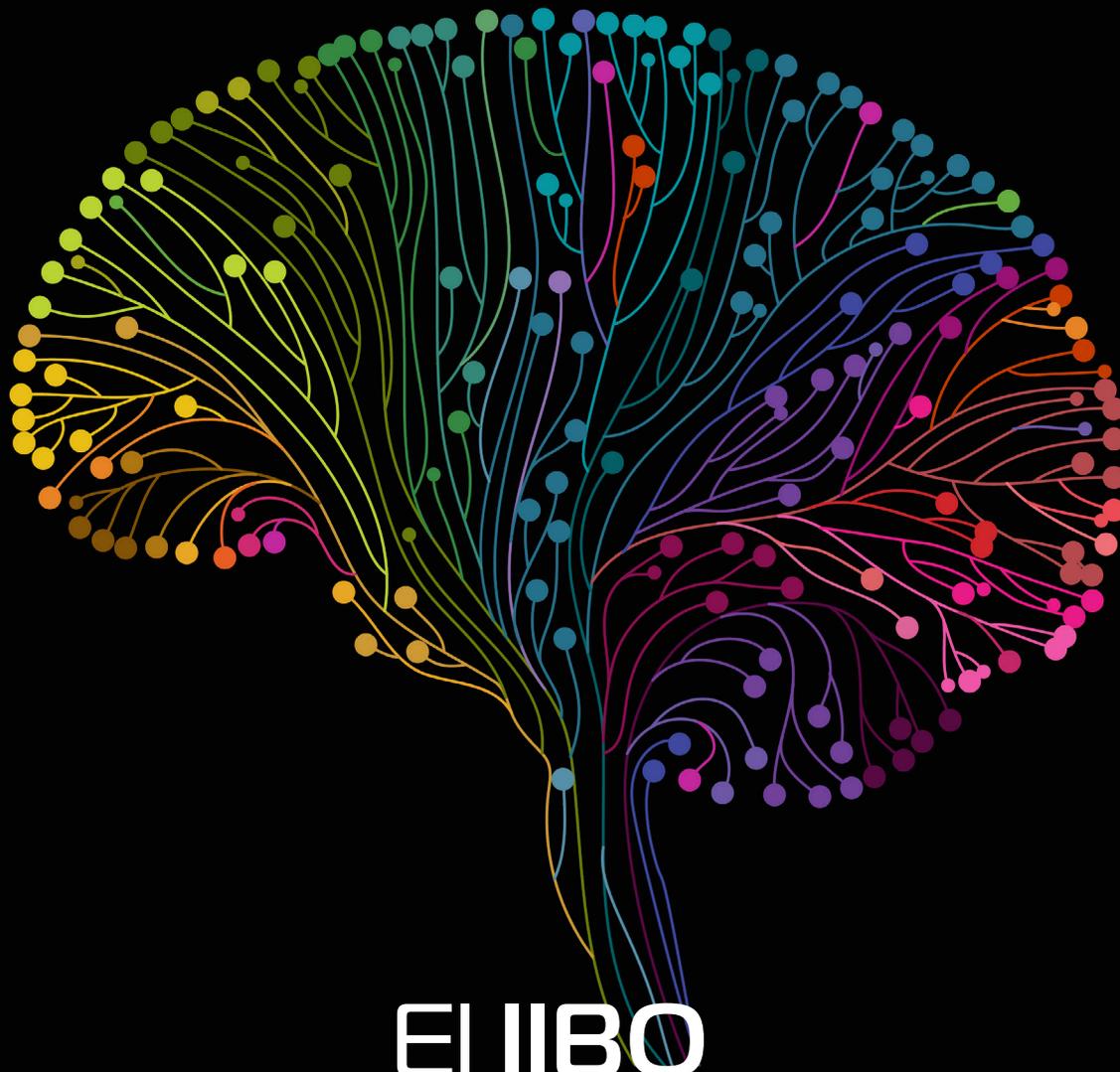




Gaceta Biomédicas



Noviembre, 2022 | Año 27 | Número 11 | ISSN 1607-6788



El IIBO
organiza **simposio binacional**
sobre disfunción cerebral en el desarrollo y envejecimiento

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 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 11. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 30 de noviembre 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@iibimedicas.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

Noviembre, 2022 AÑO 27 NÚMERO 11

- Reconoce la UV a** 3
Pablo Pacheco y Carlos Contreras,
fundadores del Instituto
de Neuroetología
- Impacto del metabolismo** 4
en la regulación epigenética
- La frecuencia cardíaca** 6
revela la actividad
del sistema nervioso autónomo
- El IIBO organiza simposio binacional** 8
sobre disfunción cerebral
en el desarrollo y envejecimiento
- Anticuerpos convencionales** 10
y recombinantes en medicina
- La visualización** 12
de datos en la ciencia



Portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código



De click.



Reconoce la UV a Pablo Pacheco y Carlos Contreras, fundadores del Instituto de Neuroetología

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

La Universidad Veracruzana (UV), a través de su rector Martín Aguilar Sánchez, reconoció a los fundadores del Instituto de Neuroetología, los investigadores Pablo Pacheco Cabrera y Carlos Manuel Contreras Pérez del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO); así como a Ernesto Rodríguez Luna de la UV, en el marco del 30 aniversario de la fundación de esta entidad académica en la que se encuentra una de las dos Unidades Foráneas del IIBO.



El Instituto de Neuroetología fue fundado en 1992 y, desde entonces, el doctor Pacheco creó la maestría y el doctorado en Neuroetología que ahí se imparten. De igual manera, ha desarrollado su investigación y participado en la formación de recursos humanos de alta calidad.

El Instituto de Neuroetología tiene como misión desarrollar investigación de alto nivel académico sobre diversos aspectos de la etología y las neurociencias en animales, incluyendo al ser humano. El instituto está constituido por tres laboratorios: Neurofisiología de la conducta, Neurofarmacología de la Conducta y Biología de la Conducta. Además, este instituto es considerado líder en la investigación científica y en la formación de recursos humanos de excelencia en los campos de la etología y las neurociencias, a nivel nacional e internacional.

El doctor Pablo Pacheco Cabrera es miembro del Departamento de Biología Celular del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM con 62 años de antigüedad laboral. Es Investigador Emérito en el Sistema Nacional de Investigadores y en 2018 recibió el Premio al Decano de la Universidad Veracruzana. Es profesor-investigador adscrito al Instituto de Neuroetología desde sus inicios; ahí ha desarrollado estudios en fisiología de la médula espinal, de los cuales destacan aquellos en epilepsia (Mass General Hospital, Harvard University, EEUU; Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”), fisiología de la vía visual (Allan Memorial Institute,

McGill University, CAN), microcirculación cerebral y biología de la reproducción (Animal Behaviour Institute, Rutgers University, EEUU). El doctor Pacheco participó en la formación del Campus Juriquilla de la UNAM, de la Maestría en Reproducción Animal del Centro de Investigación en Reproducción Animal, Universidad Autónoma de Tlaxcala-CINVESTAV, y del Centro en Investigaciones Fisiológicas, ahora Centro Tlaxcala de Biología de la Conducta y del Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana.

El doctor Carlos Contreras es investigador del IIBO desde hace 50 años y fue comisionado al Instituto de Neuroetología desde hace 34; ahí ha realizado valioso trabajo académico en la Universidad Veracruzana y también ha desarrollado labores académico-administrativas como Director General de Investigaciones y asesor de la Rectoría. De esta actividad es de destacar la formación de nuevos Institutos de Investigación dentro de la Universidad Veracruzana. Su línea de investigación es la Neurofarmacología de los Trastornos Afectivos en donde ha logrado una buena cantidad de publicaciones y avances sobre el tema, lo que ha redundado en un abundante número de citas y tesis dirigidas a nivel de licenciatura, maestría y doctorado. Por tanto, ha tenido una notable actividad de formación de personal académico y en la formación de nuevos grupos de investigación. Todo ello le ha valido el reciente reconocimiento como Investigador Nacional Emérito por el Sistema Nacional de Investigadores. 

Impacto del metabolismo en la regulación epigenética

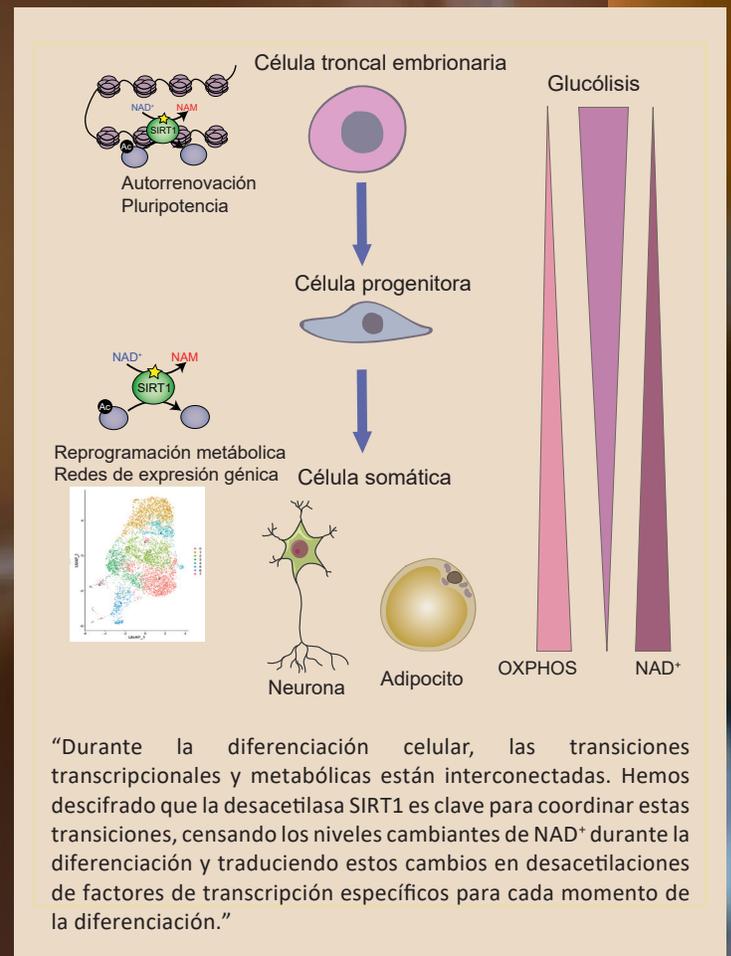
Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

La doctora Lorena Aguilar Arnal del Instituto de Investigaciones Biomédicas publicó recientemente el artículo “Coordinated metabolic transitions and gene expression by NAD⁺ during adipogenesis”¹ en la prestigiosa revista *Journal of Cell Biology*, en el que estudia al metabolito NAD⁺, cada vez más reconocido como un regulador del metabolismo de los lípidos y un objetivo terapéutico prometedor para la dislipidemia y la obesidad.

Con el objetivo de estudiar qué impacto tienen los cambios del metabolismo en la regulación epigenética, la doctora Lorena Aguilar Arnal del Departamento de Biología Celular del IIBO realizó diversos estudios en un modelo de diferenciación celular en células troncales embrionarias humanas (hESC), que son multipotentes, y células mesenquimales estromales derivadas de médula ósea (hMSC) que se pueden diferenciar a distintos tipos celulares entre ellos a adipocitos.

En entrevista, la investigadora explicó que los adipocitos son el principal tipo de célula en el tejido adiposo, que es uno de los más importantes del organismo porque media muchos aspectos del balance energético, es regulador crítico del metabolismo, está altamente especializado en almacenar energía en forma de grasa y su disfunción está asociada con diversas enfermedades entre ellas la obesidad y la diabetes, por lo que consideró relevante utilizar este modelo de diferenciación adipogénica para sus estudios.

Al estudiar el proceso mediante el cual los adipocitos se diferencian de las células estromales mesenquimales multipotentes (hMSC), conocido como adipogénesis, la doctora Aguilar Arnal y sus colaboradores exploraron cómo la biodisponibilidad de NAD⁺ (dinucleótido de adenina y nicotinamida) controla la diferenciación adipogénica de las hMSC.



“Durante la diferenciación celular, las transiciones transcripcionales y metabólicas están interconectadas. Hemos descifrado que la desacetilasa SIRT1 es clave para coordinar estas transiciones, censando los niveles cambiantes de NAD⁺ durante la diferenciación y traduciendo estos cambios en desacetilaciones de factores de transcripción específicos para cada momento de la diferenciación.”

Observaron que el NAD⁺ es un metabolito cuyas variaciones endógenas pueden ser percibidas por algunas enzimas consumidoras de NAD como las desacetilasas de histonas de la familia de las sirtuinas, e introducir cambios en la activación de ciertas proteínas y factores de transcripción que a su vez pueden modificar la cromatina induciendo cambios en la expresión génica. De este modo, el hallazgo del grupo de la doctora Aguilar muestra que la idea preestablecida de que solo los cambios en la expresión génica dan lugar a cambios en el metabolismo porque los genes producen proteínas que definen el fenotipo de la célula no es determinante pues, contrariamente, han comprobado que los cambios en el metabolismo también dirigen la expresión de genes, lo que indica que los cambios metabólicos y los de expresión génica no funcionan en una sola dirección, sino que son recíprocos y bidireccionales, están conectados a través de estas enzimas que ligan los cambios en el metabolismo con las transiciones epigenéticas.

En los últimos años NAD en su forma oxidada (NAD⁺) se ha propuesto como un agente terapéutico para el tratamiento de la obesidad; por ello, el grupo de la doctora Aguilar Arnal estudia el NAD⁺ para entender cómo funciona a nivel molecular y cómo altera la expresión de genes, especialmente en el contexto de la obesidad y el envejecimiento.

En otro modelo de estudio *in vivo*, al suministrar un tratamiento con NAD⁺ a ratones obesos, indujeron una transición en sus niveles diurnos que hizo bajar de peso a los animales de manera rápida y disminuir la resistencia a la insulina, que es una de las primeras señales de diabetes; además, los ratones tratados tuvieron mejoras metabólicas que se observan dañadas en situación de obesidad y síndrome metabólico.

Generalmente, en un modelo de obesidad los niveles de NADH son más elevados y los de NAD⁺ son más bajos respecto a una condición control. El grupo de trabajo de la doctora Aguilar Arnal obser-

vó que los tratamientos con los precursores de NAD⁺ son capaces de contender contra efectos fenotípicos específicos asociados con la obesidad. Además, explica la investigadora, elevados niveles de NAD⁺ se oponen a la diferenciación adipogénica, por lo que un exceso de este metabolito en la célula le impediría diferenciarse a adipocito, “se queda en un estado quiescente tanto a nivel

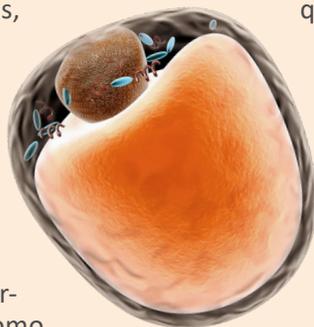
metabólico como a nivel de expresión de genes y no progresa durante la adipogénesis”. Esto, dijo, “es un indicio de por qué los precursores de este metabolito están funcionando contra la obesidad, tiene un efecto en el tejido adiposo que de alguna manera lo reduce y se da un fenotipo metabólico de tipo oxidativo y con mayor intensidad”.

La investigadora explicó que además la maquinaria molecular que regula los ritmos circadianos de la expresión génica, está íntimamente ligada con los niveles de NAD⁺ y por ello oscilan a lo largo del día y los cambios en los niveles diurnos de NAD⁺ quedan registrados por algunas enzimas modificadoras epigenéticas dando lugar a cambios de la expresión génica de manera cíclica, y eso también sucede en un modelo de diferenciación celular tan importante como el de adipogénesis.

También reportó que la actividad de la desacetilasa dependiente de NAD⁺ SIRT1 es esencial para la diferenciación terminal de pre-adipocitos, y que la correcta disponibilidad a nivel subcelular de NAD⁺ ajusta el proceso adipogénico. Sus resultados apoyan la idea de que la reducción de la actividad de SIRT1, específicamente en el tejido adiposo, podría mejorar la función metabólica en la obesidad.

El trabajo de la doctora Aguilar Arnal y colaboradores establece entonces que la reprogramación metabólica es esencial para la diferenciación celular y que de manera importante abre nuevas vías para el diseño de nuevas dianas terapéuticas que estén dirigidas no sólo a ciertos genes o proteínas reguladores de la expresión génica, sino al metabolismo en sí; a metabolitos que son productos de distintas rutas metabólicas, y no sólo de la expresión de genes directamente. 

Los adipocitos son el principal tipo de célula en el tejido adiposo, que es uno de los más importantes del organismo porque media muchos aspectos del balance energético



Referencia

1. Sánchez-Ramírez, E., *et al* (2022). Coordinated metabolic transitions and gene expression by NAD⁺ during adipogenesis. *The Journal of Cell Biology*, 221(12), e202111137. <https://doi.org/10.1083/jcb.202111137>

La frecuencia cardíaca revela la actividad del sistema nervioso autónomo

Dr. Fredy Cifuentes, Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO.
Pablo Calderón, Servicio Social de la Licenciatura en Física de la Facultad de Ciencias, UNAM

Seguramente te has dado cuenta de que tu corazón se acelera cuando estás ansioso y disminuye sus latidos cuando estás relajado, además de la aceleración que muestra cuando haces ejercicio. El número de veces que tu corazón late se denomina frecuencia cardíaca (FC) y se expresa en latidos por minuto (lpm), la FC varía a lo largo del día entre 50 a 120 lpm (dependiendo de las condiciones en que te encuentres). Estos cambios en la FC se deben a que el corazón está regulado tanto por factores hormonales como neurales.

Lo más interesante es que la FC varía constantemente, de latido a latido, de manera espontánea. Esta variación se debe principalmente a la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA). Este sistema regula el funcionamiento del medio interno, de la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca, termorregulación, respiración, sistema gastrointestinal, urogenital y pupilar. Debes recordar que el SNA está formado por el sistema nervioso simpático (SNS), el sistema nervioso parasimpático (SNP) y el sistema nervioso entérico (SNE). La actividad del SNP predomina en reposo, lo que resulta en una FC promedio de 60-70 lpm, la cual es significativamente menor a la frecuencia cardíaca intrínseca. Los nervios para-

simpáticos ejercen su acción de manera rápida (<1 s) mientras que los nervios simpáticos lo hacen más lentamente (>5 s). En un organismo sano, hay un balance entre el SNS y el SNP que determina el nivel basal de la FC. Este nivel basal de la actividad cardíaca cambia continuamente en respuesta a los reflejos respiratorio y cardiovascular dependiendo de los requerimientos del organismo. La actividad del SNP (también conocida como vagal porque se transmite por el nervio vago) cambia con la respiración produciendo lo que se denomina arritmia respiratoria sinusal, esto es que la FC disminuye durante la exhalación y aumenta durante la inspiración. Por otra parte, el reflejo cardiovascular (barorreceptor) se debe a

cambios en la actividad del SNS y del SNP, en respuesta a cambios de la presión arterial.

Existen diferentes procedimientos experimentales para determinar la función simpática (o parasimpática), por ejemplo, la medición del neurotransmisor simpático norepinefrina en plasma u orina, la determinación de la frecuencia cardíaca (FC) y de su variabilidad (HRV, por sus siglas en inglés), el registro de la actividad eléctrica de los nervios simpáticos a nivel muscular (ANSM). El mal funcionamiento del SNA se denomina disautonomía. En diversas enfermedades en las que la disautonomía se presenta, la contribución de los sistemas SNS y SNP está alterada, ya sea porque hay poca ac-

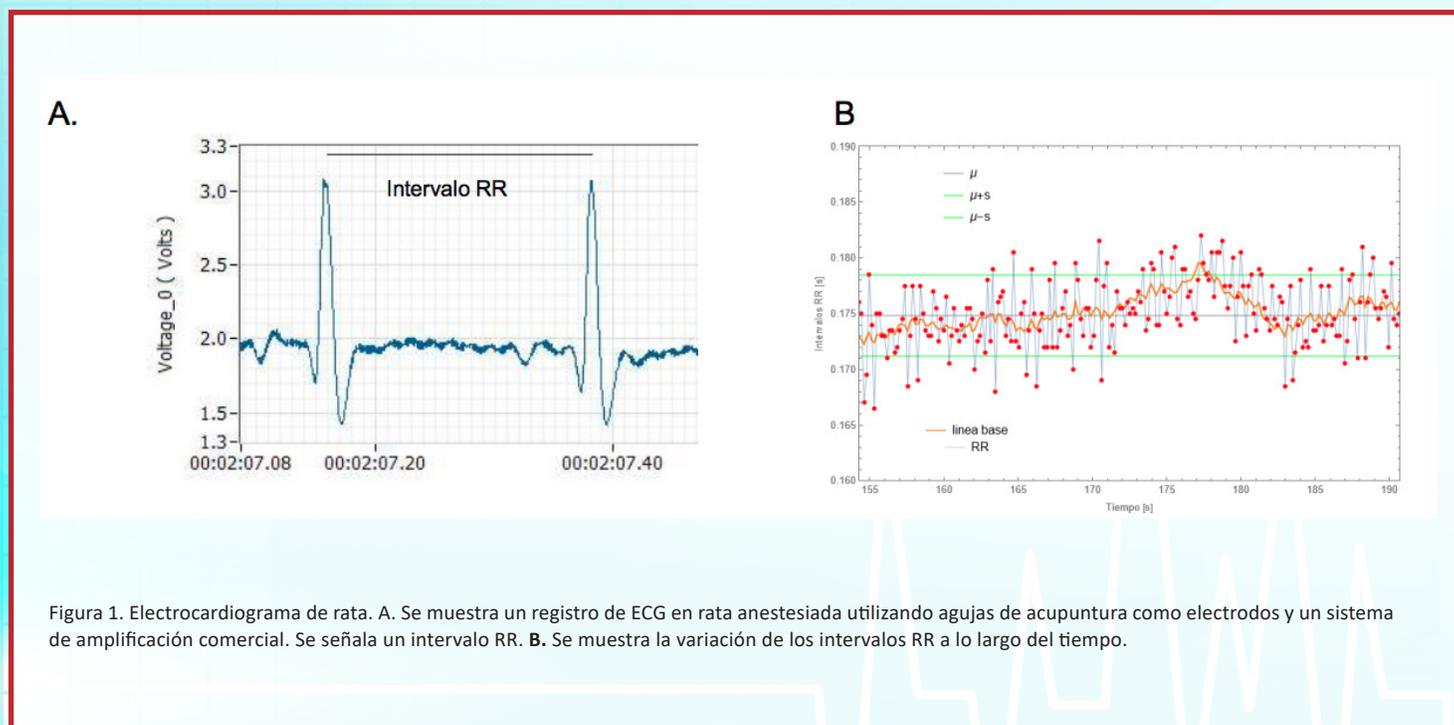


Figura 1. Electrocardiograma de rata. A. Se muestra un registro de ECG en rata anestesiada utilizando agujas de acupuntura como electrodos y un sistema de amplificación comercial. Se señala un intervalo RR. B. Se muestra la variación de los intervalos RR a lo largo del tiempo.

tividad vagal o mucha actividad simpática, y una incapacidad para regular estas funciones autonómicas. Por lo que la caracterización de la actividad del SNS y del SNP puede ser de importancia clínica. Por ejemplo, en pacientes hipertensos la FC aumentada es un índice correlacionado con el aumento de la función simpática que ocurre en hipertensión. En la diabetes tipo 2 aumenta la ANSM en condiciones prediabéticas, al igual que ocurre en condiciones de pre-hipertensión; es decir, en algunas patologías el aumento de la actividad simpática precede a la aparición de la enfermedad.

Como mencionamos, el SNP disminuye la FC, mientras que el SNS la aumenta. De manera que al caracterizar los cambios en la FC se puede inferir la participación de estos sistemas, lo que puede llegar a ser relevante en enfermedades en las que la disautonomía se presenta. En el laboratorio estamos interesados en caracterizar la actividad de los sistemas simpático y parasimpático, para determinar la presencia de disautonomía en modelos animales como el síndrome metabólico (SM), el trastorno de conducta alimentaria (TCA) y la hipertensión. Decidimos caracterizar la HRV porque puede dar información del control neural (simpático, parasimpático, reflejo) y no neural (hormonal y termorregulación) de la FC.

Para lograr esta meta lo primero que realizamos fue implementar un sistema de registro del electrocardiograma (ECG)

en ratas anestesiadas, el ECG se registra por lo menos durante 30 minutos. La señal eléctrica resultante (entre 1.2 y 3.3 volts) es digitalizada y almacenada en una PC (Fig. 1) para su análisis posterior. Junto con Pablo Calderón, implementamos un sistema de análisis de la HRV. Para ello se generó un código en el software Mathematica (<https://www.software.unam.mx/producto/mathematica-estudiantes-licenciatura-y-posgrado/>) que en conjunto con el software PhysioZoo (<https://physiozoo.com/>) permite realizar el análisis de series de tiempo, tanto en el dominio de tiempo como en el dominio de la frecuencia, y con parámetros no lineales. Así, en el registro del ECG se mide el tiempo entre cada latido (intervalo R-R) y se caracteriza su distribución. Esto se puede realizar en lo que se conoce como dominio del tiempo, calculando el promedio del intervalo RR (RRM, ms), la desviación estándar de todos los intervalos RR (SDNN, ms), la cual da una cuantificación aproximada del HRV (Figura 2B); y la raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado entre intervalos RR adyacentes (RMSSD, ms), la cual cuantifica la variación de alta frecuencia del HRV. La otra forma de obtener el HRV es realizando un análisis de frecuencia (análisis de Fourier) para determinar los distintos componentes de frecuencia mediante el espectro de potencia (Figura 2A). Así se determina la contribución de los componentes de alta frecuencia (HF, en ratas: 0.8 – 2.5 Hz)

que está relacionado con el SNP, de baja frecuencia (LF, en ratas: 0.2 - 0.8 Hz) relacionado con el SNP y el SNS, y de muy baja frecuencia (VLF, en ratas: 0.04 - 0.2 Hz) relacionado con la influencia hormonal y de termorregulación ejercida sobre el corazón.

Hasta el momento, hemos encontrado que los animales con SM presentan un mayor grado de modulación parasimpática, sin modificación de la actividad simpática. Mientras que el grupo TCA presentó mayor modulación simpática y parasimpática que el grupo control." 

Referencias

- Akselrod, S., *et al.* (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213, 220–222. <https://doi.org/10.1126/science.6166045>
- Behar, J. A., *et al.* (2018). PhysioZoo: A Novel Open Access Platform for Heart Rate Variability Analysis of Mammalian Electrocardiographic Data. *Front physiol*, 9, 1390. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01390>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in psychology*, 5, 1040. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- Vigo D, Nicola Siri L, Cardinali DP. Heart rate variability: a tool to explore autonomic nervous system activity in health and disease. En *Psychiatry and Neuroscience Update. From Translational Research to a Humanistic Approach - Volume III*. Ed. PA Gargiulo, HL Mesones Arroyo. Springer. 2019, pp 113-126. ISBN 978 3 319 95359 5.

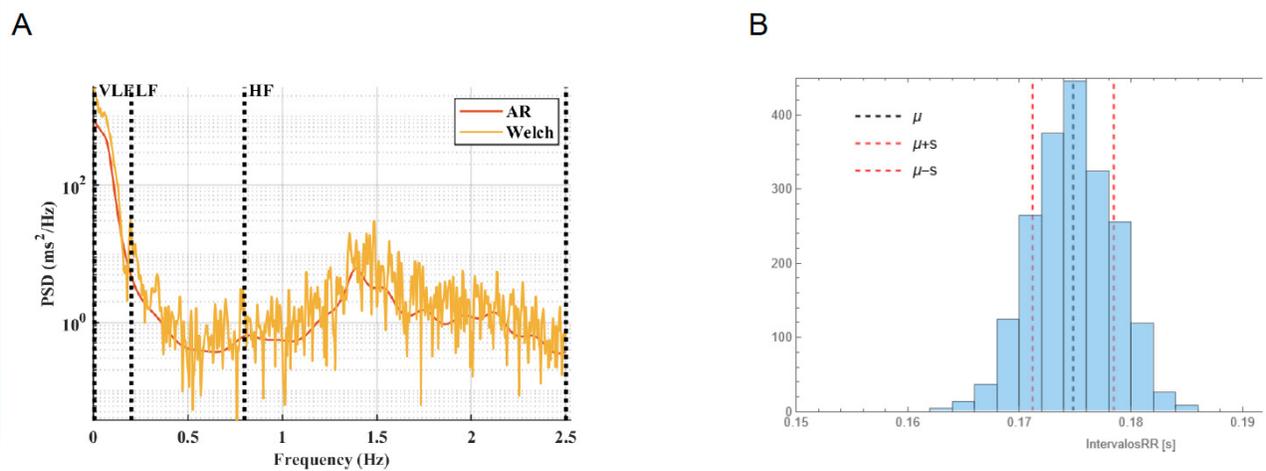
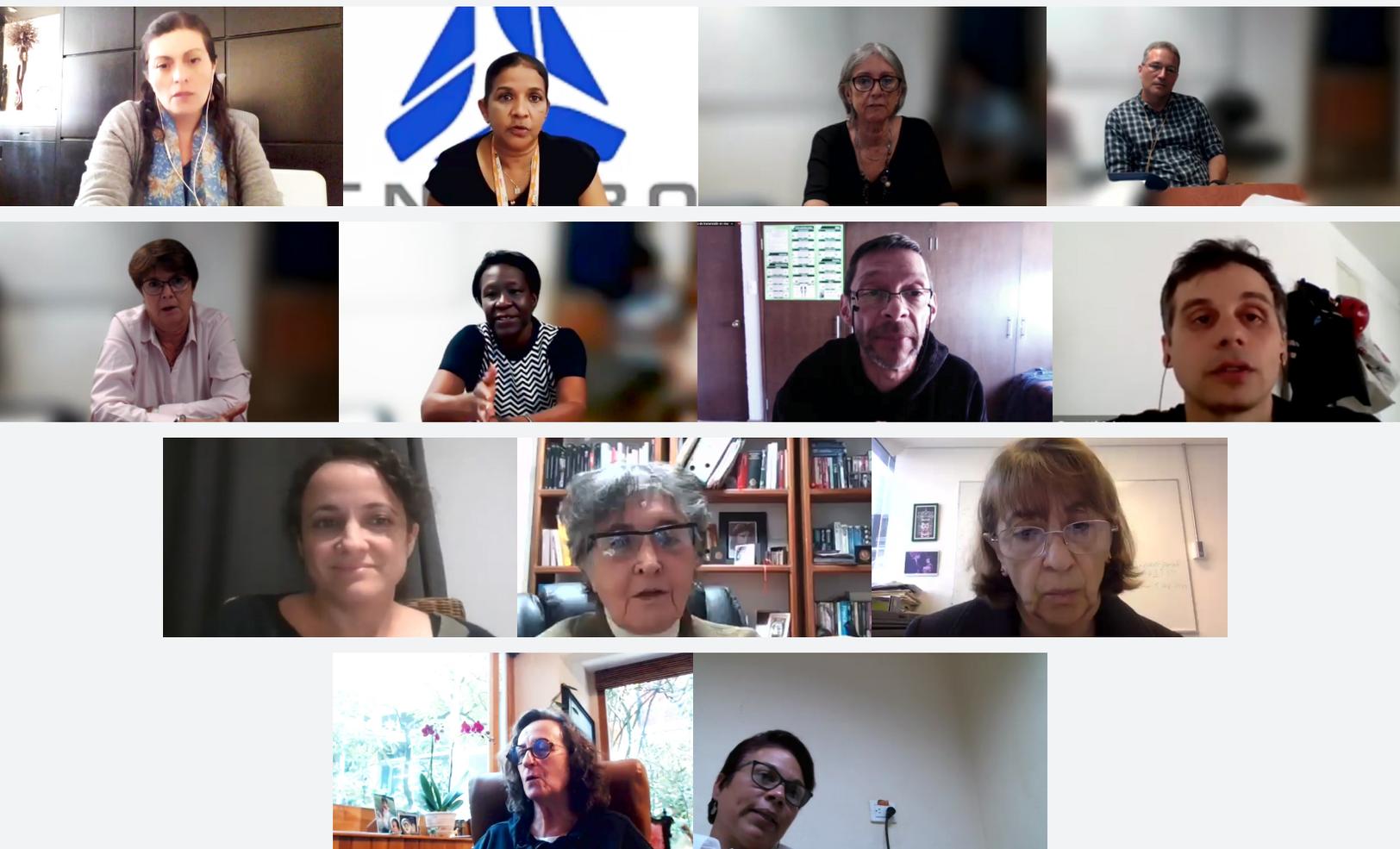


Figura 2. Análisis de la HRV. A. Espectro de potencia de las distintas frecuencias presente en los intervalos RR en un registro de ECG en rata. Se observa que hay una banda entre 0.8 – 2.5 Hz (HF) que está relacionada con la actividad respiratoria controlada por el SNP, también se observa un componente de muy baja frecuencia, entre 0.04 - 0.2 Hz (VLF) relacionado con la actividad del SNP. B. Histograma de la distribución de los intervalos RR, se muestra el promedio (μ) y la desviación estándar (σ).



EL IIBO organiza simposio binacional sobre disfunción cerebral en el desarrollo y envejecimiento

Lic. Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) de la UNAM en colaboración con científicos cubanos del Centro de Neurociencias (CNEURO), del Centro de Inmunología Molecular (CIM), y del Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN) participaron en el simposio binacional “Disfunción cerebral durante el desarrollo y el envejecimiento: Mecanismos involucrados y nuevos enfoques terapéuticos”, para difundir el trabajo que realizan en el área de las neurociencias y fortalecer los vínculos de cooperación académica entre ambos países.

Durante 2 días, científicos de México y Cuba mostraron en 14 ponencias avances recientes en la investigación básica y protocolos clínicos enfocados en los trastornos del neurodesarrollo, envejecimiento, neurodegeneración y neurotoxicidad.

En la inauguración del simposio realizado de manera virtual, la doctora Imelda López Villaseñor, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas, mencionó que el 19 de septiembre, al recibir el doctorado Honoris Causa por la Universidad de La Habana, el rector de la UNAM Enrique Graue Wiechers resaltó la

hermandad que existe entre ambos países y manifestó su compromiso para extender los lazos entre las universidades y aprender mutuamente de lo que se tiene para compartir.

Fue en ese marco que se organizó el Simposio México-Cuba “Disfunción cerebral durante el desarrollo y el envejecimiento”, indicó la doctora López Villaseñor, para fomentar el trabajo interdisciplinario y el intercambio científico entre ambos países y así impulsar la colaboración y la generación de conocimiento de manera conjunta.

Por su parte, el doctor Mitchell Valdés Sosa, director del Centro de Neurociencias en Cuba, también destacó la larga tradición de colaboración entre los dos países en el campo de la biomedicina y en las neurociencias en particular, pues dijo que la escuela cubana en neurociencias es resultado de una colaboración con México y otros países de América Latina.

Indicó que, para su país, la realización del simposio binacional ocurre en un momento propicio en el que se está desarrollando el Programa Nacional de Neurociencia y Neurotecnología que agrupa a todas las instituciones cubanas que hacen investigación en este campo, y que a través de este programa se podrán fortalecer y materializar las colaboraciones con otros países.

Destacó que las neurociencias enfrentan retos muy importantes debido a que la dinámica demográfica cubana tiende a comportarse como la de un país desarrollado, principalmente a causa del envejecimiento de la población; pero se tiene la base económica de un país en vías de desarrollo.

En el primer día del simposio se abordaron temas de investigación básica y clínica. Se presentaron investigaciones sobre algunos mecanismos alterados del neurodesarrollo en condiciones como el trastorno del espectro autista y problemas de aprendizaje en las que participaron las doctoras Aliesha González Arenas, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, y María Robinson Agramonte, del CIREN.

Posteriormente, los doctores Rosario Torres Díaz, del CNEURO, y el doctor Marcos Rosetti Sciutto, del Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, mostraron algunas estrategias para un mejor diagnóstico y tratamiento de trastornos del aprendizaje y neurodesarrollo mediante metodologías educativas y de estimulación cognitiva.

La doctora Clorinda Arias Álvarez, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, analizó las consecuencias del envejecimiento cerebral patológico a nivel molecular y celular, mientras que las doctoras Laura García Pupo y Chryslaine Rodríguez Tanty, del CNEURO, y Leslie Pérez Ruiz, del CIM, hablaron del desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos que ya han sido aprobados y que están siendo utilizados para el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, como Amylovis y NeuroEPO.

En el segundo día del simposio, los doctores Angélica Zepeda Rivera, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, y William Almaguer Melian, del CIREN, hablaron del potencial de la neuroplasticidad y la neuroreparación cerebral; mientras que la doctora María Eugenia Gonsebatt Bonaparte, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, presentó los resultados de sus estudios sobre los efectos de la exposición a contaminantes como el arsénico en la función cerebral.

En seguida los doctores Gabriel Gutiérrez Ospina, del departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, y Lidia Charro Ruiz, del CNEURO, explicaron los mecanismos celulares y moleculares que participan en la reorganización cerebral tras la pérdida de la vista o el oído.

Para finalizar la jornada, la doctora Edda Sciutto Conde, del departamento de Inmunología del IIBO, mostró resultados obtenidos en su laboratorio sobre la evaluación de nuevas estrategias para el control de la neuroinflamación, que es un evento común en muchos padecimientos del sistema nervioso central.

En la clausura del simposio, la doctora Clorinda Arias destacó la numerosa participación de los asistentes durante las 2 jornadas del simposio, entre expositores, otros investigadores y estudiantes, y se dijo segura de que el evento abrirá nuevas vías de colaboración entre varios grupos gracias a la presentación de las diferentes líneas de investigación y de los paradigmas experimentales o clínicos en los que se enfoca cada uno dentro de sus laboratorios. Finalmente, agradeció a todos los involucrados en la organización, especialmente a la doctora Aliesha González responsable de la coordinación del evento y de propiciar la colaboración entre ambos países. 

Anticuerpos convencionales y recombinantes en medicina

Dr. Karen Manucharyan, M. en C. Allan Domínguez-Romero, Dra. Gohar Gevorgyan
Departamento de Inmunología, IIBO

Desde el descubrimiento del potencial terapéutico del suero de animales expuestos a formas atenuadas del patógeno hace más de un siglo, se han logrado enormes avances en nuestra comprensión y en nuestra capacidad para diseñar anticuerpos protectores de uso humano.

Fue en 1986 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el primer anticuerpo terapéutico para uso humano en pacientes que habían recibido un trasplante: Muromonab-CD3, un anticuerpo monoclonal murino que actuaba como inmunosupresor bloqueando la función de los linfocitos T. Sin embargo, el fabricante lo retiró en 2010 debido a la frecuencia de reacciones adversas graves, incluido el síndrome de tormenta de citocinas. Hoy en día, es bien sabido que los anticuerpos monoclonales murinos no son adecuados para uso humano, y existen muchos enfoques tecnológicos para crear anticuerpos “humanizados” o sintéticos. Curiosamente, el 17 de noviembre de 2022, la FDA aprobó TZIELD™ (teplizumab-mzwv), la versión humanizada de Muromonab-CD3, para retrasar la aparición de la etapa 3 de la diabetes tipo 1 (DT1) en individuos mayores de 8 años con etapa 2 de la DT1.

La FDA aprobó su quincuagésimo anticuerpo en 2015, 29 años después del primero, y seis años después, en 2021, aprobó su centésimo anticuerpo. Un año después, en 2022, ya son alrededor de 120 anticuerpos aprobados en el mercado y alrededor de veinte están en ensayos clínicos. El valor comercial de los anticuerpos es aún más impresionante. En 2019, 9 de los 20 mejores medicamentos en uso eran los anticuerpos, obtuvieron ganancias acumuladas de 75 mil millones de dólares al año.

Alrededor de 45 por ciento de todos los anticuerpos en el mercado para uso humano son para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. El segundo grupo es para el tratamiento de las enfermedades causadas por desregulación de sistema inmune: artritis reu-

matoide, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad de Crohn, asma, lupus eritematoso sistémico, entre otras.

También se encuentran en el mercado anticuerpos para el tratamiento de las enfermedades infecciosas causadas por el virus respiratorio sincicial y el virus de inmunodeficiencia humana, entre otros, así como anticuerpos para el tratamiento de diferentes patologías oculares, tales como degeneración macular y enfermedad ocular tiroidea (conocida también como la enfermedad ocular de Graves).

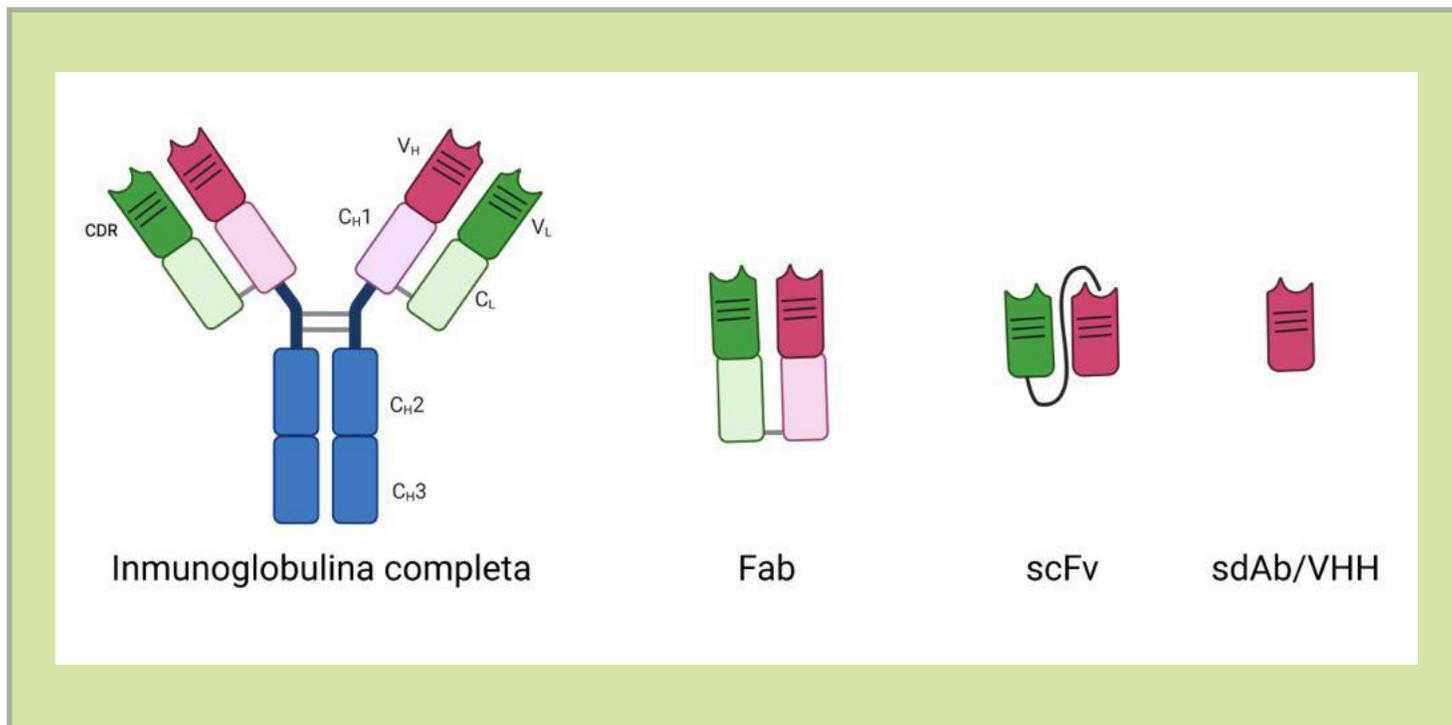
Durante la pandemia por COVID-19, la FDA autorizó el uso de emergencia de algunos anticuerpos monoclonales contra SARS-CoV-2 para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado en pacientes con una prueba COVID-19 positiva y con alto riesgo de progresión a la enfermedad grave y la muerte. Sin embargo, debido a la aparición de nuevas variantes del virus, las autoridades desaconsejaron el uso de algunos anticuerpos porque los últimos mostraron nula o reducida capacidad neutralizante contra ómicron y sus variantes.

La mayor parte de los anticuerpos aprobados hasta la fecha para uso humano son anticuerpos “tradicionales”, es decir, la molécula de inmunoglobulina completa. Hay diferentes tipos de estos anticuerpos: murinos, quiméricos, humanizados y humanos.

En los últimos años, el avance de las herramientas de análisis, síntesis y modificación de las moléculas permitió el desarrollo de los fragmentos de anticuerpos recombinantes como alternativas prometedoras a las inmunoglobulinas de longitud completa. Estos fragmentos ofrecen ventajas importantes en comparación con los anticuerpos

monoclonales convencionales: especificidad extrema, mayor afinidad, solubilidad superior, inmunogenicidad reducida, así como una producción a gran escala fácil y económica. Actualmente, se están estudiando diferentes formatos de anticuerpos, como el fragmento de unión a antígeno (Fab), fragmentos variables de cadena sencilla (scFv), fragmentos de dominio único o de cadena pesada sencilla (sdAbs o VHH), anticuerpos biespecíficos (bsAbs; se unen a dos antígenos diferentes al mismo tiempo), intracuerpos y nanocuerpos (nanoanticuerpos), en modelos preclínicos y en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer, enfermedades autoinmunes e infecciones, entre otras patologías. Algunos de ellos ya están aprobados por la FDA para uso humano y se describen a continuación. Abciximab (nombre comercial: Reopro) es el fragmento Fab de un anticuerpo quimérico dirigido contra el receptor GPIIb/IIIa de la superficie de las plaquetas; el anticuerpo inhibe la agregación plaquetaria y se usa como un medicamento antitrombótico. Ranibizumab (nombre comercial: Lucentis) es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano que se usa para el tratamiento de la retinopatía diabética y degeneración macular relacionada con la edad. También,

Fue en 1986 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el primer anticuerpo terapéutico para uso humano



para el tratamiento de la degeneración macular existe otro anticuerpo, Brolicizumab (nombre comercial: BEOVU) que es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de cadena sencilla (scFv) dirigido contra VEGF-A. Certolizumab pegol (nombre comercial: Cimzia) es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de necrosis tumoral α (TNF α) que se usa como el tratamiento antiinflamatorio en pacientes con la enfermedad de Crohn y de la artritis reumatoide (RA) activa de moderada a grave. Blinatumomab (nombre comercial: Blincyto) es un anticuerpo biespecífico que se une a las moléculas CD19 y CD3 y se usa en pacientes con leucemia linfocítica aguda. Caplacizumab (nombre comercial: Cablivi) es un nanoanticuerpo bivalente humanizado (VHH) dirigido contra el factor von Willebrand que se usa para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida y trombosis.

Además, un número importante de fragmentos de anticuerpos recombinantes están en proceso de desarrollo y en ensayos preclínicos para el tratamiento de las patologías ya mencionadas, así como las enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Nosotros reportamos propiedades protectoras

contra la toxicidad de agregados amiloides de fragmentos variables de cadena sencilla (scFv) y de nanoanticuerpos (péptidos basados en la secuencia de CDR3 de la cadena pesada de la molécula de inmunoglobulina) en estudios *in vitro* y en ratones transgénicos con patología tipo Alzheimer.

El desarrollo de nuevas herramientas para el direccionamiento exitoso de fragmentos de anticuerpos al tejido de interés (por ejemplo, al cerebro) y el diseño de péptidos/proteínas de fusión para dirigirlos a las células/compartimentos celulares de interés podría mejorar la eficacia de la inmunoterapia basada en anticuerpos. Además, los métodos novedosos para optimizar las propiedades de los fragmentos de anticuerpos, como la afinidad, la estabilidad y la solubilidad, ameritan más investigación. Finalmente, la aplicación de herramientas elegantes como el uso de implantes celulares para la entrega controlada y continua de los fragmentos de anticuerpos recombinantes podría ser de interés. Con suerte, todos los enfoques mencionados anteriormente pueden algún día llevar al desarrollo de nuevos fármacos eficientes basados en la molécula de inmunoglobulina para prevenir o retrasar la progresión de enfermedades humanas. [f](#)

Referencias

- Manoutcharian K, Acero G, Munguia ME, Becerril B, Massieu L, Govezensky T, Ortiz E, Marks J, Ugen K, Gevorkian G. Human single chain Fv antibodies and a complementarity determining region-derived peptide binding to amyloid-beta 1-42. *Neurobiology of Disease* 17: 114-121, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.06.005>
- Medecigo M, Manoutcharian K, Vasilevko V, Govezensky T, Munguia ME, Becerril B, Luz-Madrigal A, Vaca L, Cribbs DH, Gevorkian G. "Novel amyloid-beta specific scFv and VH antibody fragments from human and mouse phage display antibody libraries. *Journal of Neuroimmunology* 223: 104-114, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.03.023>
- Manoutcharian K, Perez-Garmendia R, Gevorkian, G. Recombinant antibody fragments for neurodegenerative diseases. *Current Neuropharmacology* 2017, 15(5): 779-788. <https://doi.org/10.2174/1570159X01666160930121647>
- Mullard A. FDA approves 100th monoclonal antibody product. *Nat Rev Drug Discov.* 20(7):491-495, 2021. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00079-7>
- "Antibody therapeutics approved or in regulatory review in the EU or US " <https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies>
- Mullard A. FDA approves anti-CD3 antibody to delay type 1 diabetes onset. *Nat Rev Drug Discov.* 2022. <https://doi.org/doi:10.1038/d41573-022-00198-9>

La visualización de datos en la ciencia

Omar Rangel Rivera
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM

Las gráficas y otras formas de representación de datos se han utilizado desde hace mucho tiempo en el marketing y como herramientas para la toma de decisiones comerciales, pero las nuevas tecnologías de Big Data, inteligencia artificial e internet de las cosas han hecho que la visualización de datos tome un papel indispensable para la presentación y publicación de resultados. Dadas las grandes cantidades de datos que se generan en la actualidad, mostrar esta información con elementos gráficos se ha vuelto la forma más eficaz de comunicar el conocimiento y por eso la ciencia no es la excepción en el uso de herramientas de visualización de datos.

Se trata de un proceso de representación de datos de forma visual y atractiva, es funcional porque permite que las personas vean la información de una manera diferente, reuniendo no solo los datos, sino también integrando detalles e incluso experiencias.

Los datos generados en la ciencia pueden resultar exhaustivos y complejos dada su naturaleza; sin embargo, la visualización de datos puede permitir la simplificación de esa complejidad tanto para un público especializado como para su divulgación. A través de un gráfico es posible abstraer un conjunto de información muy extenso en una idea muy sencilla que puede ser captada a primera vista. De la misma manera, un científico puede incluso, a través de un gráfico adecuado, llegar a ver relaciones aparentemente inexistentes desde una vista de tabla o archivos de texto, si a eso agregamos que puede ser un gráfico dinámico que nos permita modificar hipotéticamente los valores para observar el comportamiento del resto de las variables, la experiencia puede llegar a ser reveladora.

En el siglo XVIII el ingeniero y economista escocés William Playfair inventó las formas de representación de datos que más se han utilizado hasta la actualidad: el gráfico de líneas, de barras y de círculos. Actualmente resulta muy difícil captar la atención de un público que está muy acostumbrado a la inmediatez y a la modernidad, por eso se han desarrollado múltiples técnicas y herramientas de representación de los datos en las que prácticamente es posible mostrar cualquier tipo de información de forma visualmente atractiva y novedosa. Algunos ejemplos de estas herramientas son:

D3 y Vega. Ambas herramientas están orientadas a trabajar con archivos de datos y ofrecen una extensa colección de gráficos, son extremadamente flexibles y amigables, aunque requieren un cierto grado de conocimientos de programación.

HighCharts. Nos ofrece una versión fresca y novedosa de los clásicos gráficos estadísticos: líneas, barras, burbujas, circulares, etc., pero con un estilo muy actual y personalizable.

Leaflet. Orientado a la visualización de datos en mapas, permite la personalización y la implementación de contenidos interactivos, pero requiere conocimientos intermedios de programación.

Canva. Es una plataforma de diseño gráfico que integra un módulo de gráficos con plantillas que simplifican el trabajo y ayudan a conocer la herramienta. Muy útil para la creación de materiales didácticos, infografías, pósters y otros materiales de divulgación.

La visualización de datos en la era actual donde nos encontramos 'inundados' de información, puede ayudar a la ciencia a comunicar de manera eficaz las ideas complejas y a simplificar la tarea de inspirar a las nuevas generaciones. 

