



Gaceta Biomédicas



Febrero, 2020 Año 25 Número 2 ISSN 1607-6788



Reconocimiento a Antonio Velázquez, padre del tamiz neonatal en México

Página 3

8 Biomédicas participa en proyecto internacional para la prevención de cáncer en pacientes con VIH

10 Elementos necesarios para iniciar una secuencia de acciones

Dr. Antonio Velázquez Arellano
Médico Investigador galardonado



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

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 25, número 2. 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 29 de febrero de 2020.

Información disponible en:
http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibiomedicas.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 25 NÚMERO 2 FEBRERO, 2020



3

Reconocimiento a Antonio Velázquez Padre del tamiz neonatal en México



6

Biomédicas y el Centro Médico ABC inauguran laboratorio de investigación traslacional



SEMINARIO INSTITUCIONAL

8

Biomédicas participa en proyecto internacional para la prevención de cáncer en pacientes con VIH



SEMINARIO INSTITUCIONAL

10

Elementos necesarios para iniciar una secuencia de acciones



12

El ajolote *Ambystoma mexicanum* como un modelo versátil en la investigación científica



14

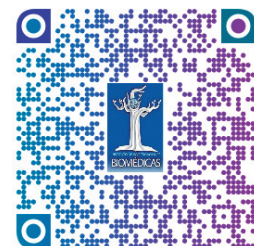
Papel de la hipoxia en mecanismos de proliferación y resistencia a fármacos en tumores pediátricos



16

Plan de continuidad del negocio en momentos de crisis

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR





Antonio Velázquez, padre del tamiz neonatal en México

Sonia Olguin

Teniendo como marco conmemorativo el Día Mundial de las Enfermedades Raras, la Secretaría de Salud del Gobierno de México, en colaboración con la asociación “Amigos Metabólicos” y diversas organizaciones de la sociedad civil, homenajearon al doctor Antonio Velázquez Arellano, por su invaluable aportación a la salud pública del país y por haber cambiado la vida de millones de niños y niñas mexicanos con el tamiz neonatal.

Al hacer uso de la palabra, el doctor Antonio Velázquez, considerado como el padre del tamiz neonatal en México e Hispanoamérica, informó que el grupo de más de 500 enfermedades desfavorecidas por su complejidad causan problemas como retraso mental, convulsiones, ceguera e insuficiencia renal y hepática o muerte súbita en el primer año de vida; subrayó que en muchos de los errores innatos del metabolismo se pueden evitar sus consecuencias clínicas con diagnóstico temprano y tratamiento específico si se administra desde los primeros días de vida.

Explicó que el tamiz neonatal es el estudio mediante el cual se pueden diagnosticar estas enfermedades y consiste en obtener unas gotas de sangre de los bebés picando los

talones de sus pies y depositando la sangre en el papel filtro que se envía al laboratorio para analizar si está elevada alguna sustancia o metabolito como por ejemplo, el aminoácido fenilalanina en el error innato del metabolismo conocido como fenilcetonuria; en este caso, dijo, si desde los primeros días se da un alimento con cantidad mínima de dicho aminoácido, los niños crecen como personas normales.

Con el paso del tiempo se han aumentando otras enfermedades al tamiz (pasando de cuatro a más de 50) y con métodos de laboratorio cada vez más complejos, es posible detectar a nivel neonatal los errores innatos del metabolismo, y tratar fácilmente el hipotiroidismo congénito que en ausencia de tratamiento ocasiona retraso mental.

Informó que hasta ahora se han tamizado más de 30 millones de recién nacidos, y la frecuencia del hipotiroidismo congénito es de uno en cien recién nacidos, mientras que para los errores innatos del metabolismo en conjunto es de uno en 2000, por lo tanto, uno de cada 500 recién nacidos tiene una enfermedad que se puede tratar si se descubre a tiempo. Además, mencionó que el costo-beneficio de descubrir a tiempo y tratar esas enfermedades es de más de tres mil dólares por cada paciente.

Agregó que ahora es posible realizar el tamiz estudiando el ADN de los pacientes, con lo que se podrían detectar más de mil enfermedades genéticas, como por ejemplo la enfermedad de Huntington y algunas neoplasias.

Solicitó al doctor Hugo López Gatell Ramírez, subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud, incluir el Programa de Tamiz Neonatal en la Ley General de Salud para que no se cancele como ya sucedió dos veces, y estimó conveniente que en las próximas ediciones de los libros de texto gratuitos se incluya al tema del tamiz neonatal.

Continúa Pág. 4 >>

“La labor que he hecho no es labor de una persona, sino de equipos, yo he sido afortunado en coordinar muchos grupos de jóvenes de primer nivel, enfermeras, trabajadoras sociales, ha sido labor de un grupo de personas que me han ayudado”, reconoció.

Por su parte la señora Xóchitl Mendoza Morales, presidenta de la asociación Amigos Metabólicos, comentó que en México desde el 2010, se conmemora el Día Mundial de las Enfermedades Raras en el último día del mes de febrero con el objetivo de crear conciencia entre la población sobre estas enfermedades. Explicó que eligieron este día para reconocer la trayectoria académica del doctor Antonio Velázquez Arellano; sus estudios sobre de los errores innatos del metabolismo iniciados en el año de 1972; la difusión de sus conocimientos a numerosas generaciones de estudiantes de la salud y a empleados del Instituto Nacional de Pediatría; por la formación de especialistas investigadores, pero principalmente, por su mayor logro alcanzado en 1988, cuando con un estudio costo-beneficio convenció a las autoridades de salud de poner en marcha el Programa de Tamiz Neonatal, para el cual recibió el apoyo del doctor Guillermo Soberón, entonces secretario de Salud, y lograron hacer obligatoria la prueba para detectar hipotiroidismo congénito en los recién nacidos mexicanos. “Ahora, cada año más de 2000 nacidos mexicanos con destino a tener deficiencia mental, tienen vidas normales gracias al doctor Velázquez Arellano y a esta iniciativa”, resaltó.

Informó que las enfermedades raras por sí solas tienen poca presencia en el Sistema Nacional de Salud, pero existen cerca de ocho mil enfermedades raras que afectan colectivamente entre el seis y el ocho por ciento de la población, lo que equivale a 30 millones de personas en Europa, a 25 millones de personas en Estados Unidos y a 42 millones de personas en Iberoamérica.

En México, dijo, se reconocen 20 enfermedades raras, entre las que se encuentran el síndrome de Turner, la enfermedad de Pompe, fibrosis quística, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, homocistinuria, por mencionar algunas.

Subrayó que las organizaciones civiles de las enfermedades raras comparten problemáticas comunes como el diagnóstico tardío, la escasez

Cada año más de 2000 nacidos mexicanos con destino a tener deficiencia mental hoy tienen vidas normales gracias al doctor Velázquez Arellano y a esta iniciativa.

Xóchitl Mendoza Morales,
presidenta de la asociación Amigos Metabólicos

de información, el desconocimiento científico en muchas ocasiones, la falta de profesionales y centros especializados para su atención y dificultades en la accesibilidad a los tratamientos, por lo que a nombre de los pacientes de enfermedades raras y los padres de éstos, solicitó al doctor Hugo López Gatell que se establezca una ruta de trabajo certera, y se atiendan los requerimientos de estas enfermedades, como lo son los tratamientos hasta la adultez y que el programa de tamiz se fortalezca para tener mexicanos productivos y sin discapacidad.

En representación de la Secretaría de Salud, el doctor López Gatell Ramírez hizo constancia de acuse de recibo de las solicitudes recibidas a nombre de toda la comunidad preocupada e interesada por la atención oportuna desde una perspectiva social y humanista de las personas que padecen enfermedades infrecuentes.


Reconoció que existe un importante espectro de vicios institucionales en su relación con la sociedad que deben ser pública y abiertamente denunciados y rechazados. La corrupción, dijo, tiene caras francas, pero también tiene expresiones ocultas como el conflicto de interés, el privilegio de algunos y el aplicar la ley de manera inconstante, así como la opacidad en las cuentas públicas no solamente en la parte monetaria sino en los resultados que deben dar las instituciones.

Hizo referencia a algunos elementos que indujeron la percepción de que se quería eliminar el tamiz metabólico por recortes presupuestales pero explicó que en el periodo gubernamental anterior sistemáticamente se había contratado los servicios de tamiz metabólico de una manera no equitativa, discrecional que ocasionaba una concentración extrema de los proveedores por lo que se tomó la decisión de transferir los recursos a los estados para que ellos contrataran el servicio pero desafortunadamente en el mercado mexicano sólo hay dos proveedores, por ello durante el primer

semestre del 2020 se continuará con el esquema insatisfactorio que privó en 2019 para que pueda seguir operando el programa de tamiz metabólico, y al mismo tiempo se está construyendo un sistema en el que el tamiz se conectará con la referencia de los niños detectados, la confirmación diagnóstica por los medios apropiados y el seguimiento clínico prolongado, ya que durante el periodo 2012-2018 no se tiene evidencia de que haya existido un proceso articulado de referencia de las personas detectadas ni a qué clínicas fueron transferidas, debido a que se desmanteló la capacidad institucional y se le transfirió la realización a proveedores privados.

Así mismo agradeció al doctor Antonio Velázquez por haber establecido toda la capacidad institucional del tamiz durante muchos años, la cual fue desmantelada posteriormente, por lo que ahora, dijo, “estamos desarrollando esas capacidades a través del INDRE, y con la Red de Laboratorios de Salud Pública para hacer la transición y que no se interrumpa el servicio.

Posteriormente, la licenciada Mildret Yamilé Martínez Jiménez brindó su testimonio como una de las niñas diagnosticada oportunamente en México durante el programa piloto del tamiz neonatal que instauró el doctor Velázquez para fenilcetonuria, el cual buscaba ampliar el tamiz con el fin de obtener una detección oportuna y tratamientos adecuados para quienes padecieran algún error innato del metabolismo. Mencionó que inicialmente el tamiz empezó siendo solo para hipotiroidismo congénito, se fue ampliando paulatinamente, “lo cual se traduce en una posibilidad de poder llevar una vida completamente normal o lo más normal posible para los que somos pacientes. Agradeció el trabajo del doctor Velázquez porque sin él, dijo, “yo no estaría aquí”.

Finalmente, el joven Diego Guentzel Mendoza, quien fue diagnosticado tardíamente interpretó una canción con el teclado de su teléfono celular. 

Antonio Velázquez Arellano Semblanza

Estudió la licenciatura en la Facultad de Medicina de la UNAM donde obtuvo mención honorífica; después hizo la residencia en Medicina Interna en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición (hoy INCMNSZ). Se interesó por la genética y fue a la Universidad de Michigan de 1965-1970 donde hizo un doctorado en genética humana.

Al regresar a la Ciudad de México estudió clínica y científicamente un grupo de enfermedades hereditarias con defectos bioquímicos, los errores innatos del metabolismo, especialidad que no se había practicado en México, un grupo de más de 500 enfermedades desfavorecidas, por lo que decidió traer a nuestro país una forma de detección temprana, el tamiz neonatal que habría sido desarrollado en Estados Unidos en la ciudad de Búfalo por el doctor Robert Guthrie.

En 1972 diseñó una nueva logística acorde a México y los países latinoamericanos, la cual incluía la obtención de la muestra de sangre y su envío a laboratorios regionales, su estudio por técnicas específicas de laboratorio, e incluía la localización de estos pacientes para practicar los estudios confirmatorios. A los niños con resultados positivos se les administraba el tratamiento específico y se daba seguimiento para garantizar su crecimiento de forma normal.

Este programa de tamiz neonatal, desde la toma de muestras hasta el tratamiento, que inicialmente enfrentó rechazo de pediatras, poco a poco fue siendo aceptado y sirvió de modelo para programas similares en Hispanoamérica.

El tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito se volvió obligatorio para todos los niños nacidos en México gracias a la norma técnica 321, desde septiembre de 1988, durante el sexenio del presidente Carlos Salinas de Gortari, periodo en el que el secretario de Salud era el doctor Jesús Kumate, quien apoyó para que se llevara a cabo en todos los estados de la República.

Además de los beneficios a los niños, el tamiz neonatal ha permitido conocer la epidemiología de más de 50 enfermedades en nuestro país, hasta ahora han sido tamizados más de 40 millones de recién nacidos y cada año se detectan 2300 niños nacidos en México que gracias al tamiz neonatal, al diagnóstico y el tratamiento oportuno se desarrollan como personas sanas y normales.

El doctor Velázquez junto con los investigadores de la Facultad de Química de la UNAM diseñó nuevos tratamientos específicos para fenilcetonuria, y desarrollaron nueva tecnología para producir un alimento con bajo contenido de fenilalanina para los pacientes con esta enfermedad.

Adicionalmente estableció en México la especialidad de nutrigenómica, interfase entre la genética y la nutriología. Logró la comprensión del antiguo enigma de por qué personas con desnutrición grave, se agravan y pueden morir si de inicio se les administra un alimento alto contenido de proteínas.

También realizó el primer estudio en nuestro país de autoinmunidad y en su tesis de licenciatura de medicina estableció el estudio de anticuerpos anti-tiroideos que producen daño a la glándula tiroidea.

En agosto de 1970 realizó el primer estudio en México sobre genética ambiental al estudiar las aflatoxinas, sustancias producidas por hongos que afectan a los granos. Estudió además en niños desnutridos los efectos de una deficiencia de vitamina biotina.

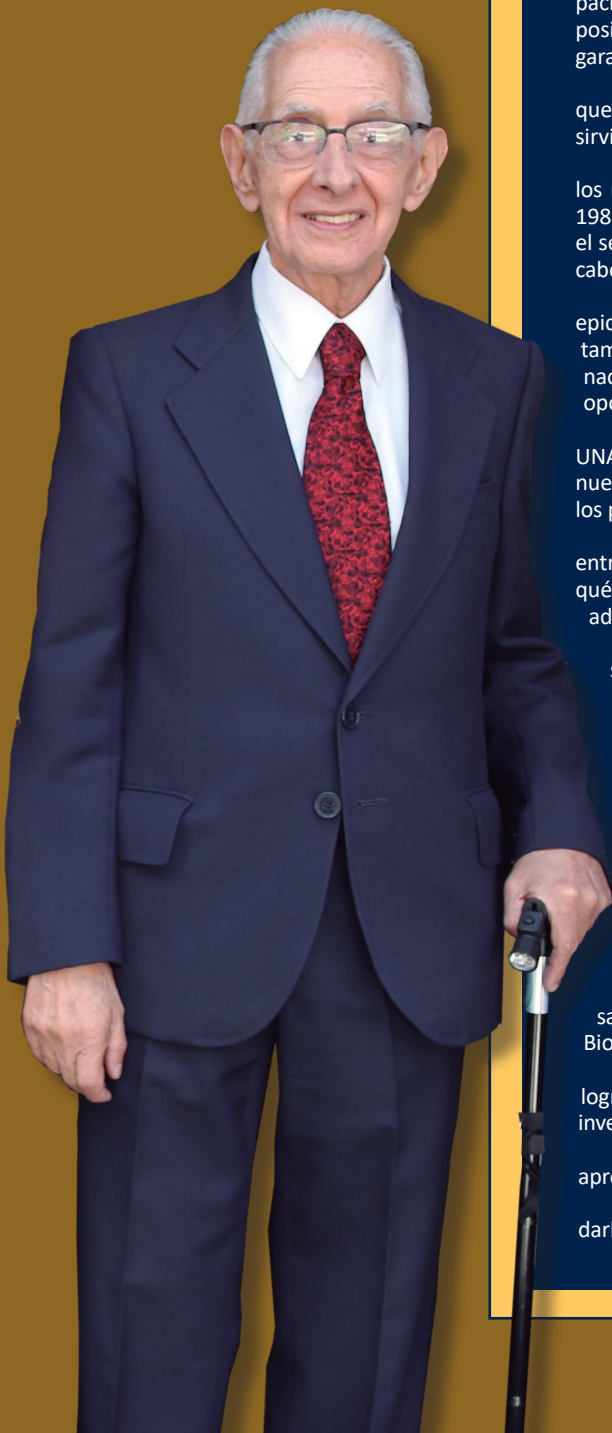
Su equipo ha estudiado los efectos de una disminución de la energía en el hígado y en el músculo, al producir una falta de vitaminas como la biotina y la tiamina, necesarios para que la célula aproveche adecuadamente la energía de los azúcares y las grasas; descubrieron que en dichas condiciones cambia la actividad de los genes para azúcares y grasas, y también la sensibilidad a la insulina.

Además, formó la primera unidad universitaria de investigación en el sector salud, la Unidad de Genética de la Nutrición en el Instituto de Investigaciones Biomédicas y el Instituto Nacional de Pediatría.

Como director del Programa Universitario de Investigación Clínica (1983 a 1986) logró establecer 10 unidades universitarias en el sector salud y 18 programas de investigación entre dependencias universitarias e institutos nacionales de salud.

Por su iniciativa se crearon las residencias de investigación clínica que fueron aprovechadas por un número importante de actuales investigadores exitosos.

De 1988 a 2001, estudió la licenciatura de Filosofía porque considera importante darle a la ciencia un componente de humanismo.



Biomédicas y el Centro Médico ABC

inauguran laboratorio de investigación traslacional

Keninseb García

El Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) de la UNAM puso en marcha el primer convenio de colaboración de investigación traslacional con una institución hospitalaria de carácter privado, mediante el desarrollo de varios protocolos de investigación que se están llevando a cabo en el Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Cultivo Celular del Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, que fue inaugurado el 29 de enero de 2020.

Esta colaboración con el Centro Médico ABC se suma a los diversos laboratorios de investigación que el IIB ha establecido en los Institutos Nacionales de Salud desde hace más de 3 décadas; los doctores Alejandro Zentella, Alfonso León Del Río, Leticia Rocha y Teresa Tusié del IIB, además de otros investigadores de los Institutos Nacionales de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), de Cancerología (INCan) y de Medicina Genómica (INMEGEN), participan en los seis protocolos de investigación traslacional que se están realizando en el Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Cultivo Celular del Centro de Cáncer.

El Laboratorio de Investigación de Bioquímica y Cultivo Celular, ubicado en el campus Observatorio, es un proyecto de investigación básica y clínica pionero en el Centro Médico ABC con alianzas institucionales clave, explicó en la inauguración la doctora Raquel Gerson, directora del Centro de Cáncer ABC, a través del cual “aspiramos a convertirnos en un centro de cáncer integral cuyo distintivo esté basado en la comunicación del laboratorio a la clínica”; en él, dijo, se realizan estudios funcionales en células de cáncer, así como de células derivadas de pacientes con otras patologías endocrinas, reumatológicas o quirúrgicas.

La investigación realizada desde el enfoque de la medicina personalizada que se lleva a cabo en este laboratorio permitirá, “emplear cultivos celulares de neoplasias malignas para identificar la sensibilidad a quimioterapia de cada paciente y desarrollar investigaciones de nuevas terapias de vanguardia”, afirmó la doctora Gerson.

La colaboración entre el IIB y en Centro de Cáncer ABC surgió hace unos años en el marco del Programa de Investigación en Cáncer de Mama, creado en 2014 “para promover y facilitar la interacción de investigadores básicos en biología celular, biología molecular e inmunología con médicos oncólogos, cirujanos, patólogos y epidemiólogos interesados en el estudio de cáncer de mama”; por lo cual la doctora Patricia Ostrosky, investigadora del departamento de Medicina Genómica y Toxi-

ología Ambiental y quien era en ese entonces directora del IIB, destacó en la ceremonia inaugural del laboratorio, la importancia de seguir impulsando la investigación traslacional que se realiza a través de los programas institucionales, y así continuar fomentando el desarrollo de investigación básica que pueda aplicarse inmediatamente a la salud del paciente.

Por su parte el doctor David Kershenovich, director general del INCMNSZ, resaltó la necesidad de realizar investigación a través de la cooperación entre varias instituciones y afirmó que la incorporación de la investigación puede contribuir a mejorar la práctica clínica, por lo que consideró que las nuevas generaciones de profesionales de la salud están llamados a involucrarse en este tipo de proyectos de investigación traslacional.

En el evento, que contó con la presencia de la doctora Imelda López Villaseñor, directora del IIB, y Alejandro Alonso, director general del Centro Médico ABC, se presentaron dos de los protocolos de investigación traslacional que se están llevando a cabo en el laboratorio, el primero relacionado con la caracterización y los perfiles moleculares de células tumorales humanas derivadas de cáncer de mama en mujeres con obesidad, a cargo de la doctora Daniela Shveid, que fue el primer trabajo que se realizó en colaboración entre ambas instituciones, y el segundo enfocado en la identificación de marcadores tumorales para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con resistencia al tratamiento con tamoxifeno, a cargo del doctor Alfonso León Del Río, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIB.

Células de cáncer de mama y obesidad

En su participación, la doctora Daniela Shveid explicó que las pacientes con cáncer de mama y obesidad tienen un pronóstico distinto y una respuesta al tratamiento diferente a aquellas que no tienen obesidad y por lo tanto necesitan un esquema de tratamiento diferente; esto podría deberse a diversos factores como la presencia de un estado proinflamatorio que se genera en las neoplasias o bien a cambios epigenéticos que ocurren en el genoma.

A la fecha se han establecido diversas líneas celulares de cáncer de mama, pero ninguna derivada de pacientes obesas que permita evaluar el comportamiento del cáncer en este tipo de pacientes y poder determinar su respuesta al tratamiento. Por ello, el objetivo del estudio que desarrolló la doctora Shveid consistió en comparar la biología celular y los perfiles moleculares de pacientes con cáncer de mama luminal A, B, HER 2 positivo o triple negativo, con y sin obesidad; además se estableció una base de datos de personas

con obesidad y cáncer de mama en el Centro ABC y dos líneas celulares nuevas de cáncer de mama, una proveniente de una paciente con cáncer de mama y obesidad, y la segunda de otra de paciente sin obesidad.

En el estudio se incluyeron pacientes que iban a ser sometidas a cirugía para resección del tumor; en estas intervenciones se obtuvieron fragmentos del tejido tumoral con el consentimiento informado de las pacientes para poder realizar cultivos primarios.

Una vez establecidos los cultivos, se separaron las células por diferentes técnicas y en colaboración con los doctores César Lara, de Patología del Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, y Alejandro Zentella, del IIB, se identificaron sus características y así se pudo diferenciar las células neoplásicas de los fibroblastos, adipocitos y células endoteliales que forman el tejido circundante.

Así, la doctora Shveid obtuvo dos líneas células tumorales: la DSG-BC1 que corresponde a una paciente con obesidad y la DSG-BC2 de una paciente sin obesidad, de las cuales se confirmó su autenticidad y originalidad mediante estudios de genotipificación realizados en el INMEGEN.

Para determinar las características celulares y moleculares de las dos líneas celulares, se realizaron ensayos de proliferación y motilidad in vitro, que mostraron que había una mayor tasa de proliferación en la línea celular DSG-BC1, así como una mayor resistencia a la quimioterapia.

Para evaluar la capacidad de motilidad de las células, la investigadora realizó un ensayo de cierre de herida que mostró que la línea DSG-BC1 podía cerrarla a una velocidad mayor, lo cual indicaba que tenía una mayor capacidad de desplazamiento y en consecuencia una mayor capacidad de invasión y metástasis.

Además inoculó células en ratones atómicos de la cepa nu/nu en los que pudo generar tumores y corroborar las características, inmunofenotipo y agresividad de las células del tumor de origen; al comparar los tejidos de los tumores del modelo animal con los de las biopsias obtenidas de las pacientes observó que las células de la línea DSG-BC2 presentaban invasión vascular, perineural y muscular.

Posteriormente desarrolló un endotelio artificial a partir de células HUVEC, que son células endoteliales de cordón umbilical humano, para realizar estudios de adhesión en los que se evalúa la capacidad de los elementos del medio condicionado del cultivo de adherir células, lo cual es un indicativo de la capacidad de producir metástasis. Los ensayos de adhesión por contador de centelleo y mediante la plataforma XCELLigence mostraron que la línea DSG-BC1 presentaba una mayor capacidad de adhesión.

De acuerdo con la doctora Shveid, estos resultados demuestran la importancia de establecer tratamientos individualizados para las pacientes con cáncer de mama y obesidad, pues aunque aparentemente presentan la



misma enfermedad que las pacientes que no tienen obesidad, existen diferencias en cuanto a la biología celular y los perfiles moleculares de unas y otras que determinan su respuesta al tratamiento.

Identificación de marcadores tumorales para el diagnóstico y pronóstico de pacientes con cáncer de mama con resistencia al tratamiento hormonal

El doctor Alfonso León Del Río, mencionó que desde hace más de una década, el trabajo de su grupo se ha centrado en el estudio del receptor nuclear de estrógenos (RE), cuya función en células humanas es controlar tanto la activación como la represión de la transcripción de cientos de genes y promover la proliferación y diferenciación celular.

El investigador también mencionó que alrededor de 70 por ciento de los tumores de cáncer de mama dependen de la actividad del receptor de estrógenos para su proliferación y metástasis.

Explicó que las pacientes con cáncer de mama reciben un tratamiento con antagonistas de estrógeno como el tamoxifeno, que logra controlar el crecimiento tumoral en la mayoría de los casos; sin embargo, un porcentaje importante de ellas desarrolla resistencia primaria al tratamiento y eventualmente la mayoría de ellas desarrolla resistencia tumoral al fármaco.

Además, el doctor León del Río explicó que los correguladores del receptor de estrógenos identificados en su laboratorio al unirse a él permite el reclutamiento de coactivadores que modifican químicamente la cromatina en los sitios de regulación de sus genes blanco, lo que permite el ingreso de la maquinaria basal de transcripción y con ello la expresión de los genes que dependen de estrógenos. Debido a esto en el cáncer de mama se presenta un fenotipo que incluye principalmente crecimiento tumoral, metástasis y en algunos casos, la resistencia tumoral al tratamiento hormonal.

En los primeros estudios que realizó el grupo del doctor León Del Río para determinar el papel de estas proteínas en la proliferación celular, encontraron que en

presencia de estradiol, que es el ligando del receptor de estrógenos, se incrementaba la capacidad de proliferación de las células que expresaban dicha proteína.

Por otra parte, cuando se administró tamoxifeno, se inhibió el crecimiento en las células de cáncer de mama que no expresaban a los correguladores del receptor de estrógeno y con ello el crecimiento tumoral, pero las células que expresaban o que sobreexpresan estas proteínas, continuaban incrementándose aún en presencia del fármaco, por lo cual concluyeron que los correguladores estudiados son coactivadores que posiblemente están involucrados en el desarrollo tumoral y en la resistencia al tratamiento con tamoxifeno.

El investigador del IIB explicó que el crecimiento tumoral depende de muchos factores, entre ellos del aumento en la proliferación celular y de la capacidad de inhibir la muerte celular programada o apoptosis, por ello los integrantes de su grupo establecieron un sistema de cultivo celular 3D en el que se forman esferoides o microtumores, para averiguar si la expresión de las proteínas en estudio tenía algún efecto sobre los procesos de proliferación apoptosis o ambos.

Al estudiar la expresión de la proteína Ki67, que es un marcador de proliferación tumoral, y de la proteína caspasa 3, que es esencial en la muerte celular programada, observaron que cuando se daba un tratamiento con tamoxifeno, los esferoides de células que sobreexpresaban correguladores de estrógeno mostraban un incremento en la proliferación celular y se inhibía la apoptosis, en comparación con los cultivos 3D control.

Estos resultados apoyaron la idea de que las proteínas identificadas por el grupo de León Del Río tenía un papel importante en el desarrollo de ciertos tipos de tumores y posiblemente estaba involucrado en el desarrollo de resistencia tumoral y para conformarlo desarrollaron un modelo *in vivo* de ratones desnudos a los que se les implantó células tumorales humanas que sobreexpresaban correguladores, y cuando los tumores alcanzaban un tamaño de

aproximadamente un centímetro cúbico, recibían el tratamiento con tamoxifeno.

Observaron que los tumores que sobreexpresaban correguladores del receptor de estrógenos no reducían su tamaño al recibir el tratamiento con tamoxifeno, a diferencia de los que no expresaban la proteína, además de que presentaban una mayor expresión de receptores nucleares del receptor de estrógeno y de progesterona que coincide con lo que ocurre en las pacientes con tumores avanzados de cáncer de mama, por lo cual concluyeron que esta proteína estaba asociada con la resistencia tumoral al tratamiento hormonal.

A partir de estos estudios el grupo del doctor León Del Río estableció una colaboración con el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, para realizar un proyecto de investigación traslacional en el que se estudió si la expresión del corregulador del receptor de estrógenos estaba asociada con el desarrollo tumoral, la resistencia al tamoxifeno, la enfermedad metastásica y la recurrencia tumoral, en muestras de tumores de pacientes que habían sido atendidas en la institución.

Primero observaron que, como era de esperarse, en los tumores de pacientes con cáncer de mama que presentaban el receptor de estrógeno, la estructura o arquitectura del tejido estaba alterada, pero las muestras que expresaban a este corregulador transcripcional en el núcleo, en el citoplasma o en el núcleo y citoplasma, esta condición aumentaba considerablemente.

Esto les permitió afirmar que la sobreexpresión o el incremento en la expresión del corregulador, que de acuerdo a los resultados de los experimentos previos actuaba como un acelerador del efecto del receptor de estrógeno en el crecimiento tumoral, estaba asociado con el desarrollo de tumores en pacientes con cáncer de mama.

Para ahondar en el significado de estos resultados, el grupo del doctor León Del Río y sus colaboradores del Centro Médico ABC consultaron una base de datos de microarreglos de RNA para relacionar los niveles de expresión de la proteína con la sobrevida total de pacientes, y encontraron que el incremento en la expresión de corregulador del receptor de estrógenos estaba asociado con una reducción de la supervivencia general y la supervivencia libre de recaídas en las pacientes con cáncer de mama que habían sido tratadas con tamoxifeno.

A partir de estos trabajos, el doctor León Del Río y sus colaboradores han propuesto que la expresión del corregulador transcripcional es un marcador de pobre pronóstico en pacientes con tumores de cáncer de mama que tienen receptores de estrógenos, pues el incremento en la expresión de esta proteína aumenta la proliferación y la migración celular y reduce la apoptosis inducida por el tratamiento con tamoxifeno. **■**

Biomédicas participa en proyecto internacional para la prevención de cáncer en pacientes con VIH

Keninseb García y Alejandro García Carrancá

Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) y la Facultad de Medicina de la UNAM, así como de los Institutos Nacionales de Cancerología (INCan) y de Salud Pública, la Clínica Especializada Condesa y las universidades de San Francisco y Puerto Rico obtuvieron financiamiento del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NIH, por sus siglas en inglés) para desarrollar el Proyecto CAMPO (California-México-Puerto Rico Partnership), en el que se evaluará una serie de estrategias que permitan reducir la carga de enfermedad por cáncer asociado a infecciones por virus del papiloma humano (VPH) en hombres y mujeres infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

El proyecto CAMPO, que fue presentado a la Comunidad Biomédica en el seminario institucional titulado “Detección del virus del papiloma humano en mujeres y hombres con infección por virus de inmunodeficiencia humana, el papel de metilación del ADN en la progresión de lesiones precursoras de cáncer”, está a cargo de los doctores Alejandro Mohar y Alejandro García Carrancá, de la Unidad Periférica del IIB en el INCan; Karla Unger y Salim Barquet del INCan; Jorge Salmerón, de la Facultad de Medicina; Martín Lajous, del Instituto Nacional de Salud Pública; Andrea González, de la Clínica Especializada Condesa; Ana Ortiz Martínez, de la Universidad de Puerto Rico, y Joel Palefsky, de la Universidad de California en San Francisco.

La colaboración internacional incluirá un estudio de tamizaje a fin de identificar las estrategias más eficientes para detectar lesiones precancerosas ano-genitales en este tipo de pacientes; así mismo se evaluarán estrategias no quirúrgicas para el tratamiento de las lesiones y así evitar la realización de una intervención quirúrgica que afecte la calidad de vida y la fertilidad de los pacientes.

Epidemiología de cáncer asociado a VPH en hombres y mujeres con VIH

Año con año, a nivel mundial se presentan 18 millones de casos de



Alejandro Mohar durante su exposición

cáncer; de ellos alrededor de 2.2 millones (13 por ciento) están asociados a infecciones por diferentes patógenos, como *Helicobacter pylori*, los virus de hepatitis A, B, C, D y E o el virus del papiloma humano, al cual se atribuyen casi 690 mil casos de cáncer al año.

La incidencia de cáncer en personas que viven con VIH es de 1.7 por ciento, pero en los cánceres asociados a VPH — como el cervicouterino, anal, de cabeza y cuello, de orofaringe y laringe— la situación se agudiza, pues puede llegar a representar 3.2 por ciento de los casos de cáncer de cérvix y 19.2 de los de ano, es decir, el riesgo de padecer cáncer anal es casi 20 veces mayor que en el resto de la población. Así mismo, se ha observado que la prevalencia de infección por virus de papiloma humano de alto riesgo es más alta en las personas que tienen los niveles más bajos de células CD4.

Por ello es necesario mejorar la forma en que se detectan las lesiones precancerosas ano-genitales en etapas tempranas en las personas que viven con VIH para ayudar a prevenir el desarrollo de estos cánceres y probar estrategias no quirúrgicas para tratar a este tipo de pacientes que presentan lesiones precancerosas recurrentes.

En los países de América Latina prácticamente no se utiliza ninguno de los equipos de detección de VPH de alto riesgo en el lugar de atención, éstos no indican cual es el tipo viral

involucrado, ni la carga viral; por ello en el estudio de tamizaje del proyecto CAMPO, en el que se incluirán 4000 mujeres y 1000 hombres con VIH de México y Puerto Rico, se examinarán nuevos algoritmos para la detección de lesiones precancerosas, en los cuales incluyen estrategias como la detección de VPH de alto riesgo en el punto de atención, tipificación de los genotipos 16 y 18 de VPH y citología en medio líquido, genotipificación extendida de VPH de alto riesgo, evaluación de metilación viral y de la expresión de oncoproteínas E6/7.

Esta metodología permitirá saber si la persona está infectada o no, con qué tipos virales y su intensidad, y los resultados serán comparados con los que se obtienen con el esquema de tratamiento estándar.

Además se evaluará el impacto de estrategias no quirúrgicas como el uso de óvulos de probióticos administrados por vía ano-genital a 600 mujeres y hombres con VIH en la regresión de lesiones cervicales y anales por VPH de alto riesgo, y los cambios en los perfiles de la microbiota cervical y anal debidos a la exposición a los probióticos; así mismo se evaluará en 300 mujeres y hombres la seguridad y eficacia de una vacuna terapéutica contra el VPH basada en adenovirus contra la regresión de lesiones ano-genitales y se identificarán correlatos inmunes de dicha regresión.

Prevención, diagnóstico y tratamiento de lesiones preinvasoras

La presencia de VPH no siempre es sinónimo de cáncer; pues para que este se presente es necesario que la infección tenga el potencial de desarrollar una lesión preinvasora maligna y que esta situación pueda generar una enfermedad maligna.

En todos los orificios del cuerpo, como el cérvix y el ano, hay una zona de transformación donde no hay un epitelio bien diferenciado y por lo tanto es más propenso a la infección por VPH. Si la infección no es tratada, pueden ocurrir cambios anormales en las células epiteliales o displasia y posteriormente una enfermedad maligna.

El grado de severidad de una displasia depende de qué tanto esté afectado el epitelio de la zona de transformación: si solo afecta el primer tercio del epitelio, se considera una lesión de bajo grado o bien una lesión intraepitelial tipo 1; si está afectando los primeros 2 tercios, se considera una lesión de alto grado, y dependiendo de qué proporción de



Alejandro García Carrancá

los tercios esté afectado se considera displasia moderada o severa, o un carcinoma *in situ* cuando la displasia ocupa todo el espesor del epitelio. Se considera una enfermedad invasora cuando la displasia rompe la membrana basal

Las estrategias de prevención del cáncer asociado a VPH incluyen la vacunación en una etapa temprana, posteriormente el tamizaje a través de pruebas de citología para identificar a los pacientes que presentan alguna alteración con potencial de convertirse en cáncer y finalmente la administración de tratamientos a los pacientes que presentan lesiones con potencial de convertirse en una enfermedad maligna.

Para identificar y tratar a los pacientes con algún tipo de lesión precancerosa ano-genital antes de que desarrollen una enfermedad maligna, primero se debe distinguir a los que tienen riesgo de cáncer a través de pruebas de citología convencional como la prueba de Papanicolau, citología de base líquida, pruebas de VPH o el análisis de la metilación; posteriormente se realizan pruebas confirmatorias mediante técnicas histológicas que ayudan a determinar si se debe dar vigilancia o tratamiento para las lesiones.

Los tratamientos para las lesiones precancerosas dependen de factores como el tipo de lesión, la paridad o el tipo de VPH, entre otros y pueden ser de vigilancia en las lesiones de bajo grado o que presentan los adolescentes o mujeres embarazadas; ablativos para destruir la lesión sin necesidad de hacer


amputaciones, o resectivos.

En los pacientes con VIH se conoce muy bien que el sistema inmune tiene un papel fundamental en la persistencia del virus y en la progresión de la lesión; además, en el cáncer de cérvix se cuenta con suficiente evidencia de los beneficios de la prevención primaria, secundaria y terciaria, pero no se tiene el mismo grado de información respecto a la prevención en el cáncer de ano, sobre todo en población de alto riesgo, como los pacientes con VIH, por lo que los resultados del Proyecto CAMPO serán muy relevantes al respecto.

Metilación del ADN y cáncer

El laboratorio del doctor Alejandro García Carrancá, de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer del IIB en el INCAN, será el laboratorio central donde se estudiará la metilación de VPH para estimar el riesgo de cáncer, pues se sabe que en las infecciones por VPH de alto riesgo hay metilación del ADN, con lo cual se podría ayudar a distinguir las infecciones por VPH no progresivas de las que progresarán a cáncer.

Para estudiar la metilación se utilizará el clasificador de metilaciones S5 y se analizará la metilación de las regiones L1 y L2 de genes de los tipos 16, 18, 31 y 33 de VPH de alto riesgo, así como del gen EBP41L3.

También se estudiará la expresión de las oncoproteínas E6 y E7, cuyos genes se expresan de manera continua en los tumores malignos asociados a infecciones por VPH. 

Elementos necesarios para iniciar una secuencia de acciones

Sonia Olguin y Fatuel Tecuapetla

La actividad de las neuronas dopaminérgicas, así como las sinapsis del tálamo y el estriado son necesarias para el apropiado inicio de una secuencia de acciones, aseguró el doctor Fatuel Tecuapetla Aguilar del Instituto de Fisiología Celular durante el seminario impartido en el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

El grupo de investigación dirigido por el doctor Tecuapetla Aguilar busca entender cómo los subcircuitos del cerebro contribuyen a la generación de movimientos o acciones para posteriormente dilucidar qué es lo que falla cuando hay problemas del control motor.

El doctor Tecuapetla Aguilar explicó que los sistemas que participan en el control motor están organizados de manera jerárquica y se subdividen en tres grandes áreas que son la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebro anterior. Para el control motor en primates, es esencial la conexión directa entre la corteza (que es la que controla) y la médula espinal (que lo implementa) pero hay otros circuitos, los ganglios basales del cerebelo, que ni siquiera conectan con médula pero son responsables de permitir iniciar acciones.

Se ha propuesto que en la enfermedad de Parkinson el principal problema motor es para iniciar acciones y hay diversos modelos que lo explican. El primero es el modelo dicotómico, el cual supone que la función de la dopamina es opuesta en las vías del estriado, y cuando hay ausencia de este neurotransmisor, la fuerza con que una vía se comunica baja y en la otra vía se incrementa, así la actividad de la vía indirecta de los ganglios basales disminuye el movimiento, mientras que la actividad de la vía directa lo favorece. Los experimentos que respaldan este tipo de argumentación consisten en marcar con técnicas de biología molecular en un modelo animal las neuronas de la vía indirecta y eliminarlas, y como resultado los animales tienen un movimiento excesivo, por lo que se argumenta que esa vía está ahí para frenar el movimiento porque si la quitan el movimiento se exagera, por el contrario si se elimina a las neuronas de la vía directa experimentalmente el animal se mueve menos, lo que favorece el modelo en el que las vías tienen funciones opuestas para el control del movimiento.

Existe otro modelo que propone que no se trata sólo de la activación de una vía y la inactivación de otra, sino que se necesita la activación de ambas simultáneamente para que uno pueda moverse apropiadamente. La evidencia que apoya este modelo vino



Fatuel Tecuapetla

de experimentos en los que se eliminaron a las neuronas de la vía directa o indirecta en ratas, las cuales fueron colocadas sobre un cilindro giratorio, y se midió el tiempo que tardaron en caerse, mostrando que al eliminar cualquiera de las vías de los ganglios basales se generó un déficit en el control motor. Esto propuso que ambas vías son necesarias para controlar bien el movimiento.

En 2013, un experimento seminal en el cual se marcó *in vivo* a las neuronas de la vía directa en animales transgénicos (basándose en que expresan receptores a dopamina tipo D1) y en otros animales a la vía indirecta (a través de los receptores A2A, adenosina) para conocer la actividad de cada una de estas vías mientras el animal realiza una acción (el roedor fue entrenado para presionar una palanca y recibir alimento) para medir los cambios de fluorescencia que señalan la actividad de cada una de las vías mostró que ambas vías incrementan su actividad justo antes de que el animal empiece a presionar la palanca, esto respalda un modelo en el que ambas vías cooperan para que el organismo pueda iniciar una secuencia de movimientos.

En 2014, los trabajos del doctor Tecuapetla en ratones marcando tipos celulares específicos, registraron e identificaron la identidad de estas neuronas observando que los roedores tenían un incremento en la actividad del estriado justo antes de iniciar una secuencia de movimientos.

Posteriormente, se realizó un experimento mediante herramientas de manipulación optogenética en el que se infectaron neuronas con vectores virales para expresar opsinas. Al iluminar las neuronas que expresan opsinas con luz verde se frenaba su capacidad de generar potenciales de acción; con estas herramientas se puede controlar la actividad neuronal a la baja. El experimento fue diseñado para que cuando el animal estuviera a punto de iniciar una acción, las neuronas estriatales fueran inhibidas. Observando que si los animales no recibían inhibición estriatal estos iniciaban apropiadamente, pero cuando recibían la inhibición estriatal los animales no iniciaban apropiadamente, independientemente de si se inhibía a la vía directa o la vía indirecta.

Lo anterior favorece un modelo de activación sinérgica o cooperativa y no de activación opuesta, y refuerza el hecho de que la actividad del estriado es necesaria para iniciar una acción utilizando simultáneamente la actividad de vías.


En un experimento posterior, usando la misma tarea de entrenar un animal a presionar una palanca, se inhibió la actividad de las neuronas dopaminérgicas durante la ejecución de presionar la palanca, esperando que esta inhibición alterara el modo de presionarla; sin embargo no hubo cambios, concluyendo en una primera instancia que la dopamina no tiene que ver la ejecución del movimiento.

En la segunda parte de este proyecto se inhibió la actividad dopaminérgica justo cuando el animal estaba por iniciar la acción, es decir, cuando el animal iniciaba la secuencia de acciones que implica mover la palanca o presionar la palanca, y el hallazgo fue que el animal tardaba más tiempo en presionar la palanca. De modo que no se afectó el movimiento, sino la intencionalidad de hacer el movimiento.

Posteriormente, cuando se registró la actividad de las neuronas dopaminérgicas, se encontró que una gran proporción de estas células se activaba cuando el animal iniciaba las presiones y se iba dejando de activar conforme el animal ejecutaba más presiones.

La idea dominante en el campo es que la dopamina sirve para que uno aprenda acciones y eso es debido a que la señal dopaminérgica es reforzante, y una gran proporción de células se modulan por recompensa o guían el aprendizaje pero otra población de neuronas se modularon por el inicio del movimiento, que en este caso era presionar una palanca.

La dopamina es un neuromodulador, no es un neurotransmisor rápido y su actividad la realiza a través de modular cadenas de segundos mensajeros por lo que no puede ser la señal que dicte el hacer algo de manera rápida.

El tálamo es una estructura que responde a estímulos sensoriales. En 2018, en el grupo del Dr. Tecuapetla, con herramientas de optogenética pusieron opsinas en las neuronas del tálamo para inhibir la transmisión sináptica hacia el estriado, esto con el objetivo de investigar si esta estructura determinaba el que un animal pueda iniciar una secuencia de acciones. Se observó que al inhibir la transmisión sináptica entre el tálamo y el estriado los animales frenan el inicio de una secuencia de acciones, pero inmediatamente después de la inhibición retoman la conducta. Este experimento sugiere que esta sinapsis es importante para el inicio apropiado de secuencia de acciones, concluyendo que las proyecciones del tálamo al estriado son requeridas para iniciar acciones. 

El doctor Tecuapetla Aguilar explicó que al inhibir la transmisión sináptica entre el tálamo y el estriado los animales frenan el inicio de una secuencia de acciones, pero inmediatamente después de la inhibición retoman la conducta.

El ajolote *Ambystoma mexicanum* como un modelo versátil en la investigación científica

Tania Janeth Porras-Gómez¹, Maricela Villagrán-SantaCruz¹ y Norma Moreno-Mendoza²

¹Laboratorio de Biología Tisular y Reproductora, Departamento de Biología Comparada, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.

²Departamento de Biología Celular y Fisiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

El ajolote, *Ambystoma mexicanum*, toma su nombre del náhuatl "Axolotl" (náhuatl: ā -atl- = agua, xōlōtl = animal: "animal de agua"), en referencia al dios azteca "Xólotl". De acuerdo con la mitología azteca Xólotl, el perro del inframundo, dios del rayo y el fuego, era considerado el gemelo de Quetzalcóatl. Sin embargo, a diferencia de este, Xólotl representaba atributos negativos, retratándolo con una cabeza de perro, un esqueleto demacrado, sus pies inversos y sus cuencas oculares vacías. Este simbolismo era asociado a deformidades, enfermedades y desgracias. Xólotl se tradujo al español como ajolote que significa esclavo acuático, monstruo acuático, gemelo acuático o perro de agua. El ajolote es endémico de México y actualmente habita en estado salvaje en el sistema de canales de Xochimilco y en humedales de Chalco, Texcoco y Zumpango. En los últimos años se ha visto una disminución considerable de estos organismos por lo que se encuentra en peligro crítico de extinción por la pérdida de su hábitat causada principalmente por la contaminación, alteración y destrucción. Aunado a esto, el cambio climático ha contribuido enormemente a su declive ya que este ha modificado la precipitación y la temperatura lo cual afecta la reproducción y fenología de esta especie. Tan grave ha sido el efecto, que *A. mexicanum* se encuentra en la lista roja de la Unión Internacional para la Conservación de la Naturaleza (IUCN) y en México cuenta con protección especial por la NOM-059-SEMARNAT-2001 (CONABIO, 2011).

A. mexicanum es un anfibio que se destaca por regenerar partes de su cuerpo en cualquier etapa de su vida, razón por la cual este animal ha sido utilizado en la investigación médica y biológica a lo largo de la historia para encontrar respuestas sobre los procesos que llevan a la regeneración de la estructura y función de órganos o partes del cuerpo dañados. En 1768 Lazzaro Spallanzani descubrió la capacidad de regeneración de las extremidades y la cola de este anfibio, siendo este el principio de una larga serie de estudios donde se ha reportado las notables capacidades regenerativas de este organismo. Debido a sus espectaculares características de neotenia y regeneración, *A. mexicanum* fue llevado de México a otras partes del mundo. La primera colecta, que constó de 34 ejemplares, fue registrada en 1864 por Von Humboldt, quien los llevó a París y debido a su adaptación a mantenerse en condiciones controladas de laboratorio lo ha convertido en un modelo clave para la investigación de fenómenos principalmente biológicos y médicos como la reprogramación nuclear, la embriología de la inducción de células germinales, el procesamiento de neuronas retinianas y la regeneración. Se ha

popularizado a nivel mundial, generando una cantidad considerable de artículos y varios libros científicos que se han enfocado al estudio de sus mecanismos de regeneración y neotenia. También, debido a su estado crítico de extinción se han llevado a cabo múltiples estudios sobre su ecología y conservación, así como estudios moleculares que incluyen transgénicos de la línea germinal, mutaciones genéticas y métodos de transfección viral.

De esta manera, este ajolote mexicano se destaca por su capacidad para regenerar sus extremidades amputadas (músculos, huesos y nervios) y otros órganos y tejidos del organismo como la reparación de lesiones de la médula espinal que después de una lesión vuelve a funcionar. Además, puede reparar otros tejidos como músculo del corazón para la prevención de cicatrices cardíacas, lesiones cerebrales, células de la retina y sanar heridas completamente sin cicatrices. Después de una amputación, sangra muy poco y cicatriza la herida en cuestión de horas. Posteriormente, células migran al sitio de la herida y forman una estructura llamada blastema, que se piensa se encuentra formada por precursores de hueso, cartílago y músculo. Estas células

precursoras serían como reclutas de células cercanas que se han reprogramado para adquirir un estado no especializado o indiferenciado, característico de células troncales y quizás también semejante al que se ve en las células embrionarias. Pero no está claro si el animal también recurre a las reservas de células madre, la clase de células indiferenciadas que los organismos mantienen para ayudar con la curación. Sin embargo, cualquiera que sea su origen, las células del blastema se diferencian en hueso, músculo y tejidos nuevos para formar una nueva extremidad del tamaño correcto. Un blastema que es trasplantado a otra parte del cuerpo tiene la capacidad de convertirse en una extremidad siempre y cuando los nervios alcancen el blastema durante un período crítico de la diferenciación temprana; si el nervio de una extremidad se corta, una amputación simplemente sanará pero no regenerará.

Durante los procesos de regeneración celular, las células necesitan organizarse formando patrones para formar estructuras ordenadas (igual que lo que sucede durante el desarrollo embrionario), por lo que es necesario que adquieran información posicional. Los investigadores han descubierto que las células sanguíneas llamadas macrófagos son importantes para la regeneración en anfibios urodelos, ya que ayudan a controlar la inflamación que perjudicaría el proceso de amputación. También se ha observado que células del tejido conectivo como los fibroblastos transportan información posicional que es crucial para volver a desarrollar una extremidad. De esta manera, las células saben en qué parte del cuerpo deben establecerse, diferenciarse y proliferar; esto es a lo que se le conoce como información posicional. La información posicional es establecida en el epigenoma de un organismo, y el conjunto de información química unida al ADN de una célula puede dirigir la actividad de sus genes. A ciencia cierta, no se sabe si los ajolotes usan los mismos mecanismos para regenerar sus órganos internos que sus extremidades, o cómo una extremidad sabe en qué momento dejar de crecer cuando alcanza el tamaño correcto.

Pero estos mecanismos de regeneración pueden no ser misterios por mucho más tiempo, ya el 24 de enero del 2018, fue publicado en la revista *Nature* la secuenciación completa de *Ambystoma mexicanum*, donde entre los autores figuran dos investigadores mexicanos. Después de su secuenciación y ensamblaje, resultó ser el genoma más



Figura 1: El axolotl mexicano (*Ambystoma mexicanum*), un pequeño anfibio caudado con múltiples propósitos en la investigación, considerado un modelo versátil para estudios relacionados con la biomedicina, regeneración, neurogénesis, reproducción, ecología, conservación entre otras áreas.



Figura 2: Etapas representativas del desarrollo de *Ambystoma mexicanum*. Etapas embrionarias: (A) estadio 17, (B) estadio 19, (C) estadio 24. Etapas larvarias: (E) estadio 35, (D) estadio 41, (F) estadio 51 y (G) adultez.

grande hasta el momento descrito con 32 giga bases, aproximadamente 10 veces más grande que el genoma humano. Esto se logró utilizando un enfoque que combina la secuenciación de lectura larga, el mapeo óptico y el desarrollo de un nuevo ensamblador genómico (MARVEL). La secuenciación del genoma resulta de suma importancia ya que abre grandes aplicaciones en la biomedicina. Dentro del genoma de este animal se observó una expansión del tamaño de intrones y regiones intergénicas; además, 59 por ciento del genoma está compuesto por regiones LTR (long terminal repeat). Se sugiere que el tamaño de los intrones en los genes de desarrollo están bajo restricción y que estas especies con genes restringidos pueden contribuir a la regeneración de las extremidades (Nowoshilow *et al.*, 2018; Smith *et al.*, 2019). También el enfoque de mapeo para ordenar y ensamblar el genoma del *A. mexicanum* en 14 cromosomas facilitará en gran medida los estudios del ajolote en la investigación biológica.

La reciente secuenciación de su genoma y los avances tecnológicos en la edición genética, han hecho del *A. mexicanum* un extraordinario recurso biológico para estudios evolutivos y de desarrollo; sin embargo, su gran genoma representa una barrera para los análisis genéticos. No obstante, ahora que se tiene todo el genoma del ajolote, se espera descubrir procesos de regeneración y tal vez incluso aprender cómo los seres humanos podrían aprovechar estos procesos para su bienestar. Pero todavía se tienen más preguntas que respuestas, y algunas de estas preguntas han persistido desde la primera observación documentada de la

extraordinaria capacidad de estos animales hace ya 252 años.

La biología reproductiva de esta especie ha sido de suma importancia para el establecimiento de colonias cautivas, como lo es para lograr que esta especie de anfibio regrese a su hábitat natural. No obstante, los esfuerzos de recuperación se ven obstaculizados por la falta de información sobre la biología reproductiva de la especie, y en particular sobre las células encargadas de la continuación de la vida y diversidad de las especies que son las células germinales (CG). Por lo que grupos de investigadores también se han dado a la tarea de estudiar el linaje germinal y su seguimiento durante el desarrollo embrionario, ya que este es crucial para la perpetuación de la especie. Estudios clásicos han sugerido que las CG se forman por un mecanismo de inducción a partir de células troncales pluripotentes, y que estas células pluripotentes surgen muy temprano en el desarrollo embrionario del *A. mexicanum*. De manera interesante, recientemente se ha reportado que los ovarios adultos de *A. mexicanum* poseen células troncales ovogoniales las cuales poseen la capacidad de regenerar ovocitos en compensación a una injuria. Este hallazgo abre un nuevo campo de estudio para dilucidar los mecanismos de regeneración ovárica que ayudaría a la medicina regenerativa en el tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura y la reducción de la fertilidad entre otros.

En conjunto, estos descubrimientos han hecho de este anfibio mexicano un excelente modelo para el estudio y comprensión de la regeneración celular, ya que este mecanismo se encuentra limitado en otros vertebrados. También es importante la identificación de células

troncales ovogoniales y sus mecanismos de regeneración que puedan tener aplicaciones médicas. Finalmente podremos dilucidar diferentes aspectos de regeneración del ajolote y su posible aplicación en humanos además de brindarnos la versatilidad como modelo de estudio para múltiples áreas de investigación médico-biológicas. [f](#)

- CONABIO, 2011. Fichas de especies prioritarias. Ajolote Mexicano (*Ambystoma mexicanum*) Comisión Nacional de Áreas Protegidas y comisión nacional para el conocimiento y uso de la biodiversidad, México.
- Nowoshilow S, Schloissnig S, Fei JF, Dahl A, Pang AWC, Pippel M, Winkler S, Hastie AR, Young G, Roscito JG, Falcon F, Knapp D, Powell S, Cruz A, Cao H, Habermann B, Hiller M, Tanaka EM, Myers EW. (2018). The axolotl genome and the evolution of key tissue formation of regulators. *Nature* 554(7690):50-55. <http://doi.org/10.1038/nature25458>.
- Smith JJ, Timoshevskaya N, Timoshevskiy VA, Keinath MC, Hardy D, Voss SR. (2019). A chromosome-scale assembly of the axolotl genome. *Genome Res* 29(2):317-324. <http://doi.org/10.1101/gp.241901.118>



La hipoxia en la regulación de la proliferación celular y la resistencia a fármacos en tumores pediátricos

Sonia Olguin

La hipoxia es una condición relacionada con el microambiente tumoral que promueve varios aspectos de la progresión y la malignidad tumoral. Al regular la expresión de las enzimas del citocromo P450 de manera diferencial, también puede impactar en el metabolismo de fármacos antineoplásicos y en vías de señalización que son dependientes del metabolismo del ácido araquidónico, la respuesta a hormonas y el tratamiento con otros compuestos como la vitamina D.

El doctor Víctor Manuel Dávila Borja, jefe del Laboratorio de Oncología Experimental del Instituto Nacional de Pediatría, considera que la expresión diferenciada de estos citocromos permitirá analizar su potencial uso para el tratamiento de ciertos tumores.

Durante el seminario del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIB, explicó que conforme un tumor sólido crece, se presentan limitaciones en la perfusión y difusión debidas a incrementos en la masa tumoral y por una mayor densidad celular, que en conjunto con una neovascularización tumoral inestable que provoca cortes intermitentes o crónicos del flujo sanguíneo, se generan deficiencias en el abastecimiento y bajas concentraciones de oxígeno; recordemos que el oxígeno diatómico es esencial en múltiples funciones celulares, particularmente en las que se relacionan con el metabolismo energético.

La hipoxia puede estar presente en los tumores cuyo tamaño sea mayor a un centímetro cúbico con gradientes de oxígeno que pueden oscilar entre el 0.3 y un 2 por ciento; lo cual, dependerá también del tipo de tumor, el grado de vascularización, el estadio en que se encuentre, así como de los niveles de oxigenación que se presentan en el tejido de origen, o en el de su localización. Como referencia, la concentración atmosférica promedio de oxígeno en la Ciudad de México es de un 16.2 por ciento (588 mmHg).

De tal relevancia es el estudio sobre los mecanismos moleculares de cómo las células se adaptan a las variaciones en el suministro de oxígeno, que el Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2019 fue otorgado a los científicos William G. Kaelin Jr, Sir Peter J. Ratcliffe y Gregg L. Semenza por sus contribuciones en el tema. Las células tumorales al igual que las normales tienen la capacidad de adaptarse a las bajas concentraciones de oxígeno; sin embargo, en las células tumorales esta capacidad de adaptación también se acompaña de

una mayor resistencia a la apoptosis, y adquieren una capacidad de progresar a estadios en los que puede presentarse angiogénesis, invasividad o metástasis, de ahí que biológicamente la hipoxia se considera como factor de mal pronóstico en cáncer.

Existen tres proteínas que son clave en la respuesta de las células a la hipoxia, denominadas como factores de inducción por hipoxia, existen tres isoformas: HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α , las cuales tienen expresión tejida específica y se ubican en el citoplasma cuando las condiciones de oxígeno son las adecuadas, ya que son constantemente degradadas vía ubiquitina-proteosoma. Al bajar la concentración de oxígeno en la célula, la degradación de las isoformas alfa se limita, estabilizándose y activando su translocación al núcleo, en donde se une a la isoforma HIF-1 β y forma un heterodímero con el que se activa a la maquinaria transcripcional.

Se ha establecido que en respuesta a hipoxia, tan sólo a través de HIF-1 α se regulan poco más de 150 genes asociados con la adaptación de las células tumorales, que incluye a la glucólisis, vemos que cambia la expresión del transportador de glucosa GLUT 1, la hexocinasa 2, la lactato deshidrogenasa 2, los transportadores de lactato MCT4 o aquellos que regulan el pH intra y extra celular, como es el caso de la anhidrasa carbónica 9, entre muchos más.

La hipoxia en el cáncer

La hipoxia impacta en todos los procesos que definen al cáncer, promueve la evasión tumoral, inhibe la apoptosis, mantiene fenotipos de inmortalización, así como la generación de microambientes específicos, invasión y la reprogramación metabólica. En especial, en lo que se refiere a la resistencia que presentan las células tumorales al tratamiento, pues es ampliamente conocido que las células tumorales tienen la capacidad de activar o inactivar fármacos.

La hipoxia puede afectar la efectividad

terapéutica de los fármacos, entre ellos los antineoplásicos, al interferir en la función de enzimas que utilizan al oxígeno como co-sustrato, al alterar el metabolismo y promover la toxicidad. Además de otras funciones como el flujo del intercambio iónico celular, y sobre todo en aquellos involucrados en la regulación del estado redox, ya que altera componentes como el NADPH, NADH particularmente y el FADH.

El doctor Dávila Borja y sus colaboradores han realizado estudios en meduloblastomas que son de los tumores pediátricos del sistema nervioso central más comunes, que se ubican en el cerebelo, son heterogéneos, y la relevancia de abordarlos es que son tumores hipóxicos y pueden desarrollar resistencia a fármacos.

Este grupo de investigación además de conjuntar los marcadores que se asocian con hipoxia, ha profundizado en el conocimiento a nivel molecular de estos tumores, el trabajo se ha enfocado en las enzimas del citocromo P450 porque además de utilizar al oxígeno en sus reacciones enzimáticas, también son ampliamente reconocidas por metabolizar varios fármacos antineoplásicos.

Las isoformas del citocromo P450 2B6 (CYP2B6), el 3A4 (CYP3A4), 3A5 (CYP3A5) que se expresan principalmente en el hígado, están en la mayoría de los tejidos incluyendo el sistema nervioso central, y se expresan de manera importante en meduloblastoma. Estas enzimas metabolizan fármacos antineoplásicos y otros compuestos endógenos, entre ellos el ácido araquidónico y lo transforman a metabolitos conocidos como ácidos eposícosatrienoicos (EET, por sus siglas en inglés) que tienen función biológica, y actúan en una vía alterna de regulación de la angiogénesis, es decir, una vía que no depende exclusivamente del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés); por ello el tratamiento dirigido hacia este factor en ocasiones no funciona. Estas enzimas también metabolizan hormonas como la testosterona y estrógenos, así como el ácido retinoico, entre otros más; por ello son importantes en el tratamiento con antineoplásicos, ya que influyen en las características que definen la progresión de muchos tumores.

El oxígeno es un factor limitante, más no determinante para la actividad de estas enzimas, pues lo necesitan para



Víctor Dávila

llevar a cabo su función de transformación de compuestos químicos exógenos y endógenos, pero se ha observado que también pueden realizar reacciones de reducción y actuar sin él; lo que las coloca en un papel determinante en ambientes reductores como los que se presentan en tumores hipóxicos.

El grupo de investigación dirigido por el doctor Dávila Borja se ha enfocado en saber cuál es el efecto de la hipoxia y la vía HIF como parte del microambiente tumoral en relación con mecanismos de resistencia a fármacos, particularmente en tumores del sistema nervioso central. Para ello, recientemente se han enfocado en estudiar la hipoxia en tumores humanos, haciendo uso de herramientas como la resonancia magnética y espectroscopía, con la finalidad de conocer más acerca de los niveles de oxígeno en los tumores, dado que la hipoxia se encuentra en gradientes, es decir, hay zonas bien oxigenadas, otras sumamente hipóxicas o inclusive anóxicas, y otras con hipoxia menos severa, o en algunos casos intermitente.

Mientras tanto, se tienen aproximaciones experimentales con cultivos en líneas celulares tumorales humanas diversas y modelos tridimensionales en esferoides (3D). La forma de controlar los niveles de oxígeno y generar una condición de hipoxia en el laboratorio, es mantener cultivos de células en una cámara de control de atmósfera interna, en la que el oxígeno es desplazado con nitrógeno hasta alcanzar los niveles de oxígeno deseados. Con inmunohistoquímica y Western blot se analizó la activación de HIF-1 α en dos condiciones de hipoxia, una moderada (1%) y una severa (0.1%) en líneas celulares de meduloblastoma. En ambas condiciones, se observaron incrementos significativos en los niveles de proteína de HIF-1 α , lo que indica que independientemente de que la hipoxia sea moderada o severa, está estimulando a estas células a un estado de progresión avanzado como se ha visto clínicamente en los tumores que son hipóxicos.

Hipoxia y la resistencia a fármacos

La ciclofosfamida es un pro-fármaco que es ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes tumores, incluidos los meduloblastomas, que requiere de la activación metabólica por las enzimas del citocromo P450, hasta producir un metabolito con función antineoplásica conocido como mostaza de fosforamida; cuyo efecto dependerá de los niveles de expresión y actividad de las isoformas CYP2B6, CYP3A4 y el CYP3A5, que son isoformas que se determinó se expresan en células de meduloblastoma y que son determinantes en el metabolismo de la ciclofosfamida e ifosfamida. Observando que, en ambas condiciones de hipoxia, la expresión de estas enzimas se inhibe, lo que sugiere que el mecanismo de resistencia a los fármacos se debe a la inhibición provocada por la hipoxia.

Para obtener más información sobre cómo la hipoxia regula negativamente a estos genes, y teniendo en cuenta que HIF-1 α no sólo regula positivamente la expresión de algunos genes sino que también puede hacerlo negativamente; nos enfocamos en el gen CYP2B6 humano. Lo que se observó es que la expresión de CYP2B6 depende de la concentración de oxígeno, es decir una concentración intermedia promueve la expresión de la enzima de manera positiva y en una condición crónica tiende a disminuir la expresión, y esto va a ser dependiente de tiempo en el que las células se encuentren en condiciones de hipoxia.

Se concluyó que la hipoxia incrementa la resistencia al efecto citotóxico de algunos fármacos, sobre todo de aquellos que requieren de activación metabólica a través de las enzimas del citocromo P450.


La hipoxia también provoca que algunas células dejen de proliferar y se plantea que los cambios en la proliferación pueden producir que estas células adquieran un fenotipo de resistencia por los cambios en el ciclo celular. Debido a que estos fármacos tienen como blanco al ADN, sobre todo cuando las células se están replicando, se analizaron los cambios a nivel del ciclo celular y se observó que la hipoxia en ambas condiciones incrementa la proporción de células que se encuentra en fase G1 y disminuye aquellas que se encuentran en fase S.

Cuando se analizó la muerte celular, se observó que la hipoxia además de disminuir el metabolismo de los fármacos, también está llevando a las células a un estadio en fase G1 (que indica que la célula pueden estar entrando en fase de quiescencia o senescencia). Esto coincide con el incremento de los niveles de la proteína CDKN1B que es importante en el paso de la célula de la fase G1 a S.

La inhibición de HIF y la resistencia a fármacos

El 2-metoxiestradiol, es un compuesto análogo del estradiol, que se ha utilizado ampliamente para inhibir la vía de HIF-1 α , limitando su translocación al núcleo; en este caso al analizar el efecto del 2-metoxiestradiol en la expresión de los citocromos CYP2B6, CYP3A4 y el CYP3A5 en las condiciones de hipoxia mencionadas; se observó que sólo en la hipoxia al 1 por ciento pudo abatirse el efecto de inhibir la expresión de las tres enzimas. No obstante, la inhibición se mantuvo en la concentración al 0.1 por ciento de hipoxia, sugiriendo que HIF-1 α podrían estar contribuyendo en la regulación de la expresión de las isoformas del citocromo P450, pero su efecto dependerá de la concentración de oxígeno. Usando el 2-metoxiestradiol en combinación con la ciclofosfamida o ifosfamida, se observó que produce un efecto de adición y en algunos casos de sinergismo, elevando el potencial antineoplásico de estos fármacos.

Alternativamente, al activar la vía del receptor de hidrocarburos arilo (AhR, por sus siglas en inglés) una proteína homóloga de HIF-1 α , que también se une a HIF-1 β y desplaza la acción de HIF-1 α ; se producía un efecto similar al que habíamos observado con el 2-metoxiestradiol. Resultado de la activación de la vía de AhR y la competencia con HIF-1 α , se producían cambios a nivel de la expresión del propio receptor, y cuando se analizaron marcadores de hipoxia como la anhidrasa carbónica 9 cuyo gen es regulado por positivamente por HIF-1 α , se inhibía su expresión. De esto, se concluyó que la estrategia de inhibir a HIF-1 α en principio revierte el fenotipo resistente que se estimula por la baja concentración de oxígeno.

La presencia de hipoxia en los tumores sólidos es considerada un factor de mal pronóstico clínico, pues puede incidir en la tasa de supervivencia. La resistencia a fármacos que se observa en esos tumores puede suceder por su relación con las enzimas del citocromo P450, que dependen del oxígeno para llevar a cabo su función de metabolizar fármacos, o compuestos como el ácido araquidónico, la vitamina D, o el colesterol, y todos los componentes que forman parte relevante de la etiopatología de los distintos tumores que conocemos. 

Artículo de referencia:

Valencia-Cervantes J, Huerta-Yepez S, Aquino-Jarquín G, Rodríguez-Enríquez S, Martínez-Fong D, Arias-Montaño JA, Dávila-Borja VM. (2019). Hypoxia increases chemoresistance in human medulloblastoma DAOY cells via hypoxia-inducible factor 1 α -mediated downregulation of the CYP2B6, CYP3A4 and CYP3A5 enzymes and inhibition of cell proliferation. *Oncol Rep.* 41(1):178-190. Doi: 10.3892/or.2018.6790.

Plan de continuidad del negocio en momentos de crisis

David Rico
Sección de Cómputo, IIB UNAM

La rápida propagación de COVID-19 ha desatado un caos tremendo a nivel mundial en cuanto a salud pública de los países, pero también ha dejado entrever que la mayoría de las organizaciones no tienen planes que permitan la operación de la misma considerando una amenaza como la representa el coronavirus que actualmente se está multiplicando en algunos países del mundo.

En México aún no tenemos casos confirmados de COVID-19, pero en un mundo globalizado es casi seguro que tengamos un brote en nuestro país que posiblemente provoque grandes afectaciones en nuestro trabajo en caso de no disponer de procedimientos que permitan operar a nuestra organización.

En ese sentido, existe una excelente opción para documentar los procedimientos en nuestra organización y se trata del plan de continuidad del negocio, éste consiste en un documento en el que se detalla cómo abordar los riesgos o amenazas que afecten la operación mediante una metodología objetiva y planificada.

Inicialmente este tipo de plan se concibió para implementarse en las áreas relacionadas con las Tecnologías de Información y Comunicación (TIC's) debido a que la metodología es muy general y eso no impide que otras áreas dispongan de un plan de contingencia; considerando lo anterior es sumamente importante que cada una de las áreas cuenten con un documento que les permita operar ante una contingencia como la que representa el COVID-19.

Para que diseñemos un plan de continuidad de negocio hay que seguir un conjunto de fases que se citan a continuación:

1. La fase inicial. Se establecen los antecedentes del plan de negocio, así como las personas que llevarán a cabo el diseño del documento
2. *Análisis de riesgos*. Etapa inicial en la que se deben de identificar los recursos valiosos que son imprescindibles para que funcione la organización, puede involucrar sistemas de información críticos y/o recursos humanos.

3. *Desarrollo e implementación del PCN*. Con la información de la fase anterior se diseñan estrategias ante los posibles escenarios.
4. *Concientización y capacitación*. Mantener al personal actualizado de los posibles riesgos que existen en la organización y resaltar la importancia de su labor en los posibles escenarios adversos.
5. *Mantenimiento*. Hacer revisiones periódicas que mantengan actualizado el documento.
6. *Plan de comunicaciones de crisis*. Realizar algunos ejercicios de simulacro que permitan comunicar a toda la organización el estado en el que se encuentra el plan de continuidad del negocio.
7. *Coordinación con autoridades públicas*. Finalmente, todo lo anterior se refleja en políticas que permita operar de mejor forma la organización.

Cabe mencionar que un plan de negocios no es infalible y como lo menciona la fase 4, es necesario invertir esfuerzos y mantener actualizado nuestro plan y tengamos en cuenta que todo esto nos permitirá tener un punto de partida en caso de que haya alguna incidencia. 