



# Gaceta Biomédicas



Unam  
La Universidad  
de la Nación

Septiembre de 2019 Año 24 Número 9 ISSN 1607-6788

## La cinasa SPAK en la hipertensión y la obesidad

Pág. 8



Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Factores asociados con la respuesta al tratamiento  
en pacientes con neurocisticercosis severa

Página 6

A 38 años  
del inicio de la epidemia de VIH

Página 14



Rector  
**Dr. Enrique Luis Graue Wiechers**

Secretario General  
**Dr. Leonardo Lomelí Vanegas**

Secretario Administrativo  
**Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez**

Coordinador de  
la Investigación Científica  
**Dr. William Lee Alardín**

Directora del IIB  
**Dra. 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 9. 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 de imprimir el 30 de septiembre de 2019 en Litográfica Ingramex, S.A. de C. V., Centeno 162 - 2 Col. Valle del Sur Iztapalapa 09810, Ciudad de México.

Información disponible en:  
[http://www.biomedicas.unam.mx/buscar\\_noticias/gaceta\\_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)  
Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@biomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@biomedicas.unam.mx)  
Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

Foto: Licencia Creative Commons de Atribución- No comercial Martínez, Alan. "Torre de Rectoría", 2016-11-17. Repositorio de Imágenes Institucionales. 2017-02-10114:52:34Z. Universidad Nacional Autónoma de México.



3

Segunda reunión  
"Avanzando las Ciencias Médicas  
a través de la Investigación  
Multidisciplinaria"



6

Factores asociados  
con la respuesta  
al tratamiento en pacientes  
con neurocisticercosis severa



8

La cinasa SPAK  
en la hipertensión y la obesidad



10

El metabolismo  
y el sistema circadiano



12

RNA de transferencia:  
El demiurgo en el origen  
de los sistemas biológicos



14

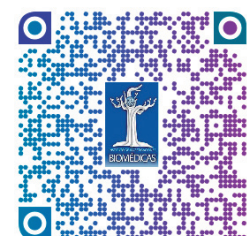
A 38 años  
del inicio de la epidemia de VIH



16

Carding  
la nueva estafa

Consulta ediciones anteriores  
usando nuestro código QR





En la inauguración, el doctor Enrique Graue destacó la necesidad de aplicar la multidisciplinaria a la medicina traslacional y de vincular la investigación con el sector productivo

Benjamin Sredni, Zvi Tal, Enrique Graue, Imelda López y David Kershenobich.  
Fotografías: Sonia Olguin

## Segunda reunión “Avanzando las Ciencias Médicas a través de la Investigación Multidisciplinaria”

Keninseb García

Por segundo año consecutivo, el Instituto de Investigaciones Biomédicas fue sede de la Reunión “Avanzando las Ciencias Médicas a través de la Investigación Multidisciplinaria”, que organizan la Universidad Nacional Autónoma de México, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), la Universidad Bar-Ilan y el Hospital Shaare Zedek con el objetivo de afianzar la vinculación científica y académica entre México e Israel.

En esta edición, en la que participaron 13 investigadores mexicanos y 10 profesores de varias universidades y centros de investigación de Israel, entre ellos el doctor Aaron Ciechanover, Premio Nobel de Química en 2004, se reflexionó sobre la situación actual y los desafíos de los sistemas de salud de ambos países, se mostraron datos sobre la movilidad estudiantil en la UNAM y se presentaron diversas investigaciones sobre cáncer, padecimientos neurológicos, ortopedia, enfermedades hepáticas, inteligencia artificial, lupus y diabetes.

En la inauguración, el doctor Enrique Graue, rector de la UNAM, destacó la necesidad de aplicar la multidisciplinaria a la medicina traslacional y de vincular la investigación con el sector productivo. Para ello, dijo que se podría imitar el ejemplo de Israel, pues en este país se invierte entre 4 y 9 por ciento de su producto interno bruto (PIB) en investigación, casi 40 por ciento de su PIB global es producido por empresas de inno-

vacación, en sectores como la biomedicina, y un tercio de los empleos que se generan provienen de su capacidad de innovación y desarrollo.

En cuanto a la investigación que se realiza en México, el rector destacó que la unión entre la Universidad y los Institutos Nacionales de Salud, a través de las unidades periféricas de investigación, como las que tiene el Instituto de Investigaciones Biomédicas, “es verdaderamente ejemplar y debe producir pronto muy buenos resultados”.

En su oportunidad, el doctor Benjamin Sredni, de The Mina and Everard Goodman Faculty of Life Sciences de Bar-Ilan University, destacó que en la reunión interdisciplinaria entre México e Israel se abordaron temas esenciales para la lucha contra las enfermedades, las cuales deben ser combatidas con ayuda de la ciencia y la investigación.

Expresó que inspirado por sus raíces mexicanas e israelíes, desde hace varios años ha mantenido el sueño de unir las aportaciones de científicos de ambos países que se enfoquen en la búsqueda del bienestar del hombre, porque “las enfermedades de hoy no conocen las fronteras, y la ciencia tampoco debe tener fronteras; solo colaborando juntos, unidos, podemos preservar la vida, que es lo más valioso para todos nosotros”.

Por su parte Zvi Tal, embajador de Israel en México, dijo que este tipo de reu-

nes permiten reflexionar sobre cómo “las universidades pueden apoyar y mejorar la investigación médica interdisciplinaria, no sólo para el beneficio de la ciencia, sino también para satisfacer las necesidades del gobierno y la industria”; al respecto la doctora María Imelda López Villaseñor, directora del Instituto de investigaciones Biomédicas, agregó que “reuniones como estas permiten el acercamiento de nuestras instituciones, que nos conozcamos más y que se fomente la movilidad y la cooperación entre ellas”.

Al inicio de la reunión, los doctores Jonathan Halevy y José Sifuentes Osornio mostraron un panorama de los sistemas de salud pública de Israel y México. El profesor Halevy afirmó que la cobertura universal está asociada a la justicia social y que las principales dificultades en salud pública que enfrenta su país se deben a que el presupuesto destinado a ella es muy bajo, el gobierno ignoró el crecimiento y el envejecimiento de la población, hay escasez de mano de obra y la infraestructura está congestionada, así como una marcada inequidad entre el centro y la periferia del país.

Por su parte, José Sifuentes habló de la evolución histórica que ha tenido el sistema de salud mexicano y dijo que actualmente se encuentra descentralizado, segmentado y desde 2015 su presupuesto ha disminu-

Continúa pág. 4>



do; por lo cual la situación es compleja para toda la población, pero principalmente para la población más vulnerable. En los próximos años se prevén nuevas reformas constitucionales y la creación del nuevo Instituto Nacional de Salud para el Bienestar.

Posteriormente Eran Dolev, de la Universidad de Tel Aviv, habló de la importancia que han tenido algunos descubrimientos de la medicina militar y de guerra en el desarrollo de la ciencia de la medicina. Además, la doctora Concepción Gutiérrez, de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Iztapalapa, explicó que el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y su receptor c-Met regulan el estado redox de la célula, controlando la actividad y la expresión de los sistemas productores de especies reactivas de oxígeno, lo cual induce la producción de enzimas antioxidantes y reparadoras que promueven la supervivencia de la célula.

En su participación, Dana Lau Corona, investigadora en Ciencias Médicas del INCMNSZ, mencionó que la fisiología del hígado que es sexualmente dimórfica es regulada por la secreción de la hormona del crecimiento, y que esto depende de factores de transcripción dispuestos en una red jerárquica y por estados epigenéticos dinámicos que varían de acuerdo al sexo del individuo.

Mientras que el doctor David Kershenobich, director general del INCMNSZ, afirmó que la hepatitis C es un problema de salud pública importante, pero es posible transitar de una estrategia de tratamiento a una estrategia de eliminación del padecimiento, para ello dijo que es necesario pensar de manera global y actuar localmente, pues cada país debe comprometerse y negociar cómo hacerlo, simplificar el proceso y transformar la manera de atender esos pacientes; al respecto dijo que en México recientemente se autorizó otorgar tratamiento gratuito contra hepatitis C a toda la población mexicana.

Posteriormente el doctor Aaron Ciechanover, del Instituto Tecnológico de Israel (Technion), indicó que la medicina moderna ha logrado incrementar significativamente la esperanza de vida de las personas en todo el mundo, pero con el incremento del número de años que pueden vivir también aumenta el riesgo de desarrollar padecimientos como enfermedades cardíacas, neurológicas o cáncer, que se han convertido en las principales causas de muerte en el mundo y para atenderlas se requiere una parte importante de los presupuestos en salud.

Dijo que en la medicina actual se han tomado tres caminos en busca de soluciones a los problemas de salud pública por el incremento en la esperanza de vida. El primero de ellos se refiere al uso de la ingeniería para el desarrollo de válvulas artificiales o dispositivos de imagenología, el segundo consiste en la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa con células madre, y el último en el desarrollo de la medicina de precisión a partir de la secuenciación del genoma humano.

Afirmó que los problemas que se presentan actualmente en cuanto al uso de la medicina de precisión para atender dichos padecimientos pueden ser de tipo tecnológico debido a que muchas enfermedades son multigénicas o a que los tumores malignos se caracterizan por su inestabilidad y por lo tanto, los posibles blancos terapéuticos también son inestables, y además se presentan dilemas de carácter bioético sobre la dispo-

nibilidad de información genética o la capacidad de alterarla.

El profesor Jacobo Nerubay, del Sheba Medical Center Tel Hashomer, explicó que por muchos años la discectomía lumbar endoscópica percutánea fue el estándar de oro para tratar el dolor en la espalda baja, pero actualmente ya se cuenta con otras posibilidades de tratamiento, como el biológico, la implantación de células totipotenciales y nanobots para detener los cambios neurodegenerativos en el disco intervertebral y generar nuevas células para restaurar la anatomía de los discos.

En seguida, el profesor Leo Jaskowicz, de la Facultad de Ciencias de la Computación e Ingeniería de la Universidad Hebrea de Jerusalén, indicó que en el trabajo clínico de rutina rara vez se utilizan herramientas computacionales para el análisis y la interpretación de imágenes de radiología, pese a que la cantidad de las imágenes es muy alta y cada vez hay menos radiólogos; sin embargo, algunas de estas herramientas como la inteligencia artificial, podrían ayudar a optimizar el flujo de trabajo sin sustituir a los profesionales.

Al final de la primera jornada de la reunión, la doctora Imelda López Villaseñor, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas, enumeró algunos de los hechos más relevantes en la historia de la UNAM y destacó que actualmente cuenta con una matrícula de más de 350 mil alumnos de bachillerato, licenciatura y posgrado, además de tener presencia en los 32 estados de la República Mexicana y en 9 países del mundo, para fomentar la colaboración internacional entre distintas entidades y dependencias de la UNAM con universidades extranjeras.

En cuanto a la movilidad internacional estudiantil, la doctora López Villaseñor indicó que la UNAM tiene más de 1,100 acuerdos firmados con universidades del extranjero, gracias a lo cual cerca de 4 mil alumnos de esta casa de estudios viajaron el año pasado a instituciones extranjeras, principalmente de Europa, y llegaron más



de 6 mil estudiantes procedentes de otras partes del mundo, sobre todo de Latinoamérica.

Agregó que como resultado de la colaboración académica entre la UNAM e Israel en los últimos años se han realizado más de 340 publicaciones científicas por académicos de ambos países; además, esta casa de estudios ha firmado acuerdos de colaboración con el Instituto Weizmann de Ciencias, las universidades Ben Gurion, de Tel Aviv, Bar-Ilan y Hebrea de Jerusalén, así como con el Centro Académico Sha'arei Mishpat y el Centro Interdisciplinario Herzliya.

En el segundo día de la reunión, el profesor Aaron Sulkes, del Centro Médico Rabin, habló del adenocarcinoma ductal pancreático y enfatizó en la importancia de la radiación y la quimioterapia antes de la operación para mejorar la sobrevida de los pacientes; posteriormente el doctor Carlos Chan Núñez, coordinador de la Clínica Hepatopancreatobiliar del INCMNSZ, indicó que la incidencia de cáncer pancreático va en aumento y que, además de los biomarcadores que se han desarrollado, en unos años la biopsia líquida y la medicina de precisión serán fundamentales para mejorar las estrategias de detección y seguimiento de los pacientes.

El profesor Ginsberg Doron, de la Universidad Bar-Ilan, mostró que los RNA largos no codificantes pueden modular la proliferación celular y el desarrollo de diversos tipos de cáncer, como el glioblastoma, en el que se ha encontrado que al silenciar estas moléculas se puede mejorar la sobrevida de los pacientes, ya que esto hace a las células sensibles al tratamiento. Después el doctor Luis Enrique Gómez Quiroz, del Departamento de Ciencias de la Salud, de la UAM Iztapalapa, explicó que en el carcinoma hepatocelular la sobrecarga de lípidos, como el colesterol, está asociada a un peor pronóstico y su grupo ha encontrado que una dieta alta en colesterol puede promover la progresión del tumor en menor tiempo.

La doctora Hava Gil Henn, de la Universidad Bar-Ilan, mostró algunos de los trabajos que ha realizado sobre los invadopodios, los cuales son protuberancias de la membrana plasmática ricas en actina que se asocian con la degradación de la matriz extracelular en el proceso de invasión de cáncer y metástasis.

Por su parte, la doctora Leticia Rocha Zavaleta, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIB, explicó que un alto porcentaje de los pacientes con cáncer cervicouterino desarrollan anemia como uno de los efectos colaterales de la quimioterapia y para tratarla reciben tratamiento con la hormona eritropoyetina, a



pesar de que hay evidencias de que los tumores expresan el receptor de ésta hormona. En su laboratorio han encontrado que la eritropoyetina induce la proliferación de las células de cáncer cervical y la resistencia al tratamiento mediada por la vía de STAT-3, pero también han observado que dicha resistencia puede ser inhibida por la molécula WP1066.

Posteriormente la doctora Mónica Rivera Franco, del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ, presentó los resultados de un estudio realizado para establecer una asociación entre la presencia de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) con los estadios clínicos de cáncer de mama, en el que encontraron que los niveles de NETs incrementan en proporción a la etapa de la enfermedad, ya que los niveles más altos se encontraron en la enfermedad metastásica.

En su participación, la doctora Sandra Romero Córdoba, investigadora en ciencias médicas del INCMNSZ, habló de sus trabajos para caracterizar los infiltrados de células inmunes presentes en el cáncer de mama triple negativo y su relación sistémica a nivel de inflamación, los cuales muestran la heterogeneidad de los tumores triple negativos e indican que debido a que no todos son inmunogénicos no todos podrían ser tratados con inmunoterapia.


En la última sesión, la doctora Patricia Ostrosky Shejet, investigadora del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB, señaló que hay evidencias que indican que la exposición en diferentes etapas de la vida a agentes obesogénicos como el arsénico que se encuentra en el agua de consumo humano en varias regiones del mundo favorece la ganancia de peso, y agregó que la interacción entre la susceptibilidad genética de las personas y la exposición a este elemento pueden desencadenar el desarrollo de diabetes, debido a que el arsénico afecta el tráfico del transportador de glucosa mediante la inhibición del sistema de calpaínas.

El profesor Abraham Samson, de la Facultad de Medicina de la Universidad Bar-Ilan, explicó que su grupo de investigación está interesado en probar la eficacia de un nuevo tratamiento contra el Alzheimer a base de inhibidores de la arginasa, como L-arginina y L-norvalina, los cuales mejoran la memoria y el aprendizaje en un modelo animal de la enfermedad y mostró los ensayos clínicos que se van a llevar a cabo en México para probar la efectividad del tratamiento en humanos.

En seguida, el profesor Benjamín Sredni, de la Universidad de Bar-Ilan, habló de la utilidad del inmunomodulador AS101 en desórdenes neurodegenerativos como el Alzheimer, Parkinson e infartos cerebrovasculares, porque puede inhibir integrinas, interleucinas y caspasas, además de que bloquea la muerte neuronal y mejora la sobrevida de dichas células.

Mientras que el doctor Sergio Iván Valdés Ferrer, Departamento de Neurología y Psiquiatría del INCMNSZ, indicó que el lupus eritematoso sistémico interfiere con el funcionamiento del sistema nervioso, debido a que en este padecimiento ocurren procesos de mielitis e inflamación en la médula ósea y se han encontrado anticuerpos antifosfolípidos que cruzan la barrera hematoencefálica de alguna manera e inducen disfunción celular.

Por último, el doctor Rudolf Buijs, del departamento de Biología Celular y Fisiología del IIB, sostuvo que el cerebro desempeña un papel muy importante en el desarrollo de la diabetes tipo 2, pues la alteración de los ritmos circadianos que son regulados por el reloj biológico del cerebro está relacionada con la obesidad y el desarrollo de síndrome metabólico.

Al final del evento, el doctor David Kershenovich, agradeció la participación de los investigadores israelíes y mexicanos e indicó que en las próximas reuniones será necesario incluir a más investigadores básicos y clínicos para fomentar más colaboraciones. 

# Factores asociados con la respuesta al tratamiento en pacientes con neurocisticercosis severa

Agnès Fleury.

Unidad Periférica del IIB en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS)

Hace un año y medio difundimos por este medio la primera cápsula sobre las actividades de la Unidad Periférica del IIB en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). Me doy cuenta, leyéndola de nuevo, que nuestros avances en el tema de neurocisticercosis tratado en ese entonces son sustanciales y me parece adecuado resumir aquí los adelantos que obtuvimos.

Hace un año me enfoqué en relatarles los resultados en relación al papel de los factores inmunoinflamatorios en la heterogeneidad de la respuesta al tratamiento de los pacientes con cisticercos localizados afuera del parénquima cerebral (espacio subaracnoideo de las cisternas de la base y sistema ventricular)<sup>1</sup>. El punto principal había sido que, mediante un estudio transversal, habíamos encontrado la significativa implicación de diferentes factores proinflamatorios en la respuesta al tratamiento. Les decía también que estaba en curso un estudio longitudinal apoyado por el CONACYT. Los primeros resultados de este trabajo han sido publicados ya<sup>2</sup>.

En el estudio incluimos 31 pacientes que seguimos al menos 6 meses. Evaluamos sus características antes y 6 meses después del tratamiento con albendazol. La respuesta al tratamiento fue definida mediante la determinación del volumen parasitario mediante imagen por resonancia magnética en secuencia 3D. Esta evaluación fue realizada por el doctor Roger Carrillo Mezo, neurorradiólogo experto en neurocisticercosis del

INNNMVS y por mí misma; discutimos los casos en los cuales había discrepancia para lograr un consenso. Preciso este detalle ya que es un punto realmente importante para la validez de nuestros resultados. En efecto estas secuencias 3D mejoran significativamente la visualización de los parásitos en estas localizaciones<sup>3</sup>, y es la primera vez que esta herramienta ha sido utilizada en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Solamente 8 pacientes (25.8 por ciento) respondieron completamente al tratamiento, 16 (51.6 por ciento) tuvieron una respuesta entre 50 y 99 por ciento y 7 (22.6 por ciento) tuvieron una respuesta <50 por ciento. Diferentes factores se asociaron a la respuesta al tratamiento. Primero la edad de los pacientes: los pacientes más jóvenes respondieron significativamente mejor al tratamiento. Este resultado es muy interesante. En efecto, habíamos mostrado anteriormente que los pacientes más jóvenes tenían una respuesta inflamatoria más fuerte contra los parásitos, y probablemente factores inmuno-inflamatorios están relacionados con nuestro resultado actual. Pero también es posible que los pacientes más jóvenes tengan una infección más reciente pudiendo implicar que los parásitos más “jóvenes” sean más susceptibles al tratamiento. Datos experimentales de los farmacólogos del INNNMVS son compatibles con esta interpretación.

Así mismo, el número y volumen de los parásitos presentes antes del tratamiento influyen también significativamente en la

respuesta al tratamiento: más parásitos, más volumen, menos respuesta. Un resultado similar para los parásitos parenquimatosos había sido previamente mostrado por colegas latinoamericanos. Estos resultados confirman que el diagnóstico precoz, cuando los parásitos son todavía chicos, es necesario para mejorar el pronóstico de los pacientes. Actualmente existen esfuerzos para desarrollar pruebas de diagnóstico en el punto de atención al paciente (Point of care tests, POCT) que podrían permitir avanzar en esta dirección.

También y de mucha relevancia fue encontrar que la concentración plasmática de sulfóxido de albendazol (metabolito activo del albendazol, ABZ) está significativamente asociada con la respuesta al tratamiento: más ABZ en plasma, mayor respuesta. Este dato es interesante por al menos 2 razones. Primera, porque justifica la utilización de altas dosis de ABZ. En el INNNMVS utilizamos dosis de 30 mgs/kg/día (en lugar de la dosis de 15 mgs/kg/día generalmente preconizada) ya que se ha mostrado que esta dosis es más eficiente e igualmente segura que dosis más bajas en los pacientes con parásitos extraparenquimatosos.

Así mismo sabemos que la absorción del ABZ es generalmente baja, y la doctora Helgi Jung y su grupo de farmacólogos del INNNMVS han mostrado que administrar el ABZ junto con alimentos ricos en grasa aumenta significativamente su absorción. Es realmente primordial que todos los médicos sean conscientes de esta situación



El grupo de investigación dirigido por la doctora Agnès Fleury  
Fotografía: A. Fleury

y tomen las medidas necesarias al momento de la prescripción del ABZ.


En resumen, el conjunto de estos datos muestra que tanto factores del hospedero (edad, estado inmunoinflamatorio, absorción del ABZ) como factores propios a la parasitosis (número y volumen de los parásitos) influyen en la respuesta al tratamiento. Nos falta aún analizar los datos inmunoinflamatorios del estudio longitudinal para tener un panorama más preciso.

En este contexto, acabamos de publicar un trabajo realizado con *Taenia crassiceps*, un parásito cercano a *Taenia solium*, y que ha sido utilizado clásicamente como modelo experimental para el estudio de la cisticercosis<sup>4</sup>. Siguiendo nuestra hipótesis que la inflamación permite una mejor respuesta al tratamiento, evaluamos *in vitro* e *in vivo* el efecto de los corticosteroides sobre la eficacia del ABZ. De manera interesante, no encontramos ningún efecto *in vitro*, mientras que *in vivo* los corticosteroides disminuyeron significativamente el efecto del ABZ.

Este dato es realmente muy interesante. En efecto, el riesgo principal de estas formas extraparenquimatosas severas es el aumento de la inflamación, lo que se puede traducir en complicaciones muy severas, en particular por vasculitis y su consecuencia, el infarto cerebral. Por eso, de manera muy justificada, altas dosis de corticosteroides son generalmente asociadas al tratamiento con ABZ. Nuestros datos con *T. crassiceps* sugieren que en ciertos pacientes esta asociación podría participar en la no-respuesta al tratamiento. Así, estamos en una situación complicada en la cual la inflamación en la neurocisticercosis es una espada de doble filo: debe ser combatida para evitar complicaciones, pero su disminución puede ser asociada con la no respuesta.

Discutimos esta situación en un artículo publicado al final del año pasado<sup>5</sup>. Sabemos que hasta en las formas extraparenquimatosas existe una gran heterogeneidad en la intensidad de la respuesta neuroinflamatoria generada. Si tomamos como parámetro la celularidad del líquido cefalorraquídeo, 24 por ciento no presentan inflamación de gravedad (<15 células/mm<sup>3</sup>), 67 por ciento presentan una inflamación notable (15-200 células/mm<sup>3</sup>) y 9 por ciento de

ellos presentan una inflamación muy severa (>200 células/mm<sup>3</sup>). Este parámetro podría ser utilizado para modular el esquema terapéutico. Desgraciadamente la punción lumbar es un acto invasivo, contraindicado en caso de hipertensión intracraneana (frecuentemente presente en estos pacientes) y no realizada fácilmente en varios países endémicos. Así nuestros esfuerzos se enfocarán en buscar marcadores inflamatorios periféricos que permitan evaluar la intensidad de la reacción inflamatoria central.

Esperamos que los resultados de nuestro estudio longitudinal nos permitan proponer alguna estrategia. 

## Referencias

1. Agnès Fleury. La Unidad Periférica de Neurología y Neurocirugía. *Gaceta Biomédicas*. 2018. Año 23, Núm. 5, 6-7.
2. Osorio R, Carrillo-Mezo R, Romo ML, Toledo A, Matus C, González-Hernández I, Jung H, Fleury A. Factors Associated With Cysticidal Treatment Response in Extraparenchymal Neurocysticercosis. *J Clin Pharmacol*. 2019;59:548-556.
3. Carrillo Mezo R, Lara García J, Arroyo M, Fleury A. (2015 ) Relevance of 3D magnetic resonance imaging sequences in diagnosing basal subarachnoid neurocysticercosis. *Acta Trop*; 2015; 152:60-65.
4. Palomares-Alonso F, Toledo A, Palencia Hernández G, Jung-Cook H, Fleury A. Effect of dexamethasone on albendazole cysticidal activity in experimental cysticercosis by *Taenia crassiceps* in BALB/c mice: *In vitro* and *in vivo* evaluation. *Exp Parasitol*. 2019;208:107801.
5. Toledo A, Osorio R, Matus C, Martínez López Y, Ramírez Cruz N, Sciutto E, Frago G, Arauz A, Carrillo-Mezo R, Fleury A. Human Extraparenchymal Neurocysticercosis: The Control of Inflammation Favors the Host... but Also the Parasite. *Front Immunol*. 2018;9:2652.

El estudio de la proteína SPAK tiene una gran relevancia fisiológica para poder entender mecanismos de control de la presión arterial y del índice de masa corporal

## La cinasa SPAK en la hipertensión y la obesidad

Sonia Olguin y María Chávez

María Chávez  
Fotografía: Sonia Olguin

México ocupa el primer lugar a nivel mundial en obesidad infantil y el segundo en obesidad en adultos, también es un país de hipertensos, ya que según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), 22 millones de mexicanos tienen hipertensión arterial; ambas son enfermedades que están relacionadas entre sí y se asocian con el desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, algunos tipos de cáncer, así como desórdenes respiratorios, reproductivos, y emocionales. Por ello la doctora María Chávez desarrolla una línea de investigación en la que estudia en modelos animales y en humanos, el rol de la proteína SPAK en el desarrollo de la obesidad y en el de la hipertensión arterial; ya que mediante un mecanismo renal, la eliminación de la actividad de la proteína SPAK previene la reabsorción renal de sal que impacta directamente en la presión arterial y también previene la obesidad a través de una vía neuronal al estimular centros hipotalámicos que activan la termogénesis, provocando que se acumule menos grasa.

En el seminario Institucional titulado “La cinasa SPAK en la hipertensión y la obesidad: de los modelos animales a la medicina

genómica”, la doctora Chávez explicó que en general la hipertensión (HTA) se produce por la afectación directa de la reabsorción renal de sal por la nefrona, y las evidencias se observan al estudiar enfermedades monogénicas causales de HTA que impactan directamente en la función renal y que en la obesidad la condición de hiperinsulinemia puede producir hipertensión arterial al aumentar la reabsorción renal de sal al modificar la actividad de algunos transportadores renales tales como el transportador renal sodio y cloro, el NCC.

Mencionó que en el año 2000 se identificó que la causa de los pacientes que presentan hipertensión arterial asociada a hiperkalemia y a la acidosis metabólica es mutaciones en las proteínas cinasas WNK y a partir de este hallazgo se ha estudiado una vía de regulación que comienza por las cinasas WNK's principalmente WNK1, WNK3 y WNK4 que afecta la actividad de distintos transportadores renales como N(K)CC1, N(K)CC2, y NCC que regulan la concentración intracelular de cloruro y el transporte transepitelial de iones, consecuentemente impactan en los valores de la presión arterial.

En el laboratorio, la doctora Chávez trabaja con los ratones transgénicos SPAK-KI a los cuales se les eliminó el sitio de fosforilación por las WNK lo que conlleva a que estos ratones expresen una proteína SPAK inactiva, así previene la fosforilación de los transportadores N(K)CC y NCC que son los que mueven los iones hacia el interior de la célula, y defosforila de manera contraria a los KCC favoreciendo el flujo hacia el exterior.

Estos ratones fueron generados en Escocia por el grupo del doctor Darío Alesi, quien demostró que los ratones que expresan a una proteína SPAK inactiva tienen una presión arterial significativamente más baja comparada con los ratones silvestres. Este efecto se asoció con los efectos renales que produce la inactivación de la proteína SPAK, ya que disminuye la fosforilación del transportador N(K)CC y NCC y por ende está menos activo y se reabsorbe menor cantidad de sal lo que explica la baja de la presión arterial. Estos ratones además son resistentes al desarrollo de hipertensión arterial incluso ante algunos estímulos hipertensores como la administración de angiotensina o la aldosterona; este efecto se asoció con



la reabsorción renal de sal mediada por el NCC.

La doctora Chávez investigó si estos ratones también eran resistentes al desarrollo de hipertensión asociada a obesidad, por lo que comparó la ganancia de peso entre un grupo de ratones silvestres y un grupo de ratones SPAK-KI sin obtener alguna diferencia significativa; posteriormente administró una dieta alta en grasa a ambos grupos y observó que los ratones silvestres tuvieron un aumento de peso lineal, mientras que los ratones SPAK-KI acumularon menos grasa, por lo que parecen tener un mecanismo que los hace resistentes al desarrollo de obesidad inducido por una dieta alta en grasa sin afectar su ingesta calórica.

Para conocer el mecanismo por el cual la inactivación de SPAK en los ratones SPAK-KI produce resistencia al desarrollo de obesidad en estos ratones, estudiaron su gasto energético y termogénesis. En condiciones basales no se encontró diferencia, pero cuando los dos grupos fueron sometidos a una dieta alta en grasa, los ratones silvestres bajaron su consumo energético, mientras que los ratones SPAK-KI tienen aumentada la termogénesis, razón por la cual no acumulaban tanta grasa como los ratones silvestres.

Este aumento en la termogénesis se observó en todos los tejidos involucrados en la termogénesis como el tejido adiposo pardo y el tejido adiposo blanco. En condiciones controladas los ratones SPAK-KI tienen una gran diferenciación y una alta proliferación del tejido adiposo pardo que es el más termogénico, la estructura de los adipocitos es diferente y tienen aumentada la proteína UCP1 asociada con la termogénesis. También se detectaron efectos hepáticos de una dieta alta en grasa; los ratones silvestres generan esteatosis hepática y los SPAK-KI no.

La investigadora explicó que la comunicación GABAérgica entre neuronas RIP del núcleo arcuato (ARC) llamadas así porque expresan al promotor de insulina de rata, modulan la termogénesis sin modificar la ingesta de alimento, de manera contraria a como ocurre en los ratones SPAK-KI. Esto se observó en un modelo de ratones a los que se les eliminó la secreción de GABA en las neuronas RIP, cuando son alimentados con una dieta alta en grasa tienen un gran aumento en el peso corporal, sugiriendo que estas neuronas están involucradas en el aumento de peso de manera contraria a los ratones SPAK-KI, además se observó que estos ratones tienen disminuido el gasto energético es decir, este es un modelo en espejo al de los ratones SPAK-KI lo que indica que interrumpe la comunicación GABAérgica en

las neuronas RIP produce efectos sobre el peso corporal pero no asociadas con la ingesta de alimentos.

La ponente explicó que en el núcleo ARC existen neuronas con receptores a leptina, glucosa y otras señales metabólicas que por una vía GABAérgica van a comunicarse con el núcleo paraventricular, con el núcleo del tracto solitario, con el núcleo del raphé y esto va a regular la termogénesis. Señaló que las señales termogénicas dependen también de la actividad de otros tejidos, por ejemplo la leptina es una hormona que se produce en el tejido adiposo y cuya producción es directamente proporcional a la cantidad de ese tejido, mientras más tejido adiposo más leptina llega al núcleo arcuato; sin embargo en condiciones de obesidad existe una leptinorresistencia porque la vía GABAérgica está alterada.

El efecto del GABA, dijo puede ser excitador o inhibidor de acuerdo a la concentración del cloruro intracelular, el cual es controlado por los cotransportadores de la familia N(K)CC 1 y KCC 2 NKCC1 existe en altas cantidades antes del nacimiento, y una vez que las neuronas ya son maduras, el transportador NKCC1 desaparece y ahora aparece el KCC2. Todos ellos regulados por las cinasas WNK y SPAK.

Por lo anterior, el grupo de la doctora Chávez propone la hipótesis de que en los ratones SPAK-KI la concentración de cloruro en ciertas neuronas puede estar afectada, ya que se tiene inhibido al cotransportador NKCC1 y activado al KCC2 lo que implica un efecto más hiperpolarizante del GABA en estas neuronas. Así, una de las sinapsis afectadas por la inactivación de SPAK-KI puede ser la inducida por la leptina en las neuronas RIP y que se comunica con el núcleo paraventricular.

Para probar su hipótesis, la doctora Chávez cuenta con ratones RIP-Cre (que expresan a la CRE recombinasa en las neuronas RIP), y también ratones que tienen sitios lox dentro del gen que codifica al transportador vesicular de GABA, VGAT. Así, la cruce entre estos ratones va a generar ratones en los que la recombinasa CRE reconocerá los sitios lox en el gen de VGAT y eso va a producir la eliminación de la expresión del gen VGAT sólo en las neuronas CRE. De tal manera que se producirán ratones que no puedan secretar GABA en las neuronas RIP-CRE y con ello se interrumpe la sinapsis GABAérgica entre las neuronas RIP del arcuato con las del PVN. Esto será reproducido en los ratones SPAK-KI para comprobarlo; además, la doctora Chávez modulará de manera específica gracias a la expresión de la enzima CRE la sinapsis entre neuronas RIP del

arcuato con las del PVN al utilizar técnicas de quimio y opto genética.

La importancia de la proteína SPAK en el control de la presión arterial y del peso corporal también se analizó en un grupo de pacientes gracias a la colaboración con los grupos de investigación de la doctora Alicia Chagoya para corroborar la relevancia de los datos obtenidos en el modelo murino en humanos. En estos estudios se analizó la secuencia del gen de SPAK y se buscaron variantes genéticas o polimorfismos asociados con valores de presión arterial y del índice de masa corporal en 2853 sujetos mexicanos, al analizar todo el gen de SPAK encontraron que está dividido en cinco bloques en desequilibrio del ligamiento y cada uno se asoció con un polimorfismo etiqueta para identificar cada uno de estos bloques. De estos 5 bloques solamente el tercero (definido por el SNP rs6749447) está asociado con el desarrollo de hipertensión arterial tanto en hombres como en mujeres. Al estudiar si ese polimorfismo estaba asociado con valores altos de índice de masa corporal, observaron que no hay una diferencia significativa al estudiar a todos los individuos, pero cuando la muestra se divide por género, las mujeres presentan una gran incidencia de mayores índices de masa corporal. También reportaron que este polimorfismo aumenta en las mujeres el índice de masa corporal y el desarrollo de hipertensión arterial por mecanismos independientes, lo que coincide con lo encontrado en los ratones. Destacó que 42 por ciento de la población mexicana tiene este polimorfismo lo que nos hace más susceptibles al desarrollo de estas dos enfermedades. Estos datos se corroboraron en una muestra poblacional de replicación que constó de 500 individuos mostrando que el polimorfismo predispone a tener un índice de masa corporal mayor en las mujeres y sin efecto en los hombres, pero en ambos géneros predispone al desarrollo de hipertensión arterial.

La investigadora trabaja actualmente en el análisis de la expresión de SPAK en tejido adiposo humano y continuará estudiando los mecanismos por los que SPAK regula el peso corporal y la presión arterial en el modelo animal.

Finalmente, consideró que el estudio de la proteína SPAK tiene una gran relevancia fisiológica para poder entender mecanismos de control de la presión arterial y del índice de masa corporal y va a permitir hacer una intervención ya sea en los hábitos o una intervención farmacológica en una parte específica de la vía de la proteína SPAK ya que hasta ahora el fármaco que inhibe a la proteína SPAK tiene efectos negativos importantes. ■

# El metabolismo y el sistema circadiano

Sonia Olguin y Lucía Mendoza

La doctora Lucía Mendoza Viveros, investigadora posdoctoral del Instituto de Investigaciones Biomédicas, en el seminario institucional "Regulación del metabolismo energético por relojes centrales y periféricos", mostró la relación recíproca existente entre el reloj circadiano y el metabolismo, en la cual ambos pueden afectarse, y cómo se da la reprogramación de los relojes central y periférico mediante una restricción alimenticia.

La investigadora explicó que la obesidad, que aumenta el riesgo de diabetes, síndrome metabólico, cáncer y enfermedades cardiovasculares, no sólo es ocasionada por ciertos hábitos alimenticios y estilos de vida (sedentarismo), existen otros factores que contribuyen a su desarrollo como la perturbación de los ritmos circadianos, causada por el llamado jet lag social o por los trabajos nocturnos en los que se rompe completamente la sincronía de la actividad con los ritmos exteriores del día y la noche.

La doctora Mendoza definió los ritmos circadianos como mecanismos endógenos e intrínsecos a los organismos que les permiten adaptarse a las condiciones exteriores por la rotación del planeta, los cuales tienen un impacto en la fisiología del organismo, no solamente en la conducta (cuándo está despierto o dormido, cuándo come y cuándo ayuna) sino también en los órganos periféricos que a su vez tienen mecanismos rítmicos en su función para adaptarse a las condiciones cambiantes.

Explicó que en los mamíferos, el sistema circadiano tiene una estructura jerárquica, el reloj central ubicado en el núcleo supraquiasmático recibe información como la lumínica (que permite saber la hora del día) y la envía a otros núcleos cerebrales (en particular al hipotálamo) que regulan la homeostasis del organismo al transmitir esta información de manera humoral o por señales nerviosas, para sincronizar la función de todos los tejidos periféricos. El sincronizador más potente de los ritmos circadianos, dijo, es la presencia de la luz; sin embargo, hay otro tipo de estímulos sincronizadores para los órganos periféricos, como el alimento.

La doctora Mendoza mencionó que el reloj circadiano modula el metabolismo, pero también las perturbaciones de éste pueden afectar al reloj. Como ejemplo de ello, presentó estudios en animales realizados por otros grupos que muestran cómo se reprograma el transcriptoma del hígado (desorga-

nización en la expresión de genes a lo largo de 24 horas) con una alimentación alta en grasa que produce obesidad.

Agregó que la obesidad inducida por la dieta también puede modificar componentes del sistema circadiano como la conducta alimenticia. Mencionó que diversos estudios en animales han mostrado cómo disminuye la robustez de la ritmicidad de la conducta alimenticia de los animales al consumir una dieta alta en grasas, ya que empiezan a consumir alimento no sólo en la noche como es habitual, sino también en el día.

## La sincronización del metabolismo energético por el alimento, cambios transcripcionales centrales y periféricos

La ponente explicó que el tejido adiposo pardo o BAT produce calor utilizando energía (termogénesis), proceso importante para regular la temperatura para la homeostasis del organismo, y su actividad es regulada por el reloj circadiano, principalmente por el núcleo ventromedial del hipotálamo (VMH). Lo anterior fue comprobado en un estudio en el que se hizo una deleción condicional del gen del reloj *Bmal 1* en el VMH a un grupo de animales, y se observó que su peso corporal fue menor comparado con el de los animales que no fueron intervenidos.

También se han realizado estudios, dijo, en los que una cronoterapia ayuda a reducir la obesidad producida por una dieta alta en grasa, tan sólo con restringir el acceso al alimento a los animales, de modo que lo consuman sólo en su fase activa, que es la noche; así se logra normalizar el gasto energético que se altera con la dieta. De esta manera, se observa que el alimento puede sincronizar la termogénesis.

Con estos antecedentes la doctora Mendoza se planteó investigar cómo los relojes central y periférico pueden reprogramarse con una restricción alimenticia. Estudió a tres grupos de ratones, al primero le suministró una dieta estándar *ad libitum*, al segundo una dieta alta en grasas *ad libitum* y al tercero una dieta alta en grasas pero con restricción (alimentarse solamente durante la noche). El resultado fue que los animales con la dieta normal son los de menor peso, mientras que los que comieron la dieta alta en grasas ganan mucho más peso, pero este efecto se disminuye de manera significativa en los animales a los que se les restringió el acceso al alimento; es decir, la restricción

alimenticia en los animales con dieta alta en grasa provocó una disminución de peso y restableció la ritmicidad con la que se expresan los genes reloj y los genes relacionados con la termogénesis en el BAT.

Además, la medición relativa del gasto energético por la termogénesis a través de medir la temperatura, indicó que en los animales que se alimentaron con la dieta alta en grasas en comparación con la dieta estándar hay una disminución de la termogénesis, la cual se recupera en los animales a los que se les restringió el alimento.

En cuanto al transcriptoma del BAT, explicó que en condiciones estándar hay una proporción importante de genes que se expresan de manera rítmica, y esta ritmicidad disminuye considerablemente cuando se les alimenta con dieta alta en grasas *ad libitum*.

En el transcriptoma circadiano en el VMH se observa un patrón muy diferente a lo que sucede en el tejido adiposo pardo, ya que con la dieta disminuye la ritmicidad con que se expresa una gran proporción de genes, sin importar la restricción del alimento. Claramente, dijo, hay una diferencia significativa de cómo se reprograma el transcriptoma.

## Papel del reloj molecular de los astrocitos en el metabolismo energético

Otra línea de investigación desarrollada por la doctora Lucía Mendoza es la relacionada con el papel de los astrocitos en el metabolismo energético. Los astrocitos, células abundantes en el cerebro, además de dar soporte estructural y energético a las neuronas, tienen funciones más relevantes y activas como ser una interfaz entre las neuronas y los vasos sanguíneos, y por ello pueden funcionar como sensores energéticos, detectando moléculas circulantes que proporcionan información al cerebro del estado del organismo. Además son capaces de modular los niveles de neurotransmisores que liberan las neuronas y liberan moléculas que funcionan como transmisores (gliotransmisión), también expresan robustamente el reloj molecular.

Existen trabajos que señalan que los astrocitos no solamente expresan receptores a insulina o leptina sino que esta expresión es importante para que el organismo genere las respuestas centrales y sistémicas a este tipo de señales. Los receptores de leptina en los astrocitos, en particular en los que están presentes en el núcleo arcuato, modulan la estructura y las conexiones que hacen las



Lucía Mendoza  
Fotografía: Sonia Olguin

neuronas, y también la conducta alimenticia.

Se han observado cambios en los astrocitos de animales con una dieta alta en grasas, es decir se acumulan en el hipotálamo (astrogliosis). Esta respuesta podría relacionarse con la activación de vías inflamatorias, de manera que los astrocitos tienen que ver con el aumento de peso.

Para investigar el papel del reloj circadiano molecular en los astrocitos en el control del gasto energético, la doctora Mendoza y sus colaboradores eliminaron condicionalmente el gen del reloj *Bmal 1* en los astrocitos, en ratones con dos condiciones alimenticias: la dieta estándar y la alimentación alta en grasas. Se les dio seguimiento por 16 semanas y se registró el peso y el alimento, la respuesta a la glucosa y a la insulina, la temperatura rectal y obtuvieron los órganos para analizarlos. Se observó una tendencia marcada de los animales wild type o control con la dieta alta en grasa de consumir más calorías que los animales con deleción, por ello concluyeron que la deleción de *Bmal 1* en los astrocitos confiere una resistencia a la obesidad inducida por la dieta alta en grasas posiblemente por una disminución en el consumo de alimentos y con un aumento en la temperatura corporal durante la fase diurna, así como un fenotipo complejo de homeostasis de glucosa en la dieta alta en grasa, que mejora la respuesta a la glucosa pero no a la insulina.

#### **Papel del reloj molecular de los astrocitos en la regulación del sueño**

El sueño es un producto del sistema circadiano y es esencial para el correcto funcionamiento del organismo, no solamente para las cuestiones metabólicas, sino también para aspectos cognitivos y emocionales; por ello, la doctora Mendoza se ha interesado en conocer de qué manera están interactuando el proceso homeostático de control de sueño

con el circadiano, y qué papel juegan los astrocitos en ello.

Se ha considerado que la acumulación de adenosina es una causa o un efecto del proceso homeostático del sueño debido a que ésta aumenta con la privación de sueño y disminuye una vez que se le permite dormir a los animales. Los astrocitos sintetizan y liberan adenosina como un gliotransmisor, y las neuronas tienen receptores presinápticos a esta molécula, de esta manera los astrocitos modulan la actividad eléctrica de las neuronas.

La doctora Mendoza comparó un modelo de ratones que no tienen el reloj molecular en los astrocitos con los ratones wild type; realizó una caracterización electrofisiológica del sueño en cuatro diferentes condiciones: en un ciclo normal de luz y oscuridad, en un ciclo con oscuridad constante para no tener los efectos sincronizadores de la luz y haciendo privaciones de sueño de seis horas de duración, durante el día o durante la noche, y se analizó cómo se recuperan los animales después de eso.

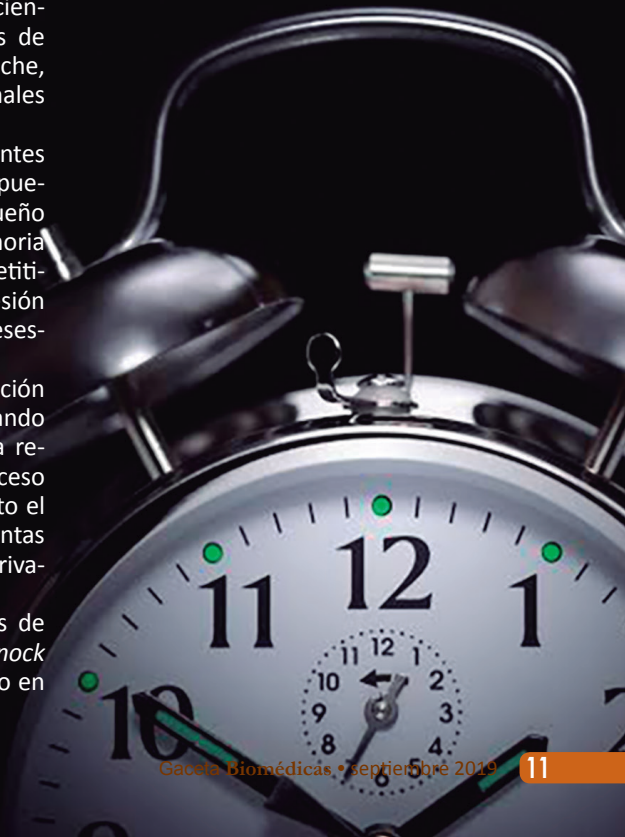
También hizo una batería de diferentes pruebas conductuales de aspectos que pueden estar afectados por la privación de sueño para evaluar ansiedad, locomoción memoria a largo plazo, y pruebas de conducta repetitiva en una especie de modelo de la depresión en los animales que se conoce como desesperanza aprendida.

Los resultados indican que la eliminación de *Bmal1* en los astrocitos está afectando de manera sutil pero significativa en la recuperación del sueño, es decir el proceso homeostático y lo que se ve es que tanto el sueño R.E.M. como el sueño de ondas lentas está incrementándose después de la privación de sueño.

Sobre los resultados de las pruebas de conducta, informó que los animales *knock out*, incluso en condiciones basales tanto en

el día como en la noche, tienen un estado emocional relativamente más positivo que los de la cepa de referencia (tienen menos desesperanza aprendida o están menos deprimidos) y después de una sesión de privación de sueño estos resultados se hacen aún más notorios.

Con ello se concluye que la eliminación del reloj molecular en los astrocitos está modulando la recuperación posterior a la privación de sueño y también se asocia con fenotipos de reducción en algunas pruebas que tienen que ver con el estrés y la depresión, en respuesta a la privación de sueño. [f](#)



# RNA de transferencia: El demiurgo en el origen de los sistemas biológicos

Marco V. José  
Departamento de Inmunología



Sávio Torres de Farias  
Fotografía: Marco V. José

El doctor Sávio Torres de Farias fue Profesor Invitado por el Grupo de Biología Teórica e impartió la conferencia en nuestro Instituto el 25 de septiembre cuyo título es el de este ensayo. El doctor Sávio trabaja en el Laboratorio de Genética Evolutiva Paulo Leminsk, Departamento de Biología Molecular, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Brazil.

El doctor Sávio explicó que el demiurgo en la filosofía griega, es la entidad que, sin ser necesariamente creadora, es impulsora del universo. En la mitología de Platón, el demiurgo no tiene el poder de crear, pero sí de actuar como el organizador de la materia desde el principio del tiempo. Demiurgo significa, literalmente, «maestro, supremo artesano, hacedor».

El papel central del RNA de transferencia (tRNA) en las primeras etapas de los inicios de la vida en este planeta fue fundamental. Sin duda alguna, la molécula de tRNA fue central en el origen de la traducción de las proteínas<sup>1</sup>. El tRNA tiene la increíble habilidad de decodificar el lenguaje de los ácidos nucleicos al lenguaje estereoquímico de las proteínas. Esta pequeña molécula, típicamente de 76 nucleótidos, es la más importante en el origen de la vida, que fue el puente entre los mundos de RNA y el de proteínas. La traducción es la transición evolutiva de un mundo basado en ácidos nucleicos a un mundo basado en proteínas como la de las células modernas. El Centro de Transferencia Peptídica (Peptidyl Transferase Center (PTC)) ubicado en la subunidad grande (LSU) del ribosoma moderno, es una de las más antiguas ribozimas que conocemos y cataliza la síntesis peptídica. ¿Cómo surgió el PTC? Un trabajo del doctor Sávio, en colaboración con el Grupo de Biología Teórica, nos condujo a concluir que la concatenación de proto-tRNAs con anticodones para ciertos amino

ácidos pudo haber originado el PTC<sup>2</sup>. ¡La naturaleza es creativa con los elementos que tiene a su disposición! La misma molécula de tRNA posee 2 códigos: el llamado operacional que se encuentra en el brazo aceptor de la molécula y el de anti-codones que se encuentra opuesto al tallo aceptor, y decodifica los codones del RNA mensajero (mRNA). El moderno código operacional del tRNA guarda vestigios de su antiguo origen y está grabado de manera intrincada en el tallo aceptor del tRNA y de sus interacciones específicas con las aminoacil-tRNA sintetasas (aaRSs), mientras que el código de anticodones se reduce a interacciones codón-anticodón.

El código genético estándar (CGE) es casi universal. ¿Pero cómo se originó el CGE? Se considera que el primer amino ácido en incorporarse al código fue el más simple de ellos: la glicina. En un trabajo en colaboración, nos preguntamos si la sintetasa ancestral de la glicina podría reconocer el dominio ancestral de anticodones del tRNA de la glicina (tRNAGly). Nos dimos a la tarea de estudiar la evolución estructural de la subunidad alfa de la GlyRS y su interacción con su proto-tRNAGly. A pesar de la abundante transferencia horizontal de genes de las aaRSs, fue sorprendente poder detectar la parte de la GlyRs que se une con alta afinidad y de manera específica al tRNAGly ancestral<sup>3</sup>. Lo anterior nos permitió proponer un modelo para el origen del CGE en donde el código operacional y el de anticodones no evolucionaron de manera independiente. Otro tema que abordó el doctor Sávio fue sobre cuáles pudieron haber sido las primeras proteínas. Esto último corresponde a la pregunta de cuál pudo haber sido el proteoma antes del Último Ancestro Universal (LUCA por sus siglas en inglés). Reconstruyendo

secuencias ancestrales de tRNA pudimos probar que estas moléculas originaron los primeros genes<sup>4</sup>. El proteoma antes de LUCA estaba formado por moléculas del metabolismo basal, esto es, compuestos de 3 carbonos de la ruta de la glicólisis, que operaban como un centro de distribución de sustratos para el desarrollo de rutas metabólicas de nucleótidos, lípidos y aminoácidos. Con estos resultados propusimos que hubo un “core” inicial de donde evolucionaron otras rutas metabólicas<sup>5</sup>.


Así que en lugar de DNA-céntricos, Ribosoma-céntricos, propusimos la hipótesis tRNA-céntrica. El tRNA está en el centro del origen de la traducción, participando en el primer sistema biológico codificador; a partir del tRNA surgió el primer sistema de almacenamiento de información; participó en la encodificación y decodificación de esta información; originaron al mRNA y los primeros genes

<sup>5,6</sup>. En la figura se esquematiza la hipótesis del tRNA como el demiurgo de varios sistemas y componentes biológicos.

Un resultado no esperado fue encontrar en el proteoma ancestral a una molécula viral: la RNA dependiente de la RNA polimerasa (RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp))<sup>4</sup>. Estas moléculas son enzimas muy antiguas y son esenciales para todos los virus con genomas de RNA. Pudimos reconstruir el origen y evolución de esta polimerasa desde los estadios del origen de la vida<sup>7</sup>. ¡El origen de las RdRp pudo ser detectado a partir de sus tRNA ancestrales! La parte más antigua de esta proteína es el sitio de unión a cofactores y tiene la capacidad de ligar moléculas simples como magnesio, calcio, y ribo-nucleótidos. Nuestros resultados indicaron que la RdRp se originó de concatámeros de proto-tRNAs y funcionaron como los primeros genes cuando surgía un sistema primitivo de traducción, donde el RNA era la molécula

informacional. El domino inicial de esta polimerasa fue el *building block* para la formación de los “dedos”, el “pulgar” y la “palma”. Pudimos delinear los estadios evolutivos de la evolución viral a partir de un ancestro que se ubica en la raíz de este árbol filogenético. ¡Nuestro RdRp obtenido a partir de uniones del tRNA coincide con el obtenido a partir de las secuencias reales de esta molécula! Estos resultados sugieren un origen muy temprano de los virus de RNA.

Y si los tRNA originaron el PTC, ¿pudieron haber originado otras moléculas del ribosoma? Tal parece ser el caso ya que tenemos evidencias de que también formaron el 16S ribosomal<sup>8</sup>.

Estos resultados nos llevaron a proponer la existencia del Primer Ancestro Universal (First Universal Common Ancestor (FUCA)). FUCA fue como la abuelita de la película Coco, esto es, la abuelita de LUCA<sup>9</sup>.

## Referencias

1. Farias, S.T., Rêgo, T. G., José M. V. Evolution of transfer RNA and the origin of the translation system. *Front Genet* 5:303 (2014). doi: 10.3389/fgene.2017.00125.
2. Farias S.T., Rêgo T., José M. V. Origin and evolution of the Peptidyl Transferase Center from proto-tRNAs. *FEBS Open Bio* 4: 175-178 (2014). <http://dx.doi.org/10.1016/j.fob.2014.01.010>.
3. Farias S. T., Antonino D., Rêgo, T. G., José, M. V. Structural evolution of Glycyl-tRNA synthetases alpha subunit and its implication in the initial organization of the decoding system. *Prog Biophysics Mol Biol.* 142: 43-50 (2019). ISSN: 0079-6107. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.08.007>.
4. Farias S.T., Rêgo T. G., José M. V. A proposal of the proteome before the Last Universal Common Ancestor (LUCA). *Int J Astrobiol* 15: 27-31 (2016). doi:10.1017/S1473550415000464.
5. Farias. S.T., Rêgo, T. G., José M. V. tRNA core hypothesis for the transition from the RNA World to the Ribonucleoprotein World. *Life* 6, 15 (2016); doi:10.3390/life6020015.
6. Farias. S.T., Rêgo, T. G., José M. V. Peptidyl tranferase center and the origin of the translation system. *Life* 7, 21 (2017). doi: 10.3390/life7020021.
7. Farias, S. T., Dos Santos Jr. A., Rêgo, T. G., José, M. V. Origin and evolution of RNA-dependent RNA polymerase. *Front Genet.* 8,125 (2017). doi: 10.3389/fgene.2017.00125.
8. Farias S. T., Rêgo T. G., José M. V. (2019). Origin of the 16S ribosomal molecule from ancestor tRNAs. *Sci.* 1, 46; <https://doi.org/10.3390/sci1010008.v1>
9. Prosdocimi, F.; José, M.; Farias, S. The First Universal Common Ancestor (FUCA) as the Earliest Ancestor of LUCA's (Last UCA) Lineage. Springer Nature Switzerland AG 2019. P. Pontarotti (ed.), Evolution, Origin of Life, Concepts and Methods. ISBN 978-3-030-30362-4, ISBN 978-3-030-30363-1 (eBook). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-30363-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-30363-1_3).



## A 38 años del inicio de la epidemia de VIH

Keninseb García

En 38 años desde que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) reportaron oficialmente los primeros casos de sida en el mundo, se descubrió que el agente causal de este padecimiento es el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y comenzaron a desarrollarse los fármacos antirretrovirales y el tratamiento antirretroviral de combinación (TAR), lo cual ha contribuido a que el padecimiento se esté transformando en una enfermedad crónica manejable, aunque continúa la búsqueda de una vacuna profiláctica contra el virus.

En su participación en la conferencia titulada “38 años de la epidemia de VIH-sida”, que organizó la Facultad de Ciencias, el doctor Antonio Lazcano Araujo, profesor de dicha entidad universitaria y miembro de El Colegio Nacional, explicó que los virus tienen algunas propiedades que también presentan los seres vivos, como la capacidad de replicar su material genético

y de evolucionar muy rápidamente para adaptarse a las presiones de selección del ambiente.

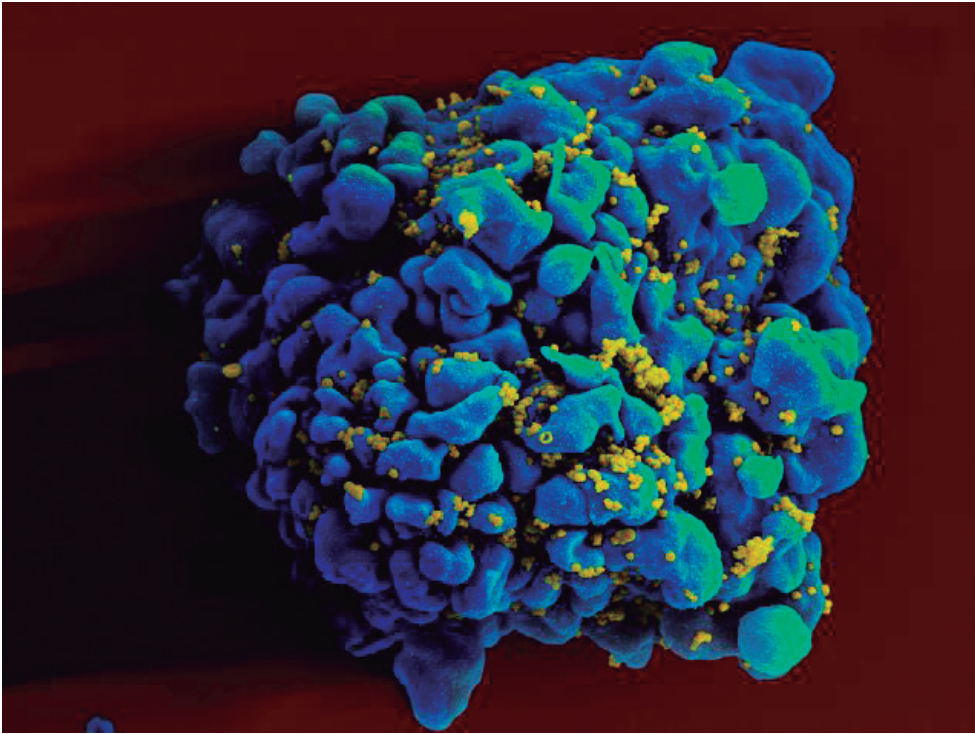
Dijo que cuando se secuenció el genoma humano se identificó la presencia de retrovirus endógenos, que son una herencia de las infecciones virales que tuvieron los ancestros primates. Estos retrovirus no son patógenos y debido a que infectan las células germinales de los animales su información genética se ha incorporado en el genoma del huésped, como el gen de la proteína sincitina, que es fundamental para la formación de la placenta en los mamíferos.

Indicó que la infección por VIH ocurrió cuando un retrovirus logró traspasar las fronteras de una especie animal a otra, y que esta pudo haber ocurrido por el contacto de los humanos con patógenos de otras especies propiciado por la cercanía entre ellos desde el punto de vista ecológico e incluso por prácticas que forman parte de ritos de iniciación en algunas partes del mundo. Por ello afirmó que no se debe hacer juicios morales sobre las infecciones virales, sino “darnos cuenta que claramente pueden tener un valor adaptativo, dependiendo de las condiciones y las presiones de selección”.

El doctor Samuel Ponce de León, coordinador del Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), afirmó que a lo largo de los últimos 38 años, desde que se tuvo conocimiento de los primeros casos de infección por VIH, el panorama del padecimiento se ha modificado de manera importante, y se ha pasado de “desconocer al agente causal a conocerlo bien y con el mayor detalle con el que se conocen muy pocos virus”.

En este tiempo también se ha diseñado un tratamiento contra la enfermedad, que al inicio consistía en la administración de cerca de 20 comprimidos del fármaco AZT que producía anemia en pocos meses, en el año 2000 el tratamiento incluía 8 pastillas al día, en 2015 una pastilla diaria y para el año 2030 se tiene previsto que sea solo una inyección o pastilla cada tres meses.

El coordinador del PUIS señaló que a principios de 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció una serie de objetivos de tratamiento, denominados 90-90-90, para controlar la epidemia a nivel mundial. Esta estrategia busca que para el año 2020 los países se comprometan a identificar 90 por ciento de los pacientes



Micrografía electrónica de barrido de un linfocito infectado por VIH  
crédito: NIAID NIAID Flickr's photostream

infectados con VIH, de los cuales 90 por ciento tendrán que estar recibiendo tratamiento y de ellos 90 por ciento deberán estar en supresión viral.

En relación con esta iniciativa de la OMS, en nuestro país se calcula que sólo 64 por ciento de los infectados sabe que tiene el padecimiento, de los cuales poco más de 60 por ciento tiene acceso al tratamiento, y sólo 88.4 por ciento de ellos han estado en supresión viral, lo cual indica que no necesariamente se mantienen en esa condición, detalló el doctor Ponce de León.

Sobre las tareas pendientes para controlar la epidemia de VIH el doctor Samuel Ponce dijo que es necesario mejorar las estrategias de comunicación en promoción de la salud dirigidas a la población; además señaló que debido a la efectividad de los tratamientos con los que se cuenta se podrían cortar a cero las tasas de transmisión materna, pero para ello es necesario realizar estudios que permitan conocer la cantidad de mujeres embarazadas que están infectadas con VIH y poder ofrecerles el tratamiento, y que se debe desarrollar la capacidad de realizar pruebas diagnósticas para todos los derechohabientes en el sistema de salud.

Por su parte, la doctora Patricia Uribe, quien fue directora del Centro Nacional

para la Prevención y Control del VIH y el sida (CENSIDA), afirmó que la respuesta al VIH cambió el rostro de la salud pública porque impulsó la mejora de los sistemas de información en salud a nivel mundial; en México, por ejemplo, se desarrolló el Registro Nacional de Casos de Sida (RNC) y el Sistema de Administración, Logística y Vigilancia de Antirretrovirales (SALVAR), los cuales han sido una fuente valiosa de información de todos los pacientes de la Secretaría de Salud y han tenido implicaciones importantes en el desarrollo de programas de prevención.

La ponente explicó que la epidemia ha pasado por diversas etapas, en las cuales se ha incrementado la sobrevivencia de tan sólo dos años a décadas, se ha transitado de una inmunodeficiencia severa que presentaban los pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral a un control de la inmunodeficiencia, y ya no se le considera una enfermedad mortal y hospitalaria sino como un padecimiento ambulatorio, controlado que cuenta con una cura.

Por otra parte, el doctor Santiago Ávila Ríos, investigador del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), afirmó que el tratamiento antirretroviral ha sido muy efectivo para disminuir el número de nuevos casos,

acompañado de intervenciones en grupos específicos, como la profilaxis pre y pos exposición, pues año con año se observa una disminución de casos de infección por VIH a nivel mundial.

Sin embargo dijo que a nivel global aún se está muy lejos de alcanzar las metas planteadas para conseguir el control epidemiológico de la enfermedad para el año 2020, por ello es necesario realizar intervenciones disruptivas, como una vacuna profiláctica, que pudiera modificar dicha tendencia.

Explicó que diseñar una vacuna profiláctica contra el VIH ha sido uno de los retos más grandes para la medicina actual debido a que el virus puede variar y adaptarse gradualmente a la presión selectiva que ejercen los antígenos leucocitarios humanos (HLA) del hospedero, y también tiene la capacidad de adaptarse de manera específica a las características inmunogenéticas de cada población.

Debido a ello se han propuesto diversas estrategias para la selección de epítomos útiles en el diseño de vacunas basadas en respuestas celulares; una de ellas consiste en el desarrollo de vacunas polivalentes de mosaico en las cuales se incorpora una amplia variedad de secuencias de proteínas virales; otra se basa en identificar péptidos del VIH altamente conservados que se reconocen en prácticamente todas las poblaciones, y también hay otra estrategia a partir de epítomos previamente asociados con el control viral.

Añadió que hasta el momento, los ensayos clínicos de vacunas no han sido exitosos, pero han aportado información importante sobre posibles correlatos de protección y han servido de base para diseñar nuevos ensayos clínicos, como el estudio RV144, que se llevó a cabo de 2003 a 2010 en Tailandia y mostró que tanto la eficacia de la vacuna, como la magnitud, calidad y durabilidad de la respuesta inmune disminuyen con el tiempo.

Con la esperanza de tener mayor éxito que en el pasado para encontrar una vacuna profiláctica universal contra el VIH, en los años recientes se han retomado los ensayos clínicos en vacunas, como el estudio multicéntrico de fase 3 llamado Mosaico o HPX3002/HVTN 706, en el que participan algunas instituciones mexicanas, entre otras de varios países de América y Europa. [f](#)

# Carding, la nueva estafa

David Rico  
Sección de Cómputo, IIB UNAM

Normalmente cuando disponemos de una tarjeta bancaria, le prestamos atención al código que viene al reverso la misma; y es que hace algunos años atrás era el dato que tenía mayor relevancia en el plástico.

Hoy en día la generalización del mundo digital ha provocado que el comercio electrónico sea cada vez más común en nuestro país; tan es así que la plataforma de Mercado Libre no es el único portal que nos permite hacer compras en línea, actualmente ya es posible adquirir productos a través de Amazon, Linio e inclusive Walmart por mencionar algunos ejemplos; pero, adicionalmente a los anteriores también existen otros sitios en los que potencialmente hacemos uso de nuestro plástico para hacer pagos, como son los impuestos y servicios, entre otras cosas, y es entonces donde potencialmente podemos ser víctimas de ciberdelinquentes que se dedican a obtener información relevante de nuestra tarjeta bancaria.

De acuerdo a la Condusef, nuestro país está atravesando por un período donde un fenómeno asociado a la seguridad de nuestras tarjetas está retomando fuerza, se trata del *carding*, el cual se califica como una estafa en la que el delincuente obtiene el número de tarjeta bancaria y mediante alguna aplicación obtiene la vigencia y el número de seguridad que viene situado al reverso. Lo anterior es independiente del tipo de tarjeta y es por ello que al realizar una compra física o virtual, el número de tarjeta aparece en el ticket con signos de asteriscos y solo los últimos dígitos se muestran.


Anteriormente el *carding* no estaba identificado como tal, pero las personas que realizaban este tipo de actividades se les solía llamar *bineros*, éstos son clasificados en las siguientes categorías: los principiantes que son los que descargan bases de datos de tarjetas generadas aleatoriamente en sitios web

dedicados a este fin y cabe mencionar que no todas las tarjetas son generadas con éxito; la segunda clase de *bineros* son los que compran entre ellos mismos, mediante grupos en redes sociales negocian los números de tarjetas, las usan y al ser tan diversificado el uso de la tarjeta dificulta su rastreo; y los *bineros* más sofisticados las compran a personal bancario, cajeros, o *call centers* de ventas telefónicas.

La Condusef en su sitio tiene algunas recomendaciones para prevenir alguna incidencia de este tipo como las que se mencionan a continuación:

- Estar al tanto de nuestra tarjeta a fin de evitar que comprometa el código que viene al reverso.
- Utilizar únicamente equipos de cómputo confiables que no sean públicos, así como también verificar que la dirección de la página inicie con "https" acompañado de un candado cerrado.
- Verificar que los movimientos correspondan con los que hemos realizado en el período, y en caso de existir alguna anomalía, reportarla al banco a la brevedad posible.
- Activar las alertas de nuestro banco para que el monitoreo de nuestra cuenta sea más efectivo.
- Realizar los pagos generalmente con la tarjeta de crédito, para evitar que nuestro dinero se comprometa.
- Activar desde la app de nuestro banco si es que lo permite, una tarjeta virtual asociada a nuestra tarjeta de crédito, que nos permita generar un código de seguridad para cada una de nuestras transacciones virtuales.

Sin embargo, si hemos sido víctimas de algún movimiento no reconocido es recomendable que hagamos el trámite correspondiente en el Ministerio Público, incluso si el Banco falla a nuestro favor y nos devuelve el dinero.

Finalmente hay que resaltar que a pesar de que somos un país en el que se estima que solo 8 por ciento de la población realiza operaciones a través de plataformas de comercio electrónico, es importante conocer los posibles riesgos inherentes a este tipo de transacciones y lo que está sucediendo hoy en día con los datos de nuestras tarjetas. 

Para mayor información consultar el sitio de Condusef disponible a través del enlace <https://www.gob.mx/condusef>.