

Gaceta



Biomédicas



Agosto, 2022 | Año 27 | Número 8 | ISSN 1607-6788



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS



Dr. Raul Aguilar Roblero

Dra. Imelda Lopez Villa

Dr. [Name]

La generación 46 de la LIBB finaliza sus estudios

P. 10





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 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 27, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de agosto del 2022.

Información disponible en:
<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>
Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibomedicas.unam.mx

Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

AGOSTO, 2022 AÑO 27 NÚMERO 8

Cambios en los islotes maternos después de la lactancia: un nicho de oportunidades para establecer estrategias para el tratamiento de diabetes

3

SEMINARIO INSTITUCIONAL

Programa Institucional de Obesidad y Diabetes

5

¿Cómo afecta el desvelo el metabolismo de la glucosa? Otorgan una de las Becas para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC 2022 a Gabriela Hurtado Alvarado para realizar esta investigación

8

La generación 46 de la LIBB finaliza sus estudios

10

Estrógenos, neurotrofinas y algunas alteraciones neuromusculares del suelo pélvico femenino en el postparto

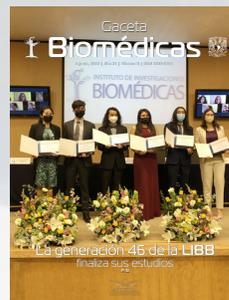
12

El ion cloruro como regulador de la homeostasis

14

Al alza los robos de cuentas de Whatsapp, ¿cómo prevenirlos?

16



Generación 46 de la LIBB
Portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código

De click.



Cambios en los islotes maternos después de la lactancia:

Un nicho de oportunidades para establecer estrategias para el tratamiento de diabetes

Dra. Cristina Fernández-Mejía

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental
Unidad Periférica del IIBO en el Instituto Nacional de Pediatría

La diabetes es un problema de salud en México y en el mundo^{1,2}. En la fisiopatología de la enfermedad participan la disminución de las células beta y de la secreción de insulina en los islotes pancreáticos³⁻⁴, por lo que resulta muy importante el conocimiento de factores que aumentan estos procesos para el establecimiento de estrategias para la prevención y tratamiento de esta enfermedad.

Los islotes pancreáticos pueden modificar el número y tamaño de las células beta (denominada masa), así como la secreción de la insulina frente a señales metabólicas y endócrinas⁵. Estos cambios pueden generarse tanto en estados patológicos⁴ como fisiológicos^{5,6}. La gestación es la etapa fisiológica mejor estudiada de los cambios de los islotes. En esta etapa se expande la masa de las células beta y se aumenta la secreción de la insulina como respuesta a las demandas de glucosa y al incremento de hormonas que favorecen el desarrollo del feto^{5,6}.

Debido a los reportes que indican que los islotes retornaban a su área típica a los pocos días posteriores del parto^{5,7}, se generó el concepto de que estos no sufrían cambios subsecuentes, por lo que no existían estudios de los islotes después de la lactancia. Sin embargo, nosotros nos planteamos que en la poslactancia se podrían inducir cambios en los islotes maternos, ya que en esta etapa fisiológica hay un alto requerimiento de glucosa como fuente de energía para la remineralización del hueso^{8,9}, tejido que ha perdido calcio durante la lactancia de-

bido a la formación de la leche⁹; y porque existe una comunicación entre el hueso y el islote pancreático, denominado eje óseo-insular^{10,11}, en el cual hormonas producidas en el hueso, como la osteocalcina no carboxilada, aumentan la masa de las células beta y la secreción de la insulina, y, a su vez, la insulina secretada favorece la mineralización del hueso^{10,11}. Para probar esta hipótesis investigamos en los islotes maternos de ratonas poslactantes la existencia de cambios en su morfología y en la secreción de la insulina. También, analizamos moléculas que podrían ser partícipes en los cambios, como la osteocalcina no carboxilada^{10,11}, hormona cuya participación en la poslactancia no había sido estudiada.

Nuestros experimentos¹² descubrieron que en los islotes maternos después del destete acontece una rápida y sorprendente expansión de su tamaño, la cual se observa en tan sólo un día después del destete, tiempo en que se aumentó aproximadamente 50 por ciento el área de los islotes; este incremento progresó, generando la duplicación del tamaño del islote al tercer día¹². A partir de este momento, en el que se alcanza la máxima expansión, los islotes disminuyeron paulatinamente a su tamaño característico no gestante, el cual se alcanzó a las dos semanas después del día final de la lactancia¹² (Figura 1). También la secreción de la insulina se vio aumentada en el tercer día de la poslactancia, la cual regresa a su estado basal a los 14 días después del destete¹² (Figura 1).

Analizando los mecanismos celulares que participan en la expansión del área de los islotes, encontramos que el tamaño de las células beta y su proliferación participan en este aumento, siendo mayoritariamente la proliferación la que aporta la mayor proporción del incremento del área del islote¹². Interesantemente, tanto la proliferación como el tamaño de las células beta estuvieron aumentados desde el día del destete, por lo que abordamos investigaciones días previos a éste, y encontramos que estos mecanismos celulares se observan incrementados dos días antes del cese de la lactancia (día 19 de lactancia), lo que indica que es al final de ésta que se gestan procesos que repercuten posteriormente en la expansión de los islotes maternos observados en la poslactancia (Figura 1).

Nuestros hallazgos rompen el paradigma de que el tamaño de los islotes ma-

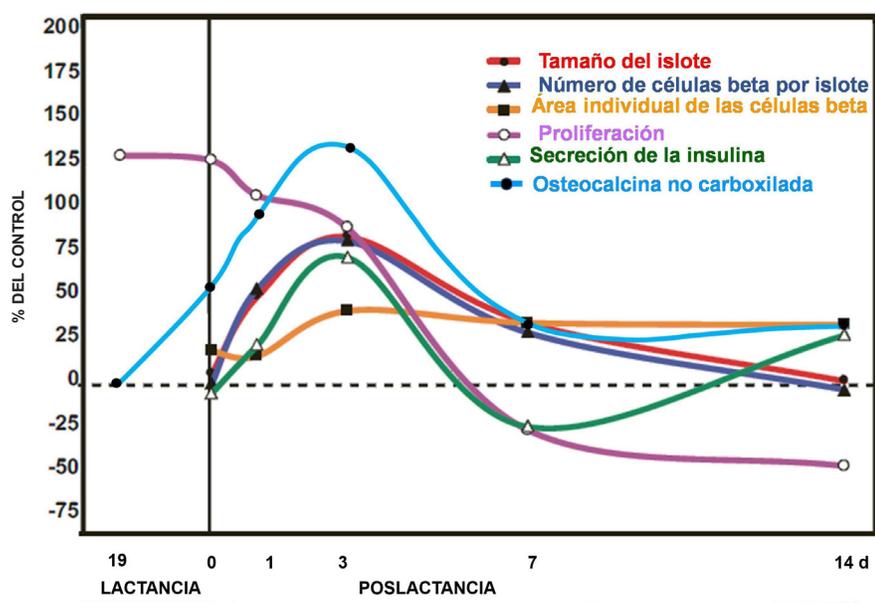


Figura 1. Curso temporal de los cambios en la morfología del islote, la secreción de la insulina y la concentración sérica de osteocalcina no carboxilada entre ratonas control y ratonas en diferentes tiempos del periodo circundante al destete. Después del cese de la lactancia se produce un rápido aumento en el tamaño del islote, este cambio alcanza sus valores más altos el tercer día después del destete, tiempo cuando también se presenta el mayor incremento en el número de las células beta, en la secreción de insulina inducida por glucosa y en la concentración sérica de osteocalcina no carboxilada. La proliferación de las células beta se encontró aumentada dos días antes del destete (día 19 de lactancia). La proliferación no se vio asociada con cambios en la concentración en el suero de la osteocalcina no carboxilada, la cual tiene valores semejantes a los de las ratonas control. Los cambios encontrados disminuyen después del tercer día del destete. También se encontró un ligero aumento del tamaño de las células beta desde el día del destete, que se mantiene hasta el día 14 después del cese de la lactancia.

Continúa Página 4>

ternos no se modifica una vez terminada la gestación^{5,7}. Cabe señalar que el incremento de los islotes en la poslactancia, es de la misma magnitud que la observada en roedores durante la gestación¹³; un periodo que ha servido ampliamente como modelo experimental de múltiples descubrimientos de procesos que regulan el aumento de la masa de las células beta y la secreción de la insulina.

También investigamos si la señalización molecular participante de estos cambios en los islotes maternos podría ser la osteocalcina no carboxilada, una hormona del eje óseo-insular que vincula la comunicación entre el hueso y el islote pancreático^{10,11}. El estudio del curso temporal de las concentraciones en suero de esta hormona, indicó que las fluctuaciones de ésta no se correlacionan con el patrón de cambio en la proliferación celular, la cual se inicia antes del aumento sérico de la osteocalcina no carboxilada; no obstante, existe un paralelismo entre los niveles de esta hormona con los incrementos en la secreción de la insulina, por lo que podría estar induciendo la secreción de la insulina¹² (Figura 1)

Estas investigaciones de nuestro laboratorio¹² revelan por primera vez la existencia de una etapa fisiológica en la que se desconocía que se producen aumentos tanto en las células beta del islote pancreático (Figura 2) como en la secreción de la insulina, factores que, como se señaló anteriormente, están disminuidos en los diferentes tipos de diabetes³⁻⁴. Nuestros descubrimientos tienen gran relevancia para la investigación de este padecimiento ya que ofrecen un área

virgen del estudio de un entorno hormonal y metabólico cuyo efecto sobre los islotes pancreáticos no había sido previamente estudiado, lo que permitirá revelar nuevas moléculas participantes en la expansión y la función secretora de los islotes pancreáticos.

Nuestros resultados también tienen gran importancia en el entendimiento del papel preventivo que tiene la lactancia (y por ende, el periodo intrínsecamente ligado a ella: la poslactancia) en el síndrome metabólico y diabetes; ya que diversos estudios han encontrado que las mujeres que amamantan a su descendencia por periodos mayores a seis meses, tienen menor incidencia de padecer estas patologías¹⁴⁻¹⁷. Estas observaciones han dado origen a una hipótesis que propone que la lactancia es un periodo de reajuste y renovación de diferentes tejidos que repercuten en mejorías metabólicas, las cuales previenen el desarrollo de enfermedades crónicas degenerativas (The Reset Hypothesis¹⁴). Por lo que los hallazgos que encontramos en los islotes en el periodo circundante a la poslactancia indican fuertemente que estos podrían ser parte de esta renovación de las células del islote pancreático, otorgando así bases biológicas del beneficio que ofrece la lactancia en la salud materna. ■

Financiamiento:

Conacyt A1-S-10101; PAPIIT IN206617; Recursos Fiscales 2017 (# 031/2015).

Agradecimientos:

A la Dra. Leticia Riverón y a la Bióloga Andrea Paulina Morales Castillo por la elaboración de las figuras.

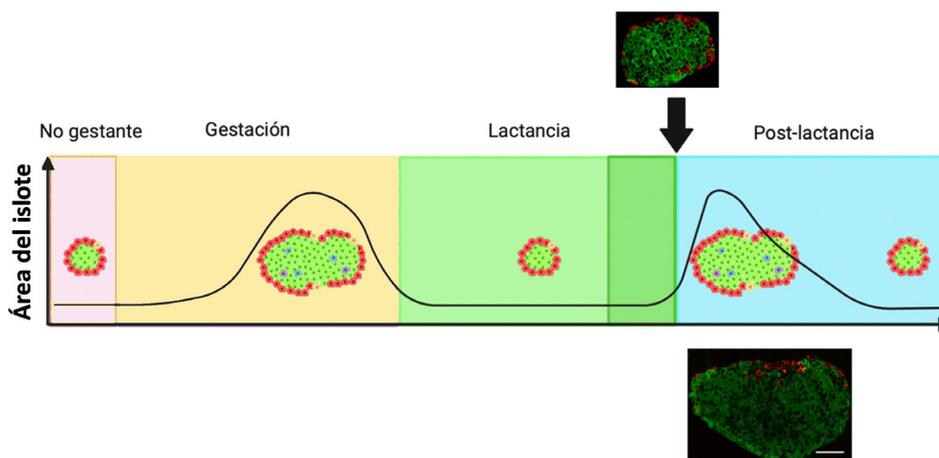


Figura 2. Cambios en el área de los islotes pancreáticos en diferentes etapas fisiológicas. Durante la gestación el tamaño de los islotes maternos aumenta en respuesta a señales hormonales y metabólicas. Debido a los reportes que indican que los islotes retornaban a su área no gestante una vez terminada la gestación se generó el concepto que éstos no sufrían cambios posteriores; sin embargo, en estudios recientes nosotros encontramos que en la poslactancia, el tamaño de los islotes aumenta en la misma magnitud a la observada durante la gestación; un hallazgo que no había sido reportado nunca antes.

Referencias

- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Instituto Nacional de Salud Pública (2021) México. <https://www.diabetesatlas.org>
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas* (2021), 9a edn. Bruselas, Bélgica: 2019. <https://www.diabetesatlas.org> acceso: Febrero 1, 2021.
- Ackermann, A. M. Gannon, M. J (2007). Molecular regulation of pancreatic beta-cell mass development, maintenance, and expansion. *J Mol. Endocrinol.* 38, 193–206. <https://doi.org/10.1677/JME-06-0053>
- Weir, G., C., Laybutt D., R., Kaneto H., Bonner-Weir S., Sharma A. (2001). Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*, 50 Suppl 1, S154–S159. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2007.s154>
- Rieck, S. y Kaestner, K. H. (2010) Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 21, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2009.11.001>
- Nielsen, J. H. (2016) Beta cell adaptation in pregnancy: a tribute to Claes Hellerström. *Upsala Journal of Medical Sciences* 121, 151–154. <https://doi.org/10.3109/03009734.2016.1165776>
- Marynissen, G., Aerts, L., Van Assche, F.A., (1983). The endocrine pancreas during pregnancy and lactation in the rat. *Journal of developmental physiology.* 5, 373–381.
- Miller, S. C., Anderson, B. L., Bowman, B. M. (2005) Weaning initiates a rapid and powerful anabolic phase in the rat maternal skeleton. *Biology of Reproduction* 73, 156–162
- Canul, G., Fernandez, C. (2019) Morphological, hormonal, and molecular changes in different maternal tissues during lactation and post-lactation. *The Journal of Physiological Sciences* 69, 825–835. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00714-4>
- Sullivan, T. R., Duque, G., Keech, A. C., et al. (2013) An old friend in a new light: the role of osteocalcin in energy metabolism. *Cardiovascular Therapeutics* 31, 65–75. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00300.x>
- Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., et al. (2007) Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell* 130, 456–469. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.047>
- Canul-Medina, G., Riverón-Negrete, L., Pastén-Hidalgo, K., et al. (2021) Maternal adaptations of pancreatic islets and glucose metabolism after lactation. *Journal of Endocrinology* 248, 1–15. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-018>
- Huang C., Snider F., Cross J., C. (2009) Prolactin receptor is required for normal glucose homeostasis and modulation of beta-cell mass during pregnancy. *Endocrinology* 150 1618–1626. <https://doi.org/10.1210/en.2008-1003>
- Stuebe, A.M., Rich-Edwards, J.W., (2009). The reset hypothesis: Lactation and maternal metabolism. *Am. J. Perinatol.* 26, 81–88. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103034>
- Villegas R., Gao, Y., T., Yang G., Li, H., L., et al. (2008) Duration of breast-feeding and the incidence of type 2 diabetes mellitus in the Shanghai Women's Health Study. *Diabetologia*; 51:258-66. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0885-8>
- Gunderson, E., P., Jacobs, D.,R., Jr, Chiang, V., et al. (2010) Duration of lactation and incidence of the metabolic syndrome in women of reproductive age according to gestational diabetes mellitus status: a 20-Year prospective study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Diabetes*; 59:495-504. <https://doi.org/10.2337/db09-1197>
- Zhang., B., Z., Zhang, H.,Y., Liu, H., H., et al. (2015) Breastfeeding and maternal hypertension and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Breastfeed Medicine*;10:163-7. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0116>

Programa Institucional de Obesidad y Diabetes



El Programa de Obesidad y Diabetes del Instituto lo constituimos siete investigadores y tres Técnicos Académicos de dos diferentes departamentos. Del Departamento de Fisiología Celular se encuentra la doctora Ivette Caldelas Sánchez, el doctor Gabriel Gutiérrez Ospina y la M. en C. Erika Navarrete Monroy, y del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental participan las doctoras Norma Bobadilla Sandoval, Patricia Ostrosky Shejet, Ana María Salazar Martínez, Citalli Osorio Yáñez y Andrea Díaz Villaseñor como coordinadora, además de la Q.F.B. Monserrat Sordo Cedeño, la Q.F.B. Rosalba Pérez Villalva y la Bióloga Lorena López Griego. En el Programa también contamos con la participación de dos investigadores externos, los doctores Sofía Morán Ramos del Instituto Nacional de Medicina Genómica y Rodrigo Montufar Chaveznava de la Facultad de Ingeniería.

Uno de los principales motores que incentivaron la creación del Programa se fundamenta en el grave problema de salud pública que representan la obesidad y diabetes para México desde hace ya varias décadas. Las últimas estadísticas reportan que el 74.1 por ciento de la población adulta, el 43.8 por ciento de los adolescentes y el 38.2 por ciento de los niños del país presentan una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad, lo cual resulta preocupante si además se toma en cuenta que en los últimos años el problema lejos de estabilizarse se acentuó.

Si bien por muchos años la obesidad se consideró un problema estético, ahora se sabe que es en realidad el principal factor de riesgo para muchas enfermedades que ocupan las primeras causas de mortalidad en el país, entre las que destacan las enfermedades del corazón en primer lugar y con una prevalencia de 15.1 por ciento, la diabetes mellitus, así como la insuficiencia renal. La diabetes mellitus, que se caracteriza por problemas gluco y lipo metabólicos, tiene una prevalencia en México en población adulta del 10.6 por ciento y es la tercera causa de muerte en el país.

A los integrantes del Programa nos ha llamado la atención que, a pesar de los esfuerzos enfocados en programas de prevención gubernamentales y privados, cambios en la legislación, reglamentación, así como una diversidad de campañas de distintos tipos de organizaciones, las estadísticas referentes a la tendencia de prevalencia de obesidad

siguen a la alta para los próximos años sin que se prevea un descenso. Estas observaciones nos han incentivado para cuestionarnos si el modelo conceptual de la etiopatología de la obesidad que se concibe hoy en día es adecuado y si los factores de riesgo que más se han contemplado por años en el estudio de dichas enfermedades a nivel de investigación básica han sido bastos. De tal forma que en el Programa de Obesidad y Diabetes nos hemos centrado en estudiar factores de riesgo poco explorados y prometedores que se encuentran relacionados con el efecto multigeneracional de la mala alimentación y las interacciones entre factores de riesgo de diferente origen como es la coexposición a contaminantes ambientales en presencia de una dieta alta en grasa. En el Programa también nos encontramos interesados en estudiar la participación de proteínas de reciente descubrimiento para la función renal que pudieran funcionar como blancos terapéuticos de dichas enfermedades.

Aunque se considera que la obesidad se adquiere después del nacimiento, en la última década se ha generado evidencia de que ésta se puede gestar durante el embarazo cuando la madre consume exceso de calorías.

Con la finalidad de instrumentar unidades experimentales novedosas que nos permitan, en una primera fase, empezar a estudiar los efectos de la exposición gestacional a dietas maternas hipercalóricas sobre la progenie durante la vida postnatal, en el Programa bajo

la guía de la doctora Ivette Caldelas, se logró desarrollar de forma exitosa un modelo de sobrenutrición materna por el consumo crónico de una dieta alta en grasa e hidratos de carbono, usando el conejo europeo como modelo de estudio. Con el empleo de esta unidad experimental, se encontró que el estado nutricional materno es determinante para establecer adecuadamente la regulación cronostática y metabólica, que influye de forma importante en el transcriptoma a nivel central en la descendencia. En etapas tempranas del desarrollo, la descendencia obtenida de hembras sobrenutridas (SN) antes y durante el embarazo, pero alimentada por hembras nodrizas durante las primeras semanas de vida, mostró bajo peso al nacimiento, con una rápida ganancia de peso y una clara hiperfagia al final de la lactancia. En dicha etapa, las crías también mostraron cambios en el punto de regulación y perfil temporal diurno de temperatura corporal evaluado mediante telemetría, lo cual se logró gracias a la participación del doctor Rodrigo Montufar. Los cambios en el perfil de temperatura corporal se asociaron con un aumento en la expresión génica de marcadores termogénicos en el tejido adiposo pardo, determinados por la doctora Andrea Díaz¹.

Durante la etapa adulta de dichas crías, los cambios asociados a la sobrenutrición materna fueron más conspicuos², de tal forma que los animales obtenidos de madres SN presentaban hiperfagia, sin cambios en la preferencia

Continúa Página 6>



Miembros del Programa Institucional de Obesidad y Diabetes: Gabriel Gutiérrez, Andrea Díaz, Ivette Caldelas, Patricia Ostrosky, Citlalli Osorio y Norma Bobadilla

de tipos de alimento (dieta estándar vs dieta rica en grasa e hidratos de carbono), así como incrementos en la presión arterial. A nivel del metabolismo energético, la descendencia adulta mostró cambios significativos en lo que se refiere a incrementos en el promedio diario de los analitos asociados al metabolismo de lípidos y carbohidratos, así como cambios de fase o bien pérdida de la ritmicidad. De igual forma en el monitoreo del ritmo de temperatura corporal, los conejos obtenidos de madres SN mostraron importantes cambios en la arquitectura del ritmo circadiano, tales como deficiencias en el control de fase, hasta cambios en el periodo del ritmo.

Adicionalmente, los datos sobre el perfil microbiano intestinal de la descendencia de dicho modelo multigeneracional llevados a cabo por la doctora Sofía Morán, muestran que las crías obtenidas de las madres SN desarrollan cambios importantes en la abundancia bacteriana intestinal, como fue el caso del género *Akkermansia*, que mostró una disminución significativa en su abundancia asociado a la condición nutricional materna. El género *Akkermansia* resulta de particular interés, ya que está relacionado con el mantenimiento e integridad de la barrera intestinal. Asimismo, se encontraron cambios en la relación Firmicutes/Bacteroidetes, lo que indica en conjunto que la condición nutricional materna generó disbiosis intestinal.

Adicionalmente, en una serie de ensayos en los que se evaluó el transcrito a nivel hipotalámico, se encontró una estrecha relación con cambios en la expresión de genes asociados a la regu-

lación del metabolismo energético y algunos genes reloj, que participan en la generación y mantenimiento de la ritmicidad circadiana.

En esta misma unidad experimental de conejo europeo enfocado al estudio del efecto multigeneracional de dietas hipercalóricas, se determinó en las crías durante la vida adulta (370 días) la frecuencia de micronúcleos en muestras de reticulocitos sanguíneos periféricos bajo la coordinación de las doctoras Patricia Ostrosky y Ana María Salazar, encontrando un incremento significativo únicamente en las crías machos de madres SN. Posteriormente (a los 440 días), las crías fueron sometidas a un reto metabólico que consistió en alimentarlas por un mes con la misma dieta hipercalórica que consumieron sus madres antes y durante la gestación. Al término del reto metabólico se evaluó nuevamente la frecuencia de micronúcleos en los reticulocitos y se midió la concentración de malondialdehído en el hígado como un marcador de estrés oxidante. Los resultados mostraron de nuevo que las crías macho de las madres SN presentan un incremento en la frecuencia de micronúcleos mientras que en las crías hembras se presentó un incremento en la cantidad malondialdehído en el hígado³. Los resultados obtenidos muestran en conjunto que la sobrenutrición de las madres antes y durante el embarazo puede promover efectos en la descendencia con dimorfismo sexual; en este caso inestabilidad cromosómica en los machos y estrés oxidante hepático en las hembras, los cuales son dos actores que pudieran contribuir a enfermedades en la vida adulta, como el cáncer.

En esta primera etapa de trabajos del Programa de Obesidad y Diabetes, los datos que hemos obtenido demuestran que la nutrición materna, específicamente las dietas hipercalóricas antes y durante la gestación, incide en la descendencia de manera negativa sobre la programación temprana a nivel metabólico, en el control de la temperatura, así como en la regulación temporal diurna de dichas variables. Adicionalmente, el efecto multigeneracional también ocasiona disbiosis intestinal, daño genotóxico, estrés oxidante y cambios transcriptómicos hipotalámicos con implicaciones en la ritmicidad circadiana.

En relación con la segunda fase del estudio sobre los efectos multigeneracionales inducidos por dieta hipercalórica, nos encontramos explorando bajo la pauta del grupo del doctor Gabriel Gutiérrez si la exposición gestacional a un exceso de grasa en la dieta materna condiciona epigenéticamente a los circuitos neuronales de los centros hipotalámicos encargados de regular el metabolismo energético, el hambre y la saciedad, estudiando su anatomía funcional en fetos de ratas. Los resultados preliminares indican que esto pudiese ser así pues algunos índices de crecimiento corporal se observan disminuidos en los fetos expuestos a la dieta materna alta en grasa. Los resultados de esta segunda fase nos permitirán intuir modelos sobre posibles mecanismos epigenéticos que condicionan a los fenotipos obesogénicos prenatalmente.

Adicionalmente al efecto multigeneracional de las dietas hipercalóricas, otro de los factores de riesgo reciente-

mente identificado en la etiología de la obesidad y la diabetes es la exposición a una gama amplia de contaminantes ambientales, de los cuales muchos de ellos actúan como disruptores endocrinos. La exposición a arsénico se ha asociado con diversos padecimientos como enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer de vejiga, cáncer de piel y efectos a nivel del sistema inmune, resaltando que muchos de ellos también se asocian a obesidad, por lo que en el Programa nos hemos cuestionado si el arsénico por sí sólo pudiera actuar como un obesógeno afectando directamente el tejido adiposo⁴. Por otro lado, estudios epidemiológicos han demostrado que el arsénico se asocia con mayor riesgo de hipertrofia cardíaca tanto en población adulta como en población infantil^{5,6}. Sin embargo, se conoce poco sobre los mecanismos por los cuales el arsénico aumenta el espesor y tamaño del ventrículo izquierdo del corazón y si esto se pudiera potenciar en presencia de una dieta alta en grasa, la cual sabemos tiene un efecto directo sobre enfermedades cardiovasculares.

Por tales razones, otro de los intereses del Programa de Obesidad y Diabetes radica en estudiar a los ARN pequeños, específicamente los microRNAs, como biomarcadores de hipertrofia cardíaca por exposición a arsénico en una unidad experimental basada en ratón alimentado con dieta alta en grasa y con exposición al arsénico a través del agua de bebida, codirigido por los grupos de trabajo de doctora Citalli Osorio y de la doctora Andrea Díaz. Se estudiarán los microRNAs que han mostrado estar relacionados con indicadores de hipertrofia cardíaca y con una disminución de la autofagia en corazón de ratón, pero que se desconoce si aumentan debido a la exposición al arsénico.

Finalmente, como se mencionó en un inicio, la obesidad es uno de los factores de riesgo más relevantes para la diabetes y ambos a su vez para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC). Esta entidad es un problema de salud pública en el mundo, de gran importancia ya que frecuentemente es silenciosa hasta que la función renal global se ve afectada o se detectan proteínas en la orina. Recientemente el grupo de trabajo de la doctora Norma Bobadilla identificó la presencia anormal de una proteína conocida como Serpina A3 en muestras de orina de animales y de pacientes con diferentes etiologías de ERC como nefri-

tis lúpica, vasculopatía asociada a anticuerpos contra la región citoplásmica del neutrófilo (ANCA), glomeruloesclerosis focal y segmentarias, así como diabetes mellitus. De igual modo también identificaron una elevación temprana y progresiva de la Serpina A3 urinaria durante el desarrollo de ERC antes de ser detectada por los marcadores clásicos, junto con la relocalización de la Serpina A3, desde el citoplasma a la membrana tubular apical^{7,8}, sugiere que esta proteína está implicada en procesos fisiopatológicos.

Se conoce que la Serpina A3 es un inhibidor de proteasas de serina como la caliceína tisular, la cual tiene importantes funciones en la inflamación, la regulación de la presión arterial, en la generación de dolor y alergias. La Serpina A3 se expresa en el hígado, el páncreas, el riñón y particularmente en la córnea y la retina se conoce que bloquea la generación de especies reactivas de oxígeno, la inflamación y las vías pro-fibróticas. Sin embargo, poco se conoce sobre el papel que juega la Serpina A3 en condiciones patológicas, como la obesidad y la diabetes, por lo que esto abre un nicho de oportunidades para explorar vías de señalización que regula la Serpina A3, que podrían ayudar a identificar nuevas dianas terapéuticas para dichas enfermedades.

Por lo tanto, como parte del Programa de Obesidad y Diabetes se está evaluando el impacto que tiene la deficiencia de la Serpina A3, mediante el uso de ratones knockout para esta proteína, en dos modelos experimentales, uno de obesidad y otro de diabetes. En el Programa nos encontramos particularmente interesados en evaluar, bajo la conducción de las doctoras Bobadilla y Andrea Díaz, parámetros metabólicos asociados a la obesidad, diferentes aspectos del metabolismo de los ácidos grasos del tejido adiposo blanco, así como la función y la estructura renal.

El desarrollo del Programa ha permitido la formación activa de recursos humanos a nivel de servicio social, licenciatura, maestría y doctorado con la participación de Yossette Barb, Pamela Estefanía Vega Ruíz, Vidblain Prieto Ibáñez, Nancy Graciela Vivieros Moreno, Isaac González Soria, Lucía Carolina Cano Hernández, Rosa Nuria Galindo Solano, Esmeralda Palacios Brito, Axel Soto Valadez, Elihu Alexander Hernández Rodríguez, Karen Dianey Dávila Navarro y Fátima Guadalupe Olguín Ramírez.

Otros logros del Programa además de las publicaciones y la formación de recursos humanos, incluyen la presentación de los trabajos en diversos congresos nacionales e internacionales, así como conferencias en diferentes foros, entre los que destacan el International Symposium on Adipobiology and Adipopharmacology (conferencia magistral), el Annual Meeting Environmental Mutagenesis and Genomics Society, el Alexander Hollander Course: Nutrition, Environment and Health, y el American Chemical Science National Meeting, Environmental Obesogen. 

Referencias

1. Navarrete E, Díaz-Villaseñor A, Díaz G, Salazar A M, Montúfar-Chaveznavar R, Ostrosky-Wegman P & Caldelas I. Misadjustment of diurnal expression of core temperature and locomotor activity in lactating rabbits associated with maternal over-nutrition before and during pregnancy. *PLoS one*; 15, e0232400, 2020.
2. Navarrete E, Díaz G, Salazar A M, Montúfar-Chaveznavar R & Caldelas I. Long-term changes in the diurnal temporal regulation and set points of metabolic parameters associated with chronic maternal overnutrition. Enviado. 2022.
3. Salazar AM, Sordo M, Navarrete-Monroy E, Pánico P, Díaz-Villaseñor A, Montúfar-Chaveznavar R, Caldelas I, and Ostrosky-Wegman P. Maternal overnutrition before and during pregnancy induces DNA damage in male offspring: A rabbit model. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*; 865:503324, 2021.
4. Ceja-Galicia ZA, Daniel A, Salazar AM, Pánico P, Ostrosky-Wegman P and Díaz-Villaseñor A. Effects of arsenic on adipocyte metabolism: Is arsenic an obesogen? *Mol Cell Endocrinol*; 452:25-32, 2017.
5. Osorio-Yáñez C, Ayllon-Vergara J, Arreola-Mendoza L, Aguilar-Madrid G, Hernandez-Castellanos E, Sánchez-Peña LC, et al. Blood pressure, left ventricular geometry, and systolic function in children environmentally exposed to inorganic arsenic. *Environ Health Perspect*; 123, 629-635, 2015.
6. Pichler G, Grau-Perez M, Tellez-Plaza M, Umans J, Best L, Cole S, et al. Association of arsenic exposure with cardiac geometry and left ventricular function in young adults. *Circ Cardiovasc Imaging*; 12, e009018, 2019
7. Sanchez-Navarro A, Mejia-Vilet JM, Perez-Villalva R, Carrillo-Perez DL, Marquina-Castillo B, Gamba G, and Bobadilla NA. SerpinA3 in the Early Recognition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease (CKD) transition in the rat and its Potentiality in the Recognition of Patients with CKD. *Sci Rep* 9; 10350, 2019.
8. Martínez-Rojas MA, Sánchez-Navarro A, Mejia-Vilet JM, Pérez-Villalva R, Uribe N, and Bobadilla NA. Urinary Serpin-A3 is an early predictor of clinical response to therapy in patients with proliferative Lupus Nephritis. En prensa en *AJP- Renal Physiology*, 2022.



¿Cómo afecta el desvelo el metabolismo de la glucosa?

Otorgan una de las Becas para las Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC 2022 a Gabriela Hurtado Alvarado para realizar esta investigación.

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO-UNAM

Con la Beca para las Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC 2022 la doctora Gabriela Hurtado Alvarado desarrollará el proyecto "Retrasar el inicio de la fase de sueño altera el metabolismo de la glucosa: la participación del reloj biológico" en el que estudiará cuáles son los efectos de no dormir bien sobre el núcleo supraquiasmático.

Los ritmos fisiológicos y de comportamiento de los organismos son impuestos por el reloj biológico (núcleo supraquiasmático) de acuerdo con el periodo luz/oscuridad; es decir, de acuerdo con la hora del día esta región cerebral ajusta los niveles de hormonas, metabolitos y glucosa para que nuestro cuerpo funcione de manera óptima.

La glucosa es la principal fuente de energía para nuestro organismo; sin embargo, los altos niveles circulantes de glucosa (hiperglucemia) están involucrados con padecimientos graves como la diabetes tipo 2. La glucemia (niveles de glucosa en sangre) tiene un ritmo circadiano, por ello, la doctora Gabriela Hurtado y el doctor Rudolf Buijs del Departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, en una investigación previa, se interesaron en estudiar qué sucede con los niveles de glucosa durante el día y la noche.

Sus estudios mostraron que el núcleo supraquiasmático controla de manera circadiana la cantidad de glucosa que entra al núcleo arqueado (un centro integrador de se-

ñales metabólicas), y que la glucosa en el cerebro no sigue el mismo patrón que en la periferia como anteriormente se pensaba, de tal forma que los niveles circulantes de glucosa se dan de manera inversamente proporcional a la cantidad de glucosa que ingresa al núcleo arqueado, es decir, entre más glucosa entra en el arqueado, la glucemia en la periferia disminuye y, cuando entra poca glucosa al arqueado la glucemia en la periferia aumenta.

Así, a lo largo del día se mantienen los niveles más altos de glucosa en la periferia porque estamos en actividad, y cuando llega el periodo de sueño bajan, y vuelven a subir cuando llega el periodo de actividad otra vez; sin embargo, hay condiciones que provocan que no se dé el descenso de los niveles de glucosa cuando es propicio, lo cual es sumamente importante porque provoca un desbalance en los niveles de glucosa que puede ocasionar padecimientos tan graves como la diabetes tipo 2.

Con la beca que le ha sido otorgada, Gabriela Hurtado podrá continuar su investigación para saber cómo afecta el desvelo el metabolismo de la glucosa, ya que ella y sus



colaboradores comprobaron que una sola noche de desvelo en un modelo animal de rata, mantiene la glucosa elevada debido a que el reloj biológico no envía las señales adecuadas al núcleo arqueado, que es el sensor integrador del metabolismo.

El proyecto de la doctora Gabriela Hurtado resultó uno de los 5 ganadores de entre 95 proyectos de investigación a nivel de post doctorado; las participantes con un promedio de edad de 34.3 años, provinieron de 24 estados de la República Mexicana y 49 instituciones.

En el área de ciencias exactas la ganadora fue la doctora Alma Nayeli Rodríguez Vázquez del Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías de la Universidad de Guadalajara; en el área de Ciencias Naturales fueron distinguidas la doctora Diana Leticia Salcedo Oropeza del Instituto de Biología de la UNAM y la doctora Elizabeth Bautista Rodríguez de la Facultad de Biotecnología de la Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla; la beca en el área de Ingeniería y tecnología se otorgó a la doctora Ana Laura Ramírez Ledesma del Departamento de Ingeniería Metalúrgica de la Facultad de Química, de la UNAM.

En la misma ceremonia fueron entregados los Premios para las Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC 2022 a las doctoras Rosa de Guadalupe González Huerta de la Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas del Instituto Politécnico Nacional; a la doctora Elisa Leyva Ramos de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y a la doctora Rachel Mata Essayag de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

La ceremonia de premiación fue presidida por el Kenneth Campbell, director de L'Oréal México; Frédéric Vacheron, representante de la UNESCO en México, y la doctora Susana Lizano Soberón, presidenta de la Academia Mexicana de Ciencias. 

Las Becas para Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC, se instituyeron con el objetivo de promover la participación de las jóvenes investigadoras en la ciencia para la realización de estudios científicos avanzados en las áreas de ciencias exactas, naturales y en ingeniería y tecnología



Gabriela Hurtado al recibir su reconocimiento de manos de Kenneth Campbell



Montserrat Marroquín



Cristopher Moreno Yllescas



Margareht Reyes



Francisco Pinta Castro



María Fernanda Vergara



Antonio Santillán

La generación 46 de la LIBB finaliza sus estudios

Lic. Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO-UNAM

Tras tener una presencia reducida en los laboratorios y tomar la totalidad de sus cursos en línea durante la mitad de su carrera debido a la pandemia de COVID-19, la generación 46 de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB), integrada por Montserrat Marroquín Rodríguez, Christopher Moreno Yllescas, Francisco Pinta Castro, Margareht Reyes Aldana, Antonio Santillán Jiménez, María Fernanda Vergara Martínez y Melisa Cristino Miranda, celebró el término de sus estudios en una ceremonia presencial encabezada por las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas, la Facultad de Medicina y el Instituto de Fisiología Celular.

Además, por primera vez en el mismo evento, se entregó la Medalla Gabino Barreda a José Ernesto Bravo, exalumno de la generación 43 de la LIBB, ya que anteriormente esta distinción —que reconoce a los alumnos con más alto promedio de calificación de cada una de las carreras de las facultades y escuelas al término de sus estudios— se entregaba en una ceremonia para los alumnos de las carreras que se imparten en la Facultad de Medicina.

En la ceremonia, realizada en el auditorio Alfonso Escobar Izquierdo, la doctora Imelda López Villaseñor, directora del IIBO, felicitó a los alumnos de la generación 46 por el término de sus estudios e hizo un breve recorrido histórico a lo largo de casi 50 años de existencia de la LIBB, que se celebrarán próximamente; así mismo les deseó el mayor de los éxitos en su carrera científica.

En seguida, el doctor Germán Fajardo Dolci, director de la Facultad de Medicina, enfatizó que la LIBB es parte importante del desarrollo de la ciencia en el país y afirmó que para la Facultad es muy importante ser una de las instituciones sede de la carrera.

La doctora Soledad Funes, directora del Instituto de Fisiología Celular, destacó que las habilidades que caracterizan a los estudiantes de la LIBB, como su inteligencia y su pensamiento crítico, hacen que los investigadores consideren un privilegio cuando alguno de los alumnos de este programa realiza su rotación en sus laboratorios, pues la retroalimentación que reciben de ellos sobrepasa el ámbito académico.

Mientras que el doctor Luis Mendoza, coordinador de la licenciatura, indicó que la pandemia de COVID-19 tuvo un efecto relativamente pequeño en la eficiencia terminal de la UNAM en su conjunto, y de la LIBB en particular. Por ello,

agradeció a los egresados el esfuerzo dedicado a su formación, ya que pudieron salir adelante a pesar de las dificultades que implicó el cambio tan abrupto en el proceso de enseñanza y aprendizaje.

El objetivo de la LIBB, dijo el doctor Raúl Aguilar Roblero en representación de los tutores de la licenciatura, es integrar a los universitarios en grupos de investigación del área biomédica para que asimilen el pensamiento científico a través de la vivencia cotidiana, por lo que los jóvenes que son aceptados en ella no son considerados sólo como alumnos, sino investigadores en formación.

“Es a través de la realización de experimentos, la discusión y la interpretación de los resultados obtenidos como han ido asimilando la ciencia en su vida, contribuyendo desde ahora a complementar nuestro acervo de conocimiento”, indicó el investigador del departamento de Neurociencia Cognitiva del IFC.

Por su parte, la alumna María Fernanda Vergara, destacó que desde el primer día de clases en la Universidad tuvieron que enfrentar una gran cantidad de retos, como acostumbrarse a leer textos y artículos científicos en inglés, aprender a abstraer lo más importante o a organizar el tiempo, los cuales, aunado a las largas noches de estudio, los proyectos finales o los experimentos fallidos, los fueron fortaleciendo a lo largo de su paso por la licenciatura.

Agradeció el apoyo de sus familiares y amigos; a los Institutos de Investigaciones Biomédicas y de Fisiología Celular, y a la Facultad de Medicina, así como a sus profesores, quienes los guiaron en el camino de la investigación científica y les brindaron herramientas que les permitirán convertirse en investigadores. 



José Ernesto Bravo, ex-alumno de la LIBB, recibió la medalla Gabino Barreda

Estrógenos, neurotrofinas y algunas alteraciones neuromusculares del suelo pélvico femenino en el postparto

Doctores Ada Génesis Rodríguez Campuzano y Francisco Castelán

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Departamento de Biología Celular y Fisiología, Unidad Foránea Tlaxcala en el Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta, Universidad Autónoma de Tlaxcala

Las alteraciones neuromusculares en el suelo pélvico femenino subyacen a la mayoría de los trastornos uroginecológicos diagnosticados principalmente alrededor del embarazo, el parto y la vejez. La elevada prevalencia de incontinencia urinaria y el deterioro de la calidad de vida de mujeres adultas mayores, dado que limita su autonomía y reducen su autoestima, ha promovido un interés creciente en el análisis de una amplia variedad de factores de riesgo. Una de ellas es la identificación de las respuestas asociadas con el estado estrogénico en relación con la expresión y/o activación de receptores de estrógenos en músculos del suelo pélvico.

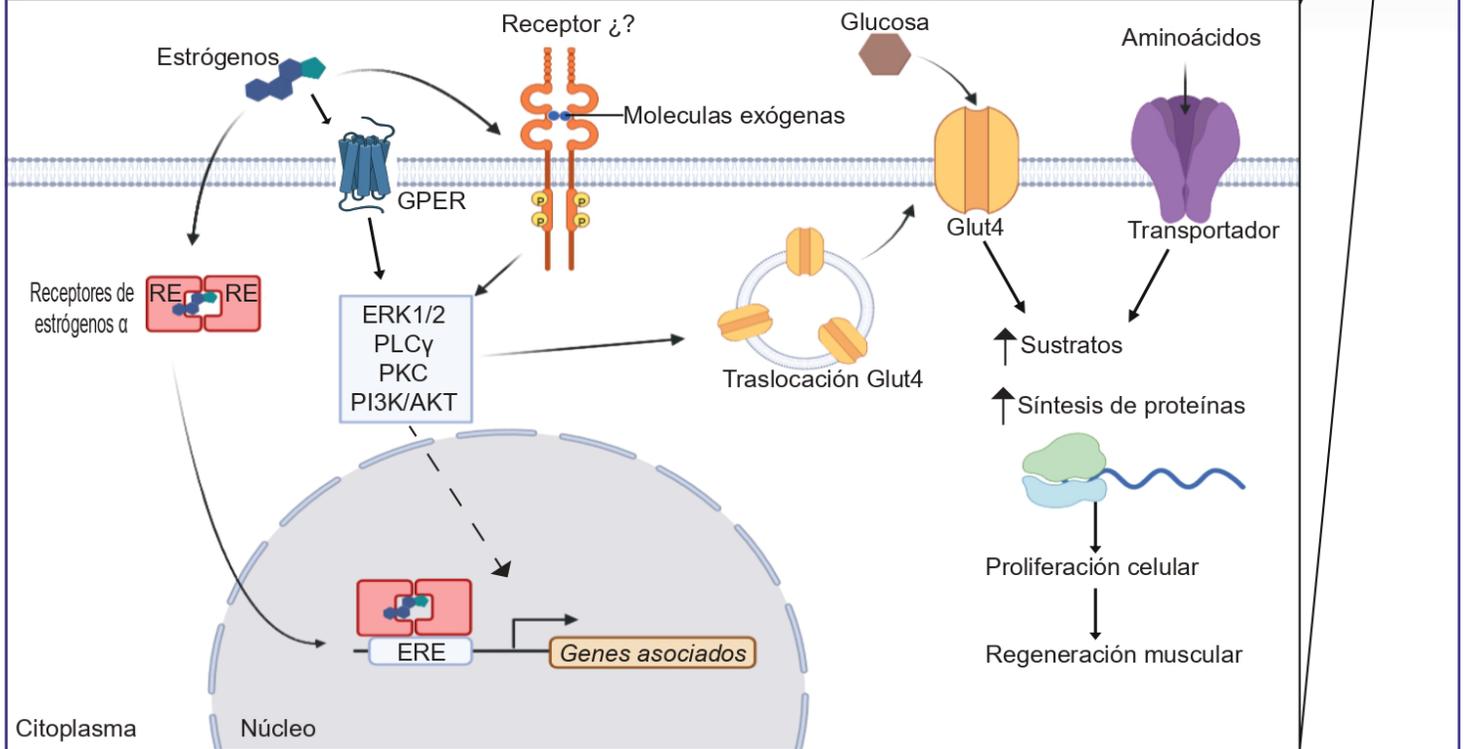
El suelo pélvico incluye un conjunto de músculos e inserciones ligamentosas que crean un diafragma en forma de cúpula en la base de la pelvis ósea, brindando soporte y estructura de suspensión a órganos pélvicos y abdominales. Los músculos del suelo pélvico modulan funciones excretoras, reproductivas y sexuales en hombres y mujeres. Entre los músculos representativos se encuentran el complejo muscular elevador del ano, compuesto por tres fascículos o haces: el puborrectal (mPr), pubococcígeo (mPc) e iliococcígeo (mIc); todos ellos conocidos como músculos pélvicos dada su cercanía anatómica con las vísceras. Otro grupo de músculos son los perineales, localizados de la parte anterior del perineo al esfínter externo de la uretra (rabdoesfínter uretral), el esfínter anal, el músculo isquiocavernoso y el músculo bulboesponjoso. El debilitamiento del suelo pélvico femenino se asocia al desarrollo de trastornos uroginecológicos como el prolapso de órganos pélvicos, la incontinencia fecal y la incontinencia urinaria. Las causas de estos problemas son variadas e incluyen el número de partos, la menopausia, condiciones físicas como la obesidad y algunas condiciones endócrinas. En términos generales, entre el 23 y 50 por ciento de las mujeres sufre de al menos una disfunción del suelo pélvico, porcentaje que se prevé incrementará con el envejecimiento poblacional.

El control de los músculos del suelo pélvico está dado por inervaciones provenientes del plexo lumbosacro, ramas del nervio pudendo, perineal y rectal inferior. Los hallazgos provenientes de investigaciones clínicas indican que la gestación y el número de partos se relacionan con lesiones neuromusculares que se manifiestan en signos y síntomas uroginecológicos, algunos de los cuales han podido modelarse en experimentación animal. En la coneja, por ejemplo, la gestación, el parto y el número de partos (multiparidad) afectan la inervación, la histología muscular, y las propiedades contráctiles de músculos como el pubococcígeo (pélvico) y el bulboesponjoso (pélvico) (Castelán *et al.*, 2013; López-García *et al.*, 2013; López-García *et al.*, 2017; López-Juárez *et al.*, 2018; Sánchez-García *et al.*, 2019). Considerando que las acciones hormonales podrían influir sobre los efectos atribuidos a la gestación (Sánchez-García *et al.*, 2019), las alteraciones a nivel de receptores de estrógenos (López-García *et al.*, 2013), y otros hallazgos obtenidos de conejas ovariectomizadas tratadas con estrógenos exógenos (Carrasco-Ruiz *et al.*, 2015; Sánchez-García *et al.*, 2019), nuestra investigación pretende esclarecer la contribución de las acciones estrogénicas en la organización y función del suelo pélvico femenino (Castelán *et al.*, 2020).

En los músculos iliococcígeo y pubococcígeo de la rata hembra se identificó una modulación positiva en la expresión del transportador de glucosa 4 (Glut4) con la activación de receptores estrogénicos en músculos pélvicos de rata (Carrasco-Ruiz *et al.*, 2018). La expresión de Glut4 y su traslocación membranar son pasos críticos en la cadena de procesos fisiológicos que conducen a la regeneración muscular. En este contexto metabólico, sería importante evaluar otras proteínas estrógeno-dependientes que pudieran participar en procesos clave para la recuperación del daño muscular. Por ello, en la actualidad estamos evaluando la expresión y actividad de un transportador que participa en la regulación de la captura de aminoácidos necesarios para la síntesis de proteínas requeridas en la regeneración de músculos del suelo pélvico.

Adicionalmente, nuestro grupo de trabajo evalúa las acciones estrogénicas y neurotróficas en la recuperación de lesiones en músculos pélvicos de la rata primípara. De manera complementaria, y en colaboración con el grupo de investigación del doctor Arturo Ortega Soto de Cinvestav, se está evaluando el mecanismo molecular que sustenta la interacción entre las acciones estrogénicas y neurotróficas y su importancia para la recuperación de los músculos del suelo pélvico durante el postparto. 

Figura 1. Representación esquemática del modelo molecular propuesto de la cadena de procesos fisiológicos que conducen a la regeneración muscular. El tratamiento con terapias estrogénicas ayuda a la expresión y traslocación de proteínas clave para la obtención de sustratos para la síntesis de proteínas, que en última instancia llevan a la regeneración muscular. Sin embargo, el uso de moléculas exógenas que lleven a la activación de las vías de señalización clave activadas por estrógenos para la regeneración muscular sin los efectos negativos estrogénicos son hoy en día objeto de estudio para las afectaciones del suelo pélvico.



Referencias

- Carrasco-Ruiz, M.D., García-Villamar, V., López-García, K., Sánchez-García, O., Pacheco, P., Cuevas, E., Martínez-Gómez, M., & Castelán, F. (2015). Aromatase expression is linked to estrogenic sensitivity of periurethral muscles in female rabbits. *Cell Biochem Funct*,33(4), 188-195. <https://doi.org/10.1002/cbf.3102>
- Carrasco-Ruiz, M.D., Hernández-Aragón, L.G., Chávez-Ríos, J.R., Rodríguez-Antolín, J., Pacheco, P., Martínez-Gómez, M., Cuevas-Romero, E., & Castelán, F. (2018). High Estradiol Differentially Affects the Expression of the Glucose Transporter Type 4 in Pelvic Floor Muscles of Rats. *Int Neurol J*,22(3), 161-168. <https://doi.org/10.5213/inj.1836116.058>
- Castelán, F., Cuevas-Romero, E., & Martínez-Gómez, M. (2020). The Expression of Hormone Receptors as a Gateway toward Understanding Endocrine Actions in Female Pelvic Floor Muscles. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*,20(3), 305-320. <https://doi.org/10.2174/1871530319666191009154751>
- Castelán, F., Xelhuanzi, N., Hernández-Aragón, L.G., Rodríguez-Antolín, J., Cuevas, E., & Martínez-Gómez, M. (2013). Morphometry of paravaginal ganglia from the pelvic plexus: impact of multiparity, primiparity, and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,170(1), 286-292. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.07.008>
- López-García, K., Cuevas, E., Corona-Quintanilla, D.L., Jiménez-Estrada, I., Martínez-Gómez, M., & Castelán, F. (2013). Effect of multiparity on morphometry and oestrogen receptor expression of pelvic and perineal striated muscles in rabbits: is serum oestradiol relevant? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,169(1), 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.032>
- López-García, K., Mariscal-Tovar, S., Serrano-Meneses, M.A., Castelán, F., Martínez-Gómez, M., y Jiménez-Estrada, I. (2017). Fiber type composition of pubococcygeus and bulbospongiosus striated muscles is modified by multiparity in the rabbit. *Neurol Urodyn*,36(6), 1456-1463. <https://doi.org/10.1002/nau.23143>
- López-Juárez, R., Zempoalteca, R., Corona-Quintanilla, D.L., Jiménez-Estrada, I., Castelán, F., y Martínez-Gómez, M. (2018). Multiparity modifies contractile properties of pelvic muscles affecting the genesis of vaginal pressure in rabbits. *Neurol Urodyn*,37(1), 106-114. <https://doi.org/10.1002/nau.23305>
- Sánchez-García, O., Hernández-Aragón, L.G., López-García, K., Juárez, M., Martínez-Gómez, M., & Castelán, F. (2019). Signs of damage in pelvic floor muscles at the end of pregnancy in rabbits. *Int Urogynecol J*,30(6), 977-984. <https://doi.org/10.1007/s00192-019-03872-6>

El ion cloruro como regulador de la homeostasis

Dra. María Chávez Canales

Departamento de Fisiología Celular, IIBO, UNAM

Unidad de Investigación UNAM-INC, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez e IIBO, UNAM

Dr. Arturo Hernández Cruz

Departamento de Neurociencia Cognitiva, Instituto de Fisiología Celular, UNAM

El ion cloruro (Cl^-) es un componente importante en las células de todos los seres vivos. En los mamíferos, la concentración de Cl^- en el líquido extracelular es poco variable (100 a 130 mmol/L), sin embargo, la concentración intracelular de Cl^- ($[\text{Cl}^-]_i$) varía enormemente entre los diferentes tipos celulares (5-60 mmol/L). La importancia de la $[\text{Cl}^-]_i$ en la fisiología se relaciona con aspectos fundamentales como la regulación del volumen celular, el establecimiento del potencial de reposo de la membrana plasmática, el equilibrio ácido-base, la proliferación celular, la expresión génica, y la apoptosis, entre otros.

En la regulación de la $[\text{Cl}^-]_i$ participan distintas proteínas de membrana como los canales iónicos selectivos al Cl^- , que permiten el paso de iones y su actividad puede estar regulada por el voltaje, la concentración intracelular de calcio, el volumen celular, la unión de ligandos, etc. La dirección del flujo del Cl^- a través de estos canales está determinada únicamente por el gradiente electroquímico del Cl^- . El movimiento del Cl^- a través de la membrana celular también ocurre gracias a la actividad de transportadores e intercambiadores que utilizan el gradiente de otros iones (transporte activo secundario), como los cotransportadores de Cl^- acoplados a cationes (CCC). Los CCC mueven Na^+ , K^+ y Cl^- hacia el interior o exterior de la célula utilizando el gradiente generado por la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$, por lo que el resultado neto de su actividad modula la $[\text{Cl}^-]_i$. Los CCC forman parte de la familia de transportadores de solutos SLC12 compuesta por siete transportadores repartidos en dos subtipos (Gamba, 2005). Los del primer tipo aprovechan el gradiente favorable del Na^+ para mover iones Cl^- hacia el interior de la célula. Los del segundo tipo usan el gradiente del K^+ para sacar iones Cl^- al exterior de la célula. Del primer tipo hay tres genes que codifican para los CCC que mueven $\text{Na}^+:\text{K}^+:2\text{Cl}^-$, denominados NKCC1 y NKCC2, y el que transporta $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$, llamado NCC. La fosforilación de este tipo de transportadores promueve su actividad, lo que aumenta la $[\text{Cl}^-]_i$. Del segundo tipo existen cuatro genes que codifican para transportadores de $\text{K}^+:\text{Cl}^-$ llamados KCC1 a KCC4. La actividad de estos transportadores se activa al desfosforilarse, lo que promueve la salida de Cl^- . El estado de fosforilación de los CCC está controlado por las cinasas WNK (With-No-Lysine (K)) con 4 isoformas (WNK1-4), la cinasa SPAK (STE20-Proline Alanine rich Kinase) y la cinasa OSR1 (Oxi-

date Stress Responsive Kinase) (Alessi *et al.*, 2014).

Recientemente se reportó que las cinasas WNK responden a $[\text{Cl}^-]_i$ (Bazua-Valenti *et al.*, 2014; Piala *et al.*, 2014). Esta peculiaridad convierte a las WNK en el primer sensor identificado de $[\text{Cl}^-]_i$, con importantes implicaciones funcionales. Cuando la $[\text{Cl}^-]_i$ es baja, el Cl^- se desprende del sitio de unión en WNK, induciendo su autofosforilación y su activación. Las WNK activadas fosforilan a SPAK o a OSR1, y éstas a su vez fosforilan a NKCC1-2/NCC y a KCC1-4, activando a los primeros e inhibiendo a los segundos. Esto promueve la entrada neta de Cl^- , la unión del Cl^- a WNK, su desfosforilación y la cadena de señalización inversa, con lo cual el influjo del Cl^- cesa.

Gracias a esta regulación de las WNK por el Cl^- se ha podido dilucidar que la vía de señalización WNK-SPAK/OSR1-CCC está involucrada en la detección y la señalización de potasio en el túbulo contorneado distal (DCT) del riñón (Terker *et al.*, 2015) y el cambio de polaridad de la respuesta sináptica neuronal al GABA (Ben-Ari, 2002), entre otros (Murillo-de-Ozores *et al.*, 2020).

El NCC se expresa exclusivamente en la membrana apical del DCT donde permite la reabsorción de sal; su actividad es regulada por la WNK4. La reabsorción de sal por el NCC condiciona la cantidad del K^+ excretada por el túbulo colector (CCT), contiguo al DCT (Terker *et al.*, 2015). En las células principales del CCT, el Na^+ se reabsorbe por el canal epitelial de Na^+ (ENaC), lo cual genera un voltaje negativo en la luz tubular que al activar al canal ROMK, se secreta K^+ . Así, mientras más activo esté el NCC, menos Na^+ llega al CCT y por lo tanto, menos K^+ será secretado.

En la membrana basolateral de las células DCT se expresan canales de potasio Kir4.1/5.1. Cuando la concentración de K^+ plasmática disminuye, por ejemplo, por una ingesta baja de K^+ , sale más K^+ a través de esos canales y las células del DCT se hiperpolarizan, lo cual aumenta la fuerza electroquímica y se produce una mayor salida de Cl^- a través de los canales ClC-Kb, de la membrana basolateral. La reducción de la $[\text{Cl}^-]_i$ que se produce conlleva a la autofosforilación y activación de la cinasa WNK4, y con ello a la de SPAK y del NCC (Figura 1). Por tanto, una ingesta baja de K^+ , aumenta la reabsorción de NaCl por el DCT lo que produce un aumento en la volemia y con ello, de la presión arterial.

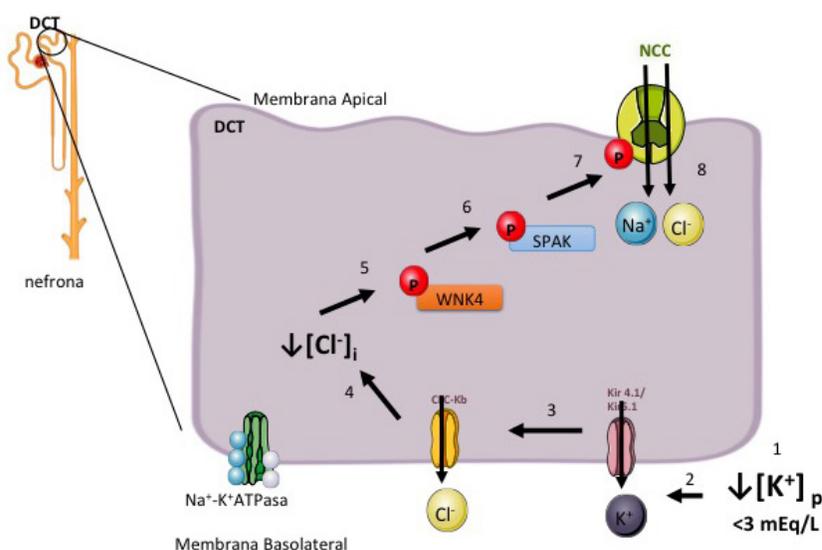


Figura 1. En la célula del túbulo contorneado distal (DCT), la disminución en la concentración del potasio plasmático ($[\text{K}^+]_p$) produce una disminución de la concentración del cloruro intracelular ($[\text{Cl}^-]_i$) que induce la autofosforilación de la cinasa WNK4 y conlleva a la activación del NCC, por lo que aumenta la reabsorción de sal en este segmento. Se indican con números del 1 al 8 los pasos secuenciales de esta señalización.

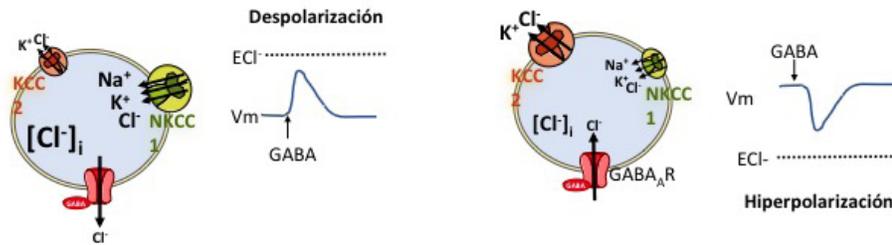


Figura 2. La expresión de NKCC1 y KCC2 neuronal modula la concentración del cloruro intracelular ($[Cl^-]_i$) y el potencial de equilibrio del cloruro (E_{Cl^-}). Esto determina la polaridad (excitatoria o inhibitoria) de la respuesta sináptica ante la estimulación con GABA.

Los circuitos neuronales del SNC dependen de que las neuronas puedan inhibirse o excitarse entre sí. Aunque existen varios neurotransmisores excitadores, la inhibición neuronal está mediada principalmente por el ácido γ -aminobutírico (GABA). El GABA se une a receptores ionotrópicos $GABA_A$ R, los cuales incluyen en su estructura un canal permeable al Cl^- que se abre con la unión de GABA. La dirección del flujo iónico depende de la fuerza motriz electroquímica que actúa sobre los iones Cl^- , la cual es la resta entre el potencial de membrana de la célula (V_m) y el potencial de equilibrio del Cl^- (E_{Cl^-}). Con una $[Cl^-]_i$ de 8 mM, el E_{Cl^-} es de aproximadamente -60 mV. En la mayoría de las neuronas, la $[Cl^-]_i$ depende en gran medida de la actividad de KCC2 y NKCC1 (Figura 2).

La relación entre la $[Cl^-]_i$ y el potencial de equilibrio del Cl^- (E_{Cl^-}) determina la polaridad de la respuesta sináptica ante la estimulación con GABA en las neuronas. El E_{Cl^-} depende de la $[Cl^-]_i$ y se calcula con la ecuación de Nernst. A lo largo del desarrollo, el $[Cl^-]_i$ de las neuronas cambia. Típicamente la $[Cl^-]_i$ es alta en las neuronas inmaduras y disminuye a medida que estas maduran (Ben-Ari, 2002). Esta disminución se correlaciona con una creciente expresión de KCC2 a lo largo del desarrollo (Rivera *et al.*, 1999). En las neuronas inmaduras la expresión y actividad de KCC2 es baja y la actividad de NKCC1 es proporcionalmente mayor. Esto determina que la $[Cl^-]_i$ sea relativamente alta (20-40 mM) (Ben-Ari, 2002). Con esta $[Cl^-]_i$, el valor de E_{Cl^-} es más alto que V_m y la estimulación de los receptores $GABA_A$ R por GABA promueve la salida de Cl^- y la despolarización (excitación) neuronal. En cambio, en las neuronas maduras, la expresión y actividad de KCC2 supera a la de NKCC2, con lo cual la $[Cl^-]_i$ es relativamente baja (~ 5 -12 mM). Al ser ahora el valor del E_{Cl^-} más bajo que V_m , GABA promueve la entrada del Cl^- y por tanto hiperpolariza (inhibe) a la neurona.

En las neuronas del núcleo supraquiasmático (SCN) se observa un fenómeno curioso. Las corrientes postsinápticas $GABA_A$ érgicas cambian su polaridad, presentan

variaciones de ~ 30 mV entre el día y la noche. Esto se debe a que la $[Cl^-]_i$ cambia significativamente en forma circadiana entre dos valores extremos (Irwin and Allen, 2009). Trabajos recientes han demostrado que la expresión de NKCC1 en las neuronas del SCN está regulada de manera cíclica por la luz ambiental. Esto explica que la $[Cl^-]_i$ y la polaridad de la respuesta $GABA_A$ érgica se module de manera circadiana (McNeill *et al.*, 2020).

Finalmente, otro ejemplo de la importancia de la transmisión $GABA_A$ érgica y las repercusiones del mantenimiento de la $[Cl^-]_i$ por la actividad de los CCCs puede observarse en la regulación del equilibrio del peso corporal. La transmisión $GABA_A$ érgica en áreas hipotálamicas y en el tronco encefálico participa en una red neuroendocrina que modula la ingesta calórica, el gasto energético y la termogénesis de acuerdo con el nivel de ingesta de alimentos. Las neuronas del núcleo arcuato (ARC) expresan receptores de leptina (LepR), cuya activación desencadena la inhibición $GABA_A$ érgica por parte del ARC hacia el núcleo paraventricular (PVN). Esto, a su vez, libera la inhibición tónica que las neuronas PVN ejercen sobre el tejido adiposo marrón (BAT), aumentando así el gasto de energía a través de la termogénesis dependiente de BAT. Curiosamente, recién hemos observado que los ratones que expresan una forma inactiva de SPAK que es incapaz de fosforilar NKCC1 y KCC2, son resistentes al desarrollo de obesidad cuando se les coloca en una dieta rica en grasas (Torre-Villalvazo *et al.*, 2018). Estos ratones muestran un mayor gasto de energía, reflejado en un aumento de la termogénesis en el tejido adiposo pardo, una mayor actividad mitocondrial muscular y una menor esteatosis hepática que sus compañeros de camada de tipo salvaje. Por lo tanto, es posible que este fenotipo pueda estar relacionado con $[Cl^-]_i$ alterado y la respuesta a GABA en las neuronas PVN.

Estos ejemplos subrayan la importancia de la vía de WNK SPAK/OSR1 cuya regulación determina procesos fisiológicos en los que $[Cl^-]_i$ actúa como un nuevo segundo mensajero. **■**

Referencias

- Alessi, D. R. *et al.* The WNK-SPAK/OSR1 pathway: Master regulator of cation-chloride cotransporters. *Sci Signal* 7, <https://doi.org/10.1126/scisignal.2005365> (2014).
- Bazúa-Valenti, S. *et al.* The Effect of WNK4 on the Na-Cl- Cotransporter Is Modulated by Intracellular Chloride. *J Am Soc Nephrol* 26, 1781-1786, <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050470> (2014).
- Ben-Ari, Y. Excitatory actions of gaba during development: the nature of the nurture. *Nat rev Neurosci* 3, 728-739, <https://doi.org/10.1038/nrn920> (2002).
- Gamba, G. Molecular physiology and pathophysiology of electroneutral cation-chloride cotransporters. *Physiol Rev* VN - *readcube.com* 85(2), 423-493. <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2004> (2005).
- Irwin, R. P. & Allen, C. N. $GABA_A$ ergic signaling induces divergent neuronal Ca^{2+} responses in the suprachiasmatic nucleus network. *Eur J Neurosci* 30, 1462-1475, <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06944.x> (2009).
- McNeill, J. K. t., Walton, J. C., Ryu, V. Albers, H. E. The Excitatory Effects of GABA within the Suprachiasmatic Nucleus: Regulation of Na-K-2Cl Cotransporters (NKCCs) by Environmental Lighting Conditions. *J Biol Rhythms*, 748730420924271, <https://doi.org/10.1177/0748730420924271> (2020).
- Murillo-de-Ozores, A. R., Chávez-Canales, M., de Los Heros, P., Gamba, G. Castañeda-Bueno, M. Physiological Processes Modulated by the Chloride-Sensitive WNK-SPAK/OSR1 Kinase Signaling Pathway and the Cation-Coupled Chloride Cotransporters. *Front Physiol* 11, 585907, doi:10.3389/fphys.2020.585907 (2020).
- Piala, A. T. *et al.* Chloride sensing by WNK1 involves inhibition of autophosphorylation. *Sci Signal* 7, ra41, DOI: [10.1126/scisignal.2005050](https://doi.org/10.1126/scisignal.2005050) (2014).
- Rivera, C. *et al.* The K+/Cl- co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 397, 251-255, <https://doi.org/10.1038/16697> (1999).
- Terker, A. S. *et al.* Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 21, 39-50, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.12.006> (2015).
- Torre-Villalvazo, I. *et al.* Inactivation of SPAK kinase reduces body weight gain in mice fed a high-fat diet by improving energy expenditure and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 314, E53-E65, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00108.2017> (2018).

Al alza los robos de cuentas de Whatsapp, ¿cómo prevenirlos?

Omar Rangel
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM

La gran cantidad de usuarios que tiene Whatsapp hace que los grupos de cibercriminales constantemente busquen nuevas formas de obtener algún beneficio a través del robo de cuentas y suplantación de usuarios de esta red social. Aunque no es nada nuevo este cibercrimen, recientemente se han dado al alza los casos en los que, a través de un engaño masivo, es decir, por medio de un ataque generalizado en el que el objetivo es apoderarse del mayor número de cuentas, éstas se utilizan para tratar de estafar a otras (generalmente los propios contactos de las cuentas hackeadas) y así se va haciendo una cadena interminable de víctimas de estafa.

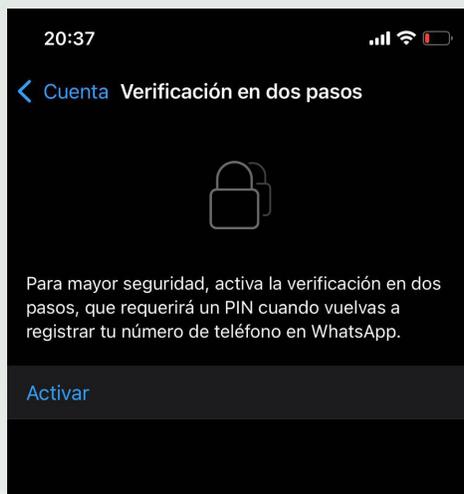
El *modus operandi* de estas campañas es utilizar temas de actualidad o tendencia para crear curiosidad en las personas que las reciben, desde supuestas fotografías o videos exclusivos, hasta primicias de secretos revelados y publicados en algún sitio web fraudulento, son “ganchos” que utilizan los cibercriminales para conseguir que los usuarios hagan click o descarguen los archivos que contienen el malware que les permitirá posteriormente apoderarse de esa cuenta.

Otra estrategia que ha proliferado recientemente es el ataque dirigido, destinado principalmente al robo de identidad para conseguir dinero directamente del usuario legítimo de la cuenta o bien a través del engaño de sus contactos. Aunque las personas más susceptibles de este tipo de ataque son los ‘perfiles de alto riesgo’ como políticos, empresarios, artistas, celebridades de la red (*influencers*), etc., la verdad es que actualmente todos los usuarios de esta red social somos susceptibles de sufrir un intento de robo de identidad.

¿Cómo protegerse?

El primer paso consiste en estar alertas de cualquier llamada o mensaje sospechoso, generalmente provenientes de números desconocidos, con un tono de urgencia por tratarse de un premio o de un cargo desconocido que hay que resolver inmediatamente; de la misma manera debemos tener cuidado de enlaces que intentan suplantar empresas o servicios y nos envían archivos o enlaces de internet que generalmente conducen a páginas donde nos solicitan datos personales.

Si identificamos alguna de las situaciones anteriores, lo mejor es tratar de confirmar el mensaje a través de canales oficiales de comunicación y si es posible reportar el incidente.



“Para activar la función de verificación en dos pasos debemos entrar a la Configuración de Whatsapp, posteriormente hacer click en ‘Cuenta’, después en ‘Verificación en dos pasos’ y por último en ‘Activar’”.

¿Qué hacer si ya se apoderaron de tu cuenta?

Alerta a todos tus contactos, eso evitará que otras personas se conviertan en víctimas del ataque.

¿Qué sucede si seguí el enlace y llegué a una página donde me solicitan datos personales?

Si no entregaste la información que te solicitaron, no pasa nada, cierra la página y continúa usando Whatsapp con más precaución. Si en cambio respondiste el formulario o caíste en el engaño y proporcionaste contraseñas, PINs, etc., cámbialos inmediatamente, aún puedes estar a tiempo de evitar una catástrofe.

Descargué un archivo sospechoso, pero al abrirlo no pasó nada ¿qué debo hacer?

Lleva a tu dispositivo con un técnico especializado, aunque aparentemente no ha pasado nada tu equipo podría estar comprometido, será necesario realizar procedimientos de eliminación de malware o incluso restaurar el equipo al estado de fábrica.

Whatsapp nos facilita la tarea de protegernos

Una medida muy útil de protegernos ante el robo de cuentas o identidad de Whatsapp consiste en activar la “Verificación en dos pasos”, esta función nos permite establecer un PIN y vincular nuestra cuenta a una dirección de correo electrónico, así cuando alguien intente robar nuestra cuenta Whatsapp le solicitará ese PIN para poder activar la cuenta en otro dispositivo, la cuenta de correo nos permitirá recuperar el PIN en caso de que lo olvidemos. [i](#)

Más información:
<https://bit.ly/3SCSiLw>

