



Gaceta

Biomédicas



Mayo, 2022 | Año 27 | Número 5 | ISSN 1607-6788



Informe Tercer Año de Actividades Dra. Imelda López Villaseñor

P. 3





Rector
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General
Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo
Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín

Directora del IIBO
Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyí Velázquez

Reportera
Lic. Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBO. Editores: Sonia Olguín y Edmundo Lamoyí. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 27, número 5. 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 mayo del 2022.

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

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

CONTENIDO

MAYO, 2022 AÑO 27 NÚMERO 5

**Informe Tercer Año de Actividades
 Dra. Imelda López Villaseñor**

3

**Rudolf Buijs, es nombrado
 el neurocientífico número 1 en México**

6

SEMINARIO INSTITUCIONAL

**Seminario Institucional
 Salud y Ambiente**

8

**Enfoques para comprender la COVID-19
 y sus asociaciones neurológicas**

10

**Los contaminantes
 y el trastorno depresivo mayor**

12

**Genes y proteínas reguladas por la cinasa
 PAK1 en cáncer de mama y sus posibles
 implicaciones terapéuticas**

14

**Parentalidad digital positiva
 en un mundo hiperconectado**

16



En portada

La doctora Imelda López Villaseñor durante su informe de Tercer Año de Actividades.

Diseño de portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código

De click.





Informe Tercer Año de Actividades Dra. Imelda López Villaseñor

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Al presentar su Tercer Informe de Actividades, la doctora Imelda López Villaseñor, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO), resaltó que el trabajo de la Comunidad Biomédica no se ha detenido en estos años de pandemia; “por el contrario, el número de publicaciones en todos los rubros ha aumentado de manera constante”.

La doctora López Villaseñor hizo énfasis en la investigación y la docencia desarrolladas en el Instituto e hizo un recuento sobre su organización, los premios y las distinciones obtenidos, así como las actividades de difusión y de divulgación, y las acciones realizadas durante la pandemia.

La investigación

Destacó que en el 2021 se reportaron 295 publicaciones de artículos internacionales indizados, 16 no indizados, 32 capítulos de libros y 7 libros, dando un total de 311 productos. Resaltó que 70 por ciento de los artículos indizados fueron publicados en revistas ubicadas en los cuartiles uno y dos, el factor de impacto promedio fue de 4.98 y el promedio de publicaciones por investigador fue de 3.45.

En cuanto al trabajo de investigación, mencionó que se reportaron 28 líneas de investigación en diversas áreas como bioinformática, biología, epidemiología, fisiología, genética, inmunología, microbiología, neurociencias, biotecnología, toxicología y cáncer, entre otras. Se desarrolló un total de 165 proyectos de investigación, de ellos 60 por ciento recibe financiamiento de la UNAM y 40 por ciento financiamiento externo que incluye recursos federales, estatales y del extranjero.

Se refirió brevemente a los seis programas institucionales, cuya finalidad, dijo, es facilitar la interacción de la comunidad académica para realizar proyectos innovadores que promuevan la generación de conocimiento desde un enfoque multidisciplinario. Señaló que todos los programas reportaron la publicación de al menos un artículo en revistas indizadas y el Programa de Investigación para el Desarrollo y Optimización de Vacunas consiguió 7 financiamientos adicionales a los recursos recibidos por parte

En 2021 el promedio de publicaciones por investigador fue de 3.45

Continúa Página 4>

de la Coordinación de la Investigación Científica, consideró a éste “un programa exitoso que ha cumplido los objetivos con los que fue creado”.

Informó de la modificación a los lineamientos de los programas institucionales que el Consejo Interno realizó, y “entre los cambios más relevantes está la posibilidad de crear nuevos programas y la conformación de una comisión *ad hoc* para revisar el uso de los recursos. Esta comisión está integrada por los coordinadores de los programas, los jefes de departamento y el secretario Académico”.

Vinculación

Sobre la vinculación institucional, mencionó que durante el año 2021 en Biomédicas se formalizaron 31 instrumentos consensuales que incluyen convenios, bases de colaboración, acuerdos y contratos. También se solicitaron dos patentes, una nacional y otra internacional, y se obtuvieron cuatro patentes tres nacionales y una internacional.

Premios y Distinciones

En cuanto a premios y distinciones destacó el Premio Nacional de Ciencia y Tecnología en Alimentos en la Categoría Profesional en Ciencias de Alimentos, lo recibieron los doctores Sergio Sánchez, Jocelin Rizo, Daniel Guillén y Romina Rodríguez-Sanoja; la doctora Norma Bobadilla obtuvo el segundo lugar del premio CANIFARMA en la categoría de Investigación Básica, mientras que la doctora Clorinda Arias obtuvo el tercer lugar. La maestra Tzipe Govezensky recibió el reconocimiento Sor Juana Inés de la Cruz 2021. La doctora Ingrid

Fetter recibió el reconocimiento Junior Scholar Award Global Consortium for Reproductive Longevity and Equality, la doctora Edda Sciotto recibió el premio Raíces de la Secretaría de Planeamiento y Políticas del Ministerio de Ciencia de Argentina.

El doctor Rudolf Buijs recibió la distinción de Investigador Emérito en el Sistema Nacional de Investigadores; el doctor Gabriel Gutiérrez Ospina recibió la beca Fulbright-García Robles como visiting scholar para la Universidad de Wyoming; la doctora Verónica Monroy recibió el estímulo especial para técnicos académicos Efrén C. Del Pozo; el doctor Alejandro Mohar recibió el primer lugar por el trabajo presentado en el área de Investigación en Salud Pública. Por otra parte, Isaac González Soria alumno de la doctora Norma Bobadilla recibió el Premio al Servicio Social Dr. Gustavo Baz Prada, Alejandro Schcolnik alumno del doctor Alfonso Dueñas recibió el premio a la mejor tesis de doctorado en el 25 Encuentro Nacional de Investigadores.

Difusión y Divulgación

En materia de difusión, dijo, se organizaron 238 eventos, la mayoría fueron videoconferencias y seminarios, y se participó en 196 eventos de difusión, principalmente conferencias, seminarios y congresos. Durante el 2021 gran parte de las actividades se realizaron a distancia, tuvieron lugar 33 seminarios departamentales, 5 seminarios de la Comisión Interna para la Igualdad de Género, 15 seminarios institucionales, 9 de ellos en el marco del 80 aniversario de Biomédicas.

En cuanto a la divulgación, comentó que Biomédicas continuó con una

presencia constante en medios, con un total de 678 menciones, la mayoría de ellas en internet, seguido de otros medios impresos, televisión y radio.

Agregó que en 2021 se conmemoraron los 80 años del IBO, la celebración inició con 8 seminarios de dos participantes por sesión, y en la ceremonia de clausura se presentó el video conmemorativo, y se contó con la presencia de los doctores Jaime Martuscelli, Carlos Arámburo, Alejandro Mohar, Ingrid Fetter y William Lee.

Docencia

La doctora López Villaseñor destacó la labor de la Secretaría de Enseñanza para que durante estos años de pandemia los alumnos continuaran con su formación a través de cursos virtuales y desarrollaran sus trabajos experimentales realizando actividades presenciales de tiempo parcial con las medidas sanitarias necesarias.

Biomédicas, dijo, es entidad académica de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica y de seis programas de posgrado. El alumnado de Biomédicas está conformado por 352 personas (55 por ciento son mujeres y 45 por ciento hombres); de ellas 145 personas son de nivel doctorado, 116 de licenciatura y 90 de maestría. Durante el 2021 se graduaron 72 alumnos, lo que fue un logro importante dadas las condiciones de la pandemia.

En este periodo se impartieron 135 cursos, la mayor parte de ellos a nivel de posgrado, 96 por ciento fue en línea, 3 por ciento fue impartido de manera híbrida y 1 por ciento presencial.

Unidades de Apoyo a la Investigación

La doctora Imelda López hizo una breve



Laboratorio de Bioseguridad Nivel 3
Imagen: Sonia Olguin



Laboratorio Nacional de Citometría (LabNalCit)
Imagen: Sonia Olguín

mención de las funciones de cada unidad, y se refirió a cambios en la organización de dos de ellas. Como parte la revisión del Consejo Interno y en seguimiento a los lineamientos, por lo cual acordó la instalación de la comisión de supervisión de la Unidad de Bioprocesos que tiene como propósito apoyar en las actividades y proyectos que se realizan en la unidad; así como supervisar el presupuesto y aprobar las erogaciones.

En cuanto al Laboratorio Nacional de Recursos Genómicos, mencionó que está actualmente bajo la responsabilidad del doctor Jesús Chimal Monroy, quien quedó en sustitución de la doctora Patricia Ostrosky por un acuerdo interno.

Sobre el Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo, informó que se ha implementado un sistema de gestión de la calidad con certificaciones ISO 9001 y 2015 IQ net para dar servicio a instituciones de salud y señaló el fortalecimiento de la infraestructura del laboratorio, que permite su estableciendo como el primer centro de terapia celular del país con estándares GMP, como el uso de la nanocitometría de flujo para la detección temprana de metástasis.

La directora informó sobre uno de los proyectos de infraestructura del Instituto para la recuperación de instalaciones en la nueva sede, parte de las cuales serán ocupadas por el LabNalCit, y agradeció el apoyo recibido por el doctor Luis Agustín Álvarez Icaza de la Secretaría Administrativa de la UNAM y al maestro Javier Palomas de la Dirección General de Obras y dijo que “en breve se iniciarán

los trabajos y el objetivo es que las instalaciones se entreguen para final de año”.

Asuntos administrativos

Informó que el presupuesto asignado para el 2021 fue de 414, millones 739 mil pesos; la mayor parte, más de 343 millones, corresponde a presupuesto UNAM, mientras que de CONACyT se recibieron aproximadamente 50 millones de pesos, seguido por recursos PAPIIT, recursos internacionales e ingresos extraordinarios.

Sobre el ejercicio presupuestal, mencionó que 90 por ciento se asigna a remuneraciones personales, prestaciones y estímulos, y el resto se asigna a artículos y materiales de consumo servicios y mobiliarios y equipo.

Mencionó que como resultado de una auditoría administrativa solicitada a inicio de su gestión hubo más de 600 observaciones en diferentes áreas, una muy importante fue que el Instituto no contaba con un sistema automatizado para el registro contable y el registro presupuestal compatible con el sistema institucional. Parte de las medidas que se tomaron para dar respuesta a estos señalamientos, dijo, fue el ingreso de la contadora María Elena Arcos como jefa del departamento de Presupuesto, una de las primeras acciones de la licenciada Arcos fue la instalación del Sistema de Información Administrativa y Financiera (SIAFS) que permite llevar registro de ingresos y egresos de cada uno de los proyectos y que los investigadores puedan

consultar la disponibilidad de recursos.

Además, para poder llevar un orden y control de procesos se ha implementado que todos los movimientos administrativos en nuestro instituto se realicen a través del Sistema Institucional de Compras (SIC).

Infraestructura

En 2020 y debido a la pandemia por COVID-19, ante la amenaza de nuevos patógenos, se vio la necesidad de remodelar y adaptar las instalaciones del Laboratorio de Alta Seguridad Nivel 3 BSL-3, dijo, a fin de dar cumplimiento a la normatividad requerida para llevar a cabo estudios clínicos y preclínicos necesarios para el desarrollo de vacunas y evaluación de fármacos. Bajo el liderazgo de la doctora Clara Espita se inició la renovación de sus instalaciones con el apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la UNAM, la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación de la Ciudad de México y en particular de la doctora Laura Palomares, actual directora del Instituto de Biotecnología.

Concluyó agradeciendo a la Secretaría Técnica por el mantenimiento de la infraestructura institucional realizado y los trabajos de remodelación, impermeabilización y mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del Instituto, que incluyen desde los sistemas de aire acondicionado, sistemas de purificación de agua, sistemas contra incendio, autoclaves, centrifugas, cuartos fríos, ultra congeladores, etc. 

A portrait of Rudolf Buijs, an older man with grey hair and a slight smile, wearing a dark blue patterned short-sleeved shirt. He is seated in a modern office or laboratory setting with large windows in the background showing an outdoor area with tables and chairs.

Rudolf Buijs, nombrado el neurocientífico número 1 en México

La plataforma Research.com, que publica rankings de los científicos líderes y las mejores universidades especializadas en diversas áreas del conocimiento, nombró al doctor Rudolf Marinus Buijs, jefe del departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO), el neurocientífico número 1 en México y el 369 en el mundo, de entre más de 9 mil científicos dedicados al estudio de las neurociencias, pues el trabajo del investigador cuenta con 25 mil 682 citas, un índice H de 92, y hasta diciembre de 2021 había realizado 185 publicaciones en revistas indizadas.

Lic. Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

El portal publica anualmente una clasificación de los mejores científicos dedicados a diversas áreas como Biología y Bioquímica, Química, Ciencias de la Tierra, Ecología y Evolución, Biología Molecular y Genética, Inmunología, Medicina, Microbiología, Neurociencias y Psicología, entre otras, basada en un examen minucioso de más de 100 mil científicos en Google Scholar y Microsoft Academic Graph; además considera el índice H (que es un indicador que evalúa la producción científica de un investigador y las citas que recibe), la proporción de las contribuciones realizadas dentro de la disciplina, los premios y logros de los científicos.

Para el doctor Rudolf Buijs, ser considerado como uno de los mejores científicos es el resultado de seguir una línea de investigación muy sólida y de que los demás científicos citen sus artículos en sus propios estudios; eso indica que el trabajo es apoyado también por otras personas.

El jefe del departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO nació en Leiden, Holanda. Después de desarrollar su carrera en algunos países de Europa y en Canadá, en 2005 llegó a México y al siguiente año se integró al IIBO. Desde entonces su investigación se ha enfocado en estudiar la comunicación entre el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el reloj biológico y el cuerpo. Desde 2009 forma parte del Sistema Nacional de Investigadores (SNI), del que fue nombrado investigador emérito en 2021.

Su trabajo se centra en entender cómo funciona el reloj biológico, porque el investigador afirma que es el que dirige nuestra vida; determina cuándo debemos dormir, cuándo debemos despertar y prepara nuestro cuerpo para la actividad de un nuevo día mediante el incremento en la liberación de hormonas y en la producción de metabolitos. El reloj biológico es sincronizado por la luz y la oscuridad, pero puede desorganizarse debido a alteraciones en los periodos de sueño y vigilia propiciados por el ritmo de vida de la sociedad actual.

La investigación que realiza el doctor Buijs no sólo se centra en los mecanismos básicos de integración hipotalámicos, sino que también explora las patologías del cerebro humano, y como resultado de ello a lo largo de toda su carrera ha colaborado con los médicos para trasladar sus hallazgos al cuidado de la salud humana.

Su grupo ha encontrado evidencia de que dicha desorganización puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, diabetes o cáncer y recientemente descubrió que el reloj biológico

también es muy importante para mantener los niveles de glucosa en la sangre, pues estos cambian dependiendo de la hora del día, en respuesta al ciclo de actividad y reposo.

El investigador se graduó como Técnico en Investigación Bioquímica en 1970 en la Universidad de Leiden, Holanda. Posteriormente, fue reclutado al servicio militar en su país y como pasatiempo comenzó a estudiar Biología; en 1977 ingresó a la maestría en la Universidad de Utrecht.

En esta época trabajó como técnico académico en el Instituto Rudolf Magnus de la Universidad de Utrecht, donde desarrolló un radioinmunoensayo para cuantificar los niveles de vasopresina en plasma. En 1980 obtuvo el doctorado en Biología por la Universidad de Ámsterdam; durante esta etapa publicó algunos de los primeros estudios que demostraron que los péptidos podían funcionar como neurotransmisores en el cerebro.

En ese año obtuvo un puesto como investigador en el Instituto Holandés de Investigación del Cerebro, en Ámsterdam, y en colaboración con el doctor Michel Geffard, de la Universidad de Burdeos, trabajó en el desarrollo de anticuerpos específicos contra los neurotransmisores GABA y dopamina.

Después de haber realizado una estancia en 1987 como investigador visitante en el grupo del doctor Leo Renaud, del Hospital General de Montreal, Canadá; en 1991 fue invitado nuevamente para iniciar un nuevo grupo de Neurociencias en el Loeb Research Institute, en Ottawa.

En 1993 regresó a Holanda como director asociado del Instituto Holandés de Investigación del Cerebro y líder del Departamento de "Mecanismos de Integración Hipotalámica" en dicha institución, así como profesor de Neurobiología de la Universidad de Ámsterdam. En este periodo promovió el uso de laboratorios de orientación técnica con técnicos académicos especializados, se inició el uso de cuartos especiales para experimentos fisiológicos en el bioterio y coorganizó tres "Summer School in Brain Research".

A finales de los años 90 estableció otras colaboraciones con los doctores Katsuya Nagai de la Universidad de Osaka, Japón; Akira Niijima, de la Universidad de Niigata, y Thomas Mettenleiter, del Instituto de Virología Friedrich-Loeffler en Alemania, para trabajar en proyectos sobre el sistema nervioso autónomo y la denervación selectiva de órganos periféricos como el hígado, bazo y páncreas, que es esencial para comprender el funcionamiento del sistema

nervioso autónomo. Esto le permitió realizar un análisis morfológico y funcional de la interacción del reloj biológico en el hipotálamo con los órganos del cuerpo, que hizo posible el poder visualizar por primera vez en el cerebro el origen de la inervación simpática y parasimpática de un órgano.

En 2005 migró a México por motivos personales; inicialmente se incorporó como investigador en la Universidad Veracruzana y al año siguiente fue nombrado investigador titular "C" en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, en el cual ha fungido como miembro del subcomité académico de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB) y de la comisión *ad hoc* para la adecuación del plan de estudios, y es jefe del Departamento de Biología Celular y Fisiología desde 2019.

A lo largo de su carrera ha formado 23 estudiantes de doctorado, 8 de ellos han sido dirigidos en la UNAM. Así mismo ha formado a 3 estudiantes de maestría y 10 de licenciatura. Ha supervisado a más de 20 alumnos de servicio social y de estancias de investigación de la LIBB. Ha participado en comités académicos internacionales de evaluación, entre ellos de la Fundación de Investigación Alemana y el Comité Neurotime de la Comunidad Europea, también ha editado o coeditado 12 libros, la mayoría con Elsevier Biomedical press.

Por su producción científica realizada durante más de 40 años de carrera, que abarca diferentes aspectos de las neurociencias e incluso ha contribuido a abrir un nuevo campo, en 2009 el doctor Buijs recibió el Premio SCOPUS al mayor número de publicaciones y citas en los últimos cinco años en México en el área de ciencias de la vida, aparece en la lista de los 100 mil científicos más citados del mundo y es el cuarto científico más citado en México, de acuerdo a la reciente publicación en *Plos Biology* *A standardized citation metrics author database annotated for scientific field*.

El doctor Buijs considera que desde su llegada a México en la UNAM encontró un nicho científico y educativo que le ha brindado un ambiente estimulante para trabajar con los más altos estándares internacionales; además, el apoyo académico y científico que ha recibido en esta casa de estudios le ha permitido iniciar colaboraciones con destacados científicos y médicos para investigar problemas asociados con la salud humana. También considera que el sistema educativo de la Universidad le permitió atraer estudiantes doctorales y posdoctorales sobresalientes, que actualmente laboran en importantes instituciones nacionales e internacionales. ■

Programa Salud y Ambiente

Dr. Rafael Camacho Carranza
 Dra. Ma. Eugenia Gonsebatt Bonaparte
 Dra. Citlali Osorio Yáñez
 Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBO

En el Programa Salud y Ambiente se ha conjuntado la experiencia y esfuerzo de diez investigadores (cada uno con diferentes enfoques y metodologías que permiten en su conjunto, modelar diversas facetas de un mismo tema de investigación) que orientan sus estudios a la comprensión del efecto que tiene en la salud humana el ambiente y su perturbación.

En este marco de diversidad teórica y metodológica, presentamos dentro del programa tres ejemplos de proyectos que se desenvuelven en el pasado, presente y futuro próximo, y que muestran cómo la interacción mediada por el Programa Salud y Ambiente permite la continuidad de una pregunta académica bajo la lente de diferentes aproximaciones científicas.

En una primera etapa del Seminario Institucional titulado “Programa Salud y Ambiente”, la doctora María Eugenia Gonsebatt mostró y discutió los resultados de los estudios del proyecto denominado “Exposición prenatal a tóxicos ambientales”; seguida de la presentación de la doctora Citlalli Osorio Yáñez en la que nos explicó el proyecto “Búsqueda de biomarcadores de riesgo cardiovascular” y se finalizó con la presentación, por mi parte, del proyecto: “Rearreglos genómicos mitocondriales por exposición a partículas ambientales”. Tres proyectos concatenados en el marco del Programa Salud y Ambiente

Exposición prenatal a tóxicos ambientales Dra. María Eugenia Gonsebatt



De acuerdo con la OMS, la contaminación atmosférica en los centros urbanos está asociada con riesgos a la salud como el aumento de enfermedades cardiovasculares, el asma y la afectación del desarrollo

pulmonar en niños. Sumado a esto en el 2013, la misma OMS a través de su agencia IARC (International Agency of Research) decidió considerar al material particulado presente en la contaminación atmosférica como un agente carcinogénico.

Si bien la calidad del aire en la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM) es vigilada a través de un sistema de monitoreo de contaminantes como el ozono, los óxidos de azufre y nitrógeno, el monóxido de carbono y el material particulado PM2.5 y PM10 (por su tamaño micrométrico), su impacto en la salud no ha sido muy estudiado. En el Programa Salud y Ambiente decidimos investigar biomarcadores de riesgo a la salud para asociarlos con las emisiones de material particulado. En este estudio participaron tanto investigadores del programa como de otras dependencias.

El material particulado contiene metales, gases y gotas líquidas que se condensan y pueden ingresar al organismo a través de la respiración y las más pequeñas depositarse en los pulmones. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) son productos de la combustión incompleta de los combustibles y materiales orgánicos, y están contenidos en el material particulado que respiramos. Algunos de los HAPs con actividad carcinogénica se unen al ácido desoxirribonucleico (DNA por sus siglas en inglés) y pueden ser detectados mediante ensayos específicos. La actividad sobre el DNA de otros agentes además de los HAPs pueden ser investigados también mediante el ensayo de micronúcleos. Empleamos estos dos biomarcadores para investigar el impacto del material particulado en sangre de cordón umbilical de recién nacidos en la ZMVM y la asociamos con los niveles de material particulado a lo largo de su gestación de acuerdo con los reportes del sistema de monitoreo cercano al domicilio de las madres. Los resultados permiten asociar de manera significativa

un incremento en la unión de HAPs al DNA y de micronúcleos en sangre de cordón umbilical con la exposición a material particulado especialmente durante el último trimestre de la gestación. Documentamos la expresión de las enzimas que posibilitan que los HAPs se unan al DNA en muestras de placenta.

En otro estudio en colaboración entre investigadores del programa mostramos también que el material particulado afecta el umbral olfatorio de niños en edad escolar.

Referencias

- Maciel-Ruiz, J.A., *et al.* (2019) Prenatal exposure to particulate matter and ozone: bulky DNA adducts, plasma isoprostanes, allele risk variants and neonate susceptibility in the Mexico City Metropolitan Area (MCMA). *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60:428-442.
- Sordo M. *et al.* (2019) Particulate matter-associated MN frequencies in maternal and cord blood lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 60:421-427.
- Guarneros, M. *et al.* (2020) Metal-containing Particulate Matter and Associated Reduced Olfactory Identification Ability in Children from an Area of High Atmospheric Exposure in Mexico City. *Chemical senses*, 45(1):45-58.

Búsqueda de biomarcadores de riesgo cardiovascular Dra. Citlalli Osorio Yáñez



La contribución de mi grupo de trabajo dentro del Programa Institucional de Salud y Medio Ambiente está encaminada a estudiar biomarcadores de riesgo cardiovascular y su posible asociación con la ex-

posición a tóxicos ambientales. El 99% de la población a nivel mundial está expuesta a niveles de contaminantes atmosféricos que rebasan los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La contaminación atmosférica es un problema medio ambiental de las grandes urbes como la Ciudad de México, y las mujeres embarazadas, niños y adultos mayores son poblaciones susceptibles a los efectos tóxicos de los contaminantes ambientales. En colaboración con el grupo de la doctora María Eugenia Gonsebatt estudiamos la asociación entre exposición a la contaminación atmosférica, específicamente material particulado menor a 2.5 μm (PM2.5), y biomarcadores de riesgo cardiovascular. Este fue un estudio transversal que se llevó a cabo con mujeres embarazadas de la Ciudad de México que asistían al Centro de Investigación Materno Infantil (CIMIGEN). Uno de nuestros objetivos fue conocer la asociación entre exposición prenatal a PM2.5 y los niveles de péptidos natriuréticos en sangre de cordón umbilical de los recién nacidos. Se determinó el péptido natriurético atrial (ANP), el péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético tipo C (CNP).

El hallazgo principal de nuestro estudio fue que la exposición a PM2.5 durante el segundo trimestre de embarazo se asoció con una disminución de las concentraciones de BNP. El BNP desempeña funciones importantes como la regulación de la presión arterial, homeostasis de sal y agua y angiogénesis. Además, estudios con recién nacidos en Boston, Estados Unidos, han reportado que la exposición a PM2.5 se asocia con un aumento de presión arterial (van Rossem *et al.* 2015). Por lo anterior, es factible pensar que el BNP pudiera ser uno de los mecanismos implicados en el aumento de presión arterial asociado con PM2.5. Los resultados de nuestro estudio fueron publicados en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health* en el 2021, en un volumen especial para salud y medio ambiente en Latinoamérica (Muñoz-Rodríguez *et al.* 2021). Por otra parte, en las madres del estudio, nosotros determinamos biomarcadores de disfunción endotelial en plasma, específicamente L-arginina y los metabolitos estables de óxido nítrico (NOx). El óxido nítrico (ON) es una molécula protectora del endotelio vascular con actividad antioxidante y vasodilatadora, el cual es producido por la

enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) utilizando como sustrato L-arginina y otros cofactores. Nuestros resultados preliminares sugieren que la exposición a PM2.5 se asocia con una disminución de las concentraciones de L-arginina y NOx; sin embargo, solo la disminución de L-arginina asociada con PM2.5 fue estadísticamente significativa. En estos momentos estamos determinando por PCR tiempo real la expresión de arginasas y eNOS en placenta de las mujeres del estudio para concluir el estudio y escribir el artículo. Nosotros estamos convencidos que el apoyo de los programas institucionales es fundamental para el desarrollo de los proyectos de investigación ya que propicia la colaboración entre varios investigadores enriqueciendo los proyectos y las líneas de investigación de los participantes.

Referencias

- Van Rossem L, *et al.* (2015) Prenatal air pollution exposure and newborn blood pressure. *Environ Health Perspect*; 123 (4): 353-9.
- Muñoz-Rodríguez A, *et al.* (2021) Prenatal particulate matter (PM) Exposure and natriuretic peptides in newborns from Mexico City. *Int J Environ Res Public Health*; 18 (12): 6546.

Dr. Rafael Camacho Carranza



Recientemente se ha adoptado la relación de contenido de DN nuclear (nDNA) respecto al contenido de DNA mitocondrial (mtDNA) como una medida de exposición de daño tisular y que varía ante el estrés oxidativo o exposición a compuestos aromáticos policíclicos, nDNA/mtDNA (Pieters *et al.* 2013). La respuesta adaptativa a un estrés oxidante será un incremento en la relación mtDNA/nDNA como resultado de la inducción en la biogénesis mitocondrial. Si la agresión persiste, esta relación puede hacerse permanente con una mezcla de genomas mitocondriales intactos y funcionales mezclados con fragmentos de mtDNA dañados no removidos (Malik y Szaja 2013). Experimentalmente se ha

demostrado que el número de copias de MtDNA incrementaba al mismo tiempo que los biomarcadores de estrés oxidante (Liu *et al.*, 2003).

Si bien la mitocondria expresa el sistema de reparación por escisión de bases (BER), no es capaz de reparar los aductos inducidos por los hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzo[a]pireno, que se repara por el sistema de escisión de nucleótidos (NER) (Cline, 2012).

Con base a las evidencias mencionadas nos proponemos evaluar la generación de rearrreglos del genoma mitocondrial con base a secuencias repetidas directas e invertidas, como sustratos recombinogénicos. Para ello aplicamos un programa diseñado por nosotros para la búsqueda de dichas secuencias (Cabañas *et al.*, 2020). El material biológico sobre el cual se realizará el estudio es el generado durante el trabajo de la doctora Gonsebatt en "Exposición prenatal a tóxicos ambientales", y nos proponemos como objetivo: Estudiar los eventos recombinogénicos y buscar su asociación con la actividad de algunos citocromos P450 relevantes en el metabolismo de xenobióticos. [f](#)

Referencias

- Pieters N, *et al.* (2013) Decreased mitochondrial DNA content in association with exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in house dust during wintertime: from a population enquiry to cell culture. *PLoS One*. 3;8(5):e63208.
- Malik AN, Czajka A. (2013) Is mitochondrial DNA content a potential biomarker of mitochondrial dysfunction? *Mitochondrion*. 481-92.
- Liu CS *et al.* (2003) Oxidative stress-related alteration of the copy number of mitochondrial DNA in human leukocytes. *Free Radic Res*; 37(12):1307-17.
- Cline SD. (2012) Mitochondrial DNA damage and its consequences for mitochondrial gene expression. *Biochim Biophys Acta* ;1819(9-10):979-91.
- Cabañas, N. *et al.* (2020) Repetitive DNA profile of the amphibian mitogenome. *BMC Bioinformatics* 21, 197.

Integrantes del Programa:

Ana María Salazar Martínez
Citlalli Osorio Yáñez
Elizabeth Hudson Robyn
Jesús Javier Espinosa Aguirre
Julieta Rubio Lightbourn
María Eugenia Gonsebatt Bonaparte
Marcos Francisco Rosetti Sciutto
Martha Patricia Ostrosky Wegman
Ollin Celeste Martínez Ramírez
Rafael Camacho Carranza

Enfoques para comprender la COVID-19 y sus asociaciones neurológicas

Dra. Agnès Fleury
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIBO

El artículo *Approaches to understanding COVID-19 and its neurological associations*¹, fue escrito por una coalición de neurólogos/investigadores llamado “The Global COVID-19 Neuro Research Coalition”, cuyos miembros provenimos principalmente de Europa, pero también de países con ingresos bajo o medianos (LMICs).

Muchas investigaciones han mostrado que las manifestaciones neurológicas son un componente importante de la COVID-19, tanto en la fase aguda como en la fase crónica, aunque la prevalencia de estas manifestaciones varía significativamente entre los estudios publicados (ver Tabla). Esta variabilidad podría ser un componente propio de la COVID-19; sin embargo, la heterogeneidad en la metodología entre los estudios realizados podría también participar en ella. Partiendo de ahí, el objetivo de este artículo fue ilustrar esta heterogeneidad, presentar sus causas, y proponer medidas que permitan una mejor estandarización de los estudios. Es un punto muy importante para que la información generada permita realmente ampliar los conocimientos, y hacerse las preguntas relevantes mediante la comparación de los resultados de diferentes estudios, y ayude a mejorar el manejo del paciente, así como su pronóstico.

Problemas derivados de los informes publicados

Representatividad de las poblaciones estudiadas

La mayoría de los estudios clínicos realizados no son representativos de poblaciones, ya que provienen de un número limitado de centros de referencia que incluyeron a menudo solamente pacientes hospitalizados, sobre todo en terapia intensiva. Aunque estos datos son de interés, la falta de información poblacional no permite determinar la situación en sujetos controles y, por tanto, tampoco la fuerza de la asociación entre la infección y las complicaciones neurológicas. Los datos provenientes de los LMICs son escasos, lo que puede afectar nuestra comprensión del espectro completo de la COVID-19. Las diferencias en las medidas de control y el tipo de virus implicado en la infección entre estudios son otros factores que pueden impedir la generalización de los resultados.

Disponibilidad, validez y fiabilidad de las pruebas de diagnóstico

Diferentes pruebas han sido utilizadas progresivamente para evaluar la presencia de la COVID-19. Estas pruebas permiten detectar ARN (RT-PCR) o antígenos virales (LFIA) para la fase aguda, así como anticuerpos específicos (ELISA, CLIA, LFIA) para la fase subaguda y crónica. Cada una de estas pruebas tienen sus limitaciones. En particular, sabemos que pueden existir falsos negativos en RT-PCR y en las pruebas de detección de anticuerpos. Es también importante notar que la disponibilidad de estas pruebas es baja en la mayoría de los LMICs, complicando aún más la realización de un diagnóstico de certeza.

Metodología para caracterizar las complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas deben ser evaluadas por neurólogos experimentados, basados en criterios diagnósticos válidos, y utilizando pruebas reconocidas. Las diferencias en estos aspectos, por ejemplo, entre LMICs y países desarrollados, pueden participar en la heterogeneidad entre países.

Así mismo, es importante resaltar que la asociación entre la COVID-19 y la aparición de manifestaciones neurológicas no implica forzosamente causalidad. En particular, los reportes de casos son generalmente difíciles de interpretar. Otro punto a destacar es que ciertas manifestaciones psiquiátricas que han sido vinculadas con la COVID-19 pueden relacionarse más con las consecuencias sociales de la pandemia (ej. confinamiento, duelos, problemas económicos), que con la enfermedad en sí misma.

Diferentes enfoques diagnósticos y terapéuticos en los distintos países

Las prácticas diagnósticas y terapéuticas varían entre países; en particular en los LMICs es muy difícil confirmar y tratar correctamente las enfermedades neuro-

lógicas. Así mismo, las diferencias en la accesibilidad a los servicios de salud entre países y dentro de un mismo país pueden resultar en que los casos reportados provengan de una población muy seleccionada, con una sobre representatividad de pacientes urbanos, bien educados, y adinerados.

Desarrollos recientes

Los registros nacionales de neuro-COVID y las plataformas internacionales de intercambio científico y técnico: the WHO Global Forum on Neurology and COVID-19, y the Global COVID-19 Neuro Research Coalition han sido organizados desde el principio de la pandemia en diferentes países para coleccionar la información sobre las complicaciones neurológicas de la COVID-19. El esfuerzo de armonización entre registros se realiza para lograr obtener una evaluación regional y global del problema.

Por otro lado, la OMS ha creado un Foro Mundial sobre Neurología y COVID-19 con énfasis en 4 áreas de importancia: (1) atención clínica aguda, (2) vigilancia, (3) impacto a largo plazo, y (4) prestación de servicios esenciales. Su principal objetivo es convocar a expertos dentro de una plataforma común para generar debates y facilitar el intercambio de conocimientos. Además, para impulsar la investigación en torno a cada una de estas 4 áreas, se ha creado una Coalición Global de Neuroinvestigación COVID-19 conformada por investigadores, asociaciones y federaciones científicas de todos los países.

Resultados previstos a corto y largo plazo

Mediante la armonización de las definiciones de los casos y de los datos de los registros existentes y comparando distintos entornos (e. j. servicios hospitalarios o ambulatorios, países de ingresos altos y bajos) de los cuales proceden los datos, podremos obtener una imagen más

completa del espectro de la COVID-19 y sus asociaciones neurológicas a corto plazo. Además se han descrito diferentes complicaciones a largo plazo, como son la fatiga, los trastornos de memoria y de sueño, además del dolor, la cefalea, los síntomas de disautonomía, la depresión y la ansiedad, la posible demencia, y las enfermedades inmunomediadas (e. j. el síndrome de Guillain-Barré y la encefalitis autoinmune). Dado que estos trastornos neurológicos/neuropsiquiátricos podrían persistir mucho tiempo después de que termine la pandemia, es muy importante planificar un seguimiento a largo plazo de los pacientes afectados por SARS-CoV2.

¿Qué sigue?

Para mejorar nuestro conocimiento sobre las complicaciones neurológicas de la COVID-19, se propone lo siguiente en la realización de futuros estudios:

La representatividad de la población estudiada debe ser considerada en el análisis y la interpretación de los resultados obtenidos. Los estudios poblacionales, evaluando la infección por SARS-CoV2 y las complicaciones neurológicas en una población total, son la mejor manera de entender la relación entre ambas condiciones. Pero estos estudios son costosos y difícil de llevar a cabo. Como alternativa, los estudios de cohorte incluyendo

pacientes provenientes de diferentes servicios, atendidos por clínicos con diferentes subespecialidades, y provenientes de instituciones representativas de toda la zona geográfica estudiada permiten generar informaciones de interés.

Las pruebas diagnósticas utilizadas deben ser validadas. Sus resultados deben ser interpretados por personal de salud que no esté al tanto de la presentación clínica del paciente.

El reporte de las complicaciones neurológicas de la COVID-19 en la fase aguda o durante el seguimiento debe utilizar formularios de registro de casos estandarizados. La OMS, en colaboración con la Federación Mundial de Neurología, ha producido estos documentos que son adaptados para que los médicos que atienden casos en cualquier país puedan utilizarlos.

Para determinar los factores de riesgo que favorecen el desarrollo de manifestaciones neurológicas atribuibles al SARS-CoV-2, deben realizarse estudios de casos y controles (pacientes con COVID-19 sin complicaciones neurológicas, pareados sobre los casos).

Conclusión

La identificación del espectro completo de manifestaciones neurológicas en la COVID-19, la detección de factores de

riesgos médicos, ambientales, genéticos y virológicos no sólo serán útiles para determinar la carga global de la enfermedad, sino que son necesarios también para mejorar tanto la prevención como el tratamiento de las complicaciones neurológicas de la COVID-19. Uno de los pasos cruciales que permitiría el avance de nuestra comprensión de los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso es disponer de datos brutos estandarizados proveniente de la comunidad científica. El intercambio de base de datos completas, anónimas y no superpuestas procedentes de estudios de cohortes y de casos y controles bien diseñados, utilizando definiciones estandarizadas de casos tanto para la fase aguda como para la fase crónica y, la disponibilidad de datos poblacionales, tanto en los países de ingresos altos como en los de ingresos bajos, será de gran valor para mitigar el enorme impacto de la COVID-19 en el cerebro humano.¹¹

Referencia

Beghi, E., Michael, B. D., Solomon, T., Westenberg, E., Winkler, A. S., & COVID-19 Neuro Research Coalition (2021). Approaches to understanding COVID-19 and its neurological associations. *Annals of neurology*, 89(6), 1059–1067. <https://doi.org/10.1002/ana.26076>

Variabilidad de síntomas, signos y enfermedades neurológicas incidentes en la enfermedad por coronavirus 2019- Pacientes positivos por criterios de selección.

Síntoma / Enfermedad	Mínimo	Criterio de selección	Máximo	Criterio de Selección
Cefalea	3.5%	Pacientes hospitalarios consecutivos especializados ≥ 60 años	66%	Encuesta telefónica en pacientes COVID+
Anosmia	5%	Búsqueda retrospectiva de manifestaciones neurológicas en series hospitalarias	85.6%	Pacientes con COVID atendidos en Otorrinolaringología
Ageusia	6%	Búsqueda retrospectiva de manifestaciones neurológicas en series hospitalarias	88%	Pacientes con COVID atendidos en Otorrinolaringología
Mialgia	2%	Pacientes consecutivos hospitalizados con imágenes cerebral o / medular	61%	Estudio de cohorte con base poblacional
Alteración cognitiva	2%	Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes hospitalizados con examen de TAC torácica	21%	Pacientes hospitalizadas con manifestaciones neurológicas categorizadas
Evento Vascular Cerebral	0.5%	Cohorte hospitalaria retrospectiva	77%	Serie retrospectiva de pacientes hospitalizados en neurología
Convulsiones/ epilepsia	1%	Pacientes consecutivos hospitalizados	9%	Pacientes atendidos en un hospital dedicado a COVID-19

COVID+= enfermedad por coronavirus 2019 confirmada; TC= tomografía computarizada; ENT= oído, nariz y garganta

Los contaminantes y el trastorno depresivo mayor

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno del estado de ánimo con alteraciones hormonales, neuroquímicas e inflamatorias que se presentan dos veces más en mujeres que en hombres; a esta diferencia pueden contribuir la edad, la genética, factores socioculturales y el estado hormonal, pero recientemente los contaminantes ambientales (compuestos industriales, plásticos y plastificantes, fungicidas y pesticidas) se han propuesto también como un factor que debe considerarse, ya que contaminantes como los compuestos disruptores endocrinos (EDCs) se han asociado con diferentes alteraciones neurológicas. Dado que en México no existen asociaciones clínicas entre los niveles de contaminantes en sangre y la incidencia del TDM, se formó un equipo interinstitucional (la UNAM, y el Instituto Nacional de Psiquiatría) y multi Dependencia de la UNAM (Biomédicas, Facultad de Medicina y el Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático) para estudiar el problema. El doctor Jorge Morales Montor del Departamento de Inmunología del IIBO y sus colaboradores, cuantificaron por primera vez los niveles séricos de varios EDCs (compuestos parentales, no metabolitos), para evaluar su participación en dicho padecimiento.

El TDM involucra alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, incluidos los noradrenérgicos, vías colinérgica, serotoninérgica y dopaminérgica. Hasta ahora, no existe literatura sobre la modulación de diferentes componentes del sistema serotoninérgico por los EDC. Sin embargo, los EDC interrumpen la acción regular de las hormonas, por lo tanto, pueden afectar la función de los órganos sensibles a las hormonas, incluido el cerebro.

En el artículo *Environmental Pollution to Blame for Depressive Disorder?*¹ Morales Montor y colaboradores

y bisfenoles en diferentes fluidos biológicos, ni existen informes sobre sus niveles séricos en pacientes con TDM en todo el mundo, por ello el grupo de Morales Montor decidió evaluar las concentraciones séricas de cuatro ftalatos y dos bisfenoles en hombres y mujeres con y sin TDM en la Ciudad de México. En el caso de los ftalatos evaluaron el dietil-hexil-ftalato (DEHP) y butil-bencil-ftalato (BBP), que se encuentran principalmente en dispositivos de plástico; así como di-n-butil ftalato (DBP), y ftalato de dietilo (DEP) que se encuentran principalmente en productos cosméticos y de uso personal. En cuanto a los bisfenoles, midieron bisfenol A (BPA) y bisfenol S (BPS).

Los científicos explican que estos compuestos son fácilmente absorbidos por la piel, y los cambios de pH o temperatura favorecen su liberación de la matriz plástica a la que están adheridos, provocando su ingestión por vía oral. Una vez dentro del cuerpo, la vida media de los ftalatos depende de su peso molecular; los de pesos moleculares bajos (DEP y DBP) se hidrolizan y rápidamente son excretados, mientras que los ftalatos de alto peso molecular (DEHP y BBP) también se hidrolizan y luego se metabolizan en un proceso oxidativo de varios pasos. BPA por su

La contaminación ambiental provoca afecciones al estado de ánimo donde el paciente experimenta alteraciones conductuales

explican que ciertos EDCs pueden desregular el eje suprarrenal hipotálamo-pituitario-gonadal, que es crucial para los procesos reproductivos y neuronales. En especial los ftalatos y los bisfenoles se han relacionado con el desequilibrio homeostático de diferentes sistemas y ambos tipos de compuestos se encuentran en productos de uso diario, alimentos, el aire y el agua, lo que representa un importante problema de salud.

A pesar de los reportes sobre la posible participación de contaminantes en el establecimiento y agravamiento de TDM, no existen muchos estudios sobre la cuantificación de ftalatos



Se desprenden de los plastificantes debido a



La hidrólisis facilita su absorción por diferentes vías



La acumulación de dichos contaminantes en el organismo incrementa la susceptibilidad a diversas enfermedades como el



parte, se metaboliza rápidamente y se excreta del cuerpo con una vida media de alrededor de 5 días, pero debido a su carácter lipofílico, el BPA puede migrar y almacenarse en diferentes tejidos del cuerpo (bioacumulación) por lo que los investigadores decidieron evaluar en personas con y sin TDM, las concentraciones séricas de compuestos originales de ftalatos y bisfenoles, en lugar de sus metabolitos.

Los resultados mostraron que tanto los controles como los pacientes tienen niveles basales similares (~200 ng/mL) de todos los ftalatos probados. Sin embargo, en los niveles de BBP se encontraron diferencias, en los pacientes con depresión hubo rangos 10 veces más bajos (<500 ng/mL) de BBP en comparación con individuos sanos (~5000 ng/mL).

Los niveles de BPS fueron bajos tanto en los controles como en los individuos enfermos. Sin embargo, hubo una importante diferencia entre ellos, mostrando niveles más altos en pacientes con depresión que en los saludables.

Debido a que la incidencia de la depresión tiene una tendencia dimórfica, consideraron importante comparar los niveles de contaminantes en pacientes masculinos y femeninos con depresión. Los resultados mostraron que los

niveles séricos de DEP, DPB y DEHP fueron similares en ambos sexos; sin embargo, los niveles de BBP mostraron un aumento significativo (50 veces mayor) en las mujeres en comparación con hombres.

Así, se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de BBP entre controles y pacientes con TDM. Los niveles séricos de este compuesto tienen un comportamiento dimórfico, siendo mucho más alto en mujeres (~500 ng/mL) que en hombres (10 ng/mL). No observaron cambios significativos en las concentraciones séricas de los demás ftalatos o bisfenoles probados, ni al comparar sujetos sanos y enfermos, ni cuando se compararon por género. Estos resultados indican que BBP tiene un impacto crítico en la etiología del trastorno MDD en pacientes mexicanos, específicamente en mujeres.

Morales Montor y colaboradores hacen énfasis en que la exposición a ambas clases de plastificantes (bisfenoles y ftalatos) durante períodos críticos puede predisponer a efectos perjudiciales para la salud humana, incluso sugieren que la vía de contacto madre-hijo, la ingesta en la etapa perinatal y la edad adulta podría estar asociada con la predisposición a desarrollar TDM.

Los autores del artículo consideran que este estudio ofrece un conocimiento clínico que sugiere fuertemente que los EDC, particularmente BBP, juegan un papel importante en enfermedades como la TDM, pero hacen énfasis en la imposibilidad de comparar las concentraciones séricas de EDC con otros trabajos, ya que se midieron los compuestos originales y no los metabolitos, aunque los datos obtenidos no son similares a lo informado.

Señalan que hay varias limitaciones para comprender los efectos de los EDCs en humanos debido al conjunto de contaminantes a los que estamos expuestos, las exposiciones prolongadas (desde los primeros años de vida hasta la edad adulta) y las diferencias dimórficas en sus efectos. Por ello consideran fundamental realizar más estudios en una población más grande con TDM para hacer suposiciones más fuertes; realizar mediciones séricas de E2, así como otras hormonas, neurotransmisores, perfil de lípidos y metilación, o diferentes citoquinas para proporcionar un panorama global sobre el efecto de diferentes EDC y en el TDM.

Los investigadores informaron que actualmente diversos grupos de investigación, mediante herramientas bioinformáticas, se enfocan en aclarar los efectos de los EDCs en el desarrollo de enfermedades cerebrales y trastornos mentales, y han descrito que los bisfenoles y los ftalatos generan redes de interacción de las moléculas involucradas con diferentes procesos como el crecimiento y la supervivencia de las neuronas, la neuroplasticidad, las sinapsis y la función cognitiva. Estas alteraciones han dado a conocer de manera integral el papel de los EDC en la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson, trastorno del espectro autista e incluso las neoplasias cerebrales, y se podrían generar los mismos enfoques para dilucidar los efectos de estos compuestos en el TDM. [1]

Referencias

1. Segovia-Mendoza, M., Palacios-Arreola, M. I., Pavón, L., Becerril, L. E., Nava-Castro, K. E., Amador-Muñoz, O., & Morales-Montor, J. (2022). Environmental Pollution to Blame for Depressive Disorder?. *International journal of environmental research and public health*, 19(3), 1737. <https://doi.org/10.3390/ijer-ph19031737>.

Genes y proteínas reguladas por la cinasa PAK1 en cáncer de mama y sus posibles implicaciones terapéuticas

Lic. Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Trabajando en la identificación de moléculas encargadas de regular distintas vías de transducción de señales, que podrían tener algún impacto en el desarrollo o en el tratamiento de cáncer, el grupo del doctor Luis Arias Romero, de la Unidad de Biomedicina (UBIMED) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, ha descrito la participación de la proteína cinasa PAK1 en el cáncer de mama, y ha identificado algunos de los sustratos sobre los que esta actúa, los cuales podrían ser blancos de intervención terapéutica.

El doctor Luis Arias explicó en el seminario del Programa de Investigación en Cáncer de Mama del Instituto de Investigaciones Biomédicas que el cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres, pues cada año se registran más de 13 mil nuevos casos en el país y alrededor de 13 muertes diarias.

El sistema de clasificación molecular divide a los diferentes subtipos de cáncer de mama a partir de los perfiles de expresión génica en luminal A/B, ErbB2/HER2 positivo y el basal o triple negativo, pero independientemente del subtipo de cáncer de mama, hay alteraciones en las vías de señalización que son compartidas en este y en otros tipos de tumores, como la hiperactividad de la vía clásica de las MAP cinasasa (proteínas cinasasa activadas por mitógenos) y en la vía de AKT mTOR, mencionó el ponente.

Apuntó que la familia de proteínas cinasasa PAK se encarga de regular la activación de esas vías de señalización, para poder llevar a cabo programas de proliferación y crecimiento tumoral; además funciona como una molécula que facilita la activación de AKT.

El grupo del doctor Arias se propuso averiguar si PAK participaba en la activación de las vías de transducción de AKT y las MAP cinasasa en el subtipo de cáncer de mama HER2 positivo, pues se sabe que, al ser activadas por GTPasas, las proteínas de la familia PAK regulan distintos procesos celulares, entre ellos muerte celular, transcripción de genes o la progresión del ciclo celular.

Mencionó que en distintos tipos de cáncer la expresión de PAK se encuentra alterada, como en el de colon, ovario o vejiga, y se ha visto que en 55 por ciento de los tumores de cáncer de mama, la isoforma PAK1 se sobreexpresa a nivel de la proteína.

El grupo del investigador analizó si existía una correlación entre la

expresión de ErbB2/HER2 y la actividad de PAK 1 en tumores de cáncer de mama humanos y encontraron que la mayoría de los tumores de mama que tenían alta actividad de ErbB2/HER2 también expresaban a PAK1, lo que indicaba que existía una correlación positiva entre los niveles de activación de PAK1 y de expresión de ErbB2/HER2.

A partir de esto, en un modelo de animales transgénicos de cáncer de mama ErbB2/HER2 positivo, estudiaron cómo participa PAK1 en el desarrollo de este subtipo de cáncer. Encontraron que los ratones hembra que expresaban ErbB2/HER2 desarrollaban tumores a los 7 meses de edad aproximadamente; pero cuando se eliminaba a PAK1 en el modelo se retrasaba significativamente el desarrollo de los tumores.

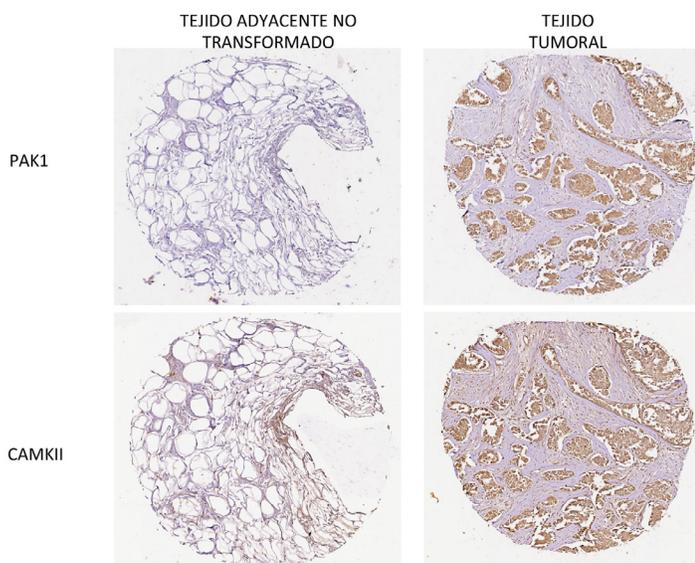
Al analizar esto mediante herramientas de inmunohistoquímica y Wes-

tern Blot, encontraron que cuando se eliminaba a PAK1 del modelo animal había una disminución de la actividad de la vía clásica de las MAP cinasasa y de AKT, lo cual indicaba que PAK1 es importante para el crecimiento tumoral en el modelo genético de cáncer de mama.

Posteriormente se utilizó un sistema de cultivo en tres dimensiones que simula el desarrollo de los ductos de la glándula mamaria a partir de células epiteliales no transformadas, las cuales con el paso de los días empiezan a proliferar, a polarizarse, a diferenciarse y a sufrir apoptosis para llegar a un número funcional.

En condiciones normales estas células no expresan ErbB2/HER2, pero empleando una variedad de esta línea celular que expresa un receptor Erb2/HER2 que puede activarse de manera inducible y encender los programas de

PAK1 y CaMKII se encuentran sobre expresadas en tumores de mama humanos



señalización al agregar un compuesto químico en el medio de cultivo, se observó un cambio drástico en el fenotipo de los esferoides, pues en lugar de observarse estructuras organizadas de forma redondeada, estas adquirieron una morfología aberrante, similar a la que se observa en las lesiones primarias que anteceden al carcinoma ductal *in situ*, mientras que sólo un porcentaje cercano a 12 por ciento de los cultivos tenían morfología normal.

En relación con los perfiles de expresión de los integrantes de la familia PAK en el cáncer, el investigador de la UBIMED indicó que, a diferencia de otros tipos de cáncer, en el de mama hay una sobreexpresión de PAK1, seguido de PAK2, mientras que la expresión de PAK3 en este tipo de tumores es irrelevante.

Debido a que PAK1 y PAK2 son muy similares estructuralmente y comparten muchos sustratos conocidos, generaron cultivos en 3D de líneas celulares en las que se silenció a PAK1 y a PAK2, y encontraron que sólo el silenciamiento de PAK1 bloqueaba la transformación de las células epiteliales de glándula mamaria humana en presencia de ErbB2/HER2, lo que indicaba que ambas proteínas tenían una función diferencial a pesar de tener sustratos similares. También observaron que al silenciar ambas isoformas se inhibía la activación de las vías de las MAP cinasas y de AKT.

Con ayuda de microarreglos de fosfoanticuerpos de proteínas de líneas celulares humanas y de líneas derivadas de tumores, el grupo del doctor Arias identificó las proteínas que resultan afectadas en ausencia de PAK1 en el sistema. Entre ellas identificaron a CaMKII, la cual regula varios procesos celulares en los que también participa PAK1 y pierde entre 40 y 50 por ciento de fosforilación en su sitio de activación cuando está ausente PAK1.

A través de un modelo *in silico* encontraron que PAK1 se encontraba a una distancia óptima para poder fosforilar a CaMKII en el residuo de activación T287, posteriormente confirmaron que al silenciar mediante ARNs de interferencia a PAK1, o inhibirlo farmacológicamente, la fosforilación de CaMKII en su residuo de activación disminuía alrededor de 50 por ciento. Después evaluaron el efecto de la activación de PAK1 en los niveles de fosforilación de CaMKII y observaron un aumento considerable.

En seguida observaron que ambas proteínas se asociaban físicamente

en células transfectadas; eso también ocurrió en dos líneas celulares de cáncer de mama humano y en una línea celular derivada de una paciente, lo cual confirmó que el complejo formado por PAK1 y CaMKII está presente no solamente en líneas celulares ya establecidas, sino también en una línea celular procedente de un cultivo primario de un tumor de una paciente mexicana.

Posteriormente se cuestionaron si ocurría lo mismo con PAK2, que estructuralmente es muy similar y fosforila muchos de los sustratos de PAK1. En un modelo *in silico* observaron que la distancia entre el residuo de activación T287 de CaMKII y PAK2 era mayor que con PAK1, también encontraron que el silenciamiento de PAK2 no afectaba la activación de CaMKII, por lo cual concluyeron que CaMKII no es sustrato de PAK2.

Los integrantes del grupo del doctor Luis Arias también analizaron la coexpresión de ambas proteínas en tumores de pacientes con cáncer de mama mediante un microarreglo de tumores y de tejido adyacente no transformado, y encontraron que, tanto PAK1 como CaMKII están sobreexpresados en los tejidos tumorales en comparación con los tejidos sanos.

Al llevar el análisis al nivel de los distintos subtipos de cáncer de mama, encontraron que existe una correlación en la expresión de PAK1 y CaMKII en tumores de mama humano, sin importar el subtipo molecular o el grado histológico del tumor, pues las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresaban ambas proteínas tenían una peor sobrevida que las que las expresaban en menor cantidad.

Después evaluaron el potencial terapéutico de la inhibición farmacológica de PAK1 y CaMKII en líneas celulares correspondientes a los subtipos de cáncer de mama, debido a que ambas cinasas regulan procesos como la proliferación y la migración. En primer lugar encontraron que la línea celular triple negativa y la ErbB2/HER2, principalmente, eran sensibles a la inhibición de PAK1; mientras que los tres subtipos lo eran a la inhibición de CaMKII, en comparación con las células no transformadas.

Por otra parte, también encontraron que la inhibición simultánea de las dos cinasas era mucho más efectiva para inducir procesos de muerte en células de cáncer de mama que la monoterapia.

En vista del efecto de la inhibición farmacológica combinada de PAK1 y CaMKII sobre las células tumorales, se

enfocaron en estudiarlo en la migración celular —que se relaciona con la generación de metástasis— y hallaron que cuando se inhibía a ambas cinasas se afectaba la capacidad de migrar en las células de los tres subtipos de cáncer y en las células derivadas de una paciente mexicana, pero en las células triple negativo la migración celular se abatía casi totalmente, además de que se reducía significativamente la velocidad a la que se desplazan las células tumorales.

La invasión es fundamental para la generación de metástasis; al respecto, el doctor Arias y sus colaboradores encontraron que la inhibición combinada de PAK1 y CaMKII también afectaba la invasión porque disminuía el número de extensiones de membrana conocidos como invadopodios, que son estructuras que las células tumorales utilizan para diseminarse hacia otras partes del organismo.

El doctor Luis Arias explicó que PAK1 es un regulador del citoesqueleto de actina que participa en la invasión celular, pero sobre CaMKII sólo se sabía que es importante para la reorganización del citoesqueleto de actina en las neuronas, pues es un mediador importante en la formación de sinapsis y la prolongación de axones a través de la remodelación del citoesqueleto de actina, por una vía dependiente de la GTPasa RhoA. Al cuantificar la actividad de RhoA en el modelo, encontraron que CaMKII estaba regulando la migración e invasión por una vía de señalización dependiente de RhoA, lo cual favorece la formación de invadopodios.

En seguida trasplantaron las células tumorales de cáncer de mama en animales y una vez que se había desarrollado el tumor se les trató con los inhibidores de PAK1 y CaMKII o con una combinación de ellos y encontraron que esta última opción terapéutica era más efectiva que la monoterapia, pues retrasaba el crecimiento tumoral en los animales al reducir la tasa de proliferación celular e inducir apoptosis.

Para finalizar, el investigador afirmó que los resultados de sus experimentos muestran que los efectos transformantes de PAK1 se deben a la regulación de múltiples rutas de señalización y consideró que el uso de estrategias “ómicas”, como las que emplearon en sus trabajos permiten identificar redes de cinasa-sustrato que potencialmente puedan mejorar el diseño de terapias combinadas para el tratamiento del cáncer. 

Parentalidad digital positiva en un mundo hiperconectado

Omar Rangel-Rivera
Sección de Cómputo, IIBO

El confinamiento derivado de la pandemia por Covid-19 vino a reforzar la hiperconectividad de nuestras vidas; el tiempo que pasamos conectados en Internet incrementó abismalmente y en consecuencia nos obligó a poner especial atención a la salud digital en nuestros hogares y a involucrarnos más en este modelo de crianza digital que hace apenas unos años se reducía al control del tiempo de uso de los dispositivos móviles y el acceso a Internet de los menores y adolescentes, pero ahora existe toda una cultura de ciudadanía y parentalidad digitales.



En 2021, La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODOC), Twitter y el sitio Pantallas Amigas lanzaron un decálogo con 10 pautas para apoyar a las familias en la labor de educación y crianza digital, las cuales se comentan a continuación:

1. Acompaña y comparte momentos de pantalla en familia. En la era digital, las brechas generacionales son la barrera más fuerte de la comunicación entre padres e hijos, en un inicio sólo el estar presente mientras los menores están frente a la pantalla permite aprender y romper barreras.
2. Escucha, interésate por lo que hacen, no prejuigues y empatiza. La empatía genera confianza, mantengamos la mente abierta, el mundo que les tocó vivir es muy diferente al que vivimos a su edad.
3. Sé influencer positivo dándoles un buen ejemplo. Aprovechemos cualquier oportunidad para reforzar las conductas positivas, se el “influencer positivo” de nuestros hijos es una labor de tiempo completo, lo que les decimos debe ser coherente con lo que hacemos.
4. Promueve el uso consciente y crítico de las tecnologías digitales. El uso responsable de las tecnologías no se limita al tiempo de uso de éstas, es necesario promover un uso razonable a través del cuestionamiento de qué, cómo y para qué utilizan estas herramientas.
5. Estimula los usos alternativos y creativos. Los retos son buenas herramientas para promover la creatividad en los menores, muéstrales que el Internet y los dispositivos móviles son herramientas de la vida cotidiana y no solo facilitadores de esparcimiento.
6. Prueba, arriesga, experimenta en primera persona. Es la mejor forma de romper la brecha generacional, utiliza las mismas tecnologías que ellos para formarte un criterio, obviamente sin ser invasivo con su privacidad.
7. Piensa en cómo mejorar el efecto de las tecnologías en tus hijas e hijos. La parentalidad digital es un proceso de mejora continua, debe haber una constante actualización y evaluación de las acciones tomadas.
8. Establece momentos y límites claros para prescindir de los dispositivos móviles. Crear consciencia del uso abusivo de las tecnologías digitales puede resultar muy difícil. En la medida que establezcamos reglas de “desconexión” claras y las hagamos cumplir, podremos generar una revalorización de las actividades “offline”.
9. Mantente al día, busca la información que necesites para ayudar a tu familia. Estar enterado de las tendencias y novedades en redes sociales, juegos, portales, etc. nos permite tener control y comunicarnos de manera más eficiente respecto a su uso, además genera confianza y los hace sentir protegidos.
10. Desarrolla habilidades para la vida digital en tus hijas e hijos. Promovamos las mismas enseñanzas para la vida “online”, valores familiares, manejo de emociones, pensamiento crítico y sentido común son las mejores herramientas que podemos darles a los menores para cuidarse y hacer un uso adecuado de las tecnologías.

El sitio web Pantallas Amigas ofrece una vasta selección de recursos para el desarrollo de habilidades y competencias digitales en niñas, niños y adolescentes que les permitan participar de forma activa, positiva y saludable en la Red. 

Más información:
<https://www.pantallasamigas.net/decalogo-parentalidad-digital-positiva/>