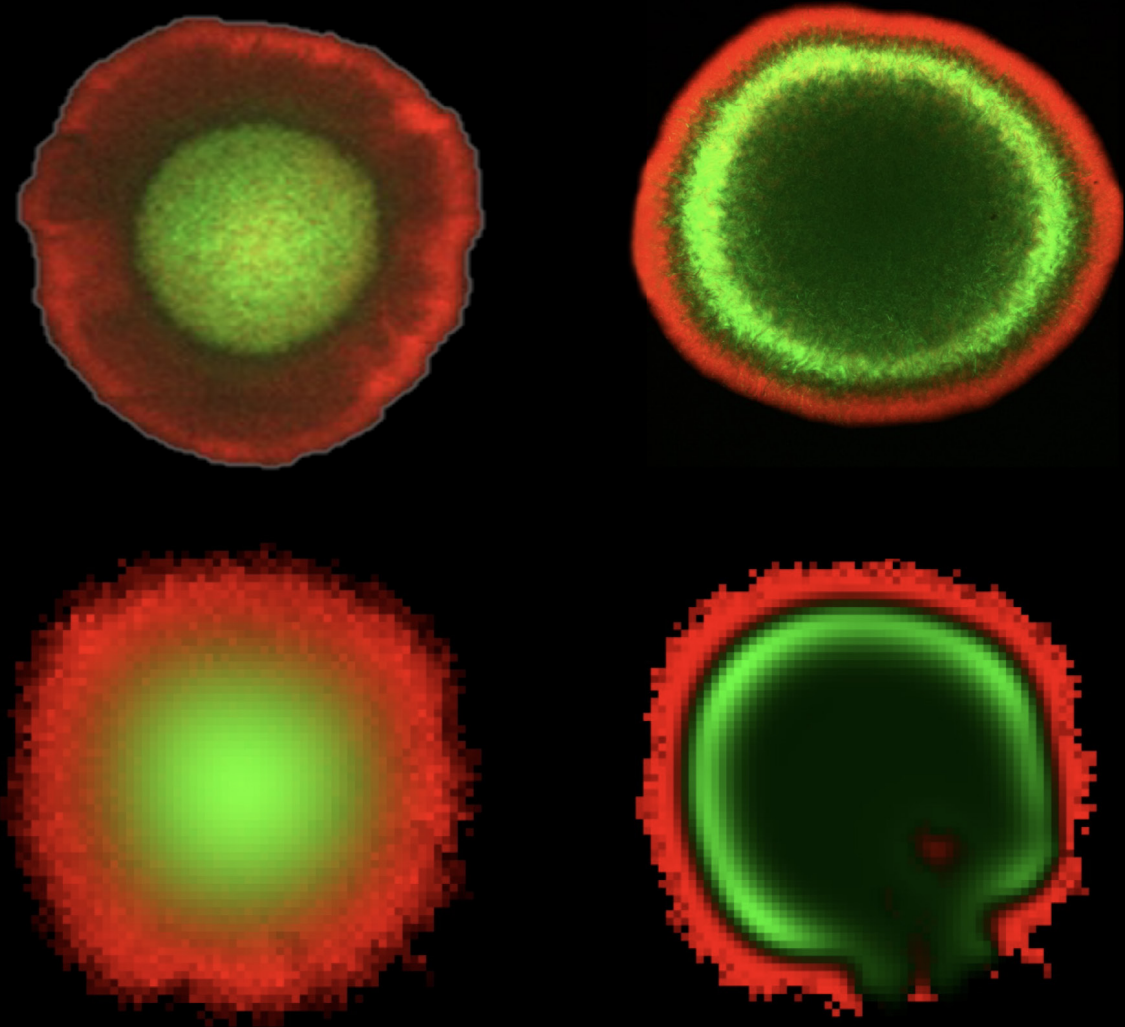




Gaceta Biomédicas



Julio, 2022 | Año 27 | Número 7 | ISSN 1607-6788



Biología de sistemas

para entender los mecanismos que dan lugar a patrones espaciales en sistemas biológicos complejos

P. 8





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 7. 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 julio 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

JULIO, 2022 AÑO 27 NÚMERO 7

Una mirada al uso del sistema termoinducible λ pL/pR-cl857 para la producción de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*

3

Estudian la asociación entre la exposición a ftalatos y bisfenoles y la incidencia de cáncer de mama

6

SEMINARIO INSTITUCIONAL

Biología de sistemas para entender los mecanismos que dan lugar a patrones espaciales en sistemas biológicos complejos

8

Pseudomonas aeruginosa, una bacteria fascinante y temible

10

Exposición a la luz azul durante el desarrollo temprano puede provocar cambios conductuales y cognitivos

12

Participa Biomédicas en eventos de difusión y divulgación de Mexican Bioimaging Workshops

14

Elijiendo tu vocación en línea

16

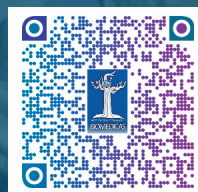


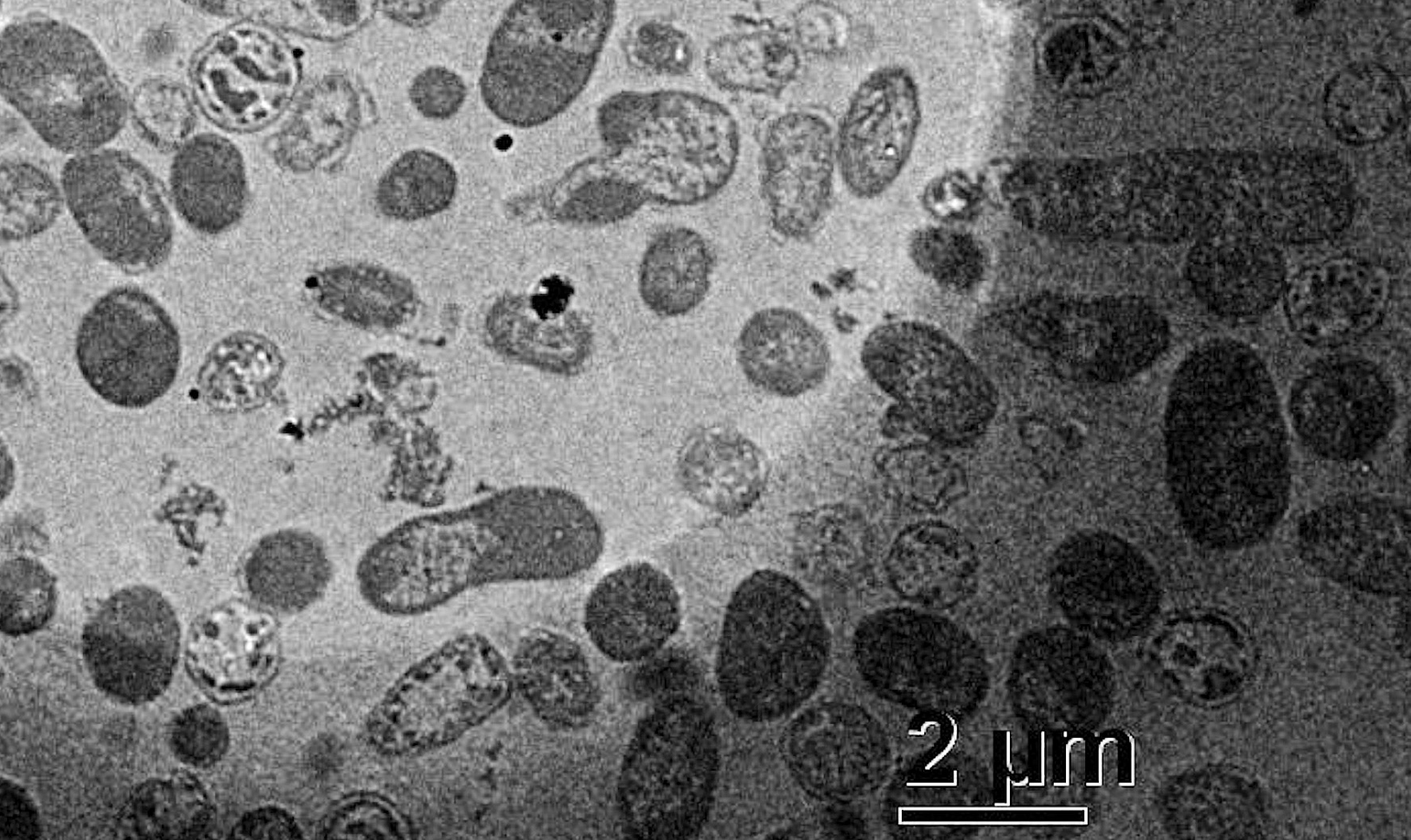
Diseño de portada: Osiris López
Fotografía: Dr. Roberto Endres.

Ediciones anteriores:

Use nuestro código

De click.





Una mirada al uso del sistema termoinducible λ pL/pR-cl857 para la producción de proteínas recombinantes en *Escherichia coli*

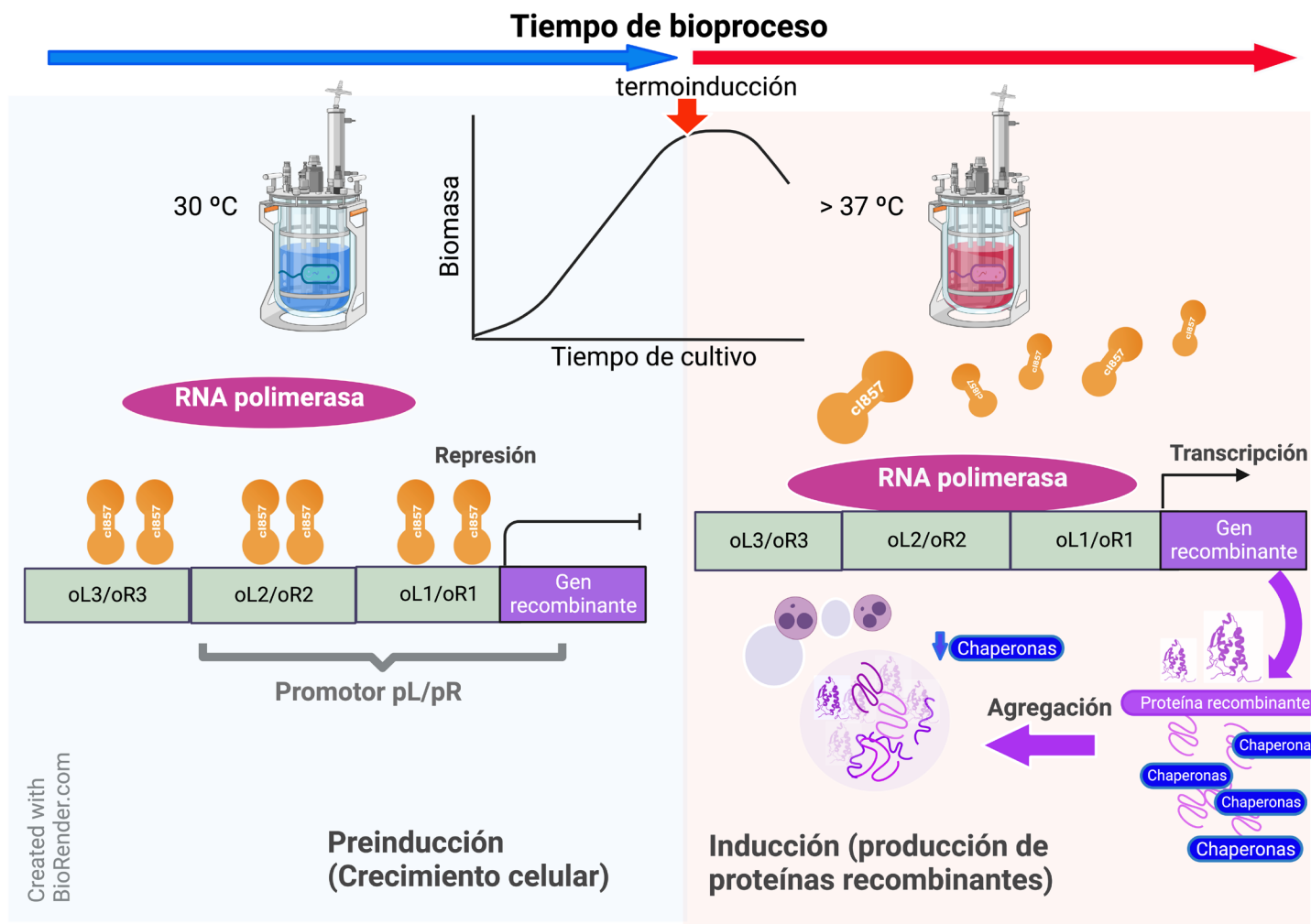
Norma A. Valdez-Cruz, Diego Rosiles-Becerril y Mauricio A. Trujillo-Roldán
Programa de Investigación de Producción de Biomoléculas
y Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBO-UNAM

La producción de proteínas recombinantes (PR) es un campo de interés para diferentes industrias como la farmacéutica, la alimentaria y la biotecnológica. Las PR terapéuticas con calidad, seguras y efectivas, son primordiales para la atención de enfermedades crónicas, degenerativas, metabólicas, virales y bacterianas entre otras. Los bioprocesos para la obtención de diferentes PR emplean distintas configuraciones de sistemas de expresión que incluyen desde el gen recombinante, vectores, biopartes involucradas en la regulación de la expresión génica, hasta las diferentes células que han permitido llegar a la industria. Particularmente, para la producción de bioterapéuticos, algunos sistemas de expresión y bioprocesos han sido los que se han aprobado de forma constante por diferentes agencias regulatorias, probando su seguridad. Los sistemas de producción de PR pueden ser muy variados originando bioprocesos particulares para cada bioterapéutico.

Entre las células empleadas para la producción de PR se encuentra la bacteria *Escherichia coli* en la cual se han obtenido una variedad de bioterapéuticos, como por ejemplo insulinas, factores de crecimiento celular, citocinas y hormonas. Dicha producción ha sido ventajosa comparada con células como levaduras o células de mamífero, por sus altas productividades, fácil manejo, cultivos de alta densidad, además de que sus bioprocesos suelen ser más económicos. Además, esto ha quedado demostrado con el alto número de productos aprobados por agencias regulatorias (alrededor de 22 por ciento de

Hasta ahora la mayoría de los estudios buscan establecer las mejores condiciones para producir proteínas heterólogas bajo el sistema termoinducible λ pL/pR-cl857

Continúa Página 4>



los bioterapéuticos), producidos en este sistema celular y la fabricación de más de 18 toneladas métricas anuales de bioingredientes activos (Walsh 2018).

Entre los sistemas de expresión de PR existen diferentes formas de inducir la expresión del gen heterólogo. Particularmente para la producción de bioterapéuticos, donde se recomienda que todas las moléculas añadidas al bioproceso deben eliminarse y debe demostrarse dicha eliminación, se ha preferido el uso de sistemas que eviten la adición de inductores químicos como el isopropil-β-D-1-tiogalactopiranosido (IPTG) o de antibióticos. De ahí que métodos físicos como la termoinducción, se han utilizado ampliamente para producir PR en sistemas bacterianos (Valdez-Cruz *et al.* 2010;2011).

El sistema de expresión termoinducible λpL/pR-cl857 es una estrategia que se ha usado tanto en la academia como a nivel industrial para producir proteínas recombinantes en *E. coli* (Valdez-Cruz *et al.* 2010;2011; Restrepo-Pineda *et al.* 2019;2021). La inducción por tem-

peratura al ser un evento externo en el biorreactor disminuye las posibilidades de contaminación, aunque en algunos casos según el tamaño de biorreactor se pueden tener problemas con el control externo de la temperatura (Caspeta *et al.* 2013). El sistema termoinducible λpL/pR-cl857 utiliza los promotores pL (promotor hacia la izquierda) y pR (promotor hacia la derecha) del bacteriófago λ (Riggs 2018). Ambos promotores son fuertes y se controlan a través del represor termolábil cI857 (Valdez-Cruz *et al.* 2010) (Figura 1). El bacteriófago λ es un virus con ADN de doble cadena que infecta a las bacterias *E. coli* el cual tiene los ciclos lítico y lisogénico (Herskowitz, 1973). El represor λcI controla el “cambio genético” entre los ciclos mediante su unión diferencial a los sitios operadores de los promotores pL (oL1, oL2 y oL3) y pR (oR1, oR2 y oR3) (Johnson *et al.* 1979). Importantly, el represor cI857 es una mutante (A66T) del λcI, cuyo cambio de aminoácido permite desestabilizar las interacciones hidrofóbicas con los sitios del operador desprendiéndose de los

promotores pL o pR al aumentar la temperatura por arriba de 37°C (Lieb 1966, Restrepo-Pineda *et al.* 2021;2022a,b).

Una ventaja de producir las PRs en los sistemas termoinducibles como el sistema λpL/pR-cl857 es que se pueden obtener altas concentraciones de proteína entre miligramos a gramos por litro (Restrepo-Pineda *et al.* 2021). Sin embargo, el aumento de temperatura además de inducir la expresión del gen heterólogo también puede afectar la producción de proteínas endógenas, así como la agregación de proteínas (Valdez-Cruz *et al.* 2010, 2011). Típicamente, la sobreproducción de PRs en el sistema λpL/pR-cl857 tiende a formar agregados (principalmente proteicos) llamados cuerpos de inclusión (CI). Los CI son depósitos esféricos intracelulares, semiesféricos o incluso con forma de gota, que se forman al agregarse proteínas endógenas, y que pueden llegar a incluir una gran cantidad de PR (Castellanos-Mendoza *et al.* 2014). La formación de los CI es un proceso dinámico asociado con el aumento en las interacciones entre cadenas poli-

peptídicas parcialmente plegadas o mal plegadas tanto endógenas como de proteínas recombinantes que son formadas rápidamente sin alcanzar a estructurarse correctamente (De Marco *et al.* 2019). De hecho, el aumento de la temperatura puede crear condiciones ambientales de sobreproducción de chaperonas que son proteínas que se dedican a interactuar con los sitios hidrofóbicos de las proteínas nacientes además de ayudar a estructurarlas (Restrepo-Pineda *et al.* 2021;2022a,b). La termoinducción por tiempos prolongados puede generar condiciones de estrés que a su vez puede provocar la escasez de proteínas de choque térmico (HSP) (Restrepo-Pineda *et al.*, 2019;2022a), que son responsables de mantener la homeostasis del proteoma celular.


Aunque muchos estudios han considerado a los CI como un obstáculo para obtener PRs solubles y activas, se ha demostrado que dentro de los CI incluso pueden coexistir proteínas con estructuras similares a las nativas (García-Fruitós *et al.* 2012). El conocimiento e interés sobre la composición y arquitectura de los CI generados en el sistema λ pL/pR-cl857 ha incrementado en los últimos años pues los CI son la materia prima que se utiliza para comenzar la purificación de proteínas terapéuticas, así como para el diseño de nuevos biomateriales, biocatalizadores y agentes de liberación de fármacos (García-Fruitós *et al.* 2012).

La operación de biorreactores que funcionan bajo el sistema λ pL/pR-cl857 se manipulan de forma bifásica. Los cultivos comienzan con la preinducción manteniendo el crecimiento celular entre 30 a 34°C, con un posterior cambio de la temperatura por arriba de 37°C (38°C a 42°C), lo que provoca un cambio conformacional de represor termolábil cl857, y lo que permite la producción de la PR. Tanto la temperatura de pre-inducción como la temperatura de inducción puede cambiar, y dependiendo de la proteína a producir puede provocar cambios en las productividades, en la biomasa máxima, así como en la arquitectura de los agregados proteicos, su tiempo de formación y su composición (Restrepo-Pineda *et al.* 2022a,b).

El uso del sistema termoinducible λ pL/pR-cl857 ha permitido obtener rendimientos de al menos un 30 por ciento respecto a la proteína total, y dependiendo de las estrategias de preinducción o inducción (diferentes temperaturas que se pueden usar, el tiempo, pulsos

de inducción, o el uso de mutantes), el contenido de la PR contenida en CI puede ser enriquecida. Debido a la diferencia en densidad de los CI, estos pueden ser fácilmente separados, para comenzar la purificación de las PR.

Hasta ahora la mayoría de los estudios buscan establecer las mejores condiciones para producir proteínas heterólogas bajo el sistema termoinducible λ pL/pR-cl857, aunque recientemente se estudian las respuestas moleculares involucradas en la termoinducción mediante técnicas ómicas lo que permitirá una amplia comprensión de los fenómenos que conjunta la sobreexpresión de proteínas y la respuesta de choque térmico, con la finalidad de diseñar mejores estrategias de termoinducción.

Agradecimientos: al “Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM” (PAPIIT-UNAM IN210822: NAVC, IN211422, IV201220: MATR). A la Mtra. Sonia Olguin por la revisión y edición del escrito. 

Referencias

- Walsh G, (2018). Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nature biotechnology*;36(12), 1136–1145. <https://doi.org/10.1038/nbt.4305>
- Valdez-Cruz NA, Caspeta L, Pérez NO, *et al.* (2010). Production of recombinant proteins in *E. coli* by the heat inducible expression system based on the phage lambda pL and/or pR promoters. *Microbial cell factories*;9,18. <https://doi.org/10.1186>
- Valdez-Cruz NA, Ramírez OT, Trujillo-Roldán MA, (2011). Heat shock molecular responses caused by the production of recombinant proteins in the heat inducible expression system: *E. coli* with lambda phage pL and/or pR promoters. *Bioeng Bugs*;2:2. <https://doi.org/10.4161/bbug.2.2.14316>
- Restrepo-Pineda S, Pérez N, Valdez-Cruz NA, *et al.* (2021). Thermoinducible expression system for producing recombinant proteins in *Escherichia coli*: advances and insights. *FEMS Microbiol Rev*;45(6),fuab023. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab023>
- Restrepo-Pineda S, Bando-Campos CG, Valdez-Cruz NA, *et al.* (2019). Recombinant production of ESAT-6 antigen in thermoinducible *Escherichia coli*: the role of culture scale and temperature on metabolic response, expression of chaperones, and architecture of inclusion bodies. *Cell stress & chaperones*;24(4), 777–792. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-01006-x>
- Restrepo-Pineda S, Sánchez-Puig N, Pérez NO, *et al.* (2022). The pre-induction temperature affects recombinant HuGM-CSF aggregation in thermoinducible *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*;106(8):2883-2902. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11908-z>
- Restrepo-Pineda S, Rosiles-Becerril D, Vargas-Castillo AB, *et al.* (2022). Induction temperature impacts the structure of recombinant HuGM-CSF inclusion bodies in thermoinducible *E. coli*. *Electronic Journal of Biotechnology*, <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2022.08.004>
- Caspeta L, Lara AR, Pérez NO, *et al.* (2013). Enhancing thermo-induced recombinant protein production in *Escherichia coli* by temperature oscillations and post-induction nutrient feeding strategies. *Journal of Biotechnology*;167(1),47–55. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2013.06.001>
- Riggs PD, (2018). Overview of protein expression vectors for *E. coli*. *Curr Protoc Essent Lab Tech*;17:e23. <https://doi.org/10.1002/cpet.23>
- Herskowitz I. (1973). Control of gene expression in bacteriophage lambda. *Ann Rev Gen*;7, 289–324. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.07.120173.001445>
- Johnson AD, Meyer BJ, Ptashne M, (1979). Interactions between DNAbound repressors govern regulation by the λ phage repressor. *Proc Natl Acad Sci USA*;76:5061–5. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.10.506>
- Lieb M, (1966). Studies of heat-inducible lambda bacteriophage, I. Order of genetics sites and properties of mutant prophages. *J Mol Biol*;16:149–63. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(66\)80269-3](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(66)80269-3)
- de Marco A, Ferrer-Mirallas N, Garcia-Fruitós E, *et al.* (2019). Bacterial inclusion bodies are industrially exploitable amyloids. *FEMS Microbiol Rev*;43:53–72. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuy038>
- Castellanos-Mendoza A, Castro-Acosta RM, Olvera A, *et al.* (2014). Influence of pH control in the formation of inclusion bodies during production of recombinant sphingomyelinase-D in *Escherichia coli*. *Microb Cell Fact*;13:1–14. <https://doi.org/10.1186/s12934-014-0137-9>
- García-Fruitós E, Vázquez E, Díez-Gil C, *et al.* (2012). Bacterial inclusion bodies: making gold from waste. *Trends Biotechnol*;30(2):65-70. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2011.09.003>



Estudian la asociación entre la exposición a ftalatos y bisfenoles y la incidencia de cáncer de mama

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

Los bisfenoles y los ftalatos están relacionados con el desarrollo y progresión del cáncer de mama, pero no se sabe a que concentraciones estos compuestos sintéticos —que son considerados disruptores endocrinos porque imitan las acciones hormonales al unirse a los receptores de hormonas como estrógenos y andrógenos y son ampliamente usados para elaborar recipientes de plástico, envases de alimentos, productos personales y de salud— pueden propiciar el desarrollo de este padecimiento.

Para poder establecer una posible asociación entre la exposición a los disruptores endocrinos y la enfermedad, el doctor Jorge Morales Montor, del departamento de Inmunología del IIBO, y sus colaboradores cuantificaron y compararon las concentraciones de los compuestos parentales (originales) de 4 diferentes ftalatos y 2 bisfenoles en mujeres con, sin y sobrevivientes de cáncer de mama habitantes de la Ciudad de México y Toluca —que se encuentran entre las ciudades más industrializadas del país— y encontraron diferencias significativas en las concentraciones de los compuestos entre los tres grupos de mujeres.

El doctor Morales Montor y sus colaboradores consideran que medir los compuestos originales y no sus metabolitos reflejaría la exposición de un individuo en un momento específico con mayor precisión.

La presencia de los ftalatos y los bisfenoles se ha extendido a diferentes contextos ambientales, de manera que es común tener contacto con ellos a través del aire, el agua que bebemos y los alimentos que ingerimos.

En condiciones normales, cuando las personas consumen las formas parentales de los ftalatos y los bisfenoles, los contaminantes sufren al menos dos cambios metabólicos: la hidrólisis y la conjugación en el hígado; posteriormente se excretan por la bilis o la orina al cabo de aproximadamente 5 horas.

A la fecha existen evidencias experimentales que indican que los ftalatos y los bisfenoles participan en la activación de diferentes vías de señalización celular mediante la estimulación de diferentes receptores a esteroides, especialmente el receptor de estrógenos; además se ha visto que estos compuestos sintéticos

pueden estimular la proliferación de células de cáncer de mama que no expresan al receptor de estrógenos o células de cáncer de mama triple negativo.

Por ello, los investigadores consideran que la exposición a ese tipo de compuestos plásticos durante periodos críticos de la vida, como la lactancia, puede producir efectos que alteren la salud a diferentes niveles y conducir, entre otros padecimientos, al desarrollo de cáncer de mama.

En el estudio, en el que el doctor Jorge Morales Montor y sus colaboradores midieron la concentración de los ftalatos dietil hexil ftalato (DEHP), butil bencil ftalato (BBP), dibutil ftalato (DBP) y dietil ftalato (DEP), así como de los bisfenoles A y S (BPA y BPS, respectivamente) en sueros de 102 mujeres de ambas ciudades¹, encontraron incrementos diferenciales principalmente en la concentración de los

ftalatos, pues dos de ellos resultaron ser significativamente más abundantes en las pacientes con cáncer de mama procedentes de la Ciudad de México.

En las participantes que no tenían la enfermedad, encontraron niveles más altos de DEP en las habitantes de la Ciudad de México, pero los niveles de DBP, DEHP y BBP fueron más altos en las mujeres de Toluca; también se observó una alta concentración de BPA y BPS en el grupo control de la capital del país y niveles casi indetectables de BPS en las participantes de Toluca.

En cuanto a las mujeres con cáncer de mama, encontraron que la concentración de DEP presentaba una tendencia similar a aquellas que no tenían el padecimiento, pero la concentración de DBP era 25 veces mayor en las pacientes de la Ciudad de México, y las concentraciones de DEHP y BBP eran más altas en las pacientes con cáncer de mama de Toluca (similar a lo que se observó en las mujeres sanas).

No encontraron un cambio significativo en los niveles de BPA de las pacientes de las 2 ciudades, lo cual difiere de lo observado en las personas sanas, y las pacientes de la ciudad de Toluca tampoco presentaron niveles detectables de BPS en sangre.

Posteriormente se interesaron en comparar las concentraciones de los compuestos en pacientes con cáncer de mama de ambas ciudades de acuerdo al tipo molecular de la enfermedad. En una primera etapa del análisis estudiaron el comportamiento global de los niveles de cada compuesto, agrupando los casos de ambas ciudades por un lado y los controles por otro, pero sólo encontraron diferencias significativas en los niveles de DBP y BPS.

En seguida compararon los niveles de ftalatos y bisfenoles en las pacientes con cáncer de mama de acuerdo al tipo molecular, tomando en cuenta los tres principales subtipos ampliamente conocidos.

Sólo en las pacientes de la Ciudad de México observaron que las tenían el subtipo HER2+ y triple negativo las concentraciones de los ftalatos DBP y BBP eran significativamente más altas que en el grupo control y en las pacientes con el subtipo de cáncer de mama que expresa el receptor de estrógenos; es decir, que DBP y BBP estaban incrementados principalmente en los tipos de cáncer de mama agresivos y pobremente diferenciados. El grupo de pacientes con cáncer de mama

que tiene el receptor de estrógenos presentaban las concentraciones de BPS más elevadas, en comparación con las que expresaban otros subtipos.

No observaron cambios significativos en los niveles séricos de DBP entre los controles y los sobrevivientes de cáncer de mama, lo cual indica que el incremento en el compuesto puede deberse a la presencia de células malignas, pero los investigadores indican que es necesario realizar estudios adicionales para poder confirmarlo.

También se interesaron en averiguar si el tratamiento terapéutico producía algún efecto en los niveles de estos compuestos en las personas sobrevivientes al cáncer de mama y encontraron diferencias significativas a la baja en cuanto a las concentraciones de los ftalatos DEP, DEHP, DBP y BBP en las mujeres libres de recurrencia por 5 años procedentes de la ciudad de Toluca.

No encontraron diferencias significativas en los niveles de los bisfenoles, ya que ni en las mujeres sanas, ni en las sobrevivientes residentes de Toluca se identificaron niveles detectables del compuesto.

Sobre los altos niveles de DEP en todas las mujeres que participaron en el estudio procedentes de la Ciudad de México, los investigadores señalan que coinciden con los hallazgos de un estudio liderado por la doctora Lizbeth López Carrillo del Instituto Nacional de Salud Pública, en donde se reportaba una asociación positiva significativa entre el riesgo de desarrollar cáncer de mama y la exposición a DEP en mujeres del norte del país, además consideran que la exposición a DEP puede estar relacionada con la elevada incidencia de cáncer de mama en mujeres de América Latina.


Así mismo señalan que los resultados obtenidos sobre la exposición a DBP en pacientes con cáncer de mama coincide con lo que se observó en un estudio con pacientes daneses, en las que se calculó la exposición anual acumulada a ftalatos por ingesta de un medicamento en pacientes e identificaron una asociación entre los altos niveles de DBP con un aumento de aproximadamente el doble en la tasa de incidencia de cáncer de mama que expresa el receptor a estrógenos; en ese estudio no se incluyeron los efectos de BBP y DEHP.

En relación con los hallazgos de bajas concentraciones de bisfenoles en mujeres sanas y con cáncer de mama, los investigadores indican que resultados similares

han sido reportados en otros estudios realizados con poblaciones de otras partes del mundo. Además destacan que otros grupos de investigación no han encontrado una fuerte relación entre altas concentraciones de este tipo de compuestos en fluidos biológicos humanos y un mayor riesgo de cáncer de mama, aunado a que varios estudios preclínicos han demostrado que dosis bajas de BPA y BPS alteran la dinámica celular proliferativa de las células de cáncer de mama, lo cual podría determinar la progresión de la enfermedad.

Entre las limitaciones del estudio, los investigadores destacan el reducido tamaño de la muestra y la imposibilidad de comparar las concentraciones séricas de los compuestos ambientales con otros trabajos, ya que en este se midieron los compuestos originales y no los metabolitos; sin embargo indican que el hecho de que los niveles séricos de los metabolitos medidos en estudios previos sean del mismo orden de magnitud confieren cierta confianza sobre la precisión de los datos obtenidos por el doctor Morales Montor y sus colaboradores.

Debido a los hallazgos del estudio que indican que las concentraciones séricas de ftalatos incrementan significativamente en diferentes subtipos de cáncer de mama en habitantes de la Ciudad de México y que las concentraciones de DEP y DEHP presentan diferencias entre las mujeres con cáncer de mama y las sobrevivientes a la enfermedad, los investigadores afirman que dichos resultados apoyan la hipótesis de que existe una asociación positiva entre la exposición a ftalatos y la incidencia de cáncer de mama.

Así mismo señalan que se deben promover políticas públicas para reducir el uso y, en consecuencia, el consumo de contaminantes ambientales y añaden que tomando en cuenta que los ftalatos pueden promover resistencia a la terapia contra el cáncer, el evaluar esos contaminantes podría servir como una herramienta clínica para predecir la presencia de cáncer de mama. 

Referencia

1. Segovia-Mendoza, M., Palacios-Arreola, M. I., Monroy-Escamilla, L. M., Soto-Piña, A. E., Nava-Castro, K. E., Becerril-Alarcón, Y., Camacho-Beiza, R., Aguirre-Quezada, D. E., Cardoso-Peña, E., Amador-Muñoz, O., Garduño-García, J. J., & Morales-Montor, J. (2022). Association of Serum Levels of Plasticizers Compounds, Phthalates and Bisphenols, in Patients and Survivors of Breast Cancer: A Real Connection?. *International journal of environmental research and public health*, 19(13), 8040. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph19138040>

Biología de sistemas para entender los mecanismos que dan lugar a patrones espaciales en sistemas biológicos complejos

Reseña de la plática: "70 years later – rethinking Turing patterns", impartida por el doctor Robert Endres, del Imperial College London

Dra. Elisa Domínguez Hüttinger

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBO-UNAM

El 29 de julio del 2022 se inauguró el ciclo de seminarios institucionales de este ciclo académico con la plática: "70 years later – rethinking Turing patterns", impartida por el doctor Robert Endres, del Imperial College London.

El doctor Endres es un impulsor de la biología de Sistemas y cofundador del programa de Maestría en Investigación en Biología de Sistemas y Biología Sintética del Imperial College London, uno de los primeros programas de posgrado en el mundo enfocado en la interfaz entre biología matemática y señalización celular. Su investigación y labor docente han inspirado un sinnúmero de generaciones de biólogos en sistemas. Su investigación busca el entendimiento de los problemas fundamentales en la señalización, movilidad y formación de patrones celulares. Para ello, construye y analiza modelos matemáticos de sistemas biológicos complejos, colaborando estrechamente con experimentalistas para calibrar y validar dichos modelos.

En su plática dada en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, el doctor Endres hizo un recuento sobre sus recientes esfuerzos en entender los mecanismos regulatorios que dan lugar a la formación de patrones espaciales en poblaciones celulares.

Pero, ¿a qué nos referimos con patrones espaciales en sistemas biológicos? Se trata de configuraciones heterogéneas a lo largo de un plano. Ejemplos incluyen las rayas y motas características de la piel de cebra y leopardo; la segregación de subpoblaciones de bacterias en biopelículas; y al tejido precursor de la mano, ilustrados en figuras 1b y 2a.

Entender los mecanismos regulatorios que resultan de la formación de estos patrones espaciales en sistemas biológicos a diferentes escalas, es un problema que ha ocupado la mente de biólogos matemáticos desde hace al menos 70 años. En 1952, el matemático Alan Turing propuso un mecanismo para la formación de patrones basado en la difusión e interacción de morfógenos activadores e inhibidores (figura 1). Al hacer análisis matemáticos y simulaciones computacionales de este mo-

delo, Turing (Turing, 1952) y posteriormente generaciones enteras de bio-matemáticos (Murray, 2003), lograron reproducir *in silico* dichos patrones espaciales como una propiedad emergente de la red de Turing. En otras palabras, ¡identificaron mecanismos clave (interacciones entre morfógenos) de los cuales emergen los patrones espaciales!

Algunos ejemplos de aplicaciones de la red de Turing incluyen la simulación de la polidactilia (Lange, Nemeschkal y Müller, 2018), de patrones característicos de conchas marinas (Boettiger, Ermentrout y Oster, 2009), y el comportamiento colectivo en poblaciones de *C. elegans* (Demir *et al.*, 2020). Incluso, se cuenta que, cuando alguna vez le preguntaron a Alan Turing si la teoría de morfogénesis puede explicar las rayas en una cebra, respondió: "las rayas son fáciles; ¡lo que me preocupa es la parte del caballo!".

Sin embargo, el sueño de reproducir patrones observados en la naturaleza por medio de la simulación de la red de Turing eventualmente se topó con un obstáculo: no es fácil asociar el mecanismo regulatorio básico propuesto por Turing a las redes regulatorias complejas que actúan durante el desarrollo embrionario y otros procesos de formación de patrones. Esto se debe a que el modelo de Turing es sensible a variaciones en parámetros (es decir, a los valores que cuantifican las magnitudes de las interacciones), y por lo tanto no es robusto (Maini *et al.*, 2012). Todo esto crea un cuello de botella para aplicar el modelo de Turing a sistemas biológicos reales, puesto que los sistemas biológicos son inevitablemente heterogéneos.

El trabajo, inédito, que nos presentó el doctor Endres, da respuesta, precisamente, a este problema. Se trata de un trabajo interdisciplinario realizado en estrecha colabo-

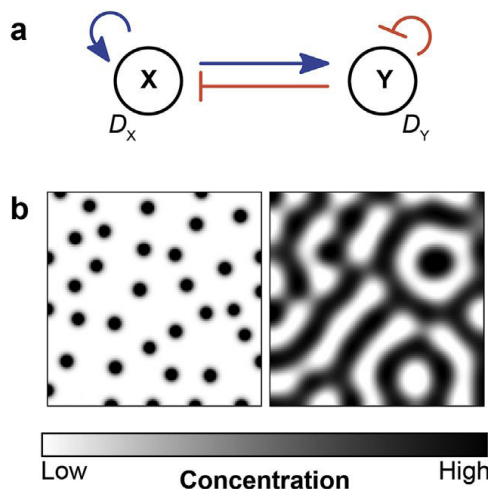


Figura 1. Modelo básico de reacción-difusión para la formación de patrones, propuesto por Alan Turing. (a) Red regulatoria de un sistema autoorganizado de interacciones dinámicas entre un activador (X) y un inhibidor (Y). El activador X promueve su propia producción y la del activador Y; el inhibidor Y restringe su propia producción y la del activador. (b) Ejemplos de patrones de Turing de dos dimensiones, obtenidos por medio de simular la red de activación -inhibición mostrada en (a). Imagen tomada de (Landge *et al.*, 2020), Licencia: CC BY-NC-ND 4.0

ración con el grupo experimental del doctor Mark Isalan (Imperial College London). Involucra las siguientes áreas: 1.- Biología sintética, para el diseño y construcción de circuitos genéticos, 2.- Biología de sistemas, para la modelación matemática de los circuitos, y 3.- Aprendizaje de máquina, para la selección y calibración de modelos matemáticos. El trabajo parte de un modelo matemático que reproduce patrones de Turing de forma robusta (Scholes *et al.*, 2019). Vale la pena resaltar que encontrar este modelo matemático no fue sencillo; involucró construir una familia de 7,625 posibles topologías regulatorias, modelar matemáticamente cada una de éstas y evaluar sistemáticamente su capacidad de generar patrones de Turing de forma robusta. Se podría decir que identificar esta nueva red regulatoria fue como encontrar una aguja en un pajar.

El primer paso fue implementar la red propuesta en Scholes *et al.*, 2019, en un circuito genético sintético en colonias bacterianas. Esta tarea no les fue sencilla, dado que el ruido intrínseco, la saturación, la comunicación cruzada, los retardos desestabilizadores y la carga metabólica, característicos de las reacciones bioquímicas, pueden disminuir drásticamente la fidelidad de los circuitos genéticos.

A la par, se construyó y analizó el modelo matemático correspondiente. Al simular este modelo, efectivamente se logró reproducir los patrones espaciales observados de manera experimental en el circuito genético. Pero, no sólo eso, una de las enormes ventajas de contar con un modelo matemático de un sistema biológico es que es posible hacer experimentos *in silico* y, con ello, generar predicciones. En el caso del modelo del doctor Endres, realizó perturbaciones estocásticas al modelo por medio de simular alteraciones en los valores de parámetros y en la naturaleza de las interacciones. Así, logró reconstruir todo un abanico de patrones de Turing. De esta forma, generó predicciones puntuales sobre la capacidad del circuito genético sintético de reproducir configuraciones espaciales específicas. Dicho de otro modo, con su modelo matemático logró reconstruir el espacio de posibles fenotipos de la red regulatoria explorada.

Finalmente, el doctor Endres mostró sus primeras aproximaciones teóricas para mapear este espacio fenotípico en función de las alteraciones genéticas subyacentes. Para ello, nos presentó resultados preliminares en los que propone un método cuantitativo para clasificar el abanico de patrones espaciales en términos de su entropía. Complementó estos hallazgos con una muestra de cómo se puede emplear una novedosa técnica de aprendizaje profundo basado en

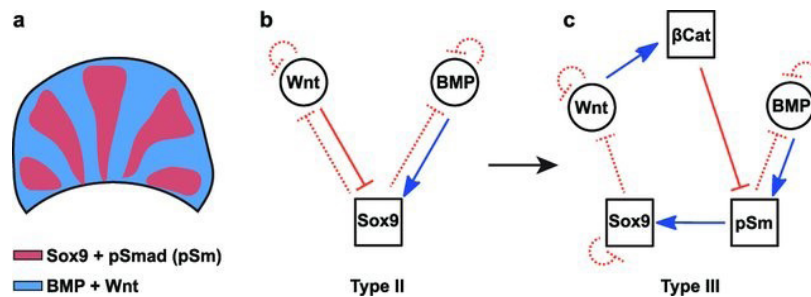


Figura 2: Redes de Turing para la formación de dígitos en vertebrados. (a) Representación esquemática de los patrones espaciales formados por los factores moleculares de la formación de dígitos en vertebrados (pSmad y pSm indican pSmad1/5/8). (b) Red de Turing propuesta por (Raspopovic *et al.*, 2014) para explicar la emergencia de la formación de patrones de formación de dígitos (c) Extensión del modelo de Turing propuesta en (Marcon *et al.*, 2016). Imagen tomada de (Landge *et al.*, 2020), Licencia: CC BY-NC-ND 4.0

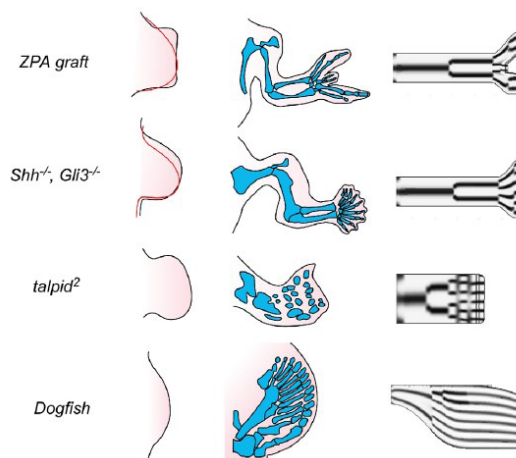


Figura 3: La formación de dígitos en vertebrados en analogía con los patrones de Turing. Imagen tomada de (Zhu *et al.*, 2010), Licencia: CC BY-NC-ND 4.0.

mecanismos (Yazdani *et al.*, 2020) para ajustar los parámetros del modelo a datos empíricos.

El trabajo presentado por el doctor Endres ejemplifica la utilidad de la modelación matemática de redes regulatorias de sistemas biológicos complejos para entender mecanismos, predecir el efecto de perturbaciones y reconstruir el espacio de sus posibles fenotipos.

Referencias

- Lange, A., Nemeschkal, H. L., & Müller, G. B. (2018). A threshold model for polydactyly. *Progress in biophysics and molecular biology*, 137, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.04.007>
- Maini, P. K., *et al.* (2012). Turing's model for biological pattern formation and the robustness problem. *Interface focus*, 2(4), 487–496. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0113>
- Marcon, L., Diego, X., Sharpe, J., y Müller, P. (2016). High-throughput mathematical analysis identifies Turing networks for patterning with equally diffusing signals. *eLife*, 5, e14022. <https://doi.org/10.7554/eLife.14022>
- Murray, J. D. (2003) *Mathematical biology*. 3rd edn. Edited by Springer.

- Raspopovic, J., Marcon, L., Russo, L., y Sharpe, J. (2014). Modeling digits. Digit patterning is controlled by a Bmp-Sox9-Wnt Turing network modulated by morphogen gradients. *Science*, 345(6196), 566–570. <https://doi.org/10.1126/science.1252960>
- Scholes, N. S., Schnoerr, D., Isalan, M., y Stumpf, M. (2019). A Comprehensive Network Atlas Reveals That Turing Patterns Are Common but Not Robust. *Cell systems*, 9(3), 243–257.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.007>
- Turing, A. M. (1952) The Chemical Basis of Morphogenesis, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 237(641), pp. 37–72. <http://doi.org/10.1098/rstb.1952.0012>
- Yazdani, A., Lu, L., Raissi, M., & Karniadakis, G. E. (2020). Systems biology informed deep learning for inferring parameters and hidden dynamics. *PLoS computational biology*, 16(11), e1007575. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007575>
- Zhu, J., Zhang, Y. T., Alber, M. S., y Newman, S. A. (2010). Bare bones pattern formation: a core regulatory network in varying geometries reproduces major features of vertebrate limb development and evolution. *PLoS one*, 5(5), e10892. <https://doi.org/10.1371>

Pseudomonas aeruginosa, una bacteria fascinante y temible

Dra. Gloria Soberón Chávez

Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, IIBO-UNAM

Pseudomonas aeruginosa es una bacteria que puede ser aislada de muy diversos ambientes, como el suelo, aguas contaminadas o prístinas, plantas, en los combustibles de los jets, o incluso de las heces de personas sanas, y por eso se le considera ubicua¹. Sin embargo, esta bacteria ambiental representa un problema de salud muy importante ya que es un patógeno oportunista que causa infecciones en pacientes inmunocomprometidos, quemados, internos en terapia intensiva o en aquellas personas que presentan el padecimiento genético llamado fibrosis quística², además de que presenta un alto nivel de resistencia a diversos antibióticos.

Es tan importante el problema de la resistencia a antibióticos que en 2017 la Organización Mundial de la Salud, definió como prioridad crítica el de buscar alternativas terapéuticas para las infecciones causadas por cepas de *P. aeruginosa* resistentes al antibiótico carbapenem³.

Por otra parte, *P. aeruginosa* produce compuestos de interés industrial, como son los ramnolípidos (RL) que ya están en el mercado⁴. Los RL son biosurfactantes (BS) que tienen múltiples aplicaciones, como por ejemplo en la limpieza de suelos contaminados con hidrocarburos, en el mejoramiento de la extracción de petróleo, en la industria cosmética o incluso en la agricultura.

Para evitar el problema de la virulencia de *P. aeruginosa*, la producción industrial de los RL se ha llevado a cabo usando principalmente a la bacteria no patógena *Pseudomonas putida* que expresa los genes de *P. aeruginosa* que intervienen en la síntesis de este BS, aunque en mi laboratorio en el Instituto de Investigaciones Biomédicas hemos desarrollado cepas de *P. aeruginosa* que no son virulentas y producen RL⁴.

La capacidad que tiene *P. aeruginosa* de infectar a distintos hospederos se basa en la producción de factores de virulencia⁵. Dentro de éstos se encuentra el sistema de secreción tipo 3 que mediante una jeringa molecular inyecta diferentes toxinas, a las células del hospedero causando un efecto citotóxico. Otros factores de virulencia como la toxina piocianina, algunas proteasas, como la elastasa LasB, así como los RL que participan en la motilidad de *P. aeruginosa*, sólo se producen cuando las bacterias alcanzan una alta densidad celular. La producción de factores de virulencia dependiente de la densidad celular se

denomina respuesta de detección de quórum (QS por sus siglas en inglés). El mecanismo molecular que se utiliza para llevar a cabo esta respuesta se basa en la producción por las propias bacterias de moléculas llamadas autoinductores (AI) que alcanzan una concentración umbral cuando la población llega a cierta densidad en la que interactúan con reguladores transcripcionales, y el complejo así formado, activa la expresión de los genes que intervienen en la virulencia. La respuesta QS de *P. aeruginosa* es muy compleja pues consta de tres subsistemas arreglados de manera jerárquica⁶. La respuesta QS está también involucrada en la formación de biopelículas que son aglomerados de células rodeadas de una matriz extracelular y en las que aumenta la resistencia a antibióticos⁷.

A diferencia de otras bacterias patógenas, como *Escherichia coli*, que de-

pendiendo de las islas de patogenicidad que contiene cada cepa, será el tipo de infección que causará, los genes que codifican para los factores de virulencia, así como los genes regulatorios de la respuesta QS se encuentran en la gran mayoría de los aislados clínicos, así como de los aislados ambientales de *P. aeruginosa* y se pueden considerar como parte de su genoma central⁸. Así pues, las cepas ambientales y los aislados clínicos constituyen una misma población y los grupos genéticos de *P. aeruginosa* no están asociados a ningún ambiente o región geográfica⁸. El único caso en el que se ha reportado que existe un grupo característico de un sitio lo constituyen las cepas aisladas en un cuerpo de agua de Cuatro Ciénegas, Coahuila⁹.

Una mención especial merece la toxina piocianina (Figura 1), pues su producción es característica de *P. aerugino-*

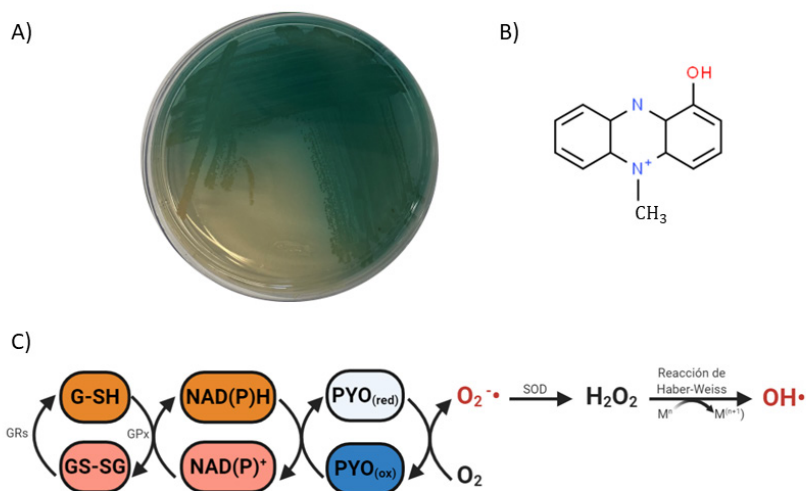


Figura 1: Producción de piocianina (PYO) por una mutante sobreproductora derivada de la cepa marina *P. aeruginosa* ID4365 (A). Estructura química (B) y mecanismo de generación de especies reactivas de oxígeno por PYO (C). GRs= Glutación reductasa, GPx= Glutación peroxidasa, SOD= Superóxido dismutasa. Figura realizada por Miguel Cocotl Yañez.

sa, es la que le confiere el color azul verdoso con la que es fácilmente identificable su presencia, y le confiere un modo de vida particular. La piocianina tiene un alto potencial redox por lo que promueve la generación de especies reactivas de oxígeno lo que determina su toxicidad, pero para *P. aeruginosa* le confiere algunas ventajas¹⁰, pues le sirve de aceptor de electrones dentro de las biopelículas cuando la concentración de oxígeno es baja y le permite no sólo dañar a las células de sus hospederos, sino competir con otros microorganismos con los que se encuentra en distintos ambientes. Así pues, podemos considerar que *P. aeruginosa* es una bacteria extremófila que es capaz de vivir en ambientes con una alta concentración de la toxina piocianina y por tanto con un alto estrés oxidativo.

En el contexto de la enorme problemática que representa que un gran número de aislados de *P. aeruginosa* tienen una cada vez más alta resistencia a los antibióticos, se han propuesto algunas estrategias alternativas al uso de los antimicrobianos para contender con estas infecciones¹¹, pero ninguna de ellas ha sido aprobada para su uso en pacientes. Entre las alternativas más estudiadas, y que ya cuenta con ensayos clínicos está la terapia con fagos¹², así como la terapia anti-virulencia, que, si tiene como blanco a la respuesta QS, se le denomina “quorum-quenching” (QQ)¹³. Asimismo, se ha propuesto el usar ciertos antibióticos como la azitromicina aún en infecciones causadas por cepas resistentes a este antibiótico, pues tiene un efecto de atenuar la virulencia de *P. aeruginosa*¹⁴.

En mi grupo de trabajo hemos estudiado la respuesta QS de distintos aislados de *P. aeruginosa*, tanto clínicos como ambientales, y hemos reportado que se pueden aislar con relativa frecuencia cepas que, siendo virulentas, tienen mutaciones en algunos de los reguladores transcripcionales que participan en esta compleja red regulatoria, de modo que estas cepas serían resistentes a los compuestos propuestos para la terapia QQ¹⁵. Y más preocupante aún, recientemente reportamos que inclusive la cepa tipo PAO1 en condiciones de bajo fosfato cambia la jerarquía de la respuesta QS, de modo que sería resistente al QQ¹⁶.

Por otra parte, el análisis de los cerca de 5000 genomas que se encuentran depositados en la base de datos Pseudomonas Genome Database (www.pseudomonas.com) nos permitió describir que los distintos grupos filogenéticos

que pertenecen a esta especie bacteriana muestran algunos arreglos característicos de genes que codifican para factores de virulencia y propusimos una hipótesis del surgimiento de estos grupos¹⁷.

Así pues, el estudio de los mecanismos regulatorios que presenta *P. aeruginosa* para expresar sus factores

de virulencia, así como el análisis de la variabilidad genética de esta especie nos ha llevado a entender distintas facetas de su modo de vida, que impactan áreas que van de la genética molecular, la genómica, la ecología, a la evolución, y que tienen impacto tanto en la medicina como en la biotecnología. ■

Referencias

- Crone, S., Vives-Flórez, M., Kvich, L., et al (2020). The environmental occurrence of *Pseudomonas aeruginosa*. *APMIS*, 128(3), 220–231. <https://doi.org/10.1111/apm.13010>
- Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and disease*, 67(3), 159–173. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>
- Shrivastava, S. R., Shrivastava, P. S., & Ramasamy, J. (2018). Responding to the challenge of antibiotic resistance: World Health Organization. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23, 21. <https://doi.org/10.4103>
- García-Reyes, S., Cocotl-Yañez, M., Soto-Aceves, M. P., González-Valdez, A., Servín-González, L., & Soberón-Chávez, G. (2021). PqsR-independent quorum-sensing response of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 outlier-strain reveals new insights on the PqsE effect on RhlR activity. *Molecular microbiology*, 116(4), 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/mmi.14797>
- Diggle, S. P., & Whiteley, M. (2020). Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology (Reading, England)*, 166(1), 30–33. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000860>
- Williams, P., & Cámara, M. (2009). Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. *Current opinion in microbiology*, 12(2), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.01.005>
- Lee, K., & Yoon, S. S. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm, a Programmed Bacterial Life for Fitness. *Journal of microbiology and biotechnology*, 27(6), 1053–1064. <https://doi.org/10.4014/jmb.1611.11056>
- Grosso-Becerra, M. V., Santos-Medellín, C., González-Valdez, A., Méndez, J. L., et al (2014). *Pseudomonas aeruginosa* clinical and environmental isolates constitute a single population with high phenotypic diversity. *BMC genomics*, 15, 318. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-318>
- García-Ulloa, M., Ponce-Soto, G. Y., González-Valdez, A., González-Pedraja, B., et al, (2019). Two *Pseudomonas aeruginosa* clonal groups belonging to the PA14 clade are indigenous to the Churince system in Cuatro Ciénegas Coahuila, México. *Environmental microbiology*, 21(8), 2964–2976. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14692>
- Meirelles, L. A., & Newman, D. K. (2018). Both toxic and beneficial effects of pyocyanin contribute to the lifecycle of *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular microbiology*, 110(6), 995–1010. <https://doi.org/10.1111/mmi.14132>
- Shao, X., Xie, Y., Zhang, Y., Liu, J., Ding, Y., Wu, M., Wang, X., & Deng, X. (2020). Novel therapeutic strategies for treating *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Expert opinion on drug discovery*, 15(12), 1403–1423. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1803274>
- Górski, A., Międzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., Fortuna, W., et al (2016). Phage Therapy: Combating Infections with Potential for Evolving from Merely a Treatment for Complications to Targeting Diseases. *Frontiers in microbiology*, 7, 1515. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>
- Defoirdt T. (2018). Quorum-Sensing Systems as Targets for Antivirulence Therapy. *Trends Microbiol*, 26(4), 313–328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.10.005>
- Imperi, F., Leoni, L., & Visca, P. (2014). Antivirulence activity of azithromycin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Frontiers in microbiology*, 5, 178. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00178>
- Martínez-Carranza, E., García-Reyes, S., González-Valdez, A., y Soberón-Chávez, G. (2020). Tracking the genome of four *Pseudomonas aeruginosa* isolates that have a defective Las quorum-sensing system, but are still virulent. *Access microbiology*, 2(7), acmi000132. <https://doi.org/10.1099/acmi.0.000132>
- Soto-Aceves, M. P., Cocotl-Yañez, M., Servín-González, L., & Soberón-Chávez, G. (2021). The Rhl Quorum-Sensing System Is at the Top of the Regulatory Hierarchy under Phosphate-Limiting Conditions in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of bacteriology*, 203(5), e00475-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00475-20>
- Quiroz-Morales, S.E.;García-Reyes, S.; Ponce-Soto, G.Y.;Servín-González, L.; Soberón-Chávez,G. (2022) Tracking the Origins of *Pseudomonas aeruginosa* Phylogroupsby Diversity and EvolutionaryAnalysis of Important PathogenicMarker Genes. *Diversity*,14, 345.<https://doi.org/10.3390/d14050345>.

Exposición a luz azul durante el desarrollo temprano puede provocar cambios conductuales y cognitivos

Dra. Oxana Bánszegi

Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBO-UNAM

La luz artificial es una de las características fundamentales de las sociedades modernas y forma parte de nuestras vidas desde hace casi 150 años. Ha permitido a la humanidad aumentar considerablemente el número de horas de actividad, especialmente en las latitudes más altas, sin embargo, sólo hemos empezado a notar las consecuencias negativas de su uso en las últimas décadas.

Con la creciente necesidad de iluminar hasta altas horas de la noche (fuera y dentro de los hogares) y el mayor uso de dispositivos electrónicos (sobre todo antes de acostarse), hemos difuminado los límites del día y la noche. En 2016, más del 80 por ciento del mundo y más del 99 por ciento de las poblaciones de Estados Unidos y Europa viven bajo cielos contaminados por la luz, experimentando regularmente un cielo nocturno más brillante que con la luna llena. Los seres humanos modernos realizan cada vez más trabajos por turnos, lo que provoca una alteración circadiana repetida y a menudo de larga duración. La desincronización involuntaria de nuestros ritmos biológicos y de comportamiento puede tener marcadas consecuencias negativas en la fisiología y la salud, incluidos los trastornos psiquiátricos, del estado de ánimo y del consumo de sustancias¹.

Los diodos emisores de luz (LED) que producen una fracción mucho mayor de luz de longitud de onda corta (azul, 460 nm) que las fuentes tradicionales (incandescente, halógena, fluorescente)


son cada vez más ubicuos como fuentes de iluminación artificial; prácticamente todas las pantallas de los modernos televisores de pantalla plana, monitores de ordenador, teléfonos inteligentes y tabletas utilizan este tipo de luz. Las células ganglionares fotorreceptoras de la retina, que a través del núcleo supraquiasmático

(SCN) suprimen la producción de melatonina en los mamíferos, son mucho más sensibles a la luz azul que a la luz artificial de amplio espectro de la misma intensidad². Además, la luz azul emitida por los televisores, los ordenadores y los dispositivos personales autoluminiscentes puede ser lo suficientemente fuerte como para suprimir los niveles de melatonina³.

Pruebas recientes demuestran que el sistema circadiano del bebé es sensible a estas influencias desde etapas muy tempranas del desarrollo^{4,5}, por lo que los niños se consideran un grupo especialmente vulnerable. Aparte de la iluminación general con bombillas LED, las madres utilizan con frecuencia dispositivos electrónicos mientras, por ejemplo, amamantan o dejan al bebé frente a televisores o tabletas para complacerlo.

El impacto que la exposición ambiental anormal a la luz azul puede tener en la salud y el desarrollo futuros de los niños aún no está claro.

Estos "tratamientos de luz azul" involuntarios podrían ser responsables de reducir la duración del sueño, lo que a su vez tiene un efecto negativo en el desarrollo cognitivo, psicomotor y del temperamento⁶. Hasta ahora, los niños en edad escolar son el grupo de edad más joven en el que se han investigado los efectos de supresión de melatonina por la luz brillante o las pantallas de televisión. Sin embargo, hay indicios de que la sensibilidad a dichos efectos disminuye con la edad; los niños en edad escolar son casi dos veces más sensibles a los efectos de supresión de la melatonina que sus padres⁷.

El impacto que la exposición ambiental anormal a la luz azul puede tener en la salud y el desarrollo futuros de los niños aún no está claro. Aun no se ha investigado directamente el papel de la exposición a la luz azul de un recién nacido en desarrollo en una etapa temprana de su vida en la aparición de diferentes trastornos conductuales, fisiológicos y neurológicos. Por tanto, hay que entender y concientizar a tiempo para minimizar la aparición de resultados adversos para la salud en una demografía especialmente vulnerable. 

Referencias

1. Logan, R. W., & McClung, C. A. (2019). Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nature reviews. Neuroscience*, 20(1), 49–65. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0088-y>
2. Kozaki, T., Koga, S., Toda, N., Noguchi, H., y Yasukouchi, A. (2008). Effects of short wavelength control in polychromatic light sources on nocturnal melatonin secretion. *Neuroscience letters*, 439(3), 256–259. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.05.035>
3. Chang, A. M., Aeschbach, D., Duffy, J. F., y Czeisler, C. A. (2015). Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *PNAS*, 112(4), 1232–1237 <https://doi.org/10.1073/pnas.1418490112>
4. Escobar, C., et al. (2021). Development of the circadian system and relevance of periodic signals for neonatal development. In D. F. Swaab, F. Kreier, P. J. Lucassen, A. Salehi, y R. M. Buijs (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 179, pp. 249-258). Elsevier
5. Vásquez-Ruiz, S. et al (2014). A light/dark cycle in the NICU accelerates body weight gain and shortens time to discharge in preterm infants. *Early human development*, 90(9), 535–540. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.04.015>
6. Chaput, J. P. et al (2017). Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in the early years (0-4 years). *BMC public health*, 17(5), 855. <https://doi.org/10.1186>
7. Salti, R., et al (2006). Age-dependent association of exposure to television screen with children's urinary melatonin excretion?. *Neuro endocrinology letters*, 27(1-2), 73–80.





Participa Biomédicas en eventos de difusión y divulgación de Mexican Bioimaging Workshops

Dr. Miguel Tapia Rodríguez
Unidad de Microscopía del IIBO-UNAM

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

Como parte del segundo workshop “Iniciación a la Microscopía Avanzada”, auspiciado por la fundación Chan Zuckerberg Initiative, la Unidad de Microscopía del IIBO participó en un par de actividades de difusión y divulgación de la microscopía óptica realizadas el sábado 25 y domingo 26 de junio en el nuevo Pabellón Nacional de la Biodiversidad y en la Casita de las Ciencias del Museo Universum de la UNAM, respectivamente.

Esta propuesta de divulgación estuvo encaminada a incentivar las vocaciones de estudiantes de nivel bachillerato, secundaria y primaria hacia la investigación básica, mostrando de manera amena, la importancia de la microscopía óptica en diferentes investigaciones desarrolladas actualmente.

A través de mesas de trabajo interactivas, una por cada uno de los cinco reinos de la naturaleza, especialistas y estudiantes mostraron a los asistentes ejemplos de alto impacto visual apoyándose con microscopios impresos en 3D y materiales proporcionados por los profesores participantes.


La interacción con los niños y jóvenes asistentes fue un éxito, ya que ellos

descubrieron características de cosas cotidianas que no pueden ser observadas a simple vista (como la vida que se desarrolla en el agua de un charco, o la liberación de esporas por algunos tipos de hongos), y conocieron cómo se realizan experimentos en los laboratorios de investigación.

La actividad del día sábado se realizó con estudiantes y profesores del plantel 2 de la Escuela Nacional Preparatoria "Erasmus Castellanos Quinto", y la del día domingo se realizó con estudiantes de primaria.

El proyecto Mexican Bioimaging Workshops, coordinado por los Laboratorios Nacionales de Microscopía Avanzada, pretende estrechar la colaboración entre

la comunidad de bioimagenología del país y tiene una duración de tres años en los cuales se realizarán doce talleres de microscopía básica y avanzada a lo largo del país, y se pretende fomentar la educación especializada en microscopía óptica en los interesados en ella.

Cabe mencionar que el proyecto contempla actividades de divulgación en las poblaciones locales donde se llevan a cabo los talleres, por ello el Instituto de Investigaciones Biomédicas participó en las actividades mencionadas, y le corresponde la organización y realización de un curso avanzado de microscopía para el año 2024 que será específicamente sobre imagenología XYZt de célula viva en microscopía confocal. 



Eligiendo tu vocación en línea

Lic. David Rico
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM



Fuente: <https://www.facebook.com/SEIVOC/>

A 31 años del desarrollo de la WWW o World Wide Web atribuido a Tim Berners-Lee, los sitios de internet han evolucionado en funcionalidad y apariencia, permitiendo el consumo de información por parte de los internautas. y una mejora en la captura; así como el procesamiento de datos en las organizaciones.

En el mes de agosto se celebrará el Día del Internauta, el cual conmemora la publicación de la primera página web en 1991; a más de tres décadas de distancia de este hito histórico de la computación, la tecnología ha cambiado a un ritmo vertiginoso, a tal grado que los contenidos de las páginas web, hoy en día se adaptan a los dispositivos móviles.

En términos generales, para desarrollar un sistema de información de cualquier índole, es necesaria una serie de requerimientos y un equipo de trabajo técnico que desarrolle esa idea; en ese sentido abordaremos una herramienta desarrollada en nuestra Universidad que tiene el objetivo de orientar a los alumnos de bachillerato en la elección de su profesión de acuerdo a la oferta académica de la UNAM.

La dependencia que se encarga de llevar a cabo la orientación educativa en la comunidad estudiantil es la Dirección General de Orientación Educativa y para este efecto se utilizaban formatos impresos de un cuestionario con preguntas genéricas que corresponden a diferentes áreas del conocimiento, en función de las respuestas del instrumento se realizaba un análisis y se determinaba la mejor opción de acuerdo a la oferta educativa de la Universidad. Esto para el caso de que las respuestas fueran muy claras en cuanto a los intereses del alumno; en el caso contrario de que al alumno en cuestión le interesara todo o nada de las áreas del conocimiento, se le sugería que aplicara nuevamente el instrumento, discriminando de mejor forma sus respuestas para que fuera posible orientarlo de acuerdo a la oferta educativa de la Universidad.

La aplicación en cuestión corresponde al Sistema de Intereses Vocacionales en Línea - SEIVOC, creada en su primera versión para automatizar el trabajo de las orientadoras y solo atender casos específicos logrando una mayor eficiencia en la atención de la comunidad estudiantil, posteriormente evolucionó en funcionalidad y actualmente es posible acceder a materiales de apoyo dinámicos que orientan de mejor forma a los estudiantes en la toma de decisiones acerca de su preparación profesional en la Universidad, todo esto con la intención de evitar la deserción estudiantil a causa de la desinformación.

La aplicación se encuentra en <https://www.vocacionseivoc.unam.mx/> y para usarla es necesario que realizemos un breve registro, posteriormente nos invita a contestar una serie de preguntas y nos muestra la retroalimentación de la oferta académica; un consejo importante es que al momento de contestar el cuestionario tengamos en cuenta que las preguntas son muy particulares pero corresponden a un área general, por ejemplo, ¿te gustaría ordenar libros en una biblioteca? corresponde a la cuestión de la organización.

Para concluir, hay que tomar en cuenta que el SEIVOC es una herramienta pionera en su tipo y aunque existen otras similares, su desarrollo y evolución ha sido constante, agregando funcionalidades de apoyo para los estudiantes de nivel bachillerato para la toma de decisiones de acuerdo a la oferta académica de la Universidad. [f](#)

1. De acuerdo con la RAE un internauta es una persona que navega por internet