



Gaceta Biomédicas



Agosto, 2021 Año 26 Número 8 ISSN 1607-6788

Las hormigas y la conducta social compleja

P. 3



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 IIBO
Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyí Velázquez

Reportera
Lic. 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 IIBO. Editores: Sonia Olguín y Edmundo Lamoyí. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 26, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de agosto del 2021.

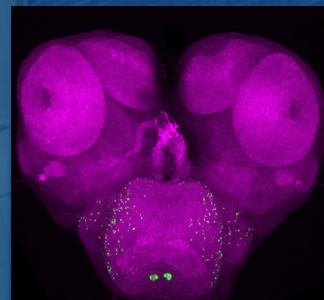
Información disponible en:
http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html
Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibomedicas.unam.mx

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

AGOSTO, 2021 AÑO 26 NÚMERO 8

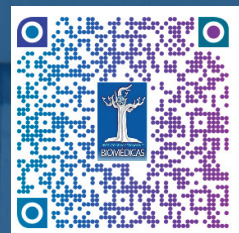
Las hormigas y la conducta social compleja	3
SEMINARIO INSTITUCIONAL	
Enfermedad renal crónica y sus complicaciones cardiovasculares	5
Cien años del descubrimiento de la insulina	8
México podría ser el primer país en erradicar la cisticercosis en el siglo XXI	10
El derecho a la reparación y el regreso a las actividades	12



En portada

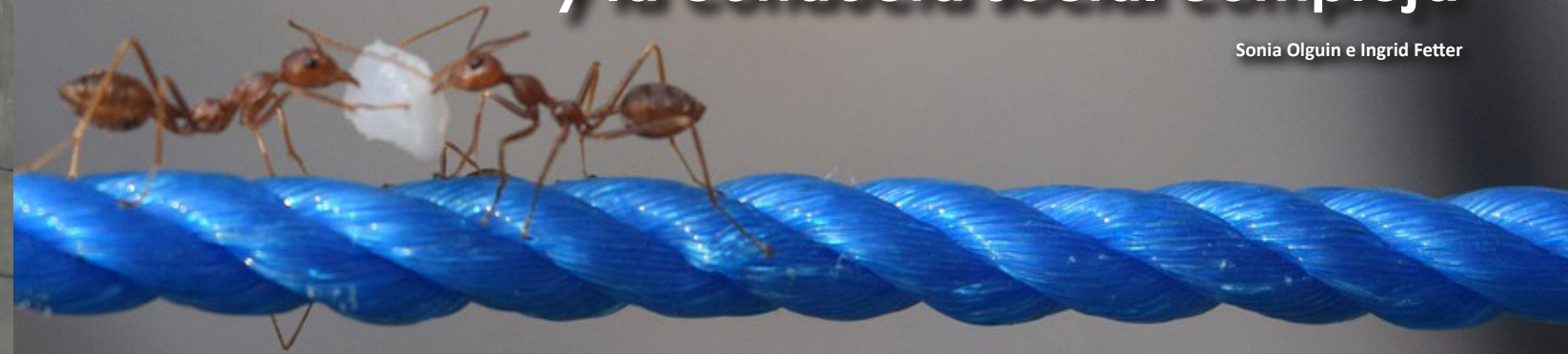
Cerebro de la hormiga guerrera clonal que muestra dos células que producen la oxitocina de hormiga (inotocina) en verde. Los puntos verdes pequeños son vesículas que contienen inotocina. En color magenta se observa la actina que forma parte del neuropilo.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



Las hormigas y la conducta social compleja

Sonia Olguín e Ingrid Fetter



Doctora Ingrid Fetter

Para entender la conducta humana, los científicos se valen de modelos animales; la doctora Ingrid Fetter, del Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, estudia a la hormiga *Ooceraea biroi* debido a que este insecto social presenta conductas que se asemejan a la conducta humana compleja que comprende la división de trabajo (o asignación de labores), la cooperación y la comunicación. En su investigación, la doctora Fetter propone que la señalización por la oxitocina de la hormiga, la inotocina, probablemente contribuya a la individualidad del comportamiento y a la división del trabajo en las sociedades de hormigas.

Continúa en la página 4>

Enfermedad renal crónica y sus complicaciones cardiovasculares

Sonia Olguin y Jonatan Barrera

En el Seminario Institucional “Mecanismos inflamatorios en la enfermedad renal crónica y sus complicaciones cardiovasculares” el doctor Jonatan Barrera Chimal, investigador del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas, recapituló cómo los trabajos de investigación de su grupo apoyaron el uso de antagonistas del receptor a mineralocorticoides en la práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) y posteriormente, cómo lograron caracterizar algunos mecanismos moleculares clave en el desarrollo de alteraciones cardiovasculares durante la ERC en un modelo experimental.

El doctor Barrera Chimal explicó que la ERC tiene una prevalencia de 12 por ciento a nivel mundial, lo que significa que de los 7 mil millones de personas en el mundo, 850 millones tienen cierto grado de disfunción renal y se calcula que 4 millones de pacientes se encuentran en una terapia de reemplazo renal como diálisis o hemodiálisis.

El doctor Jonatan Barrera, explicó que la función clásica del receptor a mineralocorticoides (MR) en la nefrona distal es regular la reabsorción de sodio y la secreción de potasio, y recientemente, dijo, se ha mostrado que el antagonismo de este receptor es benéfico para diferentes condiciones patológicas como la obesidad, enfermedades inflamatorias y de la piel, de la retina, y de forma particular, para enfermedades del riñón debido a que su activación en células no epiteliales promueve múltiples procesos (como la inflamación, la proteinuria, la hipertensión, estrés oxidante) que facilitan la progresión de la enfermedad renal crónica.

En 2013, el doctor Jonatan Barrera y la doctora Norma Bobadilla mostraron que el antagonista del receptor a mineralocorticoides (MR), espironolactona, era capaz de prevenir la progresión de la enfermedad renal crónica inducida por un episodio de isquemia renal; sin embargo, presenta un efecto secundario muy importante en los pacientes que es la inducción de hiperkalemia, en cambio, la finerenona, dijo, es un nuevo antagonista del MR que al tener un mecanismo de inhibición distinto, también tiene menor riesgo de inducir hiperkalemia. Para saber si conservaba su efecto renoprotector el doctor Barrera y sus colaboradores realizaron diversos estudios: primero en modelos murinos confirmaron que la finerenona protegía contra la progresión de la enfermedad renal crónica; además diversos datos sugerían que la activación del receptor

a mineralocorticoides podía participar en el balance anti y pro inflamatorio de los macrófagos después de la isquemia-reperusión renal. Después, probaron esto en un ratón doble transgénico que era deficiente de los receptores a mineralocorticoides, específicamente en las células mieloides, y también observaron que se previno la progresión de la enfermedad renal crónica.

Observaron también que, en ratones con enfermedad renal crónica, la expresión del receptor de interleucina 4 estaba incrementada en los macrófagos de ratones tratados con finerenona en comparación con los que no recibieron tratamiento, lo que facilitaba la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo antiinflamatorio. Con este trabajo demostraron que el antagonismo del receptor a mineralocorticoides juega un papel importante a través de modular la polarización de los macrófagos y promover la expresión de genes antiinflamatorios que se caracterizan por promover la reparación eficiente y una fibrosis disminuida en los riñones con enfermedad renal crónica.

Posteriormente, utilizaron al cerdo como modelo animal preclínico debido a que su riñón tiene más similitudes anatómicas con el del humano. A los 90 días de observación notaron que los cerdos que recibieron el antagonista del receptor a mineralocorticoides tienen una protección importante en contra de la disfunción renal y una reducción de la fibrosis como ya se había demostrado en los modelos murinos.

Como ejemplo de la aplicación de la inhibición del receptor a mineralocorticoides en pacientes con enfermedad renal crónica, el doctor Barrera mostró el estudio clínico FIDELIO en el que se incluyeron más de 5 mil pacientes con diabetes tipo 2 aleatorizados para recibir placebo o finerenona; después de un seguimiento de más de dos años los pacientes que recibieron finerenona tuvieron una reducción importante en la excreción urinaria de albúmina como marcador del daño estructural renal y además se redujo en 18 por ciento la incidencia de la progresión de la enfermedad renal crónica. Informó que gracias a estos resultados recientemente la FDA aprobó el uso de finerenona para ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con diabetes tipo dos.

La ERC y las alteraciones cardiovasculares

Durante la enfermedad renal crónica (ERC) se da un proceso de disfunción endotelial a nivel cardíaco que se caracteriza por la inactivación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), lo que se asocia con el desarrollo de fibrosis cardíaca. El doctor Jonatan Barrera Chimal y sus colaboradores, a través de la administración de L-arginina como precursor de la síntesis de óxido nítrico, lograron prevenir el desarrollo de estas alteraciones cardiovasculares durante la ERC en un modelo experimental.

Más de la mitad de las muertes prematuras por ERC se deben a compli-

La mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) que es el insecto que más ha sido estudiado, no presenta conductas sociales complejas. Las hormigas en cambio presentan conductas colectivas a través de las cuales son capaces de realizar tareas complejas. Las hormigas por ejemplo, colaboran entre ellas para construir sus nidos con cámaras y pasillos equidistantes (en algunas especies); se ayudan entrelazando sus patas para formar puentes por los que pueda cruzar toda la colonia; se informan a través de señales químicas en dónde hay alimento y cuál es el camino más corto para encontrarlo; algunas especies (como las hormigas cortadoras de hojas) cultivan su propia comida, en este caso jardines de hongos, por lo que se ha sugerido que tienen agricultura; otras especies tienen "ganado" que son insectos que cuidan y pastorean y a cambio de cuidarlos pueden "ordeñarlos", les extraen una solución dulce. Por lo tanto, las hormigas brindan oportunidades extraordinarias para el estudio de las bases neurobiológicas de la conducta compleja social.

En entrevista, la doctora Fetter explicó que en los mamíferos diversas conductas sociales como el cuidado parental, el vínculo de pareja, la cognición social y la agresión están regulados por neuropéptidos relacionados con la oxitocina y la vasopresina que están altamente conservados, es decir, desde las medusas hasta los humanos poseen ortólogos. El péptido de inotocina de insecto es un ortólogo de los neuropéptidos oxitocina y vasopresina en humanos y otros mamíferos sin embargo, se desconoce si éste regula el comportamiento de los grupos sociales en las hormigas.

La doctora Fetter decidió estudiar el papel de la inotocina en la hormiga invasora clonal *Ooceraea biroi* ya que esta especie presenta muchas ventajas para la experimentación. Las colonias de la hormiga clonal están conformadas por trabajadoras totipotentes que se reproducen sincrónica y clonalmente, de modo que las colonias alternan entre una fase reproductiva durante la cual las obreras ponen huevos y se comportan como si fueran reinas, y una fase de cuidado de las crías, durante la cual las obreras se dividen el trabajo, algunas hormigas salen a buscar alimento (forrajeo) y otras alimentan y cuidan a las larvas. La científica explicó que este ciclo está regulado por la presencia de larvas que inhiben la reproducción e inducen un comportamiento de cuidado de la cría (es decir alimentación y lactancia) en los adultos.

Como en otros insectos sociales, en esta hormiga la división del trabajo se asocia con la edad, el genotipo, la experiencia individual, el tamaño y la morfología y se caracteriza tanto por la especialización como por la flexibilidad conductual. La propensión a forrajear se correlaciona con la edad, y las hormigas mayores realizan más tareas fuera del nido que las hormigas más jóvenes (polietismo de la edad). La doctora Fetter explicó que las hormigas obreras pueden cambiar de tarea en respuesta a las necesidades de la colonia y el contexto social y se ha propuesto que las diferencias en los umbrales de respuesta conductual podrían ser la base de la división conductual estable del trabajo observada en las sociedades de insectos, así los individuos que responden mejor a las larvas hambrientas pueden tener una mayor tendencia a

abandonar el nido y buscar alimento que los individuos menos receptivos. De esta manera, en las sociedades de hormigas, abejas, avispas y termitas, las obreras de mayor edad tienden a abandonar el nido y buscar alimento, mientras que las obreras más jóvenes tienden a realizar tareas dentro del nido, lo que sugiere que los umbrales de respuesta conductual experimentan cambios estereotipados en función de la edad. Además, la propensión a abandonar el nido y el forrajeo también puede ser una función de la fisiología reproductiva o del genotipo de un individuo.

En un estudio previo en hormigas del género *Lasius* se descubrió que la disminución de la expresión génica de inotocina conducía a un incremento en la actividad locomotora y de aseo personal, pero no tenía ningún efecto sobre las conductas sociales estudiadas. También se demostró que la señalización de inotocina en hormigas afecta la expresión de genes implicados en el metabolismo y en la síntesis de hidrocarburos cuticulares. La expresión de inotocina y su receptor también aumenta con la edad, lo que sugiere un papel en la resistencia a la desecación en las hormigas forrajeras. Sin embargo, se desconoce si la inotocina juega un papel en la regulación del comportamiento de las hormigas en un contexto social, y no se ha probado el efecto conductual de aumentar artificialmente los niveles del péptido de inotocina, por ello Fetter se abocó a ello.

En el artículo “An oxytocin/vasopressin-related neuropeptide modulates social foraging behavior in the clonal raider ant” publicado en la revista *PLOS BIOLOGY** la doctora Fetter y sus colaboradores reportan que en el estudio de la hormiga invasora clonal *O. biroi* encontraron que los individuos que realizan tareas fuera del nido tienen niveles más altos de inotocina en sus cerebros que los individuos de la misma edad que permanecen dentro del nido. Su grupo también ha mostrado que las hormigas más viejas, que pasan más tiempo fuera del nido, tienen niveles más altos de inotocina que las hormigas más jóvenes. Por tanto, la inotocina se correlaciona con la propensión a realizar tareas fuera del nido.

Además, incrementar farmacológicamente la inotocina aumenta la tendencia de las hormigas a abandonar el nido. Sin embargo, este efecto depende de la edad y del contexto social. Las hormigas de mayor edad tratadas farmacológicamente con inotocina tienen una mayor propensión a abandonar el nido sólo en presencia de larvas, mientras que las hormigas más jóvenes parecen hacerlo sólo en presencia de pupas.

De esta manera, los resultados del estudio sugieren que la señalización de inotocina juega un papel importante en la modulación de las conductas que correlacionan con la edad, como la búsqueda de alimento para la colonia, posiblemente a través de modular los umbrales de respuesta conductual a señales sociales específicas. [f](#)

Referencia

Fetter-Pruneda I, Hart Taylor, Ulrich Yuko, Gal Asaf, Oxley Peter R., Olivos-Cisneros Leonora, et al. (2021) An oxytocin/vasopressin-related neuropeptide modulates social foraging behavior in the clonal raider ant. *PLOS BIOLOGY*. doi.org/10.1371/journal.pbio.3001305

caciones cardiovasculares, y de acuerdo con diversos estudios, mientras mayor es la reducción de la función renal más se incrementa el riesgo cardiovascular. Esta interacción entre riñón y corazón se ha denominado síndrome cardiorenal, del cual se han propuesto varios factores de riesgo y diversos mecanismos que facilitan su desarrollo. Sin embargo, los mecanismos celulares y moleculares de esta conexión cardiorenal no son del todo claros; por ello el doctor Jonathan Barrera y su grupo de investigación estudian el papel que desempeñan la disfunción endotelial y la inflamación en estos procesos con el objetivo de desarrollar posibles blancos terapéuticos para prevenir la falla cardíaca crónica como consecuencia de la enfermedad renal crónica.

El síndrome cardiorenal, explica el doctor Barrera Chimal, es un desorden fisiopatológico en el corazón y los riñones en donde la disfunción aguda o crónica de uno de estos órganos puede inducir disfunción aguda o crónica en el otro órgano. Existen 5 tipos de síndrome cardiorenal, pero su investigación tiene especial interés en el tipo 4, en el cual la ERC favorece el desarrollo de falla cardíaca crónica caracterizada por el desarrollo de fibrosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo, riesgo incrementado de isquemia, calcificaciones vasculares, problemas de conducción y arritmias letales.

La importancia del óxido nítrico

El endotelio de los pacientes con enfermedad renal crónica presenta diferentes alteraciones como cambios en la expresión de moléculas de adhesión y en el citoesqueleto de actina, así como una reducción en la síntesis de óxido nítrico. El doctor Barrera Chimal y sus colaboradores están interesados en conocer la causa de esta reducción y cómo ésta participa en el desarrollo de otras alteraciones importantes como las complicaciones cardiovasculares. Para ello, estudiaron la vía de activación para la producción de óxido nítrico en el corazón durante la ERC.

En un modelo animal de ERC, que consiste en inducir un periodo de isquemia renal bilateral de 45 minutos y posteriormente permitir la reperfusión, después de dos-tres meses los animales comienzan a desarrollar alteraciones renales características de la enfermedad renal crónica como la dilatación tubular,

glomeruloesclerosis, hipertrofia glomerular, además de fibrosis túbulo intersticial.

Para conocer lo que sucedía con la activación de la sintasa de óxido nítrico endotelial a nivel cardíaco, estudiaron dos grupos de animales (el grupo control sometido a cirugía falsa y el grupo con enfermedad renal crónica) de forma mensual, durante cinco meses. Un primer hallazgo fue que se encontró un incremento progresivo en la fosforilación de la treonina 495 de eNOS, un sitio el cual al ser fosforilado induce la inactivación de eNOS.

Además, mediante estudios de co-inmunoprecipitación se mostró que tanto en el cuarto como en el quinto mes de seguimiento se pierde la interacción entre la proteína HSP90 y eNOS que es muy importante para la activación de eNOS y la síntesis de óxido nítrico. Estos hallazgos sugerían que la inactivación de eNOS en el corazón puede ser un factor que contribuye al desarrollo de fibrosis y disfunción cardíaca en los animales.

Posteriormente, para evaluar la importancia de la vía de óxido nítrico, se suplementaron animales con el precursor de la síntesis de óxido nítrico que es la L-arginina. Se incluyeron 4 grupos experimentales (dos grupos control sometidos a cirugía falsa, uno al que le administraron L-arginina, y dos grupos más con enfermedad renal crónica, uno de estos tratado con L-arginina y el otro sin tratamiento).

En este estudio, se observó que los animales que progresaron a enfermedad renal crónica tuvieron una disminución en la función renal determinada por la depuración de creatinina, caída del flujo sanguíneo renal y un incremento en la excreción urinaria de proteínas. Mientras que en los animales que recibieron L-arginina se previno esta caída de la función renal; sin embargo, no se previno el desarrollo de proteinuria, sugiriendo que la administración de L-arginina a nivel renal ejerce un efecto principalmente hemodinámico y no es capaz de prevenir las alteraciones estructurales renales dado que estas ya estaban establecidas.

Mostraron también que los dos grupos de animales con enfermedad renal crónica (con y sin tratamiento con L-arginina) desarrollaron fibrosis renal, lo que indica que la L-arginina no tiene impacto sobre lo que sucede a nivel estructural en el riñón; sin embargo, a

nivel cardíaco, donde se caracterizó que la vía de eNOS se encontraba inactivada, la enfermedad renal crónica indujo hipertrofia cardíaca, y la administración de L-arginina en estos animales fue capaz de prevenirla.

Los investigadores también observaron que los corazones de las ratas con enfermedad renal crónica tienen niveles aumentados de BNP (marcador de disfunción cardíaca) y de fibronectina (marcador de fibrosis), pero la L-arginina también fue capaz de prevenir estas alteraciones. Este efecto protector de la L-arginina se asoció con una mejor activación de la sintasa de óxido nítrico.

De esta manera, a través de la administración de L-arginina como precursor de la síntesis de óxido nítrico fue posible prevenir el desarrollo de alteraciones cardiovasculares durante la ERC en un modelo experimental.

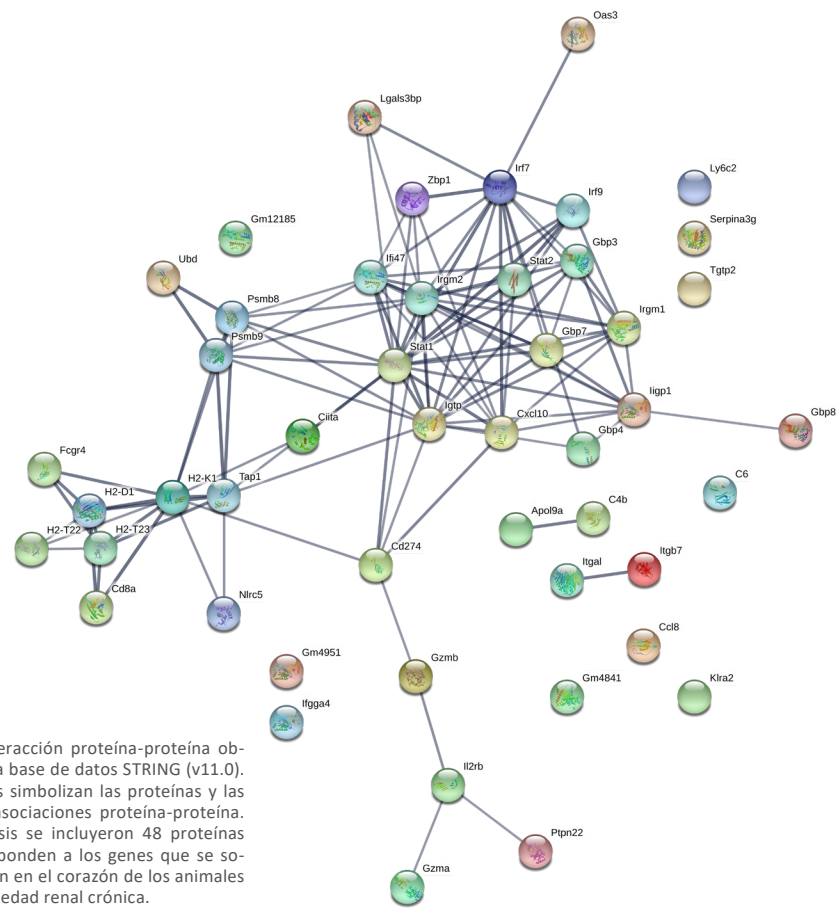
¿Qué sucede en el inicio de la ERC?

Dado que el daño a nivel endotelial se detectó cuando la enfermedad renal crónica ya estaba en etapas avanzadas, el grupo de científicos se interesó en caracterizar qué sucede a nivel cardíaco en etapas más tempranas de la ERC con el fin de identificar iniciadores del posterior remodelamiento cardíaco que lleva a la disfunción del corazón.

Para este estudio, los animales con ERC se estudiaron al quinto día de iniciada la enfermedad renal crónica y se observó que hay un cambio en el transcriptoma de los corazones de los ratones con ERC ya que se sobreexpresan 54 genes respecto a los corazones de ratones normales; se trata de genes relacionados con el sistema inmune, la respuesta a citocinas, y varios procesos biológicos inflamatorios (quimiocinas como CXCL1, CXCL2; moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y citocinas pro-inflamatorias como interleucina-6, MCP-1 y TNF- α).

Adicionalmente, mediante estudios *in silico* se observó que existen interacciones importantes entre las proteínas que codifican los genes sobreexpresados, como CXCL10 que es una quimiocina, proteínas de respuesta a interferón y proteínas de señalización en la inflamación. (Imagen)

A nivel transcriptómico, resultó que las principales vías activadas en el corazón en etapas tempranas de la ERC están relacionadas con la inflamación, por ello analizaron las poblaciones celulares



Red de interacción proteína-proteína obtenida de la base de datos STRING (v11.0). Los círculos simbolizan las proteínas y las líneas las asociaciones proteína-proteína. En el análisis se incluyeron 48 proteínas que corresponden a los genes que se sobreexpresan en el corazón de los animales con enfermedad renal crónica.

que infiltraban el tejido cardíaco de forma temprana. Mediante estudios de citometría de flujo encontraron un incremento en la infiltración de macrófagos y células dendríticas, células T CD4+ y neutrófilos. En cambio, a nivel cardíaco las principales poblaciones cuya infiltración aumentó eran las células dendríticas, células T CD4+ y de manera significativa en los neutrófilos, sugiriendo que esta infiltración temprana (de neutrófilos hacia el tejido cardíaco) podría participar en el inicio de las alteraciones cardiovasculares.

Para comprobar lo anterior, realizaron una disminución transitoria de los neutrófilos en la etapa temprana de la ERC utilizando un anticuerpo monoclonal específico y resultó que esta disminución tenía un efecto protector contra el desarrollo de fibrosis cardíaca ya que fue posible prevenir la hipertrofia cardíaca; además, se previno la reducción en la función cardíaca en ratones con ERC, sugiriendo que los neutrófilos tienen un papel importante en el inicio de las alteraciones cardiovasculares durante la enfermedad renal crónica. Ahora los investigadores trabajan en caracterizar el mecanismo molecular por el cual se da este efecto aparentemente protector.

Adicionalmente, el doctor Barrera Chimal y sus colaboradores estudiaron los cambios epigenéticos y su relación con el desarrollo de fibrosis cardíaca durante la ERC debido a que existe evidencia de que con diversos estímulos en el corazón, pueden ocurrir alteraciones epigenéticas como modificaciones de histonas; cambios en la metilación del ADN; cambios en la expresión de ARN's no codificantes en los fibroblastos; en los cardiomiocitos y en las células endoteliales y modificar su fenotipo, lo que puede conducir al desarrollo de fibrosis cardíaca y daño cardiovascular. Extrajeron el ADN de los corazones de ratones controles y de ratones con ERC temprana para caracterizar la metilación en todo el genoma.

Identificaron varios genes hiper e hipometilados involucrados en procesos como el riesgo de infarto al miocardio, mortalidad cardiovascular, apoptosis de cardiomiocitos, cardiomiopatías y fibrosis por estrés mecánico, hipertrofia del miocardio, protección del miocardio contra la isquemia reperfusión, senescencia celular de fibroblastos, alteraciones del electrocardiograma y con cambios en la expresión

de los ARNs y los ARN no codificantes que también regulan procesos importantes en la fisiología cardiovascular.

Se enfocaron en los tres genes más hipermetilados: el gen HCN4, el cual es importante en las células de marcapaso en el nódulo sinoatrial; WWR1 importante para la estructura y metabolismo cardíacos, y serpina F2 asociado a riesgo de falla cardíaca. La expresión a nivel de ARN mensajero de estos tres genes está significativamente reducida, lo cual además coincide con la hipermetilación de las zonas del genoma aledañas a estos genes.

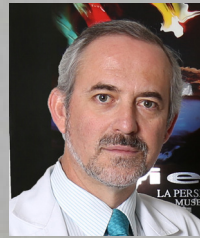
Así el doctor Barrera Chimal y sus colaboradores concluyeron que en etapas tempranas de la ERC ya existen cambios a nivel cardíaco como lo son los epigenéticos que llevan a la disminución en la expresión de genes importantes para la función cardíaca, además de un fenómeno inflamatorio importante caracterizado por un incremento en varios genes involucrados en la acumulación incrementada de células inflamatorias en el corazón, moléculas de adhesión, quimiocinas y en particular infiltración incrementada de neutrófilos que al parecer tienen un papel importante en el posterior desarrollo de las alteraciones cardiovasculares.

Resaltó que incluso puede existir una asociación entre estos cambios tempranos y el daño endotelial que ocurre en etapas más avanzadas de la ERC.

Referencias

- 1) Barrera-Chimal J, Lima-Posada I, Bakris GL, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists in diabetic kidney disease - mechanistic and therapeutic effects. *Nat Rev Nephrol*, En prensa, 2021.
- 2) Amador-Martínez I, García-Ballhaus J, Buelna-Chontal M, Cortés-González C, Massó F, Jaisser F, Barrera-Chimal J. Early inflammatory changes and CC chemokine ligand-8 (CCL8) upregulation in the heart contribute to uremic cardiomyopathy. *FASEB J*, 35(8):e21761, 2021.
- 3) Barrera-Chimal J, Girerd S, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor antagonists and kidney diseases: pathophysiological basis. *Kidney Int*, 96(2):302-319, 2019.
- 4) Amador-Martínez I, Pérez-Villalva R, Uribe N, Cortés-González C, Bobadilla NA, Barrera-Chimal J. Reduced endothelial nitric oxide synthase activation contributes to cardiovascular injury during chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol*, 317(2):F275-F285, 2019.
- 5) Barrera-Chimal J, Estrela GR, Lechner SM, Giraud S, El Moghrabi S, Kaaki S, Kolkhof P, Hauet T, Jaisser F. Myeloid mineralocorticoid receptor controls inflammatory and fibrotic responses after renal injury via macrophage interleukin-4 receptor signaling. *Kidney Int*. 93(6):1344-1355, 2018.

100 años del descubrimiento de la insulina



Gerardo Gamba
Departamento de Medicina Genómica
y Toxicología Ambiental del IIBO, UNAM.

La insulina ha sido protagonista
de múltiples descubrimientos
trascendentes en medicina

Insulin

Insulin aspart,
Solution for injection

Insuline asparte,
Solution pour injection

DATE STARTED
DISCARD IN 1 M

Este año se cumple el centenario del descubrimiento de la insulina. Antes de 1921 la diabetes en los niños era una tragedia mucho peor de lo que es ahora. Se presentaba con un cuadro de cetoacidosis grave, en el que un porcentaje considerable de los niños moría. Quien lograba salir del cuadro agudo, era para enfrentarse a un pronóstico de muerte certera en meses. Era una tragedia. En 1922 en Toronto, Elizabeth Hughes fue tratada por Banting con el nuevo medicamento. Se recuperó y vivió hasta el 15 de abril de 1981.

La insulina fue descubierta por Frederick Banting y John Macleod en la Universidad de Toronto. Banting acabada de terminar la carrera de Medicina, se entrenaba en cirugía y fue auxiliado por George Best, entonces estudiante de medicina. Macleod era profesor de fisiología. Se sabía entonces que en el páncreas había un factor cuya ausencia producía diabetes, pero era imposible aislarlo. Banting leyó un artículo que describía que la ligadura del conducto pancreático hacía que las células que secretan tripsina degeneraran, pero no así las de los islotes de Langerhans. Se le ocurrió que si aislaba páncreas de perro con ligadura del conducto (por tanto, sin tripsina que destruye las proteínas) podría obtener la insulina. Y así fue. El homogenado de esos páncreas fue capaz de revertir la diabetes. Se había aislado así la insulina, el factor que hacía falta en los niños con diabetes.

Fue una locura mundial. No puedo imaginar el estado de excitación en la Universidad de Toronto en esos días. En 1923 la insulina se comenzó a distribuir por el mundo y Banting y Macleod recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, convirtiendo a Banting, a la edad de 32 años, en la persona más joven que haya recibido tan codiciado reconocimiento en Medicina. Banting era un altruista por excelencia. Le compartió la mitad del monto del Premio Nobel a su estudiante George Best, le vendió la patente de la insulina a la Universidad de Toronto por un monto simbólico de un dólar canadiense, con el mensaje que decía “la insulina pertenece al mundo, no a mí” y se enroló como agente de enlace en los servicios médicos de los aliados en la Segunda Guerra Mundial, en donde encontró la muerte en un trágico accidente de aviación en Terranova en 1941, a los 49 años.

La insulina ha sido protagonista de múltiples descubrimientos trascendentes en Medicina, tres más de los cuales resultaron en Premios Nobel. En 1935, Dorothy Hodgkin utilizó por primera vez la difracción de rayos x para determinar la estructura de una proteína, que fue la insulina, por lo que en 1964 se convirtió en la tercera mujer en recibir el Premio Nobel de Química, precedida por las mujeres Curie, María y su hija Irene. En 1950 Frederick Sanger fue el primero en secuenciar una proteína, que fue la insulina, por lo que recibió el Premio Nobel de Química en 1958, el primero de los dos que recibió. El segundo fue en 1980 por la metodología para secuenciar el ADN. En 1955 con la intención de medir la insulina en plasma Rosalyn Yalow y Solomon Berson inventaron el radioinmunoanálisis, que cambió el curso de la Medicina, por lo que en 1977 recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, convirtiendo a Yalow en la segunda mujer en recibirlo.

A 100 años del trabajo de Banting y Macleod el avance en el tratamiento y conocimiento de la diabetes es una muestra clara de lo que es capaz de hacer la humanidad cuando se tiene curiosidad, interés, talento, método científico y financiamiento.

Este artículo fue publicado el 16 de agosto en el diario *La Crónica*, página 5, sección Columnistas.

México podría ser el primer país en erradicar la cisticercosis en el siglo XXI

Keninseb García

Desde hace varios años se observa una disminución significativa de casos de cisticercosis en hospitales públicos de México debido a mejoras socioeconómicas; las decisiones de política de salud pública tomadas, y a la investigación básica y clínica de vanguardia, realizada por científicos mexicanos sobre el parásito *Taenia solium*; lo cual podría hacer posible que este sea el primer país que logre erradicar la enfermedad en el presente siglo, consideró la doctora Agnès Fleury investigadora del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO).

“Si bien, ningún país del mundo ha logrado erradicar esta parasitosis desde hace más de 50 años, hoy se observa una disminución significativa de los casos en México”. Se trata de una excelente noticia, aunque es necesario tomarla con precaución, porque estas estadísticas únicamente se hacen sobre casos hospitalizados, y no se considera a los pacientes que se tratan de manera ambulatoria, afirmó la investigadora en la conferencia “México ¿primer país en erradicar la cisticercosis en el siglo XXI?”, con la que participó en el “Mes de México. Esplendores de ayer y hoy”, organizado por Sorbonne Université y el Centro de Estudios Mexicanos UNAM-Francia.

La neuróloga, que se formó en la Facultad de Medicina del Hospital de la Pitié-Salpêtrière de París y lleva más de 20 años realizando investigaciones sobre neurocisticercosis, mencionó que de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay alrededor de 50 millones de personas que padecen esta enfermedad y, desde la década de 1990, se considera a este padecimiento como una de las enfermedades infecciosas desatendidas. En 2015 la OMS estimó que era la principal enfermedad transmitida por alimentos en América Latina, Asia y África subsahariana.

En la conferencia virtual, la investigadora —que también es jefa de la Clínica de Neurocisticercosis en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNNMVS)— explicó que el ciclo de vida de *Taenia solium*, depende del contacto cercano entre el ser humano y

el cerdo, pues el ser humano puede convertirse en portador del gusano adulto después de ingerir carne de cerdo contaminada con la forma larvaria del parásito *T. solium* e insuficientemente cocinada. La *T. solium* adulta (solitaria) se engancha a la pared intestinal y puede expulsar sus huevos maduros a través de las heces del portador. En zonas rurales donde hay defecación al aire libre, el cerdo —que es un coprófago natural— tiene acceso a la materia fecal de humanos infectados con el parásito adulto e ingiere los huevos, los cuales, eclosionan en el aparato digestivo del animal, atraviesan la barrera intestinal por la vía sanguínea y se desarrollan en diferentes órganos y tejidos, como los músculos, que posteriormente pueden ser consumidos por las personas. Convirtiéndose así, el cerdo en un huésped intermedio del parásito.

Sin embargo, el ser humano también puede ser el huésped intermedio de *T. solium*, si ingiere los huevos infectantes de este gusano; ya sea al consumir vegetales que se han regado con aguas residuales y no han sido bien lavados o por tener un contacto con un portador de solitaria. Como en el caso de los cerdos, las larvas se desarrollarán en diversos órganos, entre los cuales destacan los músculos, el tejido subcutáneo, el ojo y el sistema nervioso central. Esta última es la forma más grave de la enfermedad, denominada neurocisticercosis, que presenta una gran heterogeneidad en cuanto a la afectación y la viabilidad del parásito.

“Es una enfermedad muy interesante desde el punto de vista de inves-

tigación; hay muchas preguntas todavía sin respuestas que son de sumo interés. Por ejemplo, acerca del papel de la inflamación en su patogenia. Entender los factores e interacciones presentes en este fenómeno permitiría en particular mejorar el manejo terapéutico de esta enfermedad con una morbimortalidad todavía demasiado alta”, agregó.

Así mismo, la investigadora explicó que se trata de una enfermedad que está estrechamente vinculada a las condiciones de pobreza que persisten en regiones de países de América Latina, el sudeste asiático y África subsahariana, de donde es endémica. En estas regiones es común que los cerdos se críen en libertad para que puedan alimentarse por sí mismos debido a que los dueños carecen de recursos suficientes para poder alimentarlos.

Tendencia a la baja

La ponente destacó que durante el siglo XIX la cisticercosis era un problema de salud pública en Francia y otros países de Europa, como se muestra en diversas publicaciones médicas y veterinarias realizadas durante ese siglo; sin embargo, debido a las mejoras socioeconómicas en las zonas rurales y al refuerzo de medidas sanitarias relacionadas con la producción y consumo de carne porcina, se presentó una disminución progresiva durante el siglo XX.

En contraste, en África, América y el sudeste asiático la cisticercosis es un problema de salud que persiste. En México hasta la década de 1970 era una enfermedad muy frecuente en los pacientes adultos que acudían a los hos-

pitales generales, con una prevalencia de entre 2 y 3.6 por ciento. Desde entonces, su prevalencia en la población infantil era menos alta, probablemente debido a factores inmunológicos y al tiempo de latencia entre la infección y el desarrollo de los síntomas.

Entre las décadas de 1970 y 1980, en el INNNMVS, 10 por ciento de los pacientes neurológicos fallecían a causa de la neurocisticercosis, pero de 1995 a 2019 la prevalencia de la enfermedad ha ido disminuyendo, así como el número de cirugías que se realizan para tratar a los pacientes con neurocisticercosis y las hospitalizaciones por esta causa. La doctora Fleury mencionó que esta tendencia a la baja también se ha identificado en hospitales públicos que no son de tercer nivel en todo el territorio nacional.

Otra tendencia que se ha observado recientemente, es un incremento progresivo en la edad de los pacientes con neurocisticercosis hospitalizados en el INNNMVS lo que, de acuerdo con la investigadora podría indicar una reducción de los casos nuevos; es decir, que en la actualidad ya se diagnostican pocos pacientes infectados, y probablemente los pacientes recién diagnosticados se infectaron hace varios años y desarrollaron la enfermedad años después.

Desarrollo económico, investigación de vanguardia y políticas públicas

Uno de los factores que han propiciado la disminución de casos de cisticercosis en México en los últimos años es la mejora en los indicadores que miden el desarrollo económico, como el índice de desarrollo humano (IDH), que analiza la salud, la educación y los ingresos. Nuestro país, junto con otros de América Latina, como Colombia, Ecuador y Brasil, ha mostrado un incremento progresivo (aunque no óptimo) en el IDH. Si bien la correlación entre el aumento del IDH y la disminución de los casos de cisticercosis no permite asegurar una relación de causalidad entre ambas variables, es relevante que varios países de África y Asia que no muestran una mejoría significativa en los índices de desarrollo son los que siguen presentando casos muy frecuentes, mencionó.

Por otra parte, la disminución progresiva de la incidencia de la neurocisticercosis también está relacionada con la investigación básica y clínica de van-

guardia que se ha realizado desde hace varias décadas en el país, inicialmente por un grupo de médicos españoles exiliados en México que participaron en el desarrollo de la ciencia sobre esta y otras enfermedades. Entre ellos, es importante nombrar al doctor Dionisio Nieto, neuropsiquiatra y experto en patología e histología, que fue uno de los fundadores del Laboratorio de Estudios Médicos y Biológicos, antecedente del actual IIBO.

Así mismo, la doctora Fleury destacó el trabajo multidisciplinario que han realizado investigadores mexicanos interesados en el estudio de la cisticercosis, varios de ellos integrantes del IIBO, como el doctor Alfonso Escobar, que realizó la primera clasificación patológica de la cisticercosis; Kaethe Willms, Carlos Larralde, Edda Sciotto, Gladis Fragoso y Juan Pedro Laclette. Así como los doctores Francisco Escobedo Ríos, Aline Schunemann de Aluja, Julio Sotelo y Ana Flisser, entre otros.

Esto propició que entre las décadas de 1980 a 2000 México fuera el país con el mayor número de publicaciones científicas sobre cisticercosis. La relevancia de estas investigaciones permitió un acercamiento entre las autoridades de Salud y los científicos,

y México fue el primer país en donde se publicó la Norma Oficial Mexicana NOM-021-SSA2 – 1994 específica de esta enfermedad, la cual establecía criterios, estrategias y técnicas operativas para aplicar medidas de prevención y de control de la cisticercosis humana y porcina; así como para la vigilancia, prevención y control del complejo teniasis/cisticercosis en el primer nivel de atención médica.

Esta Norma considera objetivos específicos encaminados a la implementación de medidas de prevención, información, establecer medidas de diagnóstico, tratamiento y control de la teniasis y cisticercosis, así como la notificación obligatoria de los casos humanos y porcinos.

“Todo ello ciertamente ha contribuido a llegar al punto en el que estamos actualmente. Esta es una buena noticia, no nos debe hacer olvidar que esta enfermedad, claramente vinculada a la pobreza y evitable, sigue muy activa en otras regiones, en particular India y varios países de África”. Aún existen dificultades en el tratamiento de ciertos pacientes y persisten dudas sobre su patogenia, por lo que se debe continuar la investigación, concluyó la doctora Fleury. ■



El derecho a la reparación y el regreso a las actividades

David Rico
Sección de Cómputo, IIBO

Ante el inminente regreso a clases de la educación básica en nuestro país y el retorno gradual a las actividades laborales presenciales puede surgirnos la siguiente duda: ¿El equipo de cómputo que dispongo es suficiente para atender mis necesidades actuales de tecnología? Pareciera a primera vista, que la pregunta se puede responder fácilmente, pero hay algunos elementos que podemos considerar para tomar la mejor decisión.

Uno de los elementos más importantes a considerar está relacionado con las características de hardware, es decir, la parte física de nuestro equipo de cómputo; como dice el dicho: "Todo por servir se acaba" y en cómputo no es la excepción. La antigüedad y los cuidados del equipo determinarán en gran parte la vida útil de nuestra herramienta computacional.

Predecir la longevidad de un dispositivo electrónico es complejo, sobre todo considerando que en los últimos años la obsolescencia programada ha jugado un papel importante en la durabilidad de los equipos, pero existen algunas pautas iniciales que nos ayudarán a tomar la decisión de conservarlo o sustituirlo.

- Monitorear el sobrecalentamiento. Cuando adquirimos un equipo de cómputo tenemos que pensar inclusive si las condiciones favorecen para una correcta ventilación, esto le afecta principalmente a los equipos portátiles y todo en uno por su diseño compacto.
- Mantenimiento preventivo. En este aspecto es muy importante realizar tareas sistemáticas de mantenimiento una vez al año para liberar los componentes electrónicos de impurezas como el polvo que afectan su funcionamiento normal.
- Manejo responsable de carga en la batería. Esto aplica en equipos portátiles, los expertos sugieren desconectar el adaptador de corriente cuando el indicador de carga de la batería se encuentre al 100 por ciento y conectarlo nuevamente cuando lo indique el sistema operativo. Cuando la batería ya no retiene la carga lo más recomendable es sustituirla por otra que sea "original" y en caso extremo de que se encuentre descontinuada por el fabricante, usar una reconstruida; en este sentido será conveniente tener en cuenta que


no es recomendable considerar una genérica debido a que no garantizan su funcionamiento. Por otro lado, en los equipos de escritorio se puede considerar un respaldo de energía o *no break* para proteger el disco duro de los cortes eléctricos.

- Monitoreo de la salud. Actualmente los fabricantes ofrecen aplicaciones para realizar revisiones periódicas del equipo, esto nos dará certeza del estado en el que se encuentra el equipo.

Realizando los puntos anteriores tendremos mayor evidencia del estado general de nuestro equipo y podemos realizar otras acciones enfocadas a mejorar el rendimiento del equipo como puede ser la sustitución del disco duro mecánico por una unidad de estado sólido y/o incremento de la memoria RAM.

Esta columna está enfocada a promover la evaluación del equipo de cómputo que tenemos actualmente y corresponde de manera muy genérica al manifiesto de la autorreparación¹, que indica lo siguiente:

- Reparar es mejor que reciclar.
- Reparar enseña ingeniería
- Reparar te ahorrará dinero y
- Reparar salva el planeta

Para mayor información puede dirigirse a la Sección de Cómputo, donde le apoyaremos con su proyecto de reparación y/o manejo responsable de su equipo de cómputo. 

1. <https://es.ifixit.com/Manifiesto>