



# Gaceta Biomédicas

Junio, 2021 Año 26 Número 6 ISSN 1607-6788



Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de UNAM

Formación de tubos traqueales en *Drosophila melanogaster*:  
de lo subcelular a la contribución  
de otros tejidos

P. 10



# CONTENIDO

JUNIO, 2021 AÑO 26 NÚMERO 6

Rector  
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General  
Dr. Leonardo Lomeli 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 Olguin García

Editor Científico  
Dr. Edmundo Lamoyi 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 Olguin y Edmundo Lamoyi. 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 6. 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 30 de junio del 2021.

Información disponible en:  
[http://www.biomedicas.unam.mx/buscar\\_noticias/gaceta\\_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)  
Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@ibiomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@ibiomedicas.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.

Proyectos COVID desarrollados en el IIBO 3

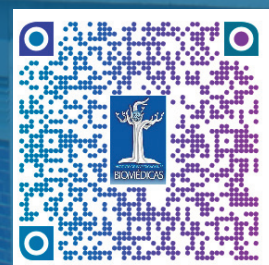
A 40 años del inicio de la epidemia de VIH/SIDA 6

El sistema circadiano: de los relojes a la fisiología 8

Formación de tubos traqueales en *Drosophila melanogaster*: de lo subcelular a la contribución de otros tejidos 10

Un vistazo a Windows 11 12

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



## Proyectos COVID desarrollados en el IIBO

Sonia Olguin

Diversos grupos de investigación del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) han desarrollado proyectos para responder a la pandemia relacionados con el diagnóstico de la COVID-19 desde el año 2020, terapias para mitigarla, evaluación de la inmunidad, el desarrollo de vacunas, la identificación y producción de anticuerpos neutralizantes del virus, y la identificación de características genéticas asociadas con el riesgo para el desarrollo de la enfermedad y su severidad. Durante la mesa titulada “Proyectos COVID-19” realizada el pasado 11 de junio, los líderes de los diferentes proyectos expusieron su contribución en el escenario de la pandemia y explicaron los alcances y objetivos de las líneas de investigación, así como las colaboraciones interinstitucionales resultantes.

La doctora Clara Espitia, del Departamento de Inmunología del IIBO, explicó que el proyecto “Descubrimiento y evaluación preclínica de fármacos anti SARS-CoV-2” es multidisciplinario y en él colaboran también los doctores Marco Velasco de la Facultad de Medicina y José Luis Medina Franco de la Facultad de Química, Leonor Huerta del IIBO y un grupo de colaboradores de University of Groningen de los Países Bajos. Al momento cuenta con modelos biológicos de enfermedad que se han estado trabajando en otras enfermedades en Biomédicas, en otros proyectos multidisciplinarios.

Por su parte el doctor Marco Velasco mencionó que tanto su grupo como el del doctor Medina Franco tienen experiencia en cribado de fármacos por medio de métodos computacionales, que será aprovechada para identificar inhibidores de la proteasa principal del virus, para

posteriormente evaluarlos por métodos bioquímicos y en modelos animales.

El doctor Velasco informó que su propuesta de blanco farmacológico es la proteasa principal del virus SARS-CoV-2, ya que con colaboradores de Holanda observaron que este sitio catalítico es muy parecido a una proteasa del virus de hepatitis C y, dado que hay reportes del uso clínico de inhibidores de esa proteasa, analizaron por métodos *in silico* si éstos podían afectar la actividad de la proteasa de SARS-CoV-2. Encontraron que el compuesto boceprevir, utilizado en el tratamiento de hepatitis C, era capaz de unirse covalentemente al sitio catalítico mencionado y es un buen inhibidor de la enzima, por lo que están proponiendo reposicionar este compuesto para tratar SARS-CoV-2.

Continúa en la página 4>

También tienen un modelo de farmacóforo con el cual están buscando en grandes bases de datos de compuestos (quimiotecas) con el objetivo de identificar nuevos compuestos que puedan tener actividad biológica.

El doctor Marco Velasco explicó que como parte de una segunda estrategia trabajan en identificar compuestos bioactivos enfocándose en la estructura de otros compuestos ya reportados como activos en analizar cuáles son las regiones más importantes para que se conserve la actividad biológica, y comparar los que se generarían con compuestos reportados en quimiotecas.

En este trabajo liderado por el doctor José Luis Medina, experto en el cribado virtual de compuestos; hasta el momento han podido analizar 17 millones de compuestos contra las referencias y ya tienen 18 candidatos para ser evaluados en ensayos de actividad enzimática.

Posteriormente, la doctora Edda Sciutto explicó tres proyectos COVID-19 que coordina junto con el doctor Juan Pedro Laclette. En el primero trabajan en el desarrollo de una vacuna segura y eficiente contra el SARS-CoV-2, para la cual ya cuentan con un candidato que es una proteína que incluye una región crítica de la proteína Spike que interacciona con el ACE2. En conjunto con el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" (INER) demostraron que este candidato induce altos niveles de anticuerpos en ratones y cerdos; estos anticuerpos tienen capacidad de neutralizar el virus. Además, con el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo del IIBO han demostrado que los ratones inmunizados inducen células citotóxicas productoras de interferón gamma. Los resultados indican que éste puede ser un candidato de interés, que es seguro y no induce ningún efecto colateral en ratones, según lo indican las investigaciones de la maestra Isabel Gracia de la UNIPREC de Facultad de Química de la UNAM.

El segundo proyecto busca mejorar el tratamiento existente basado en el uso de dexametasona por vía endovenosa (que en el estudio de Recovery reportó una reducción de 29 por ciento de la mortalidad en pacientes severos y 11 por ciento en los pacientes moderados) y proponen utilizar la vía intranasal para

alcanzar el sistema respiratorio casi inmediatamente, como lo muestran los estudios de biodisponibilidad *in vivo* y también el sistema nervioso central para controlar la neuroinflamación, que participa en las secuelas neurológicas causadas por COVID-19.

La vía intranasal, evaluada previamente por el grupo de investigación de la doctora Sciutto tanto en sepsis como en esclerosis múltiple y en evento cerebral vascular, resultó más eficiente que la endovenosa para controlar la neuroinflamación. Este protocolo está inscrito en *Clinical Trials* y aprobado por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris); es financiado por la Dirección General del Personal Académico de la UNAM y por la Secretaría de Relaciones Exteriores.

El tercer proyecto tiene como objetivo desarrollar un método para detectar anticuerpos en contra de la infección por SARS-CoV-2 con la finalidad de dar seguimiento del estado inmunológico inducido por las vacunas, la cual probablemente sea diferente dependiendo de diversas variables como los tipos de vacuna o de si los individuos tuvieron una infección previa o no, basándose en el uso del RBD, el dominio de interacción del ACE2, expresado en células humanas.

En estos proyectos participan numerosos miembros de nuestro Instituto así como investigadores de la Universidad de San Luis Potosí, la Facultad de Medicina Veterinaria, el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo del IIBO, el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", el Instituto Nacional de Cardiología, el Hospital General de México, el Centro Banamex, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", el INER, la Secretaría de la Defensa Nacional, el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, el Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional y la Unidad de Estudios Preclínicos de la UNAM de la Facultad de Química y la Unidad de Desarrollo e Investigación en Bioprocesos, UDIBI de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional y el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

La doctora Teresa Tusié, investigadora del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, abordó los dos proyectos en los

que participa su grupo de investigación. El primero está enfocado a construir una gran cohorte de pacientes como insumo de investigación para entender los factores clínicos, sociodemográficos y genéticos implicados en el riesgo a la infección y la severidad de la enfermedad.

Les interesa analizar los factores clínicos y bioquímicos asociados con el pronóstico desfavorable, la severidad del cuadro clínico, así como la incidencia y progresión de distintas manifestaciones post-COVID, incluyendo dislipidemias, pérdida o ganancia de peso, otros desenlaces relacionados con riesgo cardiovascular y la función renal y hepática; así como estudiar el papel de distintas condiciones sociales y de salud en la incidencia y progresión de manifestaciones neuropsiquiátricas y neurocognitivas. También estudiarán otros factores asociados a la susceptibilidad a la infección, como el nivel socioeconómico, los patrones de exposición y qué proporción de la varianza de susceptibilidad es explicada por las variantes ambientales.

Un segundo proyecto busca estudiar el papel de la ancestría nativo-americana, analizando si existen *loci* de riesgos particulares en población mestiza mexicana derivados de nuestro componente amerindio e identificar si alguno de los *loci* asociados previamente a enfermedades crónicas como diabetes u obesidad son de susceptibilidad para el desarrollo y severidad de COVID-19, así como identificar y caracterizar genéticamente individuos con posibles errores de inmunidad.

Están generando datos de genotipado masivo con los microarrays disponibles de manera comercial y a través de distintas colaboraciones alrededor del mundo, para tener datos compatibles para estudiar todos estos rasgos genéticos relacionados con infección severidad y complicaciones.

Explicó que es importante realizar este proyecto en México porque aquí hay mayor severidad y mortalidad que en otras poblaciones, por las condiciones adversas debido a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas, a las condiciones sociodemográficas y por la composición étnica particular de la población, la ancestría nativo-americana de la población mexicana (con contribuciones similares de población europea y nativo-americana)

que los estudios a nivel internacional no contemplan porque están hechos con plataformas y con grupos de colaboración que incluyen primordialmente población europea.

La doctora Tusié resaltó que el estudio fue posible gracias a que el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) se convirtió en hospital COVID a partir de marzo 2020, y desde entonces ha atendido alrededor de diez mil casos entre pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios, lo que permitió construir una cohorte compuesta por personal de salud, pacientes con diagnóstico positivo de COVID-19 hospitalizados y ambulatorios y pacientes de población abierta. En esta iniciativa participan distintos grupos clínicos dentro del INCMNSZ dirigidos por los doctores Carlos Aguilar Salinas, Alfredo Ponce de León, José Sifuentes Osornio, Fernando Flores Silva, Emma Chávez Manzanera, Alexandro Martagón Rosado e Ivette Cruz Bautista.

Posteriormente, la doctora Adriana Valdez habló sobre el proyecto que coordina en colaboración con los doctores Emilio Rojas, Mauricio Trujillo del IIBO y la doctora Helgi Jung Cook de la Facultad de Química, el cual se enfoca en la identificación de secuencias de anticuerpos anti-espiga del virus SARS-CoV-2 a partir de sueros de pacientes COVID-19 mexicanos recuperados y asintomáticos; así como a la selección, caracterización y producción de anticuerpos neutralizantes del virus de forma recombinante, además de evaluar su seguridad y eficacia para desarrollar un posible tratamiento.

Resaltó la participación del doctor Enrique García y de los estudiantes Fernando Cofas, Daniel Romero y Giroshi Bando en el diseño y propuesta de epítopes para aislar anticuerpos neutralizantes, determinando las áreas del virus más accesibles para los anticuerpos. Mientras, en colaboración con las doctoras Patricia Gorocica y Laura Cobos, se han colectado 130 sueros humanos de convalecientes, cuyo resguardo está a cargo de la doctora Clara Espitia, coordinadora del Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3.

En cuanto a los logros mencionó la integración de toda la información del análisis de los anticuerpos y sus implicaciones en la terapia o profilaxis de la COVID-19, lo que plasmaron en una

publicación internacional dirigida por la doctora Valdez, en el que participaron sus colegas y varios estudiantes, y habló de los avances del grupo sobre anticuerpos neutralizantes por diseño bioinformático para el reconocimiento del virus en conformaciones abierta o cerrada.

Como parte del proyecto se han entrenado recursos humanos, que al participar en el estudio y análisis de anticuerpos estudiados en otros grupos, permitió su especialización en el diseño de estas proteínas.

También comentó sobre sus avances para producir la región RBD del virus SARS-CoV-2 así como otros fragmentos de la proteína espiga, los cuales fueron inyectados en ratones y generaron anticuerpos que reconocen las secuencias diseñadas. Ahora trabajarán en clonar las secuencias codificantes para los anticuerpos de interés para producirlos de forma recombinante.

Otra parte del proyecto aborda la búsqueda de anticuerpos de un solo dominio que dirige la doctora Clara Espitia, y que en conjunto con el doctor Wenceslao Coronado y Paola Ortega están seleccionando nanoanticuerpos con afinidad a uno de los epítopes diseñados, lo que les ha permitido obtener un par de anticuerpos. La información de anticuerpos humanos, de ratones, nanoanticuerpos, y por diseño, les permitirá en colaboración con el doctor Enrique García realizar ingeniería de proteínas para obtener anticuerpos que neutralicen al virus con alta afinidad.


La búsqueda de anticuerpos humanos la han realizado mediante una encuesta que tuvo más de mil participaciones de diferentes países de América, lograron 120 donadores convalecientes y 76 asintomáticos que les permitirá encontrar anticuerpos neutralizantes producidos en mexicanos, esperando que puedan ser útiles para el desarrollo del terapéutico no sólo de esta enfermedad sino posiblemente de otras futuras, así como para obtener anticuerpos efectivos en contra de las variantes que se encuentran en nuestro país.

Además participan en ese proyecto los doctores Laura Palomares, Tonatiah Ramírez, Alfredo Torres Larios, Enrique García, Alejandro Alagón, Claudia Altamirano, Mahara Valverde, Clara Espitia, Isabel Gracia, Laura Cobos, Patricia Go-

rocica y Bjørn Gunnar Voldborg. Así como los estudiantes Ricardo González, Alberto Campos, Diego Rosiles, Constanza Martínez, Sara Restrepo, Daniel Juárez, Pablo Peralta y Patricio Zelada.

La doctora Nora Alma Fierro consideró que la principal contribución de su grupo, a partir de la participación de sus integrantes en las iniciativas del Instituto, ha sido la implementación de estrategias experimentales que permitirán un monitoreo eficaz de candidatos vacunales, de tratamientos y, en general, de la respuesta inmune de los pacientes.

La doctora Fierro participa además, en una iniciativa regional que tiene como propósito caracterizar el estado epidemiológico de COVID-19 en América Latina, en colaboración con el doctor Hassan Ashktorb del *Cancer Center, Howard University* en Estados Unidos, el doctor Santiago Mirazo de la Universidad de la República en Uruguay, con el doctor Antonio Pizuorno de la Universidad del Zulia en Venezuela y se incorpora a este proyecto el Instituto Mexicano del Seguro Social, a través del doctor Edgar Daniel Copado y la doctora Graciela Cárdenas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Este esfuerzo resultó en el reporte de las características epidemiológicas asociadas a la COVID-19 de ocho países latinoamericanos y la descripción de una alta frecuencia de manifestaciones gastrointestinales vinculadas a la infección en América Latina, siendo ésta, una característica que la distingue de otras regiones del mundo. Estos hallazgos, dijo, serán muy importantes en la generación de guías regionales y locales encaminadas al control de este nuevo agente infeccioso.

El grupo de la doctora Fierro ha iniciado también un proyecto para caracterizar la coexistencia entre SARS-CoV-2 y otros virus endémicos en México. Sus resultados preliminares sugieren que el contacto previo con otros agentes virales modifica la respuesta inmune de tipo inflamatorio, lo que podría incidir en la severidad de la COVID-19. En esta iniciativa colabora con el Instituto Mexicano del Seguro Social en la sección de Epidemiología, también colabora la doctora Carla Corral en la Escuela Normal Superior en París, Francia, y contribuye también la doctora Claudia Charles, de la Universidad de Guadalajara, así como numerosos participantes dentro del Instituto de Investigaciones Biomédicas. 

# A 40 años del inicio de la epidemia de VIH/SIDA

En 1981 se reportaron los primeros casos de lo que se convertiría en una epidemia de proporciones épicas que trajo consecuencias médicas y sociales en todos los niveles. Dos artículos publicados en *The New England Journal of Medicine* el 10 de diciembre de 1981 daban cuenta de cinco enfermos en Los Ángeles y once en Nueva York, todos hombres jóvenes y sanos que desarrollaron una infección pulmonar por *Pneumocystis carinii*, lo que solo ocurre en gente que tiene reducida la función del sistema inmune.



De ahí que la nueva enfermedad fue llamada Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Sida). De los 16 enfermos, once eran homosexuales y siete adictos a drogas intravenosas. Los cinco pacientes de Los Ángeles habían sido formados previamente por el Center for Disease Control el 5 de junio de ese año.

Así, el pasado 5 de junio de este año se cumplieron 40 años de que el mundo tuvo la primera noticia de una nueva enfermedad que ha sido devastadora. Fue la primera epidemia que me tocó vivir como médico. En 1981 era estudiante de Medicina y cuando aparecieron los primeros casos en México en 1985 era residente de Medicina Interna en el Instituto Nacional de Nutrición, así que fuimos a los que nos tocó iniciar la era de VIH/SIDA en el Instituto.

La epidemia de sida, como ha sido el caso con la de COVID-19, ha mostrado a la población con claridad la fuerza de la ciencia y a su vez, la insuficiencia de los sistemas políticos para resolverlo a nivel poblacional. En los primeros años, el diagnóstico de sida era una sentencia de muerte. Recuerdo la frustración por no poder hacer nada para detener el progreso de la enfermedad en pacientes que se deterioraban, como lo plasmaron magistralmente Tom Hanks en la película "Philadelphia" y Bruce Springsteen en la letra de "Streets of Philadelphia" de la banda sonora, por lo que ambos recibieron el Óscar en 1993.

A los dos años del reporte inicial, Barré-Sinoussi y Montagnier en Francia descubrieron al virus causante de la enfermedad, motivo por el que recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2008. Poco a poco fuimos testigos de los avances en el diagnóstico, terapéutica y prevención de la enfermedad por VIH.

Hoy en día hay muchas personas que viven con VIH por años. Sin embargo, no se ha podido eliminar al sida del planeta. A la fecha han muerto 37.7 millones de personas y se calcula que hay 75 millones infectadas.

En 2019 murieron 690,000 pacientes por esta enfermedad. El sida fue el promotor más importante para un cambio enorme en la sociedad. La necesidad de frenar la epidemia impulsó la apertura social en términos de tabúes sexuales. He sido testigo de ese cambio y me da gusto ver que ahora hombres y mujeres con diversas tendencias sexuales lo expresan con libertad, sin perder sus derechos ciudadanos. Desafortunadamente esto no ha ocurrido con la misma intensidad en todos los países y poblaciones, por lo que hay una clara inequidad en el planeta en términos de acceso a prevención y tratamiento para esta enfermedad. Según un editorial de la revista *Lancet* ([doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01213-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01213-7)), todavía hay 67 países miembros de la ONU que criminalizan la conducta sexual consensuada entre personas del mismo sexo y 18 aún no aceptan a las personas transgénero. Lo que no se ponen a penar quienes son responsables de esto es que pudieran estar perpetuando la inequidad a su propia descendencia. [f](#)

# El sistema circadiano: de los relojes a la fisiología

Dr. Ruud M. Buijs y Dra. Eva Soto  
Grupo "Mecanismo de Integración Hipotalámica"  
Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBO.

Los seres vivos vivimos en un mundo donde estamos sujetos al ciclo día/noche, lo cual generó una alta presión evolutiva que culminó en el desarrollo del sistema circadiano, compuesto por un reloj biológico central y relojes moleculares adicionales en todas las células del cuerpo.

La función del reloj central es sincronizar la fisiología y la conducta con el ciclo de luz-oscuridad. La función de los relojes periféricos es sincronizar los órganos con el gasto y la demanda de energía. El día de hoy, sabemos que perturbaciones del intrincado equilibrio entre las señales del reloj central y las de los relojes periféricos, ya sea por conducta (actividad, ingesta de alimento) o por exposición a luz en el horario equivocado, inevitablemente resultará en el desarrollo de enfermedades.

## El sistema circadiano

### surgió en respuesta al ciclo luz-oscuridad

La luz en la tierra es esencial para la vida; es necesaria para producir energía, por ejemplo, mediante la fotosíntesis o la generación de calor. Por lo tanto, el desarrollo de la vida bajo el ciclo eterno de luz y oscuridad ha promovido sistemas biológicos que utilizan la luz como una señal de sincronización para organizar la actividad, la inactividad y el consumo de energía. Adicional a la sincronización con el ciclo de luz-oscuridad, también es esencial el poder anticipar la transición entre los periodos de actividad y de sueño. Todos los organismos actuales pueden anticipar el momento en que necesitan activarse y comer, y cuándo necesitan dormir. Esta capacidad predictiva ha sido tan crucial para la supervivencia, que la presión evolutiva culminó en el desarrollo de sistemas circadianos completos en la mayoría de los animales, que les permite organizar la actividad y el sueño de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad, incluso cuando los cambios de luz están ausentes. La importancia del sistema circadiano para muchas funciones fundamentales del cuerpo fue reconocida al otorgar el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 2017 a los investigadores Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young, quienes fueron cruciales para el descubrimiento del mecanismo molecular del reloj circadiano. Como indicó el Comité Nobel en la justificación de su Premio en Fisiología y Medicina: "La desalineación crónica entre nuestro estilo de vida y el ritmo dictado por nuestro reloj interno, se asocia con un mayor riesgo de diversas enfermedades". Por lo tanto, a continuación, se prestará atención a la importancia de la sincronización para la fisiología y la salud en general.

## El reloj central

### como coordinador de la fisiología

En los mamíferos, el sistema circadiano consta de un reloj biológico central, el núcleo supraquiasmático (NSQ) y otras estructuras cerebrales y corporales que siguen sus señales y expresan genes reloj para poder anticipar los ciclos circadianos metabólicos. Al ubicarse en la base del hipotálamo, el NSQ posee una localización estratégica que le permite integrar información de luz-oscuridad e interactuar con una amplia variedad de otros núcleos hipotalámicos. Al sincronizar la conducta con la funcionalidad de los órganos a través de las vías autónoma y hormonales, el NSQ puede influir en todos los aspectos de la homeostasis corporal.

### Ritmos circadianos en fisiología: homeostasis en continuo cambio

Llevamos varios años trabajando en la pregunta: ¿cómo puede el NSQ, en interacción con otras áreas del cerebro, impulsar la organización temporal de nuestra homeostasis? Por ejemplo, los niveles de glucosa que son normales por la mañana, indicarían hiperglucemia si se presentan antes de ir a dormir. Algo similar ocurre con el ritmo circadiano de la temperatura; un aumento de temperatura anticipa el inicio del período de actividad, una disminución de temperatura anticipa la fase de sueño. Esta caída de temperatura antes de la fase de sueño es más dramática en condiciones de ayuno y se asocia con una disminución más pronunciada de la frecuencia cardíaca y los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, a pesar de que el ayuno persista, al final de la fase de sueño, la temperatura aumenta de forma normal, preparando así al individuo para la búsqueda de alimentos. Recientemente descubrimos que el

NSQ participa activamente en estos procesos, ya que interactúa de forma recíproca con el núcleo arqueado, el cual monitorea continuamente la información metabólica circulante. Esta interacción permite al NSQ, integrar las condiciones metabólicas del animal con la información temporal.

### Secreción rítmica de hormonas: un reflejo de la actividad del NSQ

Muchas hormonas muestran un ritmo circadiano preciso, controlado directa o indirectamente por el NSQ. A través de sus conexiones neuronales con otros núcleos hipotalámicos, el NSQ tiene amplias posibilidades de influir directamente en la secreción de múltiples hormonas producidas por neuronas hipotalámicas. Otros ritmos hormonales, como el de la insulina o la vasopresina, se generan por conductas controladas por el NSQ, como la ingesta de alimentos o agua o la actividad general. Un claro ejemplo es la secreción de melatonina, inducida por neuronas glutamatérgicas del NSQ que activan a las neuronas pre-autónomas del núcleo paraventricular (NPV), que a través de la salida autonómica simpática, impulsa la secreción de melatonina de la glándula pineal. Sorprendentemente, estas neuronas glutamatérgicas del NSQ siempre están activas y dan un estímulo constante para la secreción de melatonina, lo que plantea la cuestión de cómo se da la inhibición de la secreción de melatonina inducida por la luz. En una serie de estudios, demostramos que estas neuronas pre-autónomas del NPV también reciben información de neuronas GABAérgicas del NSQ, y es su actividad inhibidora la que evita la activación de la salida simpática hacia la pineal durante el día. De esta manera, la secreción de melatonina es baja durante el día y alta durante la no-

che. Este "simple" control de la secreción de melatonina podría estar relacionado con el hecho de que, en todos los organismos, la melatonina es la "hormona oscura" y no está (o muy poco) influenciada por otras hormonas o comportamientos. Otros ritmos hormonales o fisiológicos están fuertemente influenciados por la condición fisiológica del individuo. En estos casos, el NSQ necesita retroalimentación del cuerpo para adaptar los niveles hormonales y otros procesos fisiológicos a la condición actual del cuerpo. Para ilustrar esto, se dará como ejemplo el control de la secreción de cortisol o corticosterona.


### El NSQ y el ARC regulan el ritmo de corticosterona y su secreción en respuesta a estímulos externos

La secreción de cortisol en humanos y corticosterona en roedores muestra un ritmo circadiano preciso con niveles circulantes más altos en anticipación del período de actividad. En contraste con lo que dicen la mayoría de los libros de texto, este pico circadiano de cortisol no es impulsado por un ritmo en la hormona adrenocorticotrópica (ACTH por sus siglas en inglés), sino por la inervación simpática de la glándula suprarrenal. A diferencia del cortisol, que muestra un ritmo de alta amplitud, los niveles sanguíneos de ACTH en humanos o roedores apenas muestran ritmo. En roedores, demostramos que el ritmo de corticosterona es controlado por neurotransmisores del NSQ que influyen en las neuronas pre-autónomas del NPV que proyectan a las neuronas motoras simpáticas que inervan la glándula suprarrenal. La falta de ritmo de ACTH indica que también en humanos, la inervación simpática de las suprarrenales es responsable del pico circadiano de cortisol, lo que convierte a la ACTH en un factor permisivo. Además, la respuesta al estrés está bajo control circadiano, con respuestas más bajas de cortisol cuando el estrés se da al comienzo del período de actividad y respuestas más altas cuando se da antes de dormir. Además, existe una estrecha relación entre la secreción circadiana de cortisol y la secreción de glucosa. Ambos tienen el mismo ritmo de secreción y a menudo se liberan después de los mismos estímulos, lo que ilustra el control simpático de su secreción. También se relaciona con el metabolismo la observación en humanos de que la respuesta de cortisol ante la ingesta de alimento, muestra un patrón circadiano, con respuestas de cortisol más altas por la noche que por la mañana. Esto ilustra que el sistema circadiano establece los niveles basales de cortisol en los niveles más bajos, y que estos pueden aumentar considerablemente en respuesta a un

estímulo. Para investigar más a fondo estos interesantes aspectos, hemos centrado nuestra investigación en el núcleo arqueado como sensor de información metabólica. El núcleo arqueado (ARC) es parte de los órganos circunventriculares del cerebro que monitorean sustancias presentes en la circulación sanguínea. Hemos investigado la participación del ARC en el ajuste del nivel de cortisol circulante. Dado que los valores de cortisol cambian rápidamente en diferentes condiciones (estresantes), es esencial controlar con precisión su concentración y transmitir esta información a las áreas del cerebro involucradas en la liberación de cortisol. Hasta hace poco, se suponía que la retroalimentación negativa del cortisol ocurría a nivel del NPV, en las neuronas secretoras de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), las cuales controlan la secreción de ACTH de la pituitaria. Recientemente demostramos que estas neuronas no expresan el receptor para glucocorticoides (GR) y, por lo tanto, no son directamente sensibles a la retroalimentación de glucocorticoides. Este problema de retroalimentación lo resolvimos recientemente al demostrar que el ARC tiene una alta concentración de GR, lo que lo convierte en el candidato lógico para la retroalimentación negativa rápida de la corticosterona. Usando sondas de microdiálisis dentro del ARC, hemos demostrado que el cortisol circulante es detectado por el ARC, lo que conduce a una inhibición de la secreción de cortisol e ilustra que los órganos circunventriculares del cerebro, desempeñan un papel crucial en la detección de moléculas circulantes para regular los procesos fisiológicos.

### Las alteraciones en la actividad del NSQ desencadenan patologías

Teniendo en cuenta que el reloj biológico juega un papel fundamental en muchos aspectos de nuestra fisiología, cualquier alteración a largo plazo en la actividad del NSQ puede tener graves repercusiones para nuestra salud. Por ejemplo, las personas mayores y las personas con enfermedad de Alzheimer secretan poca melatonina, lo que indica una menor actividad de las neuronas glutamatérgicas del NSQ. La secreción de melatonina también está disminuida en personas con hipertensión y al evaluar el tejido post mortem de estos pacientes, observamos reducciones sustanciales en la actividad neuronal del NSQ, lo que indica la posible participación de este núcleo en esta enfermedad. Recientemente, demostramos en roedores que el NSQ es sensible a los aumentos de la presión arterial (PA), manteniéndola en niveles determinados de acuerdo a

la hora del día. Una ilustración clara de la importancia del NSQ en la estabilización de la PA es que los animales lesionados en el NSQ muestran un aumento exacerbado de ésta en comparación con los animales "falsos operados". Nuestra hipótesis de que las alteraciones en nuestro reloj biológico podrían estar en el centro del reciente aumento en la diabetes e hipertensión, fue confirmada por las observaciones de que las personas hipertensas y obesas tienen un patrón de sueño-vigilia más perturbado que las personas sin hipertensión. Además, el cerebro post mortem de pacientes con diabetes tipo 2, muestra una actividad disminuida del NSQ, lo que plantea la cuestión de si los cambios de este núcleo son una causa o una consecuencia de la hipertensión y la diabetes. Recientemente, hemos investigado esta relación causa-consecuencia con el Departamento de Psiquiatría de la UNAM. Los antipsicóticos de segunda generación (SGA) como la olanzapina se asocian con efectos secundarios cardiometabólicos adversos que contribuyen a la mortalidad prematura en los pacientes. Demostramos que la olanzapina no solo activa áreas del sistema límbico por su efecto terapéutico, sino también al NSQ y, a través de éste, se activa el sistema nervioso parasimpático. Esta activación parasimpática induce adiposidad y un aumento de la adiponectina circulante, incluso después de un tratamiento de corto plazo con olanzapina. En ratas, la activación del NSQ por olanzapina fue prevenida con melatonina. El hecho de que la melatonina reduce la actividad del NSQ, explica por qué la melatonina atenúa los efectos cardiometabólicos inducidos por SGA en pacientes, sin afectar el resultado psiquiátrico. Estos estudios indican que las alteraciones en la actividad neuronal del NSQ pueden, a largo plazo, resultar en desviaciones importantes de la fisiología normal. La desincronía de la conducta con el ciclo luz-oscuridad, lo cual es una constante en la vida moderna, conduce a una amplia variación de patologías. La influencia del NSQ sobre la fisiología no es una cuestión inmediata de vida o muerte, enfermedad o salud; sin embargo, todos los días, los umbrales de casi todos los sistemas se establecen de una manera sutil pero innegable. En consecuencia, ignorar las señales de nuestro reloj biológico de forma regular como hacemos cuando hacemos trabajo por turnos, comemos de noche o simplemente, cuando estamos frente a una pantalla o celular por la noche, nos hace propensos a desarrollar enfermedades como la obesidad, trastornos cardiovasculares e inmunológicos. 

# Formación de tubos traqueales en *Drosophila melanogaster*: de lo subcelular a la contribución de otros tejidos

Keninseb García

Durante el desarrollo embrionario, las células adquieren diferentes formas para poder realizar funciones específicas, como el transporte de fluidos en el caso de las que forman los tubos traqueales de la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*. Utilizando a este insecto como modelo experimental, el doctor Daniel Ríos Barrera, recientemente incorporado al departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO), estudia los mecanismos que las células emplean para modificar su forma y formar tejidos funcionales, entre ellos el transporte vesicular.

En el seminario del IIBO, el doctor Daniel Ríos Barrera habló del papel del transporte vesicular durante la formación de los tubos traqueales de la mosca de la fruta, los cuales forman una red de tubos interconectados y comunicados al exterior por medio de espiráculos, que reparten directamente el oxígeno a todos los tejidos blancos del animal; también explicó cómo se regula la dirección del tubo y cómo se coordina el desarrollo del sistema traqueal con el de los tejidos por los que va a migrar durante la embriogénesis y la etapa larvaria del insecto.

El estudio de la formación de los tubos del sistema traqueal de *Drosophila* es importante porque en este proceso participan mecanismos celulares y estructurales básicos que están conservados en la formación de otros tejidos, como los del sistema circulatorio y el sistema nervioso, que comparten los mismos genes, dependen de las mismas vías de señalización y comparten los mismos factores de transcripción.

Pero, además, este tipo de estudios podrían ayudar a entender condiciones patológicas que ocurren debido a fallas en la formación de los tubos, como las malformaciones cavernosas cerebrales y la enfermedad renal poliquística. En la mosca *Drosophila* se han identificado mutaciones de genes que producen defectos similares a los que se presentan en los pacientes con este tipo de enfermedades genéticas.

Estos estudios se realizan en *Drosophila melanogaster* debido a que tanto los embriones como las larvas son traslúcidos, lo que permite visualizar el desarrollo al interior del animal; además, dado que su desarrollo se completa en 24 horas, es posible estudiar procesos de interés en muy poco tiempo. Para analizar cómo se

regula la formación de tubos traqueales existen varias herramientas genéticas; en ceparios de moscas como el de Bloomington, Estados Unidos, donde hay más de 65 mil líneas diferentes, que van desde mutantes clásicas para estudiar la pérdida de algunos genes, reporteros fluorescentes, líneas de ARN de interferencia, líneas para expresar genes constitutivamente activas o dominantes negativas, y también hay líneas que usan promotores específicos y que permiten dirigir estas herramientas al tejido o momento de interés.

Otra de las razones que hacen posible estudiar diversos padecimientos utilizando a este insecto como modelo es que hay una alta conservación entre el genoma de *Drosophila* y el genoma humano: 75 por ciento de los genes relacionados con enfermedades humanas también están presentes en la mosca de la fruta.

Así mismo, el genoma de la mosca es menos redundante porque tiene menos genes y esto facilita realizar diversos estudios genéticos; por ejemplo, mientras que en el genoma humano hay 23 genes de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) —que son genes que regulan el desarrollo y reparación tisular, por lo que están relacionados con la patogénesis de enfermedades humanas como el cáncer—, en *Drosophila* sólo existen 3 de estos genes.

El sistema traqueal de *Drosophila* consiste en una red de tubos interconectados que tienen diferentes calibres; los tubos principales del sistema son los troncos dorsales y a partir de ellos se forman ramificaciones secundarias hacia la parte dorsal y ventral, conocidas como traqueolas, formadas por las células traqueales situadas en las puntas de las ramificaciones del sistema respiratorio; en ellas se produce la

difusión de los gases respiratorios.

La formación de los tubos traqueales durante el desarrollo es regulada por la vía del FGF, en particular por el ligando *Branchless*, que regula la remodelación de ramas traqueales cuando se expresa en posiciones muy particulares a lo largo del embrión: cuando FGF se expresa en la región dorsal las células traqueales comienzan a migrar hacia dicha región, posteriormente FGF deja de expresarse en la región dorsal y se expresa ahora hacia regiones laterales, lo que provoca que las células hagan una vuelta en forma de “u” y comiencen a migrar en sentido contrario.

En las ramas traqueales la formación del espacio interior de la estructura tubular (lumen) está a cargo del dominio apical de las células del tejido epitelial, que es la contraparte del compartimento basal, que es el que está en contacto con la matriz extracelular. El lumen del tubo se construye mediante la unión de varias células en el caso de los tubos más grandes, por uniones autocelulares que sellan el lumen en los tubos más pequeños, y en las ramas más finas y las más alejadas del sistema por la invaginación de la membrana de las células traqueales para formar un tubo al interior de la célula. Mientras FGF esté en el ambiente extracelular las células traqueales continuarán extendiéndose y el tubo subcelular crece al mismo tiempo.

## Transporte vesicular y formación del tubo

Durante su posdoctorado en el laboratorio de la doctora Maria Leptin, en el European Molecular Biology Laboratory en Heidelberg, Alemania, el doctor Daniel Ríos estudió los mecanismos subcelulares que participan en la formación de tubos traqueales de la mosca de la fruta, y demostró que la ausencia del gen *tango1* (del inglés *Transport and Golgi Organization*) en las larvas de *Drosophila* provocaba que las células traqueales terminales no logran formar ramificaciones o que las formaran en un número bastante menor al habitual.

Esto se debe a que la proteína que codifica el gen *tango1* forma anillos en el retículo endoplásmico que permiten transportar proteínas grandes desde ahí hacia el aparato de Golgi, pero con la pérdida de la expresión del gen se producía un bloqueo en el retículo endoplásmico que impedía la secreción de proteínas desde el aparato de Golgi a cualquier otro organelo, las cuales son necesarias para una adecuada morfogénesis.

Posteriormente estudió cómo ocurría la secreción de proteínas desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la membrana apical y la membrana basal durante la formación de los tubos, ya que durante esta etapa las dos membranas van creciendo al mismo tiempo. Una posibilidad era que el retículo y el aparato de Golgi estuvieran secretando material hacia ambos compartimentos por igual, pero también podría estar ocurriendo que el material se secretara primero al compartimento apical y que de ahí fuera transportado vía endocitosis al compartimento basal; o viceversa, que el material fuera secretado al compartimento basal y de ahí fuera endocitado al apical.

Para identificar cómo era la dinámica de secreción del material, se afectó la endocitosis en células embrionarias mediante cambios en la temperatura usando líneas mutantes específicas, las cuales permiten bloquear la función de la proteína dinamina, que se forma en la base de las vesículas endocíticas y permite su disociación con la membrana plasmática.

A diferencia de las células normales, que podían extender su membrana y crecer hacia la parte ventral, las células en las que se bloqueó la función de dinamina no podían extenderse y comenzaban a acumular material en su interior.

En condiciones normales, en las células terminales se sintetizan las proteínas en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi; de aquí se secretan a la membrana apical y posteriormente parte de este material es endocitado para repartirlo a la membrana basal. Pero cuando se bloqueaba la endocitosis el material se acumulaba en la membrana apical, y eso provocaba que la membrana basal ya no pudiera extenderse, por lo que la célula permanecía con el mismo tamaño que tenía al inicio del experimento.

Posteriormente estudió cómo se transportaba el material desde la membrana apical a la membrana basal, y mediante técnicas de microscopía se identificaron unas vesículas que se originaban principalmente alrededor del eje principal de la célula y luego se transportaban hacia la punta al extenderse la célula. Estas vesículas eran endosomas tardíos, que contenían proteínas apicales y basales; específicamente se trataba de cuerpos multivesiculares ubicados en la punta de la célula.

Estos resultados mostraban que durante la morfogénesis de los tubos traqueales había secreción de material hacia la membrana apical y posteriormente endocitosis mediante cuerpos multivesiculares, pero esto no aseguraba que existiera una ruta de secreción hacia la membrana basal.

Para averiguarlo se expresó una proteína que bloqueaba la función del complejo ESCRT-III, relacionado con la formación de cuerpos multivesiculares, y al hacerlo se observó que el material que provenía de la membrana apical era endocitado, pero se acumulaba alrededor de la célula y la membrana basal no se podía extender, lo que demostraba que las proteínas que transitan el compartimento apical hacia el compartimento basal lo hacen a través de endosomas tardíos, los cuales también son necesarios para el reciclaje de regreso al compartimento apical.


La presencia de estos cuerpos multivesiculares principalmente en la punta de las células traqueales y no repartidos a lo largo de ella sugería que estos estaban relacionados con la guía del tubo subcelular, pues estas estructuras se ubicaban justamente en la región hacia la que el tubo estaba creciendo y al bloquear la maduración de endosomas tardíos se observaba que el crecimiento de la célula y del tubo se encontraban completamente desacoplados.

Por otra parte, se sabe que la organización del citoesqueleto de actina controla la guía del tubo y favorece los cambios de forma en las células mediante la propagación de fuerzas dentro de las células, así como entre ellas y su entorno, porque cuando se afecta al citoesqueleto de actina el tubo subcelular pierde estabilidad y deja de crecer hacia la región ventral.

Para averiguar si había alguna relación entre los endosomas, el citoesqueleto de actina y la guía del tubo, se midió la distribución de actina con respecto a los endosomas en la punta de la célula y se observó una correlación entre ambas, que sugería que los endosomas podrían actuar como centros de organización del citoesqueleto de actina y podrían ser un puente entre el tubo subcelular y el frente de crecimiento de la célula.

También se observó que en las células que crecían de manera normal la actina se encontraba muy concentrada alrededor de las vesículas, mientras que en las que el tubo estaba creciendo en el sentido opuesto había menos actina alrededor de las vesículas. Esto apoyaba la idea de que los endosomas tardíos desempeñaban un papel importante en regular el citoesqueleto de actina para que la célula crezca en la dirección correcta.

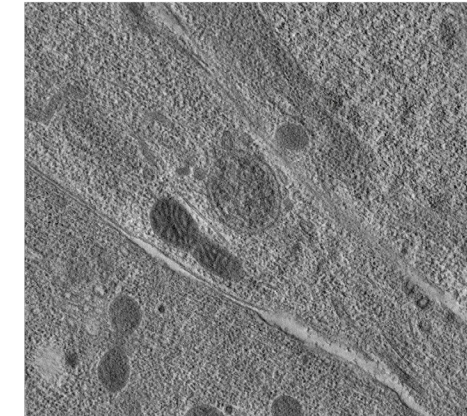
Estos resultados en conjunto demostraron que los cuerpos multivesiculares, actúan como centros morfogenéticos que organizan el citoesqueleto de actina y permiten el crecimiento del tubo en coordinación con el de la célula. Otros estudios recientes han mostrado que los endosomas podrían tener funciones más allá de la formación de tubos, que están relacionadas con la regulación en general de la migración de otros tipos celulares.

Actualmente el grupo del doctor Daniel Ríos en el IIBO está interesado en averiguar qué moléculas están involucradas en la distribución del material ya sea hacia el compartimento apical o el basal, para lo cual se está analizando la participación de algunas de ellas; también se está trabajando en comprender cómo interactúan otros tejidos con el desarrollo de los tubos traqueales. 

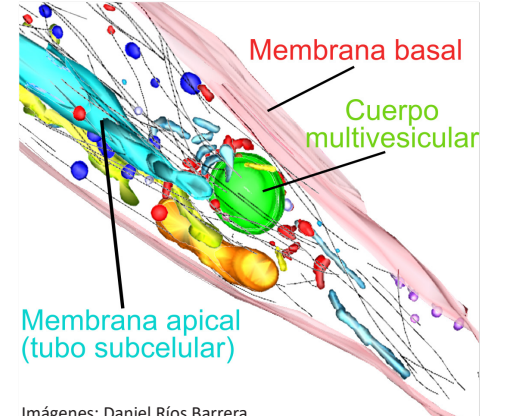
## Referencias

- Mathew, R., Ríos-Barrera, L. D., Machado, P., Schwab, Y., & Leptin, M. (2020). Transcytosis via the late endocytic pathway as a cell morphogenetic mechanism. *The EMBO Journal*, 39(16), e105332. <https://doi.org/10.15252/emboj.2020105332>
- Ríos-Barrera, L. D., Sigurbjörnsdóttir, S., Baer, M., & Leptin, M. (2017). Dual function for Tango1 in secretion of bulky cargo and in ER-Golgi morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(48), E10389–E10398. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711408114>
- Ríos-Barrera L.D., Leptin M. (2021). An endosome-associated actin network involved in directed apical plasma membrane growth. *bioRxiv* 2021.01.07.425786; doi: 10.1101/2021.01.07.425786

Cono de crecimiento:



Reconstrucción tridimensional:



Imágenes: Daniel Ríos Barrera



# Un vistazo a Windows 11

Omar Rangel  
Sección de Cómputo, IIBO

Microsoft ha anunciado que a finales de este año todos los usuarios de Windows 10 (que contemos con equipos que cumplan con los requisitos necesarios) podremos actualizar gratuitamente a la nueva versión de su sistema operativo Windows 11, un sistema que promete impulsar la productividad y la creatividad de sus usuarios.


Al tratarse de un sistema operativo, lo que significa que es un sistema 'base', los requisitos para su instalación y operación radican estrictamente en las características de hardware del equipo, por lo que será necesario verificar, ya sea en los equipos que deseemos actualizar o bien en los equipos (PC) que estemos pensando adquirir próximamente, que cumplan con los siguientes requisitos mínimos de hardware:

1. Un procesador de 64 bits y al menos de 2 núcleos (cores) y una velocidad mínima de 1GHz.
2. 4 GB en memoria RAM
3. Unidad de almacenamiento (comúnmente llamado 'disco duro') de 64GB o superior.
4. Tarjeta o chip gráfico compatible con DirectX 12 o posterior con controlador WDDM 2.0
5. Pantalla de alta definición de más de 9" y resolución 720p.
6. Módulo de plataforma segura (TPM) versión 2.0

Un punto clave, el Módulo de Plataforma Segura (TPM por sus siglas en inglés), es un componente físico presente en la mayoría de las computadoras aproximadamente desde hace 5 años, aunque en su mayoría de forma pasiva, es decir que es necesario activarla o en algunos casos adicionar un complemento. El TPM, en términos generales, es un chip dedicado específicamente a las tareas de protección de llaves de cifrado, credenciales de usuario y otros datos sensibles que se hayan cifrado para su protección,

estableciendo una barrera física para que un atacante no pueda acceder a la información y/o modificarla. Aunque la versión 2.0 se incluyó en las computadoras apenas hace 3 años, es muy probable que este requisito cambie por la versión 1.2 de TPM, de tal forma que equipos que se fabricaron hace 7 u 8 años puedan ser compatibles con esta nueva versión de Windows.

Se han anunciado muchos cambios en la interfaz gráfica y UX o experiencia de usuario, esta nueva versión promete ser más simple, práctica e inteligente. Microsoft ha ofrecido un mayor nivel de personalización y una experiencia unificada en todos nuestros dispositivos. Obviamente la seguridad es un punto muy importante en esta nueva versión, que además de TPM implementa la tecnología 'Zero Trust' que consiste en "Nunca confiar, siempre verificar", especialmente en estos tiempos donde el trabajo híbrido requiere mayor acceso a los recursos de la organización desde diferentes ubicaciones, la tecnología Zero Trust ha sido implementada en Windows 11 a diferentes niveles: autenticación, redes, protección de datos, aplicaciones seguras, entre otros.

La expectativa es enorme, y el despliegue implementado por Microsoft desde Windows 10 ha logrado convencer a muchos usuarios de continuar confiando en el gigante de las PCs de escritorio. 

Más información:  
<https://www.microsoft.com/es-mx/windows/windows-11>