



Gaceta Biomédicas

Octubre, 2021 Año 26 Número 10 ISSN 1607-6788



Pasado y presente de Biomédicas



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 10. 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 octubre 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@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.

CONTENIDO

OCTUBRE, 2021 AÑO 26 NÚMERO 10

Premio Nobel 2021 en Fisiología o Medicina a los descubridores de los receptores de temperatura y tacto **3**

SEMINARIO INSTITUCIONAL
LabNalCif: fluyendo desde la investigación básica hasta la traslacional **4**

SEMINARIO INSTITUCIONAL
La unidad de bioprocesos y la termoinducción en la producción de proteínas recombinantes terapéuticas en *Escherichia coli* **6**

SEMINARIO INSTITUCIONAL
Mis inicios en Biomédicas y mi presente en la pandemia de SARS-CoV-2 **8**

SEMINARIO INSTITUCIONAL
De las estrellas de rabo hasta la importancia de reparar **10**

75 aniversario del Instituto Nacional de Ciencias Médicas **12**

Premio Alfredo Sánchez Marroquín 2021 a la tesis doctoral de Saumel Pérez Rodríguez del Posgrado Ciencias Biomédicas **14**

Alumnas de Biomédicas, autoras de mejores trabajos libres del XIX Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería **15**

Octubre, mes de la concientización sobre la ciberseguridad **16**



En portada

Los doctores Gloria Soldevila, Carlos Arias, Mauricio Trujillo y Mahara Valverde dictaron un seminario institucional como parte de la celebración del 80 aniversario de Biomédicas.

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



Premio Nobel 2021 en Fisiología o Medicina a los descubridores de los receptores de temperatura y tacto

Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

La Asamblea Nobel del Instituto Karolinska otorgó el Premio Nobel 2021 en Fisiología o Medicina a los investigadores David Julius y Ardem Patapoutian por sus descubrimientos de los receptores de temperatura y el tacto: los canales iónicos TRPV1, TRPM8 y PIEZO, que nos han permitido comprender cómo el calor, el frío y la fuerza mecánica se sienten y se transforman en impulsos nerviosos que nos permiten percibir y adaptarnos al mundo que nos rodea.

Los canales TRP, descubiertos por David Julius, de la Universidad de California, San Francisco en Estados Unidos, son fundamentales para nuestra capacidad de percibir la temperatura, mientras que el canal PIEZO2, descubierto por Ardem Patapoutian, de Scripps Research en La Jolla, California, nos dota de tacto y propiocepción.

De acuerdo con el comunicado de prensa de The Nobel Prize Organization los descubrimientos de los investigadores galardonados con el Premio Nobel de este año han sido la base para un gran número de investigaciones desarrolladas que se centran en dilucidar las funciones de dichos receptores en una variedad de procesos fisiológicos y en desarrollar tratamientos para una amplia gama de enfermedades, incluido el dolor crónico.

Los mecanismos relacionados con nuestros sentidos han atraído la curiosidad de las personas a lo largo del tiempo. En el siglo XVII René Descartes imaginó que las señales mecánicas percibidas por la piel eran enviadas al cerebro mediante hilos. En 1944 Joseph Erlanger y Herbert Gasser recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por su descubrimiento de diferentes tipos de fibras nerviosas sensoriales que reaccionan a distintos estímulos, con lo cual se ha podido demostrar que las células nerviosas están altamente especializadas para detectar y transformar diferentes tipos de estímulos, pero hasta ese momento no se conocía cómo es que la temperatura y los estímulos mecánicos se convierten en impulsos eléctricos en el sistema nervioso.

Hacia finales de la década de 1990, el doctor David Julius llevó a cabo un proyecto para identificar el receptor de la capsaicina, un compuesto picante presente en los chiles que activa a las células nerviosas causando una sensación de ardor. Para ello, el investigador y sus colegas expresaron genes en células cultivadas que normalmente no reaccionan a esa sustancia química, de una biblioteca de

fragmentos de ADN que correspondían a genes que se expresan en neuronas sensoriales que son capaces de reaccionar al dolor, calor y el tacto.

Identificaron un solo gen que podía conferir capacidad de respuesta a la capsaicina, el cual codificaba una proteína estructural de membrana que pertenece a la superfamilia de canales de cationes de potencial del receptor transitorio (TRP), cuya función es regular el flujo de los iones entre la célula y su ambiente, el cual posteriormente se denominó TRPV1.

Al caracterizar funcionalmente al receptor TRPV1, Julius descubrió que las propiedades electrofisiológicas evocadas por la capsaicina se parecían a las de los canales que se encuentran en las neuronas sensoriales nativas; también examinó su sensibilidad a la temperatura elevada y encontró que el receptor tenía un umbral de activación por encima de 40° C, temperaturas que se perciben como dolorosas.

El descubrimiento de TRPV1 fue un gran avance que abrió el camino para descubrir otros receptores sensibles a la temperatura. Por separado, David Julius y Ardem Patapoutian usaron el mentol para identificar TRPM8, que es un receptor que se activa con el frío, y posteriormente se identificaron otros canales iónicos relacionados con TRPV1 y TRPM8 que se activan mediante un rango de temperaturas diferentes.

El descubrimiento de TRPV1 por David Julius permitió comprender cómo las diferencias de temperatura pueden inducir señales eléctricas en el sistema nervioso y abrió la puerta a una comprensión molecular de la termosensación, pues posteriormente se identificaron otros receptores TRP.

Sin embargo aún no estaba claro cómo es que los estímulos mecánicos pueden convertirse en nuestros sentidos del tacto y la presión; hasta entonces se habían encontrado sensores mecánicos en bacterias, pero no en vertebrados.

En busca de los receptores que son activados por estímulos mecánicos en mamíferos, Ardem Patapoutian identificó una línea celular que emitía una señal eléctrica cuando las células eran pinchadas con una micropipeta y posteriormente, asumiendo que el receptor que se activaba por la fuerza mecánica era un canal iónico, realizó un análisis de expresión en el que identificó a 72 genes candidatos que codificaban posibles receptores.

Los genes candidatos fueron silenciados mediante ARN de interferencia para encontrar al responsable de la mecanosensibilidad en las células estudiadas; Patapoutian y su grupo lograron identificar uno solo que al ser silenciado provocaba que las células se volvieran insensibles a los pinchazos, el cual codificaba un canal de iones al que se llamó Piezo1 (inspirado en la palabra griega para presión ("piesi")).

Posteriormente se encontró un segundo gen al que se denominó Piezo2 que estaba altamente expresado por neuronas sensoriales del ganglio de la raíz dorsal; en estudios posteriores se estableció que tanto PIEZO1 como PIEZO 2 son canales iónicos que se activan directamente al ejercer presión sobre las membranas celulares. Las proteínas PIEZO representan una clase completamente nueva de canales mecanosensibles de vertebrados sin ningún parecido con las familias de canales iónicos previamente conocidas.

Posteriormente trabajos de Patapoutian y otros grupos de investigación demostraron que el canal iónico PIEZO2 es esencial para el sentido del tacto y que juega un papel clave en la detección de la posición y el movimiento de nuestro cuerpo en el espacio, conocida como propiocepción. En otros trabajos posteriores, se ha demostrado que los canales PIEZO y PIEZO2 regulan procesos fisiológicos importantes adicionales, como la presión arterial, la respiración y el control de la vejiga urinaria.

LabNaCit:

Fluyendo desde la investigación básica hasta la traslacional

Gloria Soldevila Melgarejo
Directora del LabNaCit
Departamento de Inmunología, IIBO

A nuestra llegada al Instituto de Investigaciones Biomédicas, en 1999, el doctor Eduardo García Zepeda y yo nos incorporamos al Departamento de Inmunología, invitados por el doctor Enrique Ortega Soto, con el objetivo de fortalecer las líneas de inmunología básica del Departamento. Desde mi incorporación, trabajé en desarrollar distintas líneas de investigación sobre el estudio de los mecanismos moleculares y celulares involucrados en el desarrollo y la diferenciación de linfocitos T. Este trabajo implicó el uso de ratones genéticamente modificados, *knock out*, *knock in* y transgénicos, para evaluar distintas vías de señalización *in vitro* e *in vivo*.



El equipo del LabNaCit dirigido por la doctora Gloria Soldevila

Dentro de las líneas de investigación desarrolladas a lo largo de los 23 años que llevo de investigadora en el Instituto, puedo destacar las siguientes:

1. Estudio de las inhibinas y el betaglicano en el desarrollo y función de los linfocitos T: Las inhibinas son miembros de la superfamilia del TGF β , y reguladores cruciales del desarrollo de distintos órganos vitales. Nuestro grupo describió por primera vez su función como moduladores del desarrollo de los linfocitos T en el timo, así como la función de las células dendríticas, que son centrales en establecer el balance entre tolerancia e inmunidad. Este proyecto que fue apoyado por PAPIIT DGAPA desde el 2008, ha permitido la formación de 4 estudiantes de licenciatura, 3 de maestría y 4 de doctorado,

cuyo trabajo se ha traducido en 9 artículos (6 de investigación y 3 de revisión) en revistas internacionales indizadas.

2. Papel de CD5 como inmunomodulador del sistema inmune: CD5 es un receptor transmembranal de 67KDa que se expresa en todos los linfocitos T desde su ontogenia. Tiene un dominio extracelular del tipo *Scavenger Receptor Cystein Rich* (SRCR) que le permite interactuar con estructuras presentes en hongos y una cola intracitoplasmática con distintos residuos fosforilables, que le confieren la capacidad de transducir señales. Estas características lo convierten en un inmunomodulador, con una función dual: como regulador de las señales del T cell Receptor (TCR) así como receptor que promueve la supervivencia de los linfocitos T. Nuestras

investigaciones han evaluado el papel de CD5 en timocitos y linfocitos T *in vivo* mediante el uso tanto de ratones CD5 *knock out* como *knock in* donde se sustituyen de manera dirigida algunos dominios funcionales intracitoplasmáticos como el dominio ITIM (429-Y441), el dominio de unión a CK2, y la tirosina 463. Se demostró que CD5 regula las señales del TCR durante la selección de los linfocitos T en el timo. Este proyecto, fue apoyado por CONACyT Ciencia Básica y permitió la formación de 4 estudiantes de doctorado y 3 de maestría, y 2 de licenciatura.

3. Papel de los exosomas tumorales y adiposomas en cáncer de mama y obesidad.

Los exosomas son microvesículas secretadas que juegan un papel en la comunicación intercelular. En el contexto de cáncer, los exosomas se han propuesto como mediadores del proceso de metástasis, así como inmunomoduladores del proceso de respuesta inmune tumoral. Nuestro grupo demostró que los exosomas tumorales de líneas de cáncer de mama metastásicas y no metastásicas promueven la angiogénesis, así como la generación y expansión de células T reguladoras.

4. Generación y expansión de células T reguladoras (Tregs) con potencial terapéutico en trasplante renal.

Este proyecto apoyado por CONACyT-FOSSIS, y recientemente por PRONACE-SALUD tiene como objetivo establecer una nueva terapia celular basada en el uso de células T reguladoras aloespecíficas con el objetivo de reducir de manera gradual el uso de inmunosupresores generalizados. Actualmente no existe ninguna terapia celular implementada en el país, por lo cual este desarrollo supondrá una contribución tecnológica importante para apoyar a solucionar un problema nacional como es la insuficiencia renal. Participaron 3 estudiantes de doctorado, 1 de maestría y 2 de licenciatura.

Todos los proyectos de investigación desarrollados por mi grupo tienen como denominador común el uso de la citometría de flujo como herramienta fundamental para el análisis multiparamétrico de subpoblaciones inmunes, lo que permite tanto su caracterización fenotípica y funcional.

La citometría de flujo es una metodología que permite detectar de manera simultánea múltiples caracte-

rísticas físicas de células individuales a alta velocidad. Las células o partículas en suspensión fluyen en una sola fila a través de una zona iluminada por un láser y en este punto son “interrogadas” dispersando luz, lo cual proporciona información del tamaño y granularidad de las partículas, así como emitiendo fluorescencia con longitudes de onda que serán detectadas por fotodetectores. Dicha información es recolectada y transformada en valores digitales que son almacenados e interpretados en una computadora. Gracias a los avances tecnológicos actualmente existen citómetros con más de 6 láseres y capacidad de detección de más de 40 parámetros simultáneamente.

Por ello, desde el 2001 tuve la oportunidad de coordinar la Unidad de Citofluorimetría, junto con el QFB Carlos Castellanos. En aquel entonces, solo se disponía del citómetro FACScan (Becton and Dickinson), con 1 láser y 3 colores y un pequeño espacio en la sede IIBO del circuito escolar. En el 2004, y coincidiendo con la adquisición del FACSCalibur, a través de un comodato, y del sorter FACSARIA I, con apoyo del CONACyT, la Unidad se ubicó en un nuevo espacio y se pudieron adquirir dos citómetros más de 6 colores y 2 láseres cada uno (Attune Azul-Rojo, y Attune Azul-violeta) de la compañía Applied Biosystems. Nuestra Unidad de Citofluorimetría fue pionera en la implementación de un sistema de membresías para el uso de los citómetros, permitiendo un acceso amplio e imparcial a aquellos usuarios previamente capacitados, favoreciendo el desarrollo de distintas líneas de investigación de más de 30 grupos y más de 150 estudiantes y académicos, de instituciones de la UNAM y del resto de la República.

Debido a la necesidad de adquirir nuevos equipos para los usuarios, y con el apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica, la Facultad de Medicina, el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y la Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca, decidí solicitar apoyo a la convocatoria 2015 para el establecimiento de Laboratorios Nacionales de CONACyT. De esta manera se fundó el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo (LabNaCit) que fue inaugurado en unas nuevas instalaciones en el 2016 y se pudo adquirir un nuevo citó-

metro Attune NxT con cuatro láseres y 12 colores, y se incorporó el citómetro sorter MoFlo (en comodato con el INCAN). En el 2017 se obtuvo apoyo para la consolidación del LabNaCit y en el 2018 se implementó un Sistema de Gestión de la Calidad (SGC) y se obtuvo la certificación ISO9001:2015 y el certificado internacional IQNet.

Desde su fundación, el LabNaCit ha tenido tres objetivos principales: el apoyo a la investigación, la formación de recursos humanos y la oferta de servicios especializados de citometría de flujo (a la clínica y a la investigación). El objetivo del LabNaCit ha sido ofrecer un espacio abierto para la colaboración interinstitucional con el objetivo de apoyar el desarrollo tecnológico y científico del país. A lo largo de estos 5 años hemos podido consolidarnos y renovar el certificado ISO 9001:2015, lo que garantiza que nuestros procesos siguen las normas de calidad establecidas. En el rubro de docencia, el acceso a nuestras instalaciones y a nuestros equipos de manera imparcial ha permitido la formación de estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado, al apoyar el desarrollo de sus proyectos de investigación, así como la capacitación en el uso de los equipos y la impartición de talleres y cursos a nivel nacional e internacional tanto básicos y como avanzados en citometría de flujo. Además, el SGC garantiza la confiabilidad de nuestros resultados, así como la estandarización y validación de nuevas metodologías que han permitido la captación de servicios externos, tanto en el área de investigación como en la clínica que permitirán a mediano plazo convertir el Laboratorio Nacional en una unidad autosustentable y que genere recursos para la UNAM.

Para poder cumplir con el alcance comprometido con CONACyT, en los últimos años el LabNaCit ha ido consolidándose e incorporado personal técnico especializado, así como investigadores con gran experiencia en el área de la citometría de flujo en distintas áreas de las ciencias biomédicas y bioquímicas. Por ello, se estableció una nueva organización que incluye la creación de distintas Coordinaciones (Administrativa, Servicios Especializados, Servicios Clínicos, Docencia y Operación) así como un Comité Técnico que funge como órgano consultivo del Director-Responsable Técnico para la toma de

decisiones y el plan de desarrollo del Laboratorio Nacional, en coordinación con la Dirección del Instituto.

De manera importante, el Laboratorio Nacional está participando en dos proyectos PRONACE-SALUD, uno sobre el desarrollo de una nueva terapia celular basada en Tregs para pacientes con trasplante renal, y otro sobre el análisis fenotípico y funcional de exosomas tumorales como predictores de metástasis temprana. Esto permitió la adquisición de equipos de última generación, como el sorter FACSARIA Fusion para la separación aséptica de células (9 colores), así como el CytoFLEX LX (con 6 láseres y 21 colores) que está adaptado al análisis de nanopartículas. Estos equipos permitirán al Instituto desarrollar ciencia de frontera apoyando problemas nacionales de salud prioritarios en el país.

Finalmente, la consolidación del trabajo realizado, ha motivado el diseño de nuevas instalaciones para el LabNaCit, dentro de una nueva Unidad de Apoyo a la Investigación, que permitirá la creación de una Unidad de Buenas Prácticas de Fabricación del inglés *Good Manufacturing Practices* (GMP), para terapia celular, un área de servicios clínicos, un área de adquisición y formación de recursos humanos, un área de *sorting* y un laboratorio de investigación para apoyar a los proyectos PRONACE.

Por último, quiero destacar, que desde el 2018 el LabNaCit y Biomédicas se ha involucrado en una labor social para la lucha contra la leucemia infantil. Para ello se han llevado a cabo 2 galas benéficas y se ha registrado un proyecto en Fundación UNAM. A nuestra iniciativa la hemos denominado “Un análisis, una esperanza” y tiene como objetivo la generación de recursos para proveer inmunofenotipos gratuitos a niños de bajos recursos con leucemia (<http://labnalcit.org/donacion/>). Estos estudios, que se realizan por citometría de flujo, permiten la detección temprana, el diagnóstico certero y el tratamiento adecuado para el tipo de leucemia de cada niño, lo que permitirá aumentar la sobrevivencia de los pacientes pediátricos en nuestro país, que en la actualidad es tan sólo del 50 por ciento, en comparación con la de países como Estados Unidos que es de más del 90 por ciento. ■

La Unidad de Bioprocesos y la termoinducción en la producción de proteínas recombinantes terapéuticas en *Escherichia Coli*

Mauricio A. Trujillo-Roldán
Unidad de Bioprocesos
Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBO

La producción de proteínas recombinantes (PRs) ha sido estudiada extensamente con la finalidad de encontrar estrategias para aumentar rendimientos y productividades de estas. *Escherichia coli* es uno de los modelos mejor caracterizados y se ha convertido en el caballo de batalla para la producción de PRs con fines industriales y farmacéuticos. Las razones para el uso generalizado de *E. coli* incluyen los altos rendimientos del producto, el rápido crecimiento en sustratos económicos, la posibilidad de realizar cultivos de alta densidad celular, la variedad de cepas y vectores de clonación, la facilidad de escalado de sus bioprocesos y un amplio conocimiento sobre su genética y metabolismo.

El sistema de expresión termoinducible se emplea comúnmente a nivel industrial para producir varias PRs. El uso del sistema termoinducible evita la adición de inductores químicos, minimizando así los riesgos de contaminación. Múltiples aspectos del origen molecular y usos biotecnológicos de sus elementos reguladores, como son los promotores *pL* y *pR* y el represor termolábil *cI857*, todos derivados del bacteriófago λ aportan conocimientos para mejorar los bioprocesos que utilizan este sistema. La regulación genética de los ciclos lisogénicos / líticos del bacteriófago λ por el represor λcI sirve como modelo para comprender el funcionamiento de *cI857* en sistemas de expresión recombinante. En el sistema termoinducible $\lambda pL/pR-cI857$, el inicio de la transcripción de un gen de interés es inhibido por debajo de 37°C por el represor *cI857*, que interactúa con los dominios de la región operadora de los promotores *pL/pR*, bloqueando el reconocimiento de la ARN polimerasa. Cuando la temperatura aumenta por encima de 37°C (generalmente, hasta 42°C), el represor se libera y permite la transcripción del gen recombinante. Nuestros aportes en los últimos años se basan en comprender los cambios fisiológicos y moleculares en *E. coli* después de la termoinducción. El choque térmico (> 37°C) induce la sobreproducción de la PR y la formación concomitante de agregados proteicos llamados cuerpos de inclusión (CI). Al mismo tiempo, *E. coli* activa las respuestas al estrés, incluida la respuesta al choque térmico relacionada con la regulación positiva de las proteínas de choque térmico, la respuesta SOS y la respuesta estricta. Además, la carga metabólica, las alteraciones en el metabolismo central del carbono y la acumulación de acetato se generan con un efecto sobre la velocidad específica de crecimiento y la fisiología celular. La relajación del ADN y la modificación de la proporción de ácidos grasos en las membranas celulares han sido observados bajo termoinducción. Se han introducido varias estrategias de bioprocesos para abordar la termoinducción, incluidas las oscilaciones en la temperatura de inducción, el control de velocidad de crecimiento y el desarrollo de dos etapas de cultivo para separar el crecimiento y la producción de PRs. Además, la precisión en el control de la temperatura se vuelve obligatoria. A su vez, si el cultivo continúa creciendo durante la termoinducción, es común utilizar cultivos alimentados. Para evitar la limitación de oxígeno o cambios bruscos de pH que podrían limitar la produc-

La Unidad de Bioprocesos ofrece una variedad de servicios, cuenta con amplia experiencia en producción de vacunas, proteínas recombinantes, enzimas, antibióticos, colorantes microbianos, probióticos, prebióticos y bebidas alcohólicas a base de agaves, entre otros procesos.

tividad de las PRs, esos parámetros deben medirse y controlarse cuidadosamente.

Por otra parte, es de especial interés en la Unidad de Bioprocesos (UBP) diseñar, modelar y entender problemas comunes que suceden en la bioindustria, así como escalar procesos, generados a partir de ciencia básica, a niveles industriales sin deteriorar las características productivas y de calidad de los bioproductos. Por definición un biorreactor es un sistema en el que una conversión biológica se lleva a cabo. Esta definición puede aplicarse a cualquier conversión realizada por enzimas, microorganismos, células animales o vegetales. A su vez, existen diferentes diseños de biorreactores; sin embargo, los matraces agitados y los biorreactores de tanque agitado son, en general, los biorreactores más utilizados en la industria biotecnológica. Siendo los últimos sistemas donde es posible mantener condiciones ambientales y/o nutricionales constantes, controladas y monitoreadas de los cultivos, tales como oxígeno y dióxido de carbono

disueltos, pH, temperatura y agitación, entre otros factores.

En la búsqueda de bioprocesos altamente productivos de diferentes compuestos o proteínas, nuestro grupo de investigación y la UBP se especializan en el entendimiento de los mecanismos moleculares involucrados en el crecimiento celular, consumo de nutrientes, metabolismo y la producción usando biorreactores. En los biorreactores se puede mantener y controlar el equilibrio nutricional y ambiental al interior del cultivo, y así poder comprender qué cambios particulares son causados por modificaciones ambientales y cuáles por condiciones propias del crecimiento celular. Recientemente, nuestro grupo de investigación y la UBP se han encaminado a comprender cómo los parámetros nutricionales, oxidativos e hidrodinámicos determinan la producción de biopolímeros, biofertilizantes, metabolitos bioactivos y proteínas recombinantes. También, se han hecho contribuciones en la determinación del efecto de los nutrientes sobre la productividad de metabolitos bioactivos en hongos filamentosos y en la producción de biopolímeros bacterianos. Igualmente, estamos interesados en comprender cómo puede ser manipulada la producción de proteínas recombinantes y en algunos casos su calidad, mediante estrategias de cultivo, como la manipulación del oxígeno disuelto y la hidrodinámica en los biorreactores. 

Los inicios del doctor Carlos Arias en Biomédicas y su presente en la pandemia de SARS-CoV-2

Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

En su participación en la serie de seminarios institucionales para conmemorar el 80 aniversario del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO), el doctor Carlos Arias, investigador del Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular del Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBT), recordó los inicios de su trayectoria científica ligada al IIBO, donde se sentaron las primeras bases de su línea de investigación enfocada en la epidemiología, diagnóstico y metagenómica viral, con la cual ha contribuido a la vigilancia genómica del virus SARS-CoV-2 mediante la secuenciación del genoma de las variantes que han circulado en el país durante la pandemia actual.

La llegada al IIBO del doctor Carlos Arias a finales de los años setenta ocurrió de manera azarosa, pero afirma que cambió su vida profesional y personal de manera radical. Su primer contacto con Biomédicas fue a través del doctor Jaime Martuscelli, quien entonces era director del Instituto y formó parte del comité científico que evaluó su solicitud de una beca para realizar estudios de posgrado en el extranjero orientados hacia el diagnóstico de virus.

Los integrantes del comité científico que evaluaron la solicitud del doctor Arias determinaron que no era necesario salir del país para encontrar planes de estudios de posgrado con esas características y luego de entrevistarse con cada uno de ellos para exponer nuevamente sus argumentos, el doctor Jaime Martuscelli le recomendó que antes de seguir con sus planes conversara con el virólogo Romilio Espejo, que estaba adscrito al IIBO. Bajo su tutela el doctor Arias terminaría realizando su tesis de maestría y doctorado en Investigación Biomédica Básica.

En 1985, al terminar su doctorado, fue contratado como investigador en Biomédicas, “lo cual desafortunadamente ya no sucede, porque ahora, aún con varios posdoctorados, no es sencillo encontrar plazas, por la ausencia y dificultad de su generación y la falta de nuevos centros de investigación”, señaló el doctor Arias.

En 1987 fue invitado por el doctor Francisco Bolívar Zapata a integrarse al recién creado Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (hoy Instituto de Biotecnología), en la ciudad de Cuernavaca. Morelos, del que además de investigador ha sido Secretario Académico y Director. Pero “a pesar de haberme movido de Biomédicas, mis ligas con antiguos y más recientes colegas del Instituto siguen siendo

no solamente de amistad, sino también de trabajo”, entre ellas la colaboración que se estableció a través del Laboratorio Nacional de Respuesta a Enfermedades Emergentes del CONACYT.

Epidemiología genómica de SARS-CoV-2 en México

El Laboratorio Nacional de Respuesta a Enfermedades Emergentes, en el que participaban investigadores de los Institutos de Biotecnología, Investigaciones Biomédicas y de Fisiología Celular, fue el antecedente del Laboratorio Nacional de Apoyo Tecnológico a las Ciencias Genómicas, el cual ha sido fundamental para contribuir a entender algunas facetas de la actual pandemia de COVID-19 y para determinar la secuencia del genoma de diferentes variantes que circulan en el territorio nacional.

El doctor Arias detalló que el SARS-CoV-2 es un virus que tiene un genoma de ARN con polaridad positiva que está envuelto en una proteína, la proteína N, que es una nucleoproteína que lo protege. Este complejo nucleoproteínico está rodeado a su vez y protegido por una membrana que se deriva de la célula y la cual está modificada por tres proteínas: la proteína de envoltura, que a pesar de ser poco abundante en el virus es esencial para que termine su ciclo de replicación; la proteína M o de membrana, que es la más abundante en la partícula viral, y la proteína S o espícula, que es muy relevante para las primeras interacciones del virus con la célula hospedera.

El virus SARS-CoV-2 posee el genoma más grande de todos los virus de ARN con cerca de 30 mil nucleótidos. “Durante la replicación del genoma viral, la ARN polimerasa del virus que hace las copias de genoma introduce errores, pero los coro-

navirus tienen la maquinaria para corregir cuando menos parte de estos errores, a través de la acción de la exonucleasa, que elimina el último nucleótido incorporado de manera errónea y permite que se ponga el correcto”.

El investigador mencionó que desde el inicio de la pandemia se observó que el virus tiene una tasa de mutación de 25 mutaciones por genoma por año, que es 2 o 4 veces menor que el virus de la influenza o que el VIH. Esto, aunado a que se han reportado más de 235 millones de casos en el mundo, ha propiciado que se generen más de 50 mil mutaciones no sinónimas en el genoma del virus, los cuales se han clasificado en más de mil 500 linajes.

Además de las mutaciones puntuales se ha observado con cierta frecuencia durante la evolución de SARS-CoV-2 inserciones, deleciones, eventos de recombinación, que le confieren características favorables para su evolución a través de la selección natural, como una mejor replicación, transmisión o evasión de la respuesta inmune.

El investigador destacó que cuatro de los mil 500 linajes que hay del SARS-CoV-2 han generado particular atención en la comunidad científica y médica mundial: las variantes Alfa, Beta, Gamma y Delta, las cuales son clasificadas como variantes de preocupación por su aumento en la transmisibilidad, mayor riesgo de hospitalización, menor sensibilidad a la neutralización por anticuerpos producidos por la infección o por vacunación y porque se han distribuido de manera amplia en diferentes regiones del mundo.

Hay otro par de variantes—Lambda y Mu— a las que se considera de interés porque tienen mutaciones que sugieren que pueden tener estas mismas características en severidad y en transmisibilidad, y ya se ha mostrado que tienen una sensibilidad reducida a neutralización por anticuerpos neutralizantes.

Estas variantes de preocupación y de interés presentan mutaciones de relevancia en regiones de la proteína S del virus, como cambios en el dominio de unión al receptor (RBD), deleciones en la región amino terminal (NTD) o cambios en el sitio de corte por furina que favorecen el escape a la presión de anticuerpos neu-

tralizantes inducidos de manera natural o por vacunas y un aumento en el ingreso del virus a la célula, lo cual le da ciertas ventajas para poder transmitirse de manera más eficiente y en consecuencia de incrementar potencialmente la incidencia de la enfermedad. Además, se han detectado cambios en proteínas no estructurales o accesorias que podrían favorecer la replicación del virus y su transmisibilidad.

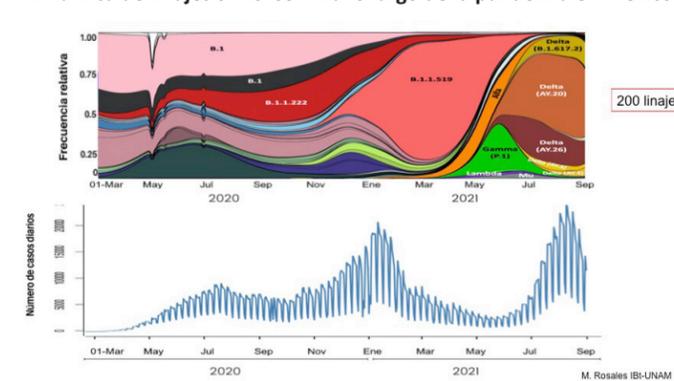
De acuerdo con el investigador del IBT, los programas de secuenciación están generando información abundante acerca de mutaciones en diferentes partes del genoma del virus; sin embargo, hasta ahora es muy limitado lo que se conoce acerca de sus características fenotípicas.

Por ello enfatizó en que es importante vigilar la evolución del genoma del virus porque así es posible detectar el surgimiento de variantes que pudieran presentar cambios en su comportamiento biológico, escapar a la inmunidad, ser resistentes a esquemas terapéuticos — como los anticuerpos monoclonales— o escapar a los métodos de diagnóstico molecular.

Mantener un programa de secuenciación genómica a largo plazo ofrece la posibilidad de impactar positivamente en la salud pública, por ello en México existe una red de vigilancia de variantes de SARS-CoV-2, integrada por alrededor de 20 diferentes instituciones que realizan la secuenciación del genoma del virus, las cuales son coordinadas por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), que notifica a la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de la presencia de alguna variante de preocupación. Las secuencias también son depositadas en la base de datos internacional GISAID y en el repositorio nacional del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Entre las entidades que conforman la red de vigilancia de variantes del virus se encuentra el Consorcio Mexicano de Vigilancia Genómica (CoViGen-Mex), que está integrado por especialistas en diferentes disciplinas, que van desde el diagnóstico, informática, estadística, epidemiología hasta la virología y evolución molecular, de instituciones como el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), el Instituto Nacional de Medicina Genómica, el Instituto Nacional de Salud Pública, el Instituto Nacional de Cardiología, la UNAM, el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV), la Universidad Autónoma Metropolitana, la Universidad Autónoma de la Ciudad de México, el Centro de Investigación en

Dinámica de linajes SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia en México



Alimentación y Desarrollo A. C., la Universidad de Oxford y la Universidad Libre de Berlín.

El Consorcio está organizado en dos grupos, el primero de ellos se dedica al diagnóstico, secuenciación e identificación de variantes, mientras que el segundo estudia la epidemiología y evolución molecular del virus.

Hasta principios de octubre de 2021 se habían determinado cerca de 30 mil secuencias genómicas de variantes del virus en el país; alrededor de 90 por ciento de ellas fueron realizadas por el CoViGen-MEX, el INMEGEN y el InDRE y el porcentaje restante fue secuenciado por otras instituciones, entre ellas algunas de Estados Unidos que han secuenciado principalmente virus en la frontera norte del país.

Como resultado de la vigilancia epidemiológica del virus SARS-CoV-2 en el país, desde el inicio de la pandemia hasta septiembre de 2021 se han identificado 200 linajes diferentes del virus. Al inicio de la emergencia circulaban varios de ellos, aunque predominaban las variantes B.1 y B.1.1.222. A finales del año pasado surgió el linaje B.1.1.519 —muy probablemente en México— el cual para marzo de este año representaba 80 por ciento de los linajes que circulaban a nivel nacional y cerca de 90 por ciento en la Ciudad de México.

Después llegaron las variantes de preocupación Alfa, Gamma y las de interés Lambda, Mu, que desplazaron a la variante B.1.1.519; sin embargo, en abril llegó a México la variante Delta que desplazó a todas las demás. También se encontró una asociación clara entre el crecimiento de la variante B.1.1.519 con el inicio de la segunda ola y de la variante Delta con la tercera ola de casos de COVID-19 en el país.

Mediante una red de haplotipos del genoma completo, que permite ver las

relaciones genéticas que hay entre diferentes aislados, se ha observado que las variantes que han circulado en el territorio nacional fueron introducidas de otras partes del mundo, pero se han diversificado, como la variante Delta que presenta otros sublinajes, como el AY.20 y el AY.26, los cuales son menos abundantes e otros países que en México.

En nuestro país, a inicios de octubre del presente año, el linaje AY.20 corresponde a 20 por ciento de las secuencias, 1 por ciento en Estados Unidos y 0.5 por ciento en el resto del mundo. En contraparte, en el mundo el sublinaje de la variante Delta más abundante es AY.4, que representa 16 por ciento de las secuencias, y en México no ha tenido una presencia significativa.

A nivel local, se ha observado que en la región centro-sur del país predomina el sublinaje AY.20, en el sureste el AY.26 y en el centro-norte está surgiendo un nuevo sublinaje, el AY.23, al que será necesario seguirle la pista para ver cómo se distribuye en el resto del país, indicó el doctor Arias.

Diversos factores han influido en la aparición, prevalencia y dinámica de los diferentes linajes y sublinajes, como las mutaciones neutrales, el aumento en la infectividad y/o replicación del virus, transmisibilidad aumentada, escape inmune en una población parcialmente susceptible, el efecto fundador, el comportamiento social y la presencia de otras variantes.

Para finalizar, el doctor Carlos Arias señaló que para entender el comportamiento de las variantes es importante combinar los datos clínicos epidemiológicos con datos experimentales que evalúen propiedades intrínsecas de los virus como infectividad, transmisibilidad, virulencia y escape inmune, lo cual tiene que llevarse a cabo de manera oportuna para poder aprovechar la información de las secuencias y mantener actualizadas las intervenciones de salud pública. ■

De las estrellas de rabo hasta la importancia de reparar

Mahara A. Valverde Ramírez
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBO

Mi llegada al Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) fue en 1993, me incorporé al grupo de la doctora Patricia Ostrosky para realizar mi tesis de licenciatura tomándola como ejemplo. En ese entonces, la vida académica en el Instituto me llevó a interactuar con los doctores Horacio Merchant, Raúl Mancilla y Roberto Hernández, en ellos encontré un reto para mejorar y el entusiasmo para no desistir en la incursión a las ciencias biomédicas.

Mi tesis requería de la estandarización del ensayo cometa o electroforesis de células individuales para un estudio de monitoreo humano. Por lo que desde el día uno estuve en contacto con las estrellas de rabo. Así que ya estaba logrando uno de mis objetivos, trabajar en genética toxicológica aplicando la epidemiología molecular. Me emocionaba la idea de implementar un biomarcador de efecto temprano que permitiría que las poblaciones humanas en riesgo pudieran evitar la enfermedad. Así que me enfoqué a la estandarización de la electroforesis de células individuales, sin imaginarme, que la inserción al grupo también implicaba participar en la organización del curso "Alexander Hollander" (el cual hoy en día está considerado como un evento destacado en el área de mutagénesis carcinogénesis y toxicología ambiental), donde conocería al doctor Raymond Tice, quien desarrolló la electroforesis unicelular con el doctor Nerendra Singh. Esta dinámica, significó el espíritu de pertenencia, al grupo y a Biomédicas. Al año siguiente, se organizó un congreso latinoamericano donde me relacioné por primera vez con el doctor Günter Speit con quien hasta ahora conservo una buena amistad.

En el transcurso, desarrollé mi tesis identificando una relación directa entre la exposición a arsénico inorgánico y el daño al ADN. Y sin darme cuenta, gozaba

del trabajo en equipo, la crítica, el rigor y el aprendizaje académico, al mismo tiempo que surgía la camaradería, la amistad, el compartir y el aprendizaje emocional. Aplicando lo aprendido y mejorando día a día con el objetivo de llegar a realizar algún aporte a la medicina preventiva transcurría mi estancia en el Instituto. Así que, por ser persistente, metódica y algo de serendipia, implementé el ensayo cometa en células del epitelio bucal, que ya se utilizaba para determinar otro biomarcador de efecto, los micronúcleos. Y al poco tiempo también para epitelio nasal y del ducto lagrimal. De tal manera que estas biomatrices las he utilizado para determinar los efectos genotóxicos de diversos contaminantes ambientales, como huella de exposoma.

Mientras tanto, fui testigo y participé del surgimiento del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental. Al tiempo que continuaba la organización de cursos y congresos nacionales, cada vez con mayor facilidad dada la experiencia adquirida, en el Congreso de la Sociedad Mexicana de Genética en Ensenada, siendo invitado en honor al doctor Richard Gatti, experto en ataxia telangiectasia, nos invitó a la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA) a realizar la determinación de genotoxicidad en células de pacientes con ataxia y sensibilidad a la radiación con nuestro *Comet Kit* del curso precongreso.

Del monitoreo de la Ciudad de México, vimos reflejado el flujo de los distintos contaminantes ambientales en el daño al DNA, encontrando mayores efectos genotóxicos en los habitantes del sur que en los del norte. También se observó una correlación significativa entre los niveles de ozono ambiental y la sintomatología de vías respiratorias con el daño al DNA. Dados los altos niveles de ozono en la ciudad, y con el fin de contar con una población control, Paty Ostrosky me envió a una estancia en la Universidad de La Habana con la doctora Silvia Díaz, a quien había conocido en el congreso latinoamericano de 1994. Sin embargo, resultó que, en La Habana, Cuba por la pésima calidad del combustible y el clima los niveles de ozono fueron aún mayores.

En aquel entonces, cuando comenzamos a estudiar estos biomarcadores con perspectiva preventiva, no imaginamos que, 20 años después, los contaminantes del aire tendrían importancia mayúscula por los efectos que generan a la salud; y mucho menos, el que fueran causales de muertes relacionadas principalmente con el material particulado según la Organización Mundial de la Salud (OMS), al punto que la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), en 2016, estableciera el potencial carcinogénico de los contaminantes ambientales.

En la maestría me interesé en estudiar los efectos genotóxicos de la inha-

lación de plomo y cadmio en concentraciones semejantes a las ambientales en la CDMX. Estudié los efectos sistémicos agudos y sub-crónicos en pulmón, hígado y riñón; así como alteraciones morfológicas en células bronquio-alveolares no ciliadas.

La visita del doctor Michael Lieberman, del departamento de patología de Baylor College of Medicine, interesado en buscar nuevas colaboraciones, resultó en una estancia de verano en su grupo, dado que identificó varios puntos de interés común. Al mismo tiempo, publicamos una revisión conmemorando 10 años del surgimiento del "Ensayo Cometa", con la cual obtuve reconocimiento internacional y es una de mis publicaciones con más citas. También hacía el doctorado, estudiando los factores involucrados en la inducción de genotoxicidad por la exposición inhalatoria a plomo y cadmio, determinando que los metales y su mezcla no inducen mecanismos directos de genotoxicidad e identificando que la genotoxicidad del plomo y cadmio incrementa en células carentes de barrera antioxidante y evidenciando su capacidad de inhibir la reparación del ADN.

Así mismo, Biomédicas también significó el lugar donde se fortalecía la vida académica y personal del grupo. La doctora Ana Salazar iniciaban la maternidad; otros, como el doctor Guillermo Elizondo, emprendían un postdoctorado y los demás seguíamos disfrutando del aprender. Las publicaciones se sumaban y retribuían el trabajo y compromiso de pertenecer a Biomédicas, que también fue el sitio que me permitió participar del primer biomonitoreo de la mezcla de metales en niños de la Comarca Lagunera, del cual generamos evidencia de que la exposición humana, se convierte en riesgo potencial de inestabilidad génica por la pérdida de la capacidad de reparación del ADN a temprana edad.

Biomédicas me había formado, dándome la oportunidad de elegir un nuevo horizonte después de 13 publicaciones para iniciar una nueva etapa, trabajar con los doctores Zheng Shi y Michael Lieberman en Baylor College of Medicine, en el departamento de Patología formando parte del Houston Medical Center, para realizar una estancia posdoctoral. Siendo director de Biomédicas el doctor Juan Pedro Laclette y Jefa de Departamento la doctora María Eugenia Gonsebatt, viajé a impartir un

seminario para ocupar una plaza teniendo una respuesta positiva para incorporarme en marzo de 2003. Regresé a mi alma máter, a casa, estableciendo mi primera línea de trabajo como investigador asociado, 10 años después de haber llegado al Instituto.

De nuevo... haciendo grupo y realizando un nuevo monitoreo, ahora usando monitores personales y de ambiente extramuros e intramuros y con un enfoque más ambicioso. Evidenciando no sólo la exposición personalizada también empleando dos biomatrices; sangre periférica y epitelio nasal, identificando sensibilidad diferencial entre grupos de exposición y ciudad. Donde reapareció la exposición a material particulado y diversos mecanismos de inducción de estrellas con rabo.

Incorporé más líneas de investigación, Biomédicas crecía y con ello tuvimos la mudanza al nuevo edificio en 2005. Una nueva generación de estudiantes para realizar biomonitoreo ocupacional y una colaboración de más de 10 años con los doctores Váctor Calderón Calderón y María Maldonado. Como producto de ello, la tesis de licenciatura de mi primer alumno, evidenciando la generación de varios marcadores de estrés oxidante y la inhibición de la reparación del ADN en trabajadores de una recicladora de baterías en el Bajío. Biomédicas me dio la libertad de participar como representante de México ante la ONG *Getting to know cancer*, para identificar mezclas y compuestos con potencial carcinogénico por su exposición crónica a bajas concentraciones y como producto la publicación en un volumen exclusivo en la revista *Carcinogénesis*. Donde el resumen gráfico del artículo expone evidencia de adquisición de inestabilidad genética adaptando la epidemiología molecular a los "características distintivas del cáncer" y fortaleciendo al equipo de trabajo.

Continué profundizando en los mecanismos moleculares de la transformación celular inducidos por la mezcla de metales a semejanza de lo identificado en la población expuesta ocupacionalmente. Identificando la estrecha relación entre el estrés oxidante, alteraciones en la reparación del ADN y la selección clonal como vía de transformación celular. Me reencontré con un gen de alta expresión en las células incapaces de sintetizar glutatión, que después de 10 años fue descrito como OLA1. Así

que de inmediato surgieron mil ideas, pero a través de la tesis doctoral de Elia Martínez Identificamos su papel como regulador negativo de la capacidad transformante de la mezcla de metales (arsénico, cadmio y plomo).

Biomédicas me ha dado la oportunidad de tener familia académica y muchas historias de vida en 18 años. Estableciendo nuevamente una línea de investigación: el papel de los mecanismos de reparación del ADN dependientes de diferenciación. Así que buscando un modelo para evidenciar la importancia de reparar y considerando que la fisiología del cerebro favorece el adquirir daño oxidante involucrado en la muerte neuronal y siendo conscientes que hay lesiones al ADN que se generan y son reparadas, mientras que las lesiones que no se reparan conducen a la enfermedad, surgió como hipótesis de la tesis doctoral de Paulina Ramos el que la disfunción de la reparación por escisión de nucleótidos (NER) favorece la muerte neuronal. Encontrando que la disfunción de la reparación del ADN en neuroblastos y en neuronas conducen a la muerte neuronal involucrando diferentes genes de la NER. Involucrando la subexpresión de genes de reconocimiento de daño pertenecientes a varios mecanismos de reparación, solo para las neuronas terminalmente diferenciadas.

Biomédicas significó el apoyo para seguir aprendiendo y fortaleciendo vínculos a través de mi estancia sabática con las doctoras, Eugenia Dogliotti y Paola Fortini, derivando en un proyecto que determina la acumulación de daño oxidativo en el ADN adquirido a través de la adipogénesis y la pérdida de la capacidad de reparación.

Biomédicas me ha ofrecido reencontros y nuevas etapas dentro del liderazgo en el "Ensayo Cometa", apoyándome para estar presente en las actividades como experto después de 30 años.

Biomédicas me ha permitido la interacción con investigadores de la academia y la industria que me han influenciado...

Biomédicas también significa poder albergar a nuestros colegas y atenderlos como se merecen dadas nuestras instalaciones...

Biomédicas me ha significado transitar de las estrellas con rabo a la importancia de reparar. Gracias Biomédicas, es un orgullo pertenecer. [f](#)

75 aniversario del Instituto Nacional de Ciencias Médicas



Gerardo Gamba
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de IBO
Director de Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El pasado 12 de octubre el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán cumplió y celebró 75 años de vida. Fue un día similar del año de 1946 cuando el Presidente Ávila Camacho declaró inaugurado el entonces Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Un sueño anhelado por el doctor Salvador Zubirán Anchondo que había entendido hacia donde se movía la medicina en el mundo y cuál era la forma moderna y futura de funcionar de las instituciones de salud que aspiran a ser grandes. El Maestro Zubirán tenía claro que una institución modelo de atención en salud tendría que cultivar con el mismo interés y dedicación la atención clínica, la investigación científica y la enseñanza. Es fácil decirlo, pero muy difícil mantener en realidad un balance en el que se destaque en las tres áreas.

En los años 40s del siglo pasado las enfermedades que afectaban a la población más desprotegida del país eran las relacionadas con la carencia y la mala nutrición. De ahí que el hospital inició con las tres especialidades directamente relacionadas con estos aspectos que son la gastroenterología, la hematología y la endocrinología. El entonces pabellón 9 del Hospital General de México, en la colonia de los doctores, fue bardeado, separado administrativamente del Hospital General y se convirtió en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el cual fue dirigido por su fundador, el Dr. Zubirán de 1946 a 1980, en que pasó a ocupar el puesto honorario de Director Emérito. Durante todos esos años en un México muy incipiente en la cultura científica, el maestro Zubirán impulsó en forma decidida la formación de investigadores y el apoyo a la investigación científica, así como la enseñanza, lo que convirtió al Hospital, hasta la fecha actual, en el sitio más codiciado y buscado para realizar las residencias de posgrado. Esto se vio reforzado además porque desde el principio de la vida del Hospital el maestro Zubirán lo ligó en forma casi covalente a la Universidad Nacional Autónoma de México, de la cual Zubirán fue Rector. En la década de los 70s el hospital se mudó a un nuevo predio en el sur de la ciudad, en lo que hoy conocemos como la zona de hospitales, se construyó por primera vez una unidad específicamente dedicada a la investigación científica y su nombre pasó a ser el de Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Con el tiempo y el cambio de nombre, la población empezó a confundirse, ya que muchos no entendían que el Instituto de Nutrición era un hospital. Por esta razón, en la década de los 90s, el entonces Director General, Dr. Donato Alarcón Segovia logró obtener la autorización para cambiar el nombre a Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con lo que queda más claro en su nombre lo que hacemos. De cualquier forma, los que aquí trabajamos, los pacientes y todos aquellos que han tenido que ver con él, lo conocemos cariñosamente como Nutrición.

El Instituto llega a este 75 aniversario consolidado como una institución de excelencia. En donde la atención clínica, la investigación y la enseñanza tienen un peso similar y se hacen de la mejor calidad posible. Nuestro lema es “hacia la excelencia”, porque sabemos que esta nunca se alcanza, pero siempre hay que ir hacia ella. Los más de 18 meses que llevamos enfrascados en esta pandemia de COVID-19 han permitido, hacia el interior y el exterior del Instituto, reafirmarnos como una Institución que sabe enfrentar los problemas, que lo hace con la mejor cara posible, que privilegia la atención de quienes menos tienen y que fundamenta su trabajo en la investigación científica y la enseñanza. Durante la pandemia nos convertimos en un referente para otras instituciones. Tenemos unos números que impresionan, pero más aún, cuando la gente hace consiente que el Instituto ocupa apenas una cuadra en la Alcaldía de Tlalpan. En lo que va de la pandemia se han atendido más de 36 mil pacientes con COVID y más de cinco mil de ellos requirieron hospitalización. Se han generado más de 180 protocolos de investigación en COVID y se han publicado más de 150 artículos científicos en revistas nacionales e internacionales sobre diversos aspectos de esta enfermedad. Hemos participado en varios proyectos de nivel internacional para la búsqueda de alternativas terapéuticas, como fue el caso de los estudios con Remdesivir o con Molnupiravir y hemos generado ideas originales para este efecto, como fue el ensayo clínico que mostró que la piridostigmina es útil para reducir la mortalidad por COVID en pacientes hospitalizados. En 2021 el Instituto fue reconocido por la revista Newsweek dentro de la lista de los mejores 200 hospitales de especialidad en el mundo. Todo esto es el resultado del trabajo de diversidad de personas a lo largo de 75 años.

Los festejos tuvieron que ser por vía virtual, pero no por eso dejaron de estar a la altura de la circunstancia y del Instituto. En una espectacular mañana del 12 de octubre tuvimos una ceremonia encabezada por nuestro Director General Dr. David Kershenobich, el Secretario de Salud, Dr. Jorge Alcocer y el Rector de la UNAM, Dr. Enrique Graue. Después escuchamos tres espléndidas conferencias. Una de humanismo, dictada por la Dra. Rosa Beltrán, escritora y catedrática intitulada “El miedo en el cuerpo”, la segunda presentada por el Dr. Roger Glass, Director del Centro Internacional John E. Fogarty del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, sobre la investigación global en salud en la era post-COVID y finalmente, una bellísima conferencia de Harvey James Alter, Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2020 sobre hepatitis C intitulada “El final del inicio y posiblemente el inicio del final”, en la que mostró con claridad el poder que tiene la investigación científica para detectar, analizar y atacar un problema de salud pública como la hepatitis C. Para quienes hemos perdido un ser querido por consecuencia de la hepatitis C, la conferencia resultó particularmente emocionante. Morirse por esta enfermedad ya empieza a ser cosa del pasado. [f](#)

Este artículo fue publicado el 19 de octubre de 2021 en el diario *La Crónica*, página 5, sección Columnistas.

Premio Alfredo Sánchez Marroquín 2021 a la tesis doctoral de Saumel Pérez Rodríguez del Posgrado Ciencias Biomédicas

Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Las tesis doctoral “Estudio del proteoma de la vía de secreción en células CHO productoras de un anticuerpo anti-interleucina 8 humana” realizada por Saumel Pérez Rodríguez y dirigida por la doctora Norma Adriana Valdez Cruz, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO, fue galardonada con el premio nacional “Alfredo Sánchez Marroquín 2021” otorgado por La Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería, A.C. y Yakult, S.A. de C.V. a las mejores tesis de Biotecnología y Bioingeniería. En su trabajo doctoral, Saumel Pérez realizó un análisis proteómico diferencial de dos líneas de células de ovario de hámster chino (CHO) para identificar potenciales blancos proteicos de la vía clásica de secreción de proteínas recombinantes en estas células, cuya modulación podría contribuir a incrementar la síntesis, transporte y secreción de proteínas y tener un impacto positivo en los bioprocesos actuales mejorando su productividad.



Durante la ceremonia de entrega del Premio, realizada de manera virtual en el marco del XIX Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería, la M. en C. Angélica Díaz Aranda, Gerente de Difusión Científica de Yakult México, que otorga el premio en colaboración con la SMBB, resaltó que el trabajo que realizan los ganadores y los directores de

las tesis premiadas apoya la misión de la empresa que consiste en contribuir a través de la investigación científica a fomentar estilos de vida saludables. Destacó la contribución de los socios de la SMBB en la generación de la ciencia en el país y deseó a los galardonados que la recepción del premio marque el inicio de una destacada carrera profesional como investigadores.

La tesis

La tesis premiada refiere la importancia del desarrollo y la producción de proteínas recombinantes (PR) terapéuticas primordiales en el tratamiento de diversas enfermedades. La importancia y utilidad de las PR en el área de la salud se refleja en el número creciente de biofármacos aprobados por las agencias reguladoras. De estas PR de uso terapéutico, al menos el 70 por ciento son producidas en células de ovario de hámster chino (CHO), siendo una de las plataformas más utilizadas para la producción industrial de estas biomoléculas. Mediante la tecnología del ADN recombinante se ha logrado la producción de PR en células CHO, tales como la eritropoyetina, anticuerpos, hormonas, insulina, entre otras. A pesar del éxito de los biofármacos en el tratamiento del cáncer, diabetes, enfermedades inflamatorias, entre muchas otras, su uso es limitado debido a su alto costo asociado con los procesos utilizados para su manufactura. Por lo anterior, en diferentes laboratorios del mundo se trabaja en aumentar el rendimiento y la productividad específica de los procesos, para disminuir sus costos.

Las células CHO realizan modificaciones postraduccionales (PTM) complejas tales como glicosilaciones de tipo 'humano', procesamiento y plegamiento de proteínas, y presentan crecimiento robusto en medios definidos lo que facilita su escalamiento, además de tener bioseguridad viral, y de ahí su alta tasa de aprobación regulatoria. Dado que el desarrollo de células CHO con características de producción superiores es

un objetivo del campo biofarmacéutico, la comprensión de la biología de estas células, la ingeniería celular y de procesos, están permitiendo mejorar el establecimiento de líneas celulares a nivel industrial, reducir los costos de producción y mejorar las productividades. Sin embargo, el costo de los biofarmacéuticos aún es elevado por lo que mejorar las productividades permitirá mejorar la accesibilidad de los medicamentos a los pacientes.

Los estudios “ómicos” como el presentado en la tesis galardonada, se centran en comprender la biología celular de las células CHO para determinar los mecanismos que gobiernan la producción de PR. Entre algunos mecanismos de los que dependen las altas productividades en células CHO, se encuentra la vía de secreción clásica (VSC).

El objetivo del trabajo plasmado en la tesis consistió en identificar proteínas pertenecientes a la VSC en células CHO productoras del anticuerpo anti-interleucina 8 humana, relacionadas con el aumento de la producción de PR.

La contribución de la tesis fue la identificación de proteínas pertenecientes a la VSC relacionadas con el aumento de la producción del anticuerpo anti-IL8, en células CHO usando herramientas de profundidad desarrolladas por el grupo de la doctora Valdez. Los estudios proteómicos realizados permitieron la caracterización bioquímica y proteómica de orgánulos enriquecidos de células CHO. La identificación de blancos diferenciales relacionados con la VSC involucrados en los cambios de productividad permitió a la comunidad científica el conocimiento de alrededor de 80 blancos potenciales no descritos previamente. Los resultados obtenidos tienen alto valor biotecnológico y un impacto positivo en los bioprocesos actuales. La información generada, en conjunto con la ingeniería genética de los blancos proteicos descritos y pertenecientes a la VSC ofrecerá una alternativa para la obtención de líneas celulares CHO más productivas, lo cual se continúa investigando en el laboratorio de la doctora Valdez.

Hasta ahora la sobreexpresión de un par de proteínas blanco encontradas en el trabajo referido en la tesis y trabajos previos, ha mostrado el incremento de la productividad en células CHO recombinantes productoras de un anticuerpo recombinante y de eritropoyetina. Tanto los métodos como los resultados de la proteómica fueron plasmados en cuatro artículos científicos indizados y en un artículo de divulgación nacional. [i](#)

*Se agradece la colaboración de la doctora Adriana Valdez para la elaboración de esta nota.

Alumnas de Biomédicas, autoras de mejores trabajos libres del XIX Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería

Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Greta Isabel Reynoso Cereceda, alumna del Doctorado en Ciencias Biomédicas, y Alejandra Montserrat Hernández Guerra, alumna de la Maestría en Ciencias de la Producción y de la Salud Animal, adscritas respectivamente a los laboratorios de los doctores Mauricio Trujillo Roldán y Romina Rodríguez Sanoja, del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, recibieron dos de los Premios Sartorius a mejores trabajos libres presentados en el XIX Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería.

En la ceremonia virtual de premiación, Fabiola Munive, Asesor Técnico Comercial de Sartorius, reconoció el esfuerzo a todos participantes de las 15 áreas temáticas de la sesión de e-pósters que se realizó a lo largo de la transmisión del Congreso Nacional de Biotecnología y Bioingeniería, realizado también de manera virtual.

Agradeció también a la Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería (SMBB) por ofrecer un foro a los investigadores y estudiantes, así como por seguir impulsando la ciencia como defensa de una mejor educación y desarrollo en el país.

Primer lugar en el área X “Bioingeniería y fermentaciones”

Se premió al trabajo titulado “Reproducción de la zona de adición de glucosa de cultivos alimentados de *E. coli* recombinante termoinducible mediante escalamiento descendente”, realizado por Greta I. Reynoso-Cereceda, Néstor O. Perez, Norma A. Valdez-Cruz y Mauricio A. Trujillo-Roldán y llevado a cabo en el grupo de investigación en Bioprocesos del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO en colaboración con la Unidad de Investigación y Desarrollo de Probiomed S.A. de C.V.

Durante la producción de proteínas recombinantes (PR) por termoinducción en *E. coli*, estas tienden a agregarse en cuerpos de inclusión (CI). Cuando se quieren lograr altas productividades de PR se utilizan estrategias de cultivo para lograr altas densidades celulares en biorreactores industriales.

El objetivo de este trabajo fue analizar la respuesta cinética del cultivo, la arquitectura y pureza de los CI en *E. coli* W3110 termoinducible productora del factor estimulador de crecimiento de granulocitos y macrófagos recombinante (rHuGM-CSF) cuando es expuesta a gradientes oscilantes de concentración

de glucosa y oxígeno disuelto, como sucedería en biorreactores industriales. Los cultivos control de alta densidad celular se realizaron en un biorreactor de tanque agitado iniciando con una fase lote, seguida por la alimentación exponencial de glucosa. El crecimiento celular se vio afectado y la producción de rHuGM-CSF disminuyó al interconectar la zona de adición de glucosa a un biorreactor de flujo pistón, que a su vez mantiene un intercambio continuo del cultivo con el biorreactor de tanque agitado, simulando así las condiciones de biorreactores de tamaño industrial. De igual manera al simular biorreactores industriales cada vez más grandes se observa una tendencia a disminuir la concentración celular, la velocidad específica de crecimiento y la velocidad específica de producción de rHuGM-CSF.

Segundo lugar del Área VIII. Biotecnología farmacéutica

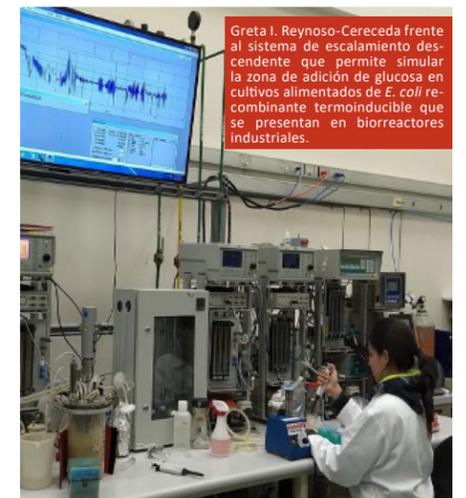
El trabajo titulado “Diseño *in silico* de un candidato vacunal con antígenos recombinantes de *Mycobacterium avium* subsp. para tuberculosis” realizado por Alejandra Hernández, alumna de la doctora Silvia Andrea Moreno Mendieta, integrante del grupo de la doctora Romina Rodríguez Sanoja, ganó el segundo lugar del área de Biotecnología farmacéutica.

La paratuberculosis es una infección crónica del tracto intestinal que afecta principalmente a ruminantes domésticos. Su control a través de la vacunación no ha sido efectivo debido a que las vacunas disponibles no previenen la infección y, además, causan lesiones en el sitio de aplicación debido a los adyuvantes oleosos que utilizan. El trabajo presenta una estrategia de diseño de un candidato vacunal recombinante para su expresión en *E. coli*.

El antígeno diseñado contiene una secuencia multiepitópica en tándem



Romina Rodríguez, Silvia Moreno y Alejandra Hernández Guerra



Greta I. Reynoso-Cereceda frente al sistema de escalamiento descendente que permite simular la zona de adición de glucosa en cultivos alimentados de *E. coli* recombinante termoinducible que se presentan en biorreactores industriales.

del antígeno Acil-CoA deshidrogenasa (MAPs 19980) de *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*, de la cepa ovina S397 (MAPs). Este antígeno, implicado en el metabolismo de lípidos de la pared micobacteriana, se fusiona a un dominio de fijación al almidón (DFA) el cual permite la inmovilización del antígeno recombinante sobre micropartículas de almidón crudo las cuales constituyen el sistema acarreador y adyuvante.

La secuencia multiepitópica (ME) está conformada por los epítomos con los valores más altos de afinidad por MHC I y MHC II se encuentran separados por un enlazador dilisina, una estrategia para separar epítomos de linfocitos T y evitar la formación de nuevos epítomos. Las características físico-químicas teóricas de la proteína sugieren alta estabilidad y producción viable en *E. coli*. Por otro lado, la predicción *in silico* de su inmunogenicidad muestra que la proteína preserva los epítomos con mayor probabilidad de reconocimiento por parte de los linfocitos T. El antígeno diseñado e inmovilizado sobre las micropartículas de almidón constituye un candidato vacunal de potencial aplicación en corderos para contrarrestar a la paratuberculosis ovina. [i](#)

*Se agradece la colaboración de los doctores Mauricio Trujillo y Romina Rodríguez para la elaboración de esta nota.

