONSO HERRERA, NUEVO DIRECTOR GENERAL DEL INMEGEN



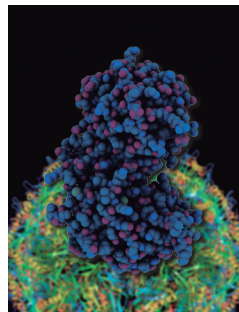
12

EL COBRO DIGITAL (CODI) ESTÁ EN EXPANSIÓN EN MÉXICO



Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR

EN PORTADA



Estructura molecular de la proteína PTEN
Modificada de https://genotipia.com/genetica_medica_news/pten/



O a través de este enlace:

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



El Instituto de Investigaciones Biomédicas invita

13 FERIA DE PROVEEDORES 2019

11 y 12 de Septiembre

de las **9:00 a las 17:00 hrs** en la explanada del Instituto de Investigaciones Biomédicas

ENTRADA LIBRE

La exposición de equipos, materiales y consumibles para la Comunidad Científica
3er. Circuito exterior a un costado del Jardín Botánico



Finaliza sus estudios la generación 43 de la LIBB

Keninseb García

La generación 43 de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB), formada por Fátima Eréndira Benítez Ramírez, José Ernesto Bravo Arévalo, Eduardo Campos Chávez, Marintia Mayola Nava García y Rafel Navarro Espíndola, culminó sus estudios y fue reconocida por autoridades de los Institutos de Investigaciones Biomédicas y de Fisiología Celular, así como de la Facultad de Medicina, quienes resaltaron las virtudes del esquema tutorial de la carrera, el cual vincula la docencia con la investigación.

En su participación la doctora María Imelda López Villaseñor, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas, aseguró que el sistema de la LIBB ha sido un parteaguas en el modelo de aprendizaje universitario, porque desde hace más de cuatro décadas, cuando se estructuró y se puso en marcha el proyecto académico, esta licenciatura relaciona de manera íntima la docencia con la investigación científica.

En la LIBB, detalló la doctora López Villaseñor, se forma desde el inicio a los estudiantes en distintas materias que son la base necesaria para que posteriormente elijan el área en la que quieren especializarse a través de rotaciones en diferentes laboratorios y bajo la supervisión de investigadores que forman parte de la planta de tutores. Al mismo tiempo, la LIBB ha permitido estrechar aún más la colaboración entre Biomédicas, la Facultad de Medicina y el Instituto de Fisiología Celular, que son las instituciones sede de la licenciatura.

En su oportunidad, el doctor Luis Mendoza Sierra, coordinador de la LIBB, destacó que en el año 2000 la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES) comenzó a impulsar la estrategia de esquemas de tutoría en la educación superior, orientada a mejorar el desempeño de los estudiantes, pero el sistema de enseñanza tutorial y personalizado de la LIBB se creó unas décadas antes (en 1974), como un método de formación libre y crítico para formar desde temprana edad a futuros científicos.

Añadió que el sistema de enseñanza tutorial de la LIBB ha sido adoptado con algunas variantes por otros programas de licenciatura de la Universidad, dada su importancia desde el punto de vista conceptual, y consideró que tiene beneficios para la enseñanza a nivel superior porque implica una forma

diferente de relacionarse con el alumno debido a que se imparte a grupos reducidos, demanda un mayor esfuerzo personal y una posición proactiva por parte del estudiante, da gran peso a la enseñanza práctica y propicia que el conocimiento que se transmite sea más aplicable, porque en este sistema es más importante saber para hacer que simplemente saber.

Por su parte, el doctor Félix Recillas Targa, director del Instituto de Fisiología Celular, afirmó que “vivimos actualmente una época fantástica a nivel científico, con una convergencia en el conocimiento de distintos campos, que nos lleva a pensar que debemos tener interacciones cada vez más conjuntas”.

Dijo que hoy es común el uso de tecnologías de secuenciación masiva, que permiten obtener millones de secuencias de ADN en unos cuantos días; además, ya se emplea la inmunoterapia en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, se realizan estudios de epigenómica o edición genómica mediante el sistema CRISPR/Cas; se está produciendo una revolución en el conocimiento de las neurociencias y un auge en lo relacionado con la bioinformática y el manejo de bases de datos.

Por ello, dijo que los egresados de la LIBB deben realizar un esfuerzo constante, tener una actitud colaborativa, fomentar las relaciones con científicos de otras regiones y ser muy respetuosos con el uso de los recursos que la sociedad les brinda para llevar a cabo su trabajo.


La doctora Rosa María Wong, jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica de la

Facultad de Medicina, indicó que la LIBB es un pilar muy importante en la investigación en salud y en biología, porque fue creada con el objetivo de desarrollar y formar personal altamente capacitado en áreas como la biología molecular, bioquímica, genómica, epigenómica y biotecnología.

La investigadora de la Facultad de Medicina indicó que en el contexto actual es necesario integrar varias disciplinas en el estudio de diferentes problemas de salud, y consideró que los egresados de la LIBB pueden hacer aportaciones al respecto, porque fueron formados desde etapas tempranas en diferentes campos de la investigación científica, para poder entender los mecanismos y procesos relacionados con dichos padecimientos y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento.

A nombre de los profesores que participan en la LIBB, el doctor Alejandro Zentella Dehesa, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB, dijo que lo que se espera de los egresados de la carrera es que contribuyan al discurso científico que se establece entre los investigadores al generar nuevos conocimientos y difundirlos; también los invitó a valorar la educación extraordinaria que recibieron en la Universidad y a trabajar cotidianamente para potenciar sus habilidades.

En representación de los integrantes de la generación 43 de la LIBB, Marintia Nava afirmó que el paso por la licenciatura los “reconstruyó y transformó, dando como resultado una nueva versión de nosotros mismos más madura, fuerte y capaz, porque nos puso en contacto de manera directa con la investigación científica”.

Dijo que “la LIBB es la raíz del árbol frondoso que está por crecer”, refiriéndose al inicio de su carrera como investigadores, y manifestó su compromiso de “hacer ciencia de la manera más honesta, incorruptible, ética, crítica, humana y apasionada posible”. 



Alumnos graduados, de izquierda a derecha: José Ernesto Bravo, Marintia Nava, Fátima Benítez y Rafel Navarro

Foto. Adrian Gómez

La proteína PTEN y el cáncer

Alejandro Zentella Dehesa

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental y Programa Institucional de Cáncer de Mama del IIB

Unidad Periférica del IIB en la Unidad de Bioquímica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

El crecimiento tumoral se debe principalmente a la alteración de dos grandes familias de genes: los oncogenes (que aceleran los procesos de crecimiento y supervivencia) y los supresores tumorales (los cuales regulan a los aceleradores). Si hacemos una analogía con la conducción de un automóvil, los oncogenes nos sirven para acelerar, pero llegado el momento debemos usar el freno para no ocasionar un accidente, entonces se echaría mano de los genes supresores. En oncología, la terapia se ha enfocado principalmente en neutralizar a los oncogenes, pero recientemente Pier Paolo Pandolfi y sus colaboradores del Beth Israel Deaconess Cancer Center, Harvard Medical School reportaron en la revista *Science*¹ un estudio en el que se identificó un nuevo mecanismo de regulación de un gen supresor o "freno" al que se denomina PTEN. Se trata de una enzima que remueve fosfatos de un segundo mensajero y cuya función es frenar la señal de proliferación y de supervivencia.

PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina) es un potente gen supresor de tumores, que antagoniza la vía de señalización protooncogénica fosfoinositida 3-quinasa (PI3K) –AKT. PI3K fosforila un pequeño metabolito denominado PIP2 (fosfatidil-inositol-4,5-bis-P fosfato) para convertirlo en PIP3 (fosfatidil-inositol-3,4,5-bis-P fosfato) que activa a PDK1, quien a su vez activa a AKT y rige los procesos celulares fundamentales de la síntesis de proteínas esenciales para soportar la replicación del ADN y la construcción de suficiente biomasa para generar otra célula. El gen PTEN codifica para una fosfatasa, lo que hace es remover el grupo fosfato de PIP3 convirtiéndolo de vuelta en PIP2. Entonces, si para activar el proceso de proliferación se pegan fosfatos, para inactivarlo se necesitaría una enzima que remueva los fosfatos. PTEN es un gen que es difícil que se inactive normalmente porque si se inactiva, es mortal para todas las células, incluyendo las células tumorales.

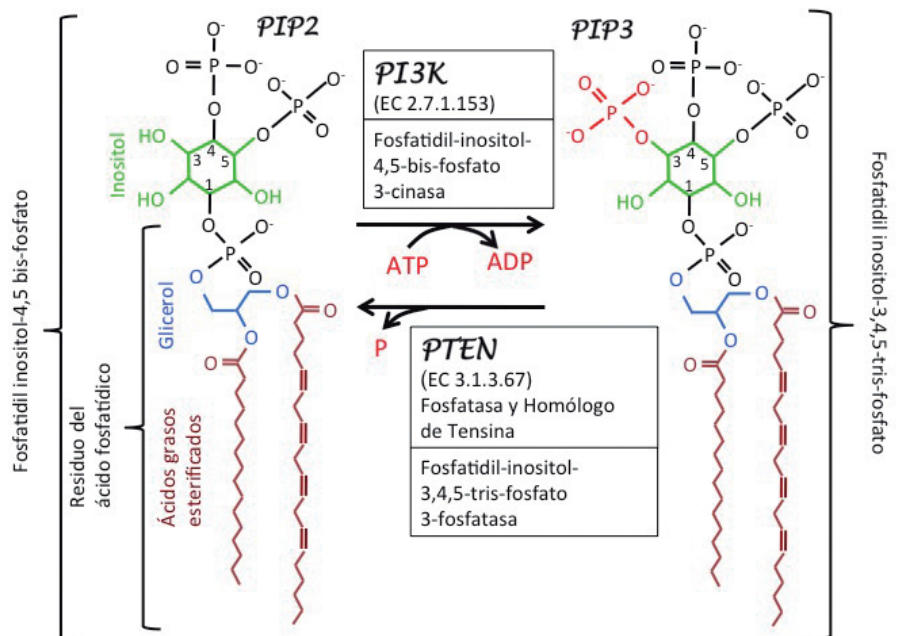
Los investigadores descubrieron que normalmente PTEN tiene que formar parejas (dimerizarse) para activarse, lo que le permite asociarse a la membrana y remover los fosfatos; de esta manera modula la velocidad a la que la célula recibe las señales de proliferación, es como mantener un límite de velocidad adecuado. Si la señal permanece, lo que va a ocurrir es que se activa una cascada de eventos que llevan al crecimiento, la proliferación, la división y la prevención de la muerte celular. En algunas células tumorales el gen que codifica para PTEN presenta mutaciones que lo inactivan pero en la mayoría de los tumores a pesar de no tener mutaciones en el gen y expresar una cantidad normal de esta enzima, ésta no es activa y por lo tanto no está apagando este circuito.

Los autores del artículo mencionado y

otros grupos de investigación habían descubierto que PTEN debe dimerizarse para funcionar, posteriormente descubrieron que la enzima WWP1, una enzima especializada en añadir ubiquitinas, desencadena específicamente la poliubiquitinación de PTEN para suprimir su dimerización, reclutamiento de membrana y funciones supresoras de tumores tanto *in vitro* como *in vivo*. Antes se había descrito que la poliubiquitinación de proteínas lleva a su destrucción en el proteasoma; sin embargo, en este trabajo se describe una nueva variante de poliubiquitinación que no lleva a la destrucción, sino a la estabilización de la forma monomérica de la proteína.

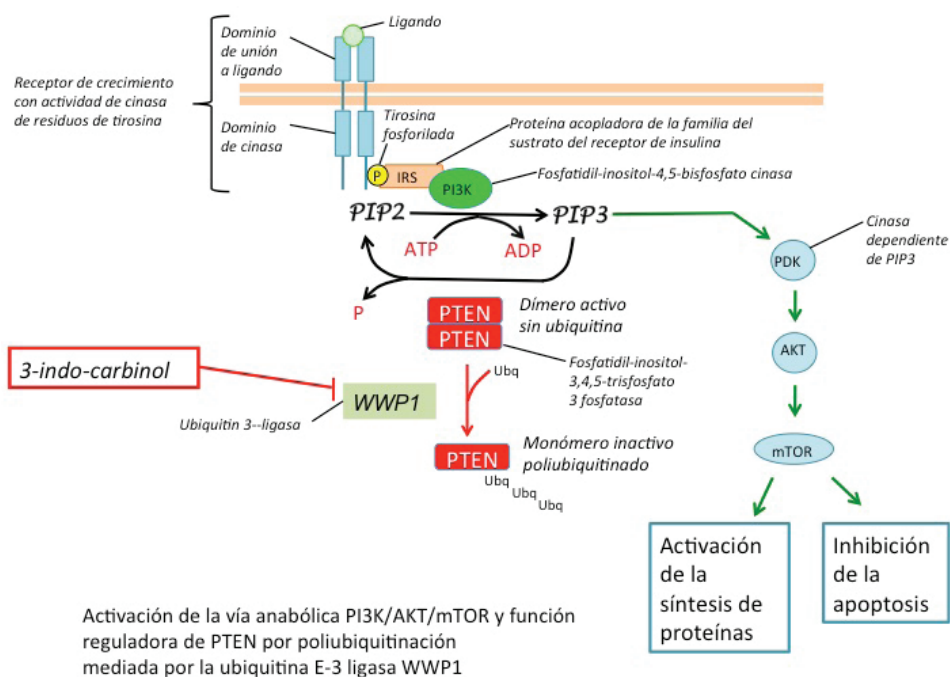
En múltiples cánceres, incluidos los de

próstata, mama e hígado, la ubiquitin-E3 ligasa WWP1 está genéticamente amplificada y frecuentemente la proteína está sobreexpresada, lo que puede conducir a la inactivación de PTEN. Ya que la expresión de PTEN está controlada por el protooncogén c-Myc, los investigadores emplearon una construcción que sobreexpresa Myc y así se incrementa significativamente la expresión de PTEN. Ahora, la experiencia del grupo del doctor Pandolfi en la generación de modelos murinos modificados genéticamente por biología molecular, les permitió generar un modelo de ratón con sobreexpresión de Myc que induce cáncer de próstata *in vivo* y células cancerosas *in vitro*. Estos sistemas experimentales les sirvieron para confirmar



Modificada de Leslie NR, Foti M. Non-genomic loss of PTEN function in cancer: not in my genes. Trends Pharmacol Sci. 2011 Mar;32(3):131-40.

Dr. Alejandro Zentella Dehesa



Dr. Alejandro Zentella Dehesa Junio 2019

que WWP1 puede activarse transcripcionalmente por el protooncogén MYC y que el agotamiento genético de WWP1 reactiva la función PTEN, lo que conduce no sólo a la inhibición de la vía PI3K-AKT sino también a una disminución en la tumorigénesis dirigida por MYC.

A través de modelaje en computadora y empleando la estructura de otra ubiquitina-E3-ligasa muy semejante a WWP1, el grupo del doctor Pandolfi descubrió que el Indol 3 carbinol (I3C), que se encuentra en todas las plantas crucíferas, inhibe a la enzima WWP1 previniendo la poliubiquitinación que inhibe a PTEN. Observaron que en presencia de I3C se inhibió a la poliubiquitinación de PTEN en una célula de cáncer, permitiendo su dimerización y se neutralizó la señal proliferativa en la célula tumoral. Así demostraron que este compuesto puede neutralizar el crecimiento de células en cultivo, pero también cuando esas células tumorales son instaladas en ratones, el compuesto puede interferir en el crecimiento de los tumores.

El experimento de este grupo se realizó en una línea de células tumorales de cáncer de próstata, pero se sabe que este sistema de apagamiento de las señales de proliferación y supervivencia está neutralizado en muchos tumores, por lo que se piensa que, este apagamiento de PTEN por ubiquitinación mediado por la enzima WWP1, es una regulación molecular presente en muchos tipos de tumores y reactivarlos ofrece una promesa de que podrían utilizarse como un

colaborador en el tratamiento de muchos tipos de cáncer. Aún resta investigar en modelos animales si este conocimiento podría ser útil en otros tumores y estudiar las consecuencias de inhibir esta enzima en todas las células normales del organismo.

Podemos encontrar al I3C en el grupo de plantas crucíferas como el brócoli, la col, la col morada, la coliflor y la arúgula, que tienen efectos benéficos para la prevención del cáncer. Las crucíferas tienen muchos productos secundarios que tienen un efecto antitumoral, pero aún se desconocen los compuestos de los que dependen y la mayoría de estos son bastante inestables, entonces sólo se pueden usar haciendo un licuado de estas plantas y aplicando el extracto crudo; si se almacena por mucho tiempo, se pierde la actividad. El hallazgo es que se identificó al I3C como un producto secundario de las crucíferas que tiene un efecto neutralizante contra el cáncer, además tiene la ventaja de que es muy estable.

El estudio de los productos naturales de plantas tiene una larga historia en la ciencia mundial, pero en México desde los pueblos indígenas se les daba un uso medicinal y hay una tradición milenaria en su estudio; más recientemente se ha abordado su interferencia con el cáncer. La bioquímica moderna mexicana ha hecho un esfuerzo por utilizar estos compuestos; en nuestro país hay más de 30 grupos que estudian diferentes compuestos secundarios de plantas. En la UNAM (en la Facultad de Química, el Instituto de Química, la FES Cuautitlán, la FES Zaragoza

y el Instituto de Investigaciones Biomédicas, entre otros) hay grupos que han trabajado con productos secundarios con actividades antitumorales de crucíferas como el brócoli, las liliáceas, las cactáceas, las orquidáceas; en algunos no se conoce todavía cual es el compuesto activo pero se sabe que tienen actividad; en otros ya se sabe cuál es el compuesto activo y se está buscando producirlos en mayor cantidad para probarlos en el tratamiento del cáncer.

El I3C es un compuesto muy estable y se puede extraer, desecar y usar como un complemento vitamínico, pero se tiene que probar qué se requiere para que funcione como un fármaco útil en el tratamiento del cáncer. Lo más seguro es que no pueda funcionar solo sino que sea un adyuvante, es decir, ayudaría a otros tratamientos. Este compuesto también puede servir como base para el desarrollo de fármacos con actividad inhibitoria y especificidad sobre WWP1.

El cáncer es la segunda o tercera causa de muerte en nuestro país, dependiendo del estado, por lo que es mucho mejor pensar en prevenir; la incorporación de ciertos productos naturales a la dieta como las crucíferas formaría parte de un comportamiento preventivo que debe ser complementado con un estilo de vida saludable (evitando los factores de riesgo para el cáncer).

Sin embargo, es necesario recordar que las células tienen muchos procesos de regulación (22 por ciento del genoma tiene que ver con transmisión de señales y su regulación) y que en cáncer pueden estar fallando varios de estos sistemas al mismo tiempo, así que por muy benéfico que pueda ser el I3C para reactivar a PTEN, no va a funcionar para todos los tumores, porque no en todos ellos PTEN es un supresor relevante.

Hasta ahora la gran mayoría de los fármacos empleados en la lucha contra el cáncer interfieren con la actividad excesiva de los oncogenes y de los procesos de proliferación y división celular, todas las intervenciones para reactivar genes supresores tumorales han sido a través de manipulaciones con biología molecular que no son aplicables para el tratamiento de pacientes. Los hallazgos descritos por el grupo del doctor Pandolfi representan una novedad singular y una "prueba de concepto" al mostrar que es posible diseñar estrategias farmacológicas para la reactivación de genes supresores cuya disfunción resulta de un incremento en vías de regulación negativa. [f](#)

Lee Y. R. *et al* (2019) Reactivation of PTEN tumor suppressor for cancer treatment through inhibition of a MYC-WWP1 inhibitory pathway. *Science*, 364, 651.

50 años de reuniones

"Virus Tumorales de ADN"

Alejandro García Carrancá

Unidad Periférica del IIB en el Instituto Nacional de Cancerología

Este año, del 9 al 14 de julio se celebró en la ciudad de Trieste, Italia, el 50 aniversario de las reuniones dedicadas a los virus tumorales de ADN ("DNA Tumour Virus"), los cuales están constituidos por tres grupos principales: los poliomavirus, los adenovirus y los papilomavirus. En esta ocasión la reunión tuvo el auspicio del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB, por sus siglas en inglés) y fue parte de la Serie de Conferencias "Arturo Falaschi". Los organizadores científicos fueron el doctor Lawrence Banks (actualmente director del ICGEB) y su colega la doctora Miranda Thomas, también del ICGEB. La reunión se celebró en la Stazione Marittima, Molo Dei Bersaglieri 3.

Hubo nueve sesiones científicas y tres conferencias magistrales. Las sesiones científicas fueron las siguientes: 1. Viriones y entrada de virus; 2. Expresión genética; 3. Replicación viral; 4. Interacciones virus-huésped I; 5. Transformación I; 6. Patogénesis; 7. Daño al ADN y crecimiento celular; 8. Interacciones virus-huésped II y 9. Transformación II.

Las conferencias magistrales estuvieron a cargo del doctor James Pipas, de la Universidad de Pittsburg, en Pensilvania, USA, y llevó por título "50 años de investigación de los virus tumorales de ADN". La segunda, titulada "Localización, localización, localización, cómo persisten los papilomavirus", estuvo a cargo de la doctora Allison McBride, del Laboratorio de Enfermedades Virales en el NIAID, en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EUA. La tercera conferencia fue dictada por el doctor John Schiller, del Centro para las Investigaciones del Cáncer en el Instituto Nacional del Cáncer, en Bethesda, Maryland, USA. El doctor Schiller, quién por cierto dictó una conferencia en el Instituto de Investigaciones Biomédicas hace algunos años, habló de los "Retos de la Investigación de Virus Tumorales de ADN".

En su conferencia magistral, el doctor James Pipas habló de los más grandes descubrimientos que se realizaron en estos últimos 50 años al estudiar los virus tumorales de



Los doctores Louise Chow y Tom Broker Imágenes: Alejandro García



Trieste, Italia

ADN. Sin duda, uno de estos grandes hallazgos se realizó al estudiar la transcripción de los genes tardíos de los adenovirus y realizar experimentos de hibridación entre estas moléculas de ARN y fragmentos del genoma viral. Los trabajos de dos grupos de investigadores, uno liderado por el doctor Philip Sharp en el Centro para la Investigación del Cáncer en el Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), y el otro por el doctor Richard Roberts en los laboratorios de Cold Spring Harbor, en Nueva York, mostraron que existe un procesamiento sorprendente de los transcritos que ahora conocemos como "splicing". Los experimentos involucraron la formación de "R loops" y su análisis por microscopía electrónica. Los "R loops" consisten en la formación de estructuras tipo lazos,

formadas por el desplazamiento de una de las cadenas del ADN cuando éste se incubaba con un ARN complementario en altas concentraciones de formamida (70 por ciento) y baja sal (0.2-0.7 M NaCl), a temperatura por debajo de la necesaria para la disociación de las cadenas del ADN.

En ocasión de esta reunión, tuve la oportunidad de conversar con dos buenos amigos, la doctora Louise Chow y el doctor Tom Broker, quienes firmaron (ella como primera autora) uno de los dos trabajos por los cuales en 1993 se otorgó el premio Nobel en Fisiología o Medicina a los doctores Philip Sharp y Richard Roberts: 1) Chow, Gelin, Broker y Roberts, "An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA", *Cell* 12: 1-8, 1977 y 2) Berget, Moore y Sharp, "Spliced segments at the 5' terminus of adenovirus 2 late mRNA", *PNAS* 74:3171-3175, 1977.

Otra de las enormes contribuciones del estudio de estos virus lo constituye, sin duda, el descubrimiento de la existencia de p53, que originalmente fue detectada

como una proteína asociada al antígeno T, en células de roedor transformadas por el virus SV40 (Lane y Crawford, "T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells", *Nature* 278:261-263, 1979; Linzer y Levine, "Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells", *Cell* 17:43-52, 1979). P53 ha resultado ser el gen más relevante para el cáncer en los humanos, pues en promedio, más de la mitad de todos nuestros tumores llevan mutaciones en él. Es muy significativo, como lo puntualizó en esta ocasión el propio James Pipas, que los investigadores encontraron esta asociación al estudiar al virus SV40, en células que no constituyen su blanco natural. Este virus, uno de los principales miembros de la familia de virus tumorales de ADN, es un poliomavirus cuyo estudio ha premiado con el Nobel al menos cinco veces a investigadores de grupos que lo utilizaron hace algunas décadas. Es notable recordar que SV40 se encontró originalmente como un contaminante natural en las preparaciones de las vacunas para la polio humana, las cuales eran producidas en los años sesenta utilizando células de mono verde africano, el huésped natural de SV40.

El otro caso muy significativo y sobresaliente lo constituye, sin duda, el hallazgo de la fosforilación de tirosinas realizado 'por serendipia' por el doctor Tony Hunter y sus colaboradores en el Instituto Salk, en San Diego, California, al final de los años 70. El grupo estudiaba otra proteína de virus tu-

morales de ADN: el antígeno T mediano de un poliomavirus. Varios grupos de investigadores habían mostrado para esa época que el producto del oncogén del retrovirus transformante de Rous (RSV), tenía actividad de cinasa, y que ésta era necesaria para su transformación. Alentados por estos hallazgos, el grupo del doctor Tony Hunter y varios otros, se dieron a la tarea de averiguar si las proteínas virales, como el antígeno T mediano mostraban esta actividad. Para su sorpresa, Hunter observó en una cromatografía donde usó un amortiguador preparado días antes, la aparición de una tercera mancha, la que a sus ojos de químico sería la de tirosinas fosforiladas (Eckhart, Hutchinson y Hunter, "An activity phosphorylating tyrosine in polyoma T antigen immunoprecipitates", *Cell* 18:925-933, 1979).

Durante la reunión, tuve la oportunidad de convivir con colegas y viejos amigos del campo, así como aprender sobre nuevas estrategias y el desarrollo de conocimientos que sin duda impactarán el área de la biología molecular y el cáncer durante los próximos años; pues como siempre me lo ha dicho el doctor Luis Villarreal, de la Universidad de California, en Irvine: "Los virus han sido, son, y serán fuente de conocimientos básicos y fundamentales del funcionamiento de nuestras células".


Enhorabuena, celebramos el 50 aniversario de las Reuniones de Virus Tumorales de ADN y las enormes aportaciones que estos virus han tenido al conocimiento de nuestras células y los orígenes del cáncer. 



Foto: B-Metro Magazine en Pinterest

Doctora Louise Chow y una ilustración de su valioso artículo "An amazing sequence arrangement at the 5' ends of adenovirus 2 messenger RNA" antes citado.



Panorámica de la reunión

Estrés celular: Desde su descubrimiento hasta su futuro

Keninseb García

En el marco de su visita a México como profesor invitado por el Comité Académico del Posgrado en Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través del Programa de Apoyo a Estudios de Posgrado (PAEP), el doctor Antonio De Maio explicó que constantemente las células de nuestro cuerpo están expuestas a estrés o cambios en el ambiente que pueden comprometer su integridad y homeostasis, y para responder a dicho estrés las células expresan proteínas de choque térmico.

El profesor e investigador de la Escuela de Medicina, en la Universidad de California en San Diego, Estados Unidos

(UCSD) mencionó que estas proteínas se clasifican en familias a partir de su peso molecular, como la de Hsp100, Hsp90, Hsp70 (una de las más conocidas), Hsp40, Hsp60, Hsp30, las pequeñas Hsp y otras chaperonas moleculares.

Desde el descubrimiento de las proteínas de choque térmico y su papel en distintas condiciones de estrés celular, hace más de medio siglo, ha habido grandes avances en este campo, como la clonación del gen de la proteína Hsp70 o el descubrimiento del papel de chaperonas moleculares y del fenómeno de la tolerancia al estrés.

En este tiempo varios grupos de in-

vestigadores han encontrado que las proteínas de choque térmico no están únicamente en el interior de las células sino que también se encuentran en el espacio extracelular, donde actúan como moléculas de señalización y activan una variedad de células, como las del sistema inmune, expuso el doctor De Maio, en el seminario que impartió en el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

Comentó que la respuesta al estrés fue descubierta en 1962 por el científico italiano Ferruccio Ritossa, quien observó un engrosamiento de los cromosomas obtenidos de células de las glándulas salivales de la mosca *Drosophila melanogaster* que habían sido sometidas a cambios en la temperatura ambiental. El reporte del hallazgo fue enviado a la revista *Nature*, pero el editor rechazó publicarlo porque consideró que el estudio carecía de importancia biológica; 12 años más tarde se encontró que la respuesta al estrés era modulada por las proteínas de choque térmico y en 1978 se clonó la primera de éstas, la Hsp70.

En 1982 se identificó el elemento transcripcional en el promotor del gen de la Hsp70 y dos años más tarde se descubrió el factor de transcripción de las proteínas de choque térmico, el cual se encuentra en el citosol de la célula en forma de monómero y se activa cuando se presentan condiciones de estrés, luego se dirige al núcleo donde se trimeriza, se une al ADN y comienza la transcripción de los genes de las proteínas de choque térmico.

Explicó que en cada tipo de célula, la respuesta celular al choque térmico se induce a una temperatura diferente; por ejemplo, en las células de *Drosophila*, el choque térmico ocurre entre los 33 y 37 grados centígrados; en bacterias termófilas a los 60; en el pez del Ártico entre los 5 y 10 grados, y en células de mamíferos de 41 a 42 grados.

En mamíferos, la expresión de las proteínas de choque térmico varía entre diferentes órganos de un mismo organismo. Cuando los integrantes del laboratorio del doctor De Maio midieron la expresión



El doctor Antonio Di Maio (segundo) con los doctores Carlo Cortés, Norma Bobadilla y Jonatan Barrera del Instituto de Investigaciones Biomédicas, con quienes comparte el interés por las proteínas de choque térmico.

Foto: Carlo César Cortés

de la proteína Hsp72 en órganos de ratas sometidas a estrés térmico, observaron que el hígado es el órgano que produce la mayor cantidad de estas proteínas, seguido por el riñón, el bazo y el corazón, mientras que en el cerebro se produce la menor cantidad, lo cual les ha hecho suponer que estas diferencias podrían tener alguna importancia a nivel fisiológico.

Así mismo, aclaró que la expresión de proteínas de choque térmico no solo se induce por cambios en la temperatura, sino también por factores ambientales, como el contacto con metales pesados, radicales de oxígeno, ozono y ejercicio; por factores metabólicos y clínicos, como los episodios de isquemia reperfusión, sepsis, cáncer, choque circulatorio y hemorrágico, así como por el contacto con agentes patógenos, como virus, bacterias y parásitos.

Indicó que en 1984 se desarrollaron los primeros anticuerpos contra las proteínas de choque térmico y en la década de 1990 comenzó a emplearse el concepto de chaperonas moleculares para referirse a las proteínas de choque térmico que no son inducidas por el estrés, sino que están presentes en condiciones normales y participan en varios procesos celulares, principalmente en el plegamiento de las proteínas cuando son sintetizadas.

Esta función de las proteínas chaperonas es muy importante, porque cuando las proteínas se sintetizan en el ribosoma de la célula no poseen aún su conformación terciaria final y tienen expuestas regiones hidrofóbicas, lo cual provoca que se atraigan entre sí y puedan formar agregados que son altamente tóxicos, de modo que las proteínas chaperonas evitan la interacción entre regiones de las proteínas que no deberían interactuar.

Por otra parte, las proteínas de choque térmico también participan en la reparación y la recuperación después del daño y en la tolerancia al estrés, pues cuando se expone a las células a un choque térmico menor las protegen de un episodio posterior de estrés que pudiera ser letal.

Al respecto, el grupo del doctor Di Maio encontró en un modelo experimental que cuando producían un choque térmico letal se inhibía dramáticamente la síntesis de proteínas en las células del hígado, pero si se inducía previamente un choque de menor intensidad, que provocaba la producción de proteínas de choque térmico, se mantenía la actividad de las células.

El doctor De Maio explicó que constantemente las células de nuestro cuerpo están expuestas a estrés o cambios en el ambiente que pueden comprometer su integridad y homeostasis; para responder a dicho estrés expresan proteínas de choque térmico.

Mencionó que a finales de la década de 1980, Hightower y Guidon encontraron que las proteínas de choque térmico, que normalmente se encuentran en el citosol de la célula, también se secretaban al exterior mediante un mecanismo que no podía ser bloqueado por los inhibidores tradicionales de las vías secretoras clásicas y que estaba asociado con los ácidos grasos.

La secreción de las proteínas de choque térmico extracelulares puede ocurrir por un mecanismo pasivo, en el que las proteínas son enviadas al espacio extracelular cuando las células mueren; o por un mecanismo activo, que es independiente de la muerte celular.

Estas observaciones sugirieron que las proteínas de choque térmico que se encuentran fuera de la célula podrían tener actividad importante en ciertos padecimientos como cáncer, diabetes o enfermedad de Alzheimer.

El desarrollo de la enfermedad de Alzheimer se ha explicado por medio de la hipótesis que propone que los niveles anormales del péptido beta amiloide ($A\beta$), producen complejos citotóxicos, debido a que el péptido se oligomeriza rápidamente y forma agregados de bajo peso molecular que interaccionan con la membrana de las neuronas y abren un canal de calcio a través del cual ingresan iones a la célula y se considera que es lo que produce la toxicidad.


Los péptidos $A\beta$ se producen cuando la proteína precursora del péptido β amiloide, que se encuentra en las células del cerebro, es cortada en la región intermembranal por un proceso de proteólisis. Los péptidos $A\beta$ siguen un proceso de agregación natural que produce una variedad de formas oligoméricas que actúan como neurotoxinas activas y causan disfunción neuronal.

El grupo del doctor De Maio ha propuesto que probablemente la toxicidad del péptido $A\beta$ comience desde afuera de

la célula y de ahí vaya hacia el interior de los procesos celulares básicos, por lo cual las intervenciones terapéuticas deberían ser dirigidas contra las primeras etapas del proceso de oligomerización para prevenir la citotoxicidad inducida por el péptido $A\beta$ extracelular y consideran que las proteínas de choque térmico extracelulares podrían ayudar a prevenir el proceso de oligomerización del péptido $A\beta$ y/o interferir con la interacción de los oligómeros de $A\beta$ con las células.

En su laboratorio, observaron que los péptidos $A\beta_{42}$ formaban oligómeros cuando eran incubados a diferentes temperaturas por varias horas y para averiguar cómo se podía evitar que el péptido formara dichos agregados, añadieron la proteína de choque térmico Hsp70, que logró reducir el efecto citotóxico de los péptidos $A\beta_{42}$, lo cual indicaba que la proteína interfería con la oligomerización de los péptidos. Por lo cual consideran que la presencia de Hsp70 en el ambiente extracelular podría ayudar a mantener la forma monomérica de los péptidos $A\beta$.

Con base en esto, el doctor De Maio afirmó que el desbalance entre los niveles de la proteína Hsp70 extracelular y de los péptidos $A\beta$ podría contribuir al desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, puesto que la expresión génica de las proteínas de choque térmico disminuye con la edad y por ello el péptido es capaz de oligomerizarse.

Por último, el doctor De Maio mencionó que actualmente trabaja en establecer una colaboración con el grupo del doctor Carlo César Cortés, del Laboratorio de Carcinogénesis de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer del IIB-UNAM con sede en el Instituto Nacional de Cancerología, para estudiar la implicación de la localización extracelular y nuclear de las proteínas de choque térmico Hsp70 y Hsp90, en la resistencia a fármacos anti-neoplásicos, incluyendo cáncer cervical y renal. 



El doctor Luis Alonso Herrera Montalvo al tomar posesión como director del INMEGEN ante el Secretario de Salud, doctor Jorge Alcocer.

Luis Alonso Herrera, nuevo director general del INMEGEN

Keninseb García

El doctor Luis Alonso Herrera Montalvo, investigador adscrito al departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas, tomó posesión como director general del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), al ser designado por la Junta de Gobierno de esa institución para el periodo 2019-2024.

Al asumir el cargo, el doctor Luis Alonso Herrera Montalvo indicó que “la medicina genómica es una pieza fundamental dentro del Sistema de Salud en México porque se trabaja en innovación constante para garantizar un mejor pronóstico en la salud de la población mexicana. Desde este lugar, en conjunto con el sistema de los Institutos Nacionales de Salud, se define el futuro de una nación entera, que en nuestras manos confía su destino”, afirmó.

“Es desde el INMEGEN donde podemos generar las alianzas institucionales, los enlaces con la academia, la industria y la ciencia global, y generar una visión humana que incorpore lo necesario para atender las demandas de nuestra población”, agregó

Por ello consideró al INMEGEN como “el agente integrador de todo el sistema de salud”, que ayudará a transformar hábitos, comportamientos, a desarrollar tecnologías de monitoreo de la salud y nuevos modelos de atención.

El doctor Herrera Montalvo indicó que sus esfuerzos estarán encaminados al avance de la medicina de precisión y lograr “que lo que se produce en nuestra institución impacte de manera directa exactamente donde mayor bien puede hacer: llevando salud no sólo a las personas sino también a la economía y a la productividad de nuestro país”.

El trabajo del nuevo director del INMEGEN se enfocará en dar continuidad al esfuerzo de sus antecesores, para que en esta nueva etapa, el instituto “continúe alcanzando logros que respondan a su alto propósito”. Asimismo se comprometió a hacer del INMEGEN “un espacio óptimo para el desarrollo humano y de calidad de vida en todas sus dimensiones. Trabajaremos con pasión y entrega, pero también con compañerismo y espíritu de equipo”.

Al dar posesión del cargo al nuevo director del INMEGEN, el doctor Jorge Alcocer Varela, secretario de Salud, aseguró que “pensar en términos individuales, no transparentes, es la forma más suicida de pensar la salud. Sin el espíritu colectivo somos un ave migrando solitaria, sin la referencia de los demás; la salud es autoayuda colectiva”.

Consideró que la ciencia actual vive tiempos de transformación y que para evaluarla es necesario tener la capacidad de formular preguntas simples, discutir

la contribución positiva o negativa de la ciencia; además es necesario estimular la conciencia social de la ciencia, impulsar actividades científicas que permitan generar experiencias de trabajo en equipo y poder aplicar dicho conocimiento en beneficio colectivo.

El secretario de Salud respaldó los compromisos planteados por el doctor Herrera Montalvo enfocados en los beneficios del conocimiento genómico a la salud pública y dijo que en los próximos años se buscará trabajar con rigor científico y humanismo en colaboración con los otros Institutos Nacionales de Salud.


Por su parte, el doctor Alejandro Mohar, titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales y Hospitales de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud, indicó que desde hace 15 años cuando se creó el INMEGEN, el desarrollo de la genómica en México ha sido exponencial. Gracias a este avance ahora es posible obtener proteínas, afectar sus señales sin modificar su estructura, alterar el metabolismo celular, predecir enfermedades, cambiar la historia natural de varias de ellas, e incluso detener la enfermedad metastásica.

Por ello, afirmó que el INMEGEN tiene el compromiso de crear una mejor cultura genómica en México, así como hacer investigación para todos enfocada en la

prevención y el diagnóstico temprano e invitó al doctor Herrera Montalvo a realizar su mayor esfuerzo para hacer que la genómica mexicana sea más eficiente en favor de la investigación y la enseñanza.

En su oportunidad, el doctor Xavier Soberón Mainero, director saliente del INMEGEN, agradeció la confianza y el respeto que recibió de la comunidad de ese instituto a lo largo de casi 10 años de su gestión, incluso cuando su estilo o el sentido de las decisiones tomadas no coincidían con el punto de vista de algunos de ellos y dijo tener confianza en que sabrán “hacer valer el potencial de la medicina de precisión y defender su papel en la realidad mexicana”.

El doctor Soberón Mainero dijo que el campo de acción de la investigación y la medicina genómica se sitúa en la frontera del conocimiento, lo cual implica territorios todavía desconocidos y que algunos consideren a esta área de la investigación científica “como meras teorías o ejercicios más bien especulativos”.

Sin embargo, vaticinó que la investigación genómica tendrá “implicaciones profundas que se insertan como el eje de una revolución que ya se inicia en la forma de comprender la salud humana y cómo preservarla”, pues contribuirá a alcanzar grandes ahorros y mejoras en los servicios de salud. 

Luis Alonso Herrera

Realizó su doctorado en Ciencias Biomédicas en el IIB-UNAM, más tarde, cursó un posdoctorado en el Departamento de Enfermedades Infecciosas de la Escuela de Medicina, en la Universidad Stanford, Estados Unidos.

Entre los años de 1989 y 2004, llevó a cabo estancias de investigación en los Institutos de Genética Humana de la Universidad Erlangen-Nürnberg y de Toxicología y Farmacología de la Universidad de Würzburg, en Alemania y en el Centro Nacional de Investigación en Toxicología, FDA, Jefferson, Arkansas, Estados Unidos.

Es investigador del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB y profesor en el Doctorado en Ciencias Biomédicas, donde imparte el curso de Patología Celular y Molecular del Cáncer, así como del taller sobre Bases Moleculares del Cáncer en la Licenciatura en Biología de la Facultad de Ciencias.

Los últimos 10 años estuvo al frente de la Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), desde donde logró gestionar la Clínica de Cáncer Hereditario, el Centro de Investigación en Prevención, así como las Clínicas de Prevención en Torreón, Monterrey y Puebla.

Con Información del INMEGEN



Agencia Informativa Conacyt

El Cobro Digital (CoDi) está en expansión en México

Omar Rangel Rivera
Sección de Cómputo, IIB UNAM

El CoDi o Cobro Digital es una plataforma desarrollada por el Banco de México que utiliza el SPEI (Sistema de Pagos Electrónicos Interbancarios) que permite realizar pagos electrónicos a través de una app en el teléfono y las tecnologías QR y NFC (Códigos de Respuesta Rápida y Comunicación de Campo Cercano, por sus siglas en inglés respectivamente), para que tanto los usuarios como los comercios y prestadores de servicios realicen transacciones sin utilizar efectivo. ¿Cuáles son los beneficios de utilizar CoDi según el Banco de México?

- Contar con un medio de pago seguro, rápido y eficiente; las transacciones serán realizadas en cuestión de segundos, sin restricción de horario, las 24 horas de los 7 días de la semana.
- Disminución de riesgos, dado que las operaciones son explícitamente aceptadas por el comprador se evitan los contracargos.
- Disposición de los recursos de manera inmediata, igual que las transacciones en efectivo.
- Una mayor inclusión financiera al permitir que los comercios, por ejemplo tu tiendita de la esquina, puedan aceptar pagos electrónicos sin costo. Por otro lado, permite ofrecer servicios financieros a la medida de cada persona.
- Fomenta la competencia, permite que nuevos proveedores servicios ofrezcan distintos medios de pago a los clientes.
- Contribuye a la transparencia, al ser pagos electrónicos se contribuye a la reducción de la corrupción.

En México, hasta 2018 sólo 16 por ciento de la población adulta con una cuenta de débito utilizaba la banca en línea, ahora parece que las apps bancarias pueden llegar a tener mejor aceptación; sin embargo, habrá que esperar la respuesta para CoDi. El modelo ya se utiliza en programas de recompensas de algunos negocios, y tal vez podría representar el futuro de los sistemas de cobro para las tiendas de autoservicio y departamentales.

Si deseas conocer a detalle el funcionamiento de CoDi visita:
<https://bit.ly/33Wpuo8>

¿Cómo funciona CoDi?



Foto: <https://elceo.com/economia/codi-dara-superpoder-al-bat-para-fiscalia>