



Gaceta Biomédicas



Septiembre, 2022 | Año 27 | Número 9 | ISSN 1607-6788



Pasado, presente y futuro de la **terapia celular**

P. 10





Rector
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General
Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo
Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín

Directora del IIBO
Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera
Lic. Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBO. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 27, número 9. 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 septiembre del 2022.

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

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

CONTENIDO

SEPTIEMBRE, 2022 AÑO 27 NÚMERO 9

La Serpina-A3 es un biomarcador urinario potencialmente útil en pacientes con nefritis lúpica de tipo proliferativa

3

Modelos en vivo para el estudio de alteraciones oculares

6

Premio a la Investigación Médica 2022 “Jorge Rosenkranz” para Sandra Romero Córdoba del IIBO

8

SEMINARIO INSTITUCIONAL

Pasado, presente y futuro de la terapia celular

10

Los esteroides sexuales masculinos son importantes reguladores de la presión arterial

12

Filtraciones de datos personales en el ámbito académico

14



Doctor Alejandro Madrigal Fernández
Portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código

De click.





La Serpina-A3 es un biomarcador urinario potencialmente útil en pacientes con nefritis lúpica de tipo proliferativa

Miguel Ángel Martínez-Rojas y Norma A. Bobadilla Sandoval
Unidad de Fisiología Molecular, Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Universidad Nacional Autónoma de México y Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Se estima que alrededor de 850 millones de personas alrededor del mundo padecen enfermedad renal crónica (ERC), la cual impacta considerablemente en la calidad de vida, los costos en salud y el riesgo de mortalidad cardiovascular. Existen múltiples causas de ERC, desde enfermedades cardiometabólicas como la diabetes mellitus y la hipertensión, hasta enfermedades autoinflamatorias como el lupus eritematoso generalizado (LEG)¹. A pesar de su impacto, el estudio de las enfermedades renales ha tenido escaso desarrollo al compararlo con otras áreas de la medicina. Uno de los rezagos más importantes es el limitado desarrollo de biomarcadores no invasivos que permitan identificar, de manera temprana y eficiente, distintas alteraciones en la funcionalidad renal, y que faciliten la toma de decisiones en el ejercicio clínico. Desde hace algunos años, hemos enfocado parte de los esfuerzos de nuestro laboratorio en la identificación de nuevas moléculas que permitan atender esta necesidad. De hecho, recientemente identificamos que la excreción urinaria de la proteína Serpina-A3 es un biomarcador útil y temprano de ERC en animales experimentales y, como era de esperarse, en la orina de voluntarios sanos no se detecta a la Serpina-A3, mientras que la presencia anormal de la misma se encuentra en pacientes con ERC de diferente etiología, incluyendo a pacientes con daño renal por LEG².

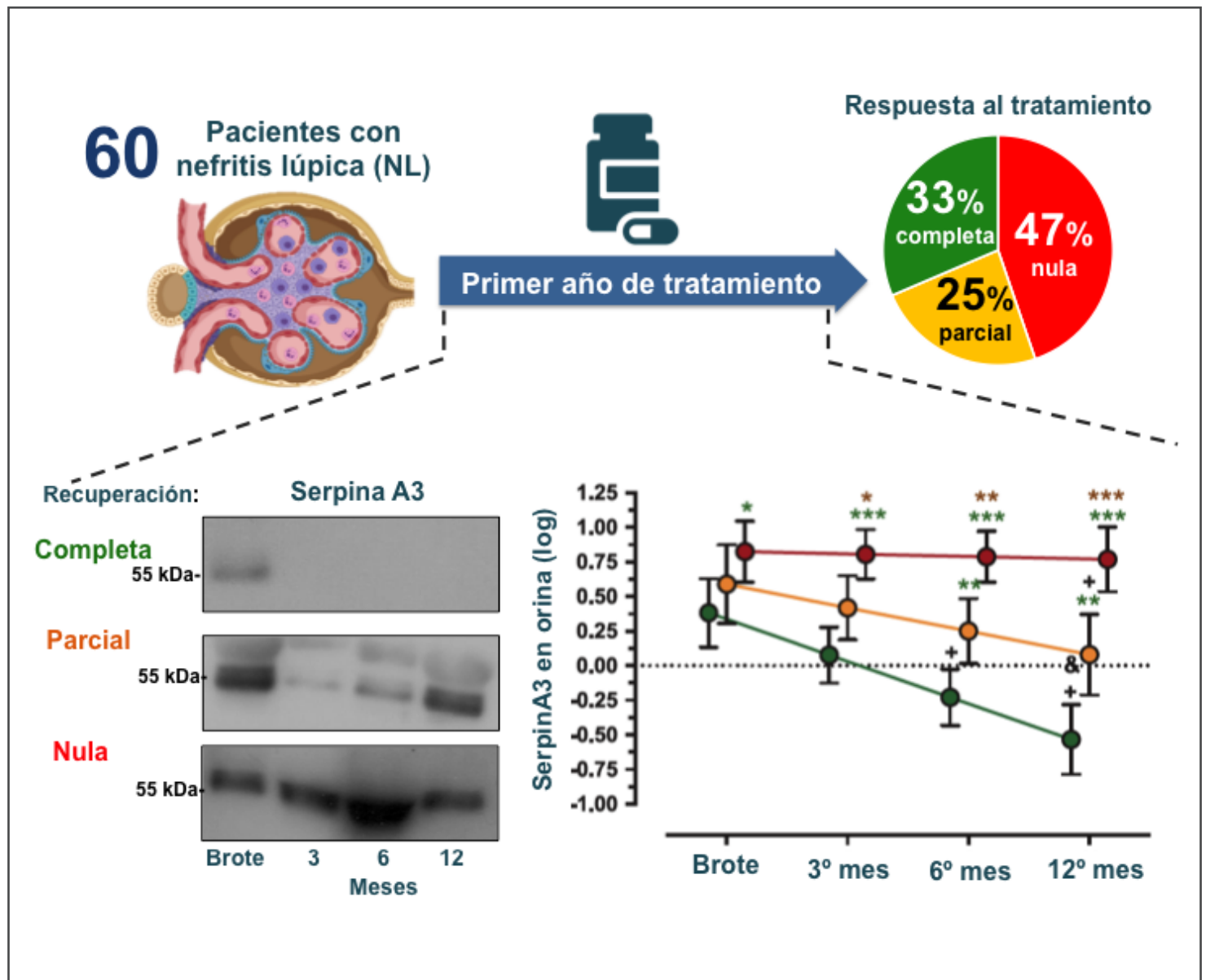
Continúa Página 4>

La nefritis lúpica (NL) es una de las complicaciones más importantes que ocurren en los pacientes con LEG, la cual es una enfermedad de contexto autoinmunitario, con depósito sistémico de complejos inmunes que desencadenan respuestas inflamatorias multiorgánicas³. La NL afecta en la mayoría de los casos a mujeres jóvenes en la tercera década de su vida. Existen 6 subtipos de NL según sus características histológicas, en concreto, las clases proliferativas (III y IV) corresponden a los subtipos inflamatorios más graves, que conllevan al mayor riesgo de ERC terminal. El tratamiento de la NL requiere fármacos inmunosupresores agresivos, ya que, la remisión de la enfermedad incrementa la sobrevida hasta en un 90 por ciento⁴; sin embargo, no existen indicadores

tempranos de respuesta al tratamiento y los utilizados pueden tardar hasta 2 años en normalizarse, incluso en ausencia de un proceso inflamatorio activo. Previamente, identificamos a la Serpina-A3 específicamente en la orina de pacientes con NL proliferativa⁵. Por ello, ahora nos enfocamos en estudiar el curso temporal de la excreción de la proteína durante el primer año después del inicio del tratamiento inmunosupresor en 60 pacientes que acudieron al INCMNSZ presentando un brote agudo de NL y de esta manera determinamos si se mantenía una relación con el grado de respuesta terapéutica a los 12 meses.

Se obtuvieron las muestras en el momento del brote, a los 3, 6 y 12 me-

Existen múltiples causas de ERC, desde enfermedades cardiometabólicas como la diabetes mellitus y la hipertensión, hasta enfermedades autoinflamatorias como el lupus eritematoso generalizado




ses de seguimiento; posteriormente, la presencia de Serpina-A3 se analizó mediante un análisis de Western blot; finalmente, evaluamos la relación entre la excreción urinaria de esta proteína y la respuesta al tratamiento mediante modelos lineales mixtos. De acuerdo con nuestros análisis, encontramos una excreción muy importante del biomarcador en el momento de la presentación del brote en todos los pacientes. No obstante, aquellos en quienes se hizo el diagnóstico de una NL clase IV, el fenotipo histológico y clínico más grave, alcanzaron mayores niveles de la proteína urinaria en comparación con los que padecieron NL clase III, más aún, obtuvimos una correlación significativa entre la excreción urinaria de Serpina-A3 y el puntaje histológico de actividad inflamatoria ($p=0.03$). Este primer análisis transversal muestra datos consistentes con estudios previamente publicados, sugiriendo que el biomarcador es un indicador de inflamación renal activa.

Durante el seguimiento, los pacientes que tuvieron una respuesta favorable al tratamiento mostraron una reducción temprana en la excreción de Serpina-A3, mientras que los pacientes sin respuesta, mantuvieron los mismos niveles del biomarcador durante todo el seguimiento. Más aún, los pacientes que alcanzaron respuesta completa presentaron menor excreción urinaria de Serpina-A3 comparados con los no respondedores, incluso desde el momento del brote (ver figura). A tra-

vés de análisis de curvas ROC (por sus siglas en inglés: Receiver-Operating-Characteristic) encontramos que los niveles urinarios de Serpina-A3 desde el tercer y sexto mes tienen una buena capacidad para identificar a los no respondedores después de 12 meses de tratamiento (con un área bajo la curva de 0.76 y 0.86, respectivamente). Al elegir puntos de cohorte con fines exploratorios, encontramos una menor proporción de falsos positivos en el tercer mes, al comparar el biomarcador con la proteinuria total, el clásico indicador de respuesta (26 por ciento vs 43 por ciento), sugiriendo que el curso de la excreción urinaria de Serpina-A3 sigue con mayor fidelidad el grado de inflamación renal, pues alcanza una disminución significativa temprana en aquellos pacientes que están respondiendo adecuadamente al tratamiento. Por supuesto, nuestro estudio tiene importantes limitaciones, siendo la más importante relacionada con el método de determinación que utilizamos, ya que no permite obtener una cuantificación universal, en la que se obtengan valores de concentración aplicables en cualquier otra población, por lo que su uso clínico aún requiere de más estudios de validación que reproduzcan nuestros hallazgos.

Nuestro estudio resalta la importancia de desarrollar biomarcadores que indiquen procesos biológicos clínicamente relevantes y aporta evidencia de la utilidad de medir a la Serpina-A3 urinaria en pacientes con daño renal. En el caso de la NL, los

mecanismos de lesión son altamente complejos, pues implican el depósito de complejos inmunes en las estructuras glomerulares, con activación del sistema innato del complemento y proliferación de células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y linfocitos, lo cual reduce la funcionalidad renal y desencadena procesos de cicatrización que finalmente llevan a la ERC. Al día de hoy, sabemos que la Serpina-A3, también llamada anti-quimiotripsina-1, pertenece a la superfamilia de inhibidores de proteasas de serina y como tal, regula la actividad de múltiples enzimas de origen leucocitario, muchas de ellas relacionadas con el estrés oxidante, la inflamación y la fibrosis. No obstante, aún no se conoce la participación de este gen en procesos fisiopatológicos renales, pero evidencia previamente generada en nuestro laboratorio sugiere que se expresa en células del epitelio tubular y es secretada en respuesta a estrés oxidante y privación energética, posiblemente también en respuesta a estímulos proinflamatorios^{5,6}. Con todo esto, pretendemos seguir estudiando los efectos de esta proteína, desde su utilidad como biomarcador en otras patologías renales, hasta su impacto en modelos experimentales de daño renal para responder las múltiples preguntas que han surgido de nuestra investigación. Los resultados de nuestro estudio fueron publicados recientemente en la revista *American Journal of Physiology-Renal Physiology*². 

Referencias

1. Webster, A. C., Nagler, E. V., Morton, R. L., Masson, P. (2017). *Lancet*, 389, 1238–1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
2. Martínez-Rojas, M. Á., Sánchez-Navarro, A., Mejía-Vilet, J. M., Pérez-Villalva, R., Uribe, N., Bobadilla, N. A. (2022). Urinary serpin-A3 is an early predictor of clinical response to therapy in patients with proliferative lupus nephritis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 323, F425–F434. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2022>
3. Yu, F., Haas, M., Glasscock, R., Zhao, M. H. (2017). Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol*, 13, 483–495. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.85>
4. Yap, D. Y., Tang, C. S., Ma, M. K., Lam, M. F., Chan, T. M. (2012). Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 27, 3248–3254. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs073>
5. Sánchez-Navarro, A., Mejía-Vilet, J. M., Pérez-Villalva, R., Carrillo-Pérez, D. L., Marquina-Castillo, B., Gamba, G., Bobadilla, N. A. (2019). SerpinA3 in the Early Recognition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease (CKD) transition in the rat and its Potentiality in the Recognition of Patients with CKD. *Sci Rep*, 9, 10350. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46601-1>
6. Sánchez-Navarro, A., et al (2022). Transient response of serpinA3 during cellular stress. *FASEB*, 36, e22190. <https://doi.org/10.1096/fj.202101912R>

Modelos en vivo para el estudio de alteraciones oculares

Lic. Keninseb García

Departamento de Prensa y Difusión, IIBO-UNAM

Mediante diferentes modelos preclínicos en vivo e *in vitro*, el grupo de la doctora Patricia Chévez Barrios, profesora del departamento de Patología y Medicina Genómica y de Oftalmología del Hospital Metodista de Houston y del Colegio de Medicina Weill Cornell, así como fundadora y codirectora del Centro de Retinoblastoma de Houston, lleva a cabo estudios para evaluar la eficacia de la terapia intraarterial para retinoblastoma con biopsia líquida de humor acuoso y sobre el efecto de la microgravedad en el espacio exterior tanto en la retina como el nervio óptico con el apoyo de la NASA, entre otras enfermedades oculares.



En el seminario del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) la científica mexicana explicó que el retinoblastoma es el tumor maligno intraocular más común en los niños, principalmente en aquellos menores de 4 años. Normalmente es causado por alteraciones en el gen del retinoblastoma 1 (*RB1*), con una tercera parte de los casos de origen hereditario, y un porcentaje muy bajo (2 por ciento de los tumores) es producido por una amplificación del gen MYCN y no por alteraciones en el gen *RB1*.

El tumor inicia en la retina y se caracteriza por la presencia de una leucocoria o pupila blanca. La mortalidad varía de 2 por ciento en los países de ingresos altos a 75 por ciento en los países de ingresos bajos.

Por mucho tiempo el único tratamiento para los tumores de mayor tamaño era la radiación externa o la enucleación; los tratamientos actuales se enfocan en preservar el ojo y, si se puede, la visión, pero lo más importante es preservar la vida, indicó la doctora Patricia Chévez.

A finales de la década de 1990, la investigadora y sus colaboradores pusieron a prueba la hipótesis de que la terapia génica podría ser usada en los pacientes con tumores grandes de retinoblastoma para reducir su tamaño lo suficiente y posteriormente poder controlarlos de manera local mediante criocirugía o láser, que sólo se usaba en el caso de los tumores pequeños y permitía salvar el ojo.

Para probarlo realizaron por primera vez un xenotrasplante de retinoblastoma humano en ratones inmunodeficientes y posteriormente transdujeron los retinoblastomas murinos *in vivo* con el gen de la timidina cinasa del herpes simple (AdV-Tk) acarreado con un adenovirus usando inyección directa al tumor, seguido de tratamiento con el antiviral ganciclovir.

Observaron que en los animales tratados se prolongaba de manera significativa la supervivencia libre de progresión comparada con los ani-

males no tratados y que la terapia génica reducía eficazmente la carga del tumor en ese modelo animal.

A partir de estos resultados se realizó otro estudio clínico fase I en el que se evaluó la factibilidad y la seguridad de la terapia génica como tratamiento para retinoblastoma en 8 pacientes con siembras vítreas del tumor.

“Lo más importante de este estudio es que se probó que servía la terapia génica; fue la primera vez que se inyectó una terapia génica en el ojo humano. Además, demostramos que era segura la intervención, porque tenemos que inyectar el ojo a través de la córnea y pudimos ver que no había tumor en la córnea, que el tumor se quedaba atrás, porque hasta ese momento nadie se había atrevido a hacerlo, pues históricamente cuando se hacía cirugía intraocular en ojos con retinoblastoma, este se diseminaba por fuera del ojo, se hacia metástasis y el niño moría”.

Además, esta técnica implementada por la doctora Chévez y sus colaboradores es la base para algunos de los tratamientos que se realizan actualmente, ya que después de que se publicaron los resultados de este estudio se comenzó a realizar inyecciones intravítreas en niños con retinoblastoma.

Las terapias actuales para retinoblastoma incluyen la enucleación terapéutica; quimioterapia intraarterial en la que se inyecta la quimioterapia por las arterias periféricas, quimioterapia sistémica que es la que se ha empleado desde los años 90, quimioterapia intravítrea que es la propuesta del equipo de la doctora Chévez y terapias focales con láser o crioterapia.

Con el objetivo de desarrollar y ganar experiencia en el uso de la quimioterapia intraarterial, evaluar su eficacia, así como para estudiar la respuesta tumoral y la toxicidad al nivel de los tejidos, la doctora Chévez y sus colaboradores utilizaron un modelo animal de retinoblastoma, mediante la implantación de células tumorales Y79 de retinoblastoma humano en el espacio subretinal, la retina y el vítreo de conejos inmunosuprimidos, ya que el sistema visual y las arterias de estos animales son más parecidos al de los humanos que otros animales como los ratones.

Cuando analizaron los tejidos observaron que los tumores eran completamente viables, lo cual indicaba que

había sido posible desarrollar el modelo. Una vez que había crecido el tumor, administraron la quimioterapia intraarterial, en la que se introduce el catéter a la aorta.

En cuanto a los fármacos que se usaron para la quimioterapia intraarterial, encontraron que melfalán y carboplatino presentaban una alta efectividad sin tumor residual y disminuían las siembras vítreas al incrementar el nivel de la dosis, sin embargo, el carboplatino tuvo el nivel de toxicidad más alto.

En el caso del fármaco topotecán observaron que tenía una mínima eficacia para tratar los tumores residuales cuando se administró en dosis normales y altas, también se identificó la presencia de semillas vítreas significativas, así como hemorragia e isquemia coroidea a dosis altas.

La investigadora mencionó que ella y su equipo de colaboradores continuarán estudiando la tasa de crecimiento del tumor en el modelo murino a lo largo de los meses, evaluarán imágenes de tumores más grandes para determinar la profundidad de la invasión ocular y la invasión al nervio óptico, además estudiarán la capacidad de realizar una biopsia líquida para detectar retinoblastoma activo en correlación con el tamaño del tumor, así como el efecto del pH sobre la toxicidad ocular asociada al carboplatino.

Riesgos oculares de los viajes espaciales

Otra de las líneas de interés de la doctora Patricia Chévez y sus colaboradores es el estudio de los riesgos oculares de los viajes espaciales en un modelo murino, pues se ha documentado que al regresar de la estación espacial después de pasar varios días ahí, las y los astronautas desarrollan el síndrome neuro ocular asociado a los vuelos espaciales, que se caracteriza por cambios en la refracción en uno o los dos ojos, variabilidad de simetría, edema en el nervio óptico y medidas asimétricas de líquido cefalorraquídeo en las meninges que rodean al nervio óptico, los cuales pueden normalizarse después de su retorno a la Tierra, pero en algunos casos los daños pueden ser permanentes.

En el año 2013, el grupo de la doctora Chévez publicó un estudio en colaboración con los doctores Susana Zanello y Corey Theriot de la NASA (National Aero-

nautics and Space Administration) en el que se analizó el efecto de la microgravedad, la radiación oxidativa y el trauma mecánico en un grupo de ratones que viajaron en la misión espacial STS-133 entre febrero y marzo del 2011, el cual mostró que estaba alterada la expresión de genes relacionados con la muerte celular, estrés oxidación e inflamación.

Los resultados del estudio mostraron evidencias de que los vuelos espaciales son una fuente de estrés ambiental que produce estrés oxidativo y celular en la retina, que es parcialmente reversible al regresar a la Tierra; también se encontró que los astrocitos y los oligodendrocitos en la región del nervio óptico poslamina resultaban dañados probablemente como consecuencia de un traumatismo mecánico y esta condición no se resolvía al regresar a nuestro planeta.

En la misión 2018-2019 de la Estación Espacial Internacional (EEI) la doctora Patricia Chévez en colaboración con los doctores Susana Zanello, Claudia Pérez, Carol Mullenax y Corey Theriot de la NASA realizaron un nuevo experimento en el que se envió al espacio a un grupo de animales de diferentes edades por 45 días y mantuvieron otro grupo en la Tierra en las mismas condiciones de hábitat que el grupo anterior, además de otro en las condiciones de un vivario normal. Al regreso de la misión se realizaron estudios moleculares y morfológicos en todos los grupos de animales.

Identificaron cambios en la expresión de varios genes entre los animales que habían viajado al espacio y los que habían permanecido en la Tierra, principalmente en el gen de la mioglobina que podría tener relación con los cambios mecánicos observados en el nervio óptico, así como en vías relacionadas con enfermedades oftálmicas, degeneración de la retina y vasculogénesis.

También han encontrado diferencias en la expresión de genes que están implicados en reparación de la retina en el grupo de los animales que viajaron al espacio, lo cual se suma a los hallazgos en relación con el daño en el nervio óptico.

Por último, la investigadora destacó la importancia de realizar modelos preclínicos en vivo, porque pueden contribuir al desarrollo de tratamientos y el entendimiento de problemas oculares en la práctica clínica. **I**



PREMIO A LA INVESTIGACIÓN MÉDICA 2022

DR. JORGE ROSENKRANZ



Premio a la Investigación Médica 2022
“Jorge Rosenkranz” para

Sandra Romero Córdoba del IIBO

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

Durante la edición 38 del Premio Rosenkranz a la Investigación Médica “Jorge Rosenkranz” se reconoció a la doctora Sandra Lorena Romero Córdoba, investigadora asociada del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM (IIBO) en la Unidad Periférica de Bioquímica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), quien ganó en la categoría de investigación básica por su trabajo “Caracterización multi-ómica del cáncer de mama en mujeres hispano-mexicanas”.

Al recibir su premio, la doctora Sandra Romero agradeció a los coautores del trabajo galardonado a los doctores Iván Salido Guadarrama, Alfredo Hidalgo Miranda, Rosa Rebollar; a sus colaboradores clínicos, el doctor Alberto Tenorio Torres, Felipe Villegas y a la doctora Verónica Bautista; así como a las instituciones que les han permitido desarrollar sus líneas de Investigación que son el IIBO, el INCMNSZ, el Instituto Nacio-

nal de Perinatología (INPER), el Instituto Nacional de Medicina Genómica y el FUCAM que aparte de la lucha contra el cáncer para tener a las mujeres sanas, dijo, es un participante muy activo en la ciencia. De manera especial agradeció a las pacientes participantes sin las que no hubiera sido posible hacer este tipo de estudio.

Mencionó que es excitante ser una investigadora joven en este momento

en el que hay una revolución científica y tecnológica, sin embargo, también, dijo, “nos confronta a nuevos retos, nuevos sesgos y nuevas desigualdades, una de ellas es que los pacientes latinoamericanos no están representados en los estudios internacionales”.

La doctora Romero Córdoba declaró que la ciencia no debe ser considerada un privilegio sino una necesidad a nivel de educación, de la sociedad, de la

cultura, de política, y de salud, y es un motor para empoderar minorías como las mujeres, los científicos jóvenes, y los propios pacientes mexicanos que no están representados en los estudios internacionales.

Agradeció al Premio Rosenkranz e invitó a otras instituciones públicas y privadas a hacer visible el trabajo de los mexicanos y a apoyar las líneas que se están desarrollando, porque "México es un país que ha generando buena ciencia y la seguirá generando".

La investigación

La doctora Sandra Romero explicó que ciertos tipos de cáncer son más comunes o agresivos en pacientes con ciertas ascendencias; por ejemplo en México, respecto al cáncer de mama se han reportado diagnósticos a menor edad (al menos una década antes que otras poblaciones), estadios avanzados en el momento del diagnóstico, mayor frecuencia de subtipos tumorales agresivos (como el cáncer de mama triple negativo), una supervivencia más corta y mayor frecuencia de pacientes jóvenes (menores a 45 años) en comparación con sus contrapartes de poblaciones con ascendencia europea. La causa de estas disparidades, dijo, incluye fac-

tores socioeconómicos, ambientales y genómicos, por ello desde hace varios años trabaja en caracterizar las alteraciones contenidas en las células tumorales de pacientes mexicanas con cáncer de mama para detectar variaciones y genes que participan en la formación del cáncer que no han sido previamente descritos.

La doctora Romero Córdoba y su grupo multidisciplinario de colaboradores caracterizaron las alteraciones de 240 pacientes mexicanas con cáncer de mama atendidas en el FUCAM con el fin de entender sus particularidades que no han sido atendidas debido a que no ha habido representación de ellas en los grandes estudios internacionales.

Evaluaron los cambios que existen en la secuencia del ADN, conocidos como mutaciones. Identificaron que la mutación en el gen AKT1 es mucho más frecuente en el grupo de pacientes mexicanas evaluadas que lo reportado por la literatura en otras poblaciones.

La doctora Romero informó que los hallazgos de este trabajo, sugieren que un grupo de pacientes mexicanas podría tener una aceleración del envejecimiento de su tejido mamario, es decir, que éste no envejezca al mismo tiempo que la edad cronológica de su organismo, y

esto podría ayudar a explicar por qué las mujeres mexicanas son diagnosticadas con cáncer de mama 10 años antes que las mujeres de Estados Unidos y Europa.

Es importante dijo, reconocer la existencia del fenómeno y también cómo se puede modular para disminuir los riesgos de cáncer de mama; una vez que se compruebe esta línea de investigación, dijo, se buscará la intervención a través del cambio del estilo de vida o a través de medicamentos.

Los premiados

En la categoría clínica el ganador fue el doctor José Manuel Arreola Guerra, jefe de investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes, por su trabajo "Caracterización histológica y factores de riesgo de albuminuria persistente en adolescentes en una región de alta prevalencia de insuficiencia renal terminal de origen desconocido".

Mientras que, en la categoría de biotecnología, el reconocimiento fue para el doctor Jonathan Javier Magaña Aguirre, investigador del Instituto Nacional de Rehabilitación, por su trabajo "Diseño y evaluación de un sistema nanoacarreador farmacológico para el tratamiento de la neurodegeneración en la ataxia espinoocerebelosa SCA7".



El Premio a la Investigación Médica "Jorge Rosenkranz" se inició en 1984 y se ha mantenido hasta la fecha con una gran participación en diversas categorías, mismas que han ido evolucionando junto con el cambio del entorno y los retos de salud.

El galardón hace converger la pasión por la ciencia, el compromiso con la salud y el entusiasmo por el conocimiento de investigadores nacionales, quienes trabajan en proyectos que se convierten en la respuesta a importantes retos de salud que enfrentamos como sociedad.

Su objetivo es reconocer la investigación de los mexicanos, promover y reconocer el compromiso y el talento de investigadores nacionales dedicados al trabajo científico y la investigación médica.

¿Quién fue el Dr. Jorge Rosenkranz?

El Dr. Jorge Rosenkranz fue uno de los investigadores más reconocidos porque descubrió la píldora anticonceptiva y "trabajó en Syntex que fue una parte de Roche y, por ello, se dedica a él este premio con motivo de su ejemplo en investigación, motivación y perseverancia

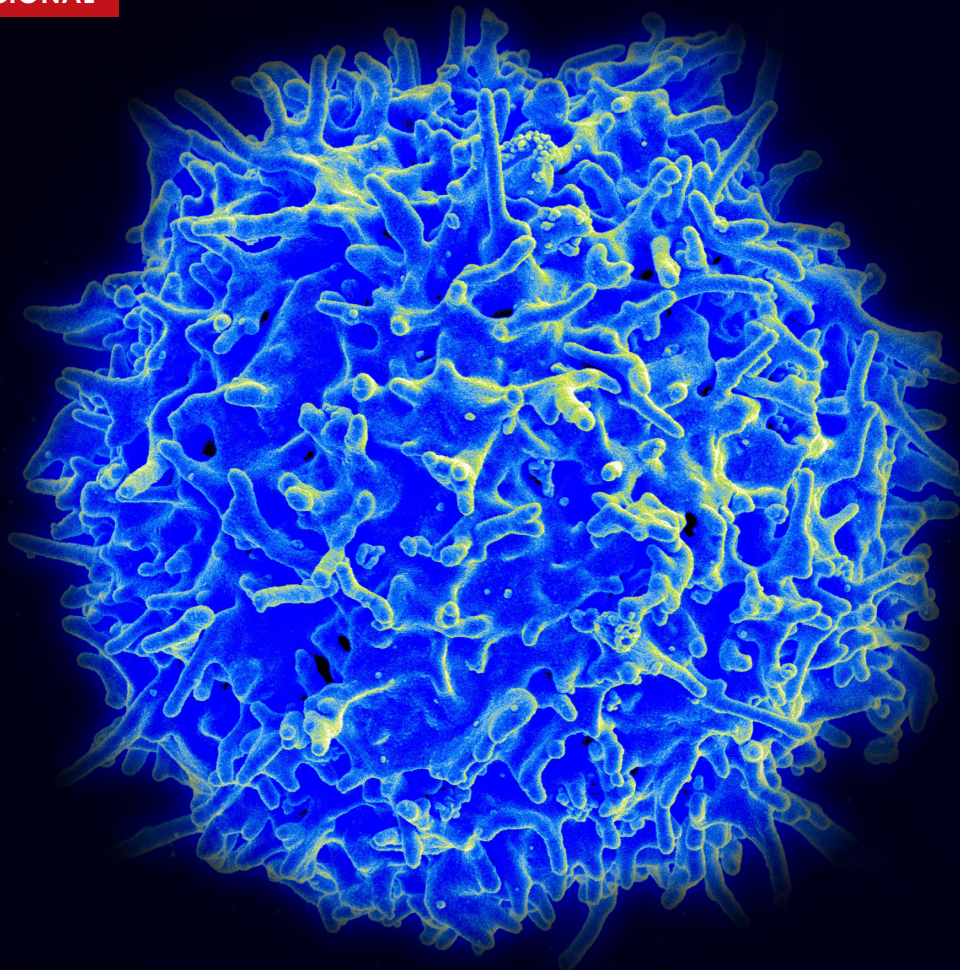
para buscar nuevas opciones e innovaciones para curar a los pacientes."

Nacido en Hungría, con estudios en Suiza y residente de México (ciudad en donde vivió por 66 años), el Dr. Jorge Rosenkranz fue un químico mexicano especialista en esteroides.

Syntex, fundada en la Ciudad de México, estaba muy interesada en sintetizar las hormonas sexuales principalmente, del esteroide de una planta encontrada en la fauna mexicana llamada "cabeza de negro".

Para 1950, Rosenkranz se convierte en director de Investigación en Syntex. En 1951, tras menos de seis meses de trabajo, el equipo de Syntex sintetizó el nuevo compuesto que inesperadamente se convertiría en el eje de creación de la píldora anticonceptiva. En 1962, el compuesto Noretindrona recibió la aprobación del gobierno para su uso como anticonceptivo.

Rosenkranz falleció a los 102 años, en 2019 en Atherton (California), dejando un legado y cambiando de manera profunda la sociedad, desde la equidad de género, a la planificación familiar, cambios en el comportamiento sexual y hasta el control de la población.



Pasado, presente y futuro de la terapia celular

Alejandro Madrigal Fernández

Royal Free Hospital, University College London Cancer Institute U. K.,
Academia Nacional de Medicina de México

Micrografía de un linfocito T humano.
NIAD/NIH

En los últimos 50 años hemos visto una revolución en el tratamiento del cáncer y de las enfermedades inflamatorias.

La terapia convencional antitumoral basada en quimioterapia y radioterapia fue la base de los tratamientos contra el cáncer. Recientemente, el conocimiento de la interacción de los tumores con las células del sistema inmune encargado de reconocerlos y eliminarlos, ha generado nuevas terapias que están revolucionando el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la inmunoterapia, la terapia génica y la terapia celular se iniciaron con los trasplantes de células madre hematopoyéticas (TdCMH) a finales de la década de los 60 y principios de los 70.

Uno de los retos más importantes era lograr la compatibilidad de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad entre donante y receptor. Trabajos fundamentales nos hicieron comprender que para que el TdCMH fuera exitoso se tenía que lograr una compatibilidad idéntica entre el donante y el paciente, de otra forma el rechazo del injerto podía incluso llevar al paciente a la muerte, por lo que inicialmente solo los trasplantes eran practicados entre hermanos gemelos idénticos.

Otro de los adelantos más importantes en la lucha contra el cáncer ha sido el entender el microambiente y la relación sistema inmune-tumor

En 1974 Shirley Nolan cambiaría el mundo de los trasplantes

Shirley era la madre de Anthony Nolan (1971-1979), un niño que había nacido con síndrome de Wiskott-Aldrich. Cuando se le dijo que su hijo iba a morir por que no había registros de donantes alogénicos que le pudieran donar células madre, ella sin tener idea de cuantos se requerían para encontrar un donante compatible, se dedicó a una campaña para convencer a la comunidad inglesa de que se registrara como donantes; fue tal su poder de convencimiento y energía que en 1974 se creó el primer registro de donantes no relacionados que ahora lleva el nombre de Anthony quien falleció en 1979 sin que se encontrara un donante. Actualmente existen más de 40 millones de donantes no relacionados en un registro mundial conocido como World Marrow Donor Registry (WMDR).

Otro de los retos importantes para hacer el trasplante más eficaz y seguro fue entender el enorme polimorfismo de las CPMH y sus moléculas, HLA, que son las proteínas más polimórficas que existen en la población. Por lo que se han desarrollado técnicas que van de la serología antigénica con citotoxicidad, hasta los secuenciadores de tercera generación. Mis contribuciones en esta área son varias como el método de RSCA, y la aplicación de secuenciadores de tercera generación. Esto permite ahora trasplantar a pacientes con donantes totalmente compatibles para estos genes y lograr mejores resultados y sobrevivencia.

Otro adelanto en el TdCMH fue el uso de células madre procedentes de cordón umbilical recolectadas de la sangre de la placenta después de que nace el niño; a pesar de que el volumen recolectado es de alrededor de 100 mililitros, es rico en células madre progenitoras que pueden usarse para restaurar el sistema hematopoyético de un paciente en necesidad de un trasplante y al que no se le encuentran donantes relacionados o alogénicos en todos los registros existentes.

Otro de los adelantos más importantes en la lucha contra el cáncer ha sido el entender el microambiente y la relación sistema inmune-tumor. En principio los linfocitos T reconocen los antígenos tumorales en forma específica que son presentados por las

moléculas de HLA correspondientes. Esto lleva al inicio de la actividad lítica de los linfocitos, eliminando a la célula tumoral o presentadora de antígenos tumorales. Pero la realidad es que esta interacción es más compleja. Las diferentes subpoblaciones de linfocitos T van más allá de la convencional denominación CD4+, o CD8+.

Asímismo, la activación o supresión de los linfocitos T está rigurosamente controlada no solamente por la interacción del receptor y la molécula de HLA, sino también por la interacción de proteínas inhibitoras y estimuladoras. Los inhibidores de punto de control son críticos en la interacción tumor-linfocito-T. Las células malignas expresan inhibidores de ligando de punto de control que bloquean la actividad citolítica de las células T tales como las vías CTLA-4 y PD-1. Recientemente el bloqueo de receptores o ligandos en estas vías puede reactivar la funcionalidad de las células T y facilitar el tratamiento.

La terapia con células CAR-T

Este es un tipo de tratamiento en el que los linfocitos T del paciente con cáncer se modifican genéticamente en el laboratorio para lograr añadirles un receptor con el que reconocerán específicamente a las células cancerosas para destruirlas.

El procedimiento consiste en extraer los linfocitos T de la sangre del paciente, los cuales se modifican mediante un vector viral cargado con los genes denominados CAR que codifica al receptor (del inglés Chimeric antigen receptor). El CAR añadido consiste en un rearrreglo genético recombinante mediante un vector viral que le permitirá ahora expresar una proteína quimérica que contiene un componente extracelular formado por la cadena ligera de anticuerpo para alguna proteína específica o preferentemente expresada en células malignas y un componente intracelular basado en la porción interna del receptor del linfocito T. Posteriormente estas células modificadas deben ser expandidas y readministradas al paciente.

Actualmente la FDA ha aprobado 6 productos CAR-T cells contra leucemia linfoblástica aguda, linfoma y mieloma múltiple y hay más de 1000 ensayos

clínicos en diferentes fases y un gran interés comercial en la terapia celular.

Una de las complicaciones es que el tratamiento es autólogo y puede llevar hasta 30 días para su producción, además existe una alta toxicidad causada por la tormenta de citocinas, y finalmente un alto costo asociado al tratamiento.

Otro problema es el limitado uso de blancos que se expresen solo en las líneas malignas y no en las células normales. El uso de células iPSC, está permitiendo generar CAR-T y CAR-NKs.

Finalmente, las posibilidades de extender el uso de terapias CAR a otros padecimientos es enorme y por ejemplo recientemente se ha descrito su uso en el tratamiento de lupus eritematoso sistémico. [i](#)

Referencias

- Lesch S., Gill S. 2021. The promise and perils of immunotherapy. *Blood Adv.* 5, 3709-3725.
- Madrigal, J. A., et al. (1997). Factors influencing the outcome of bone marrow transplants using unrelated donors. *Immunol Rev*, 157, 153-166. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00980.x>
- Argüello, J. R., et al (1998). Mutation detection and typing of polymorphic loci through double-strand conformation analysis. *Nat Genet*, 18, 192-194. <https://doi.org/10.1038/ng0298-192>
- Gratwohl, A., et al (2015). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *The Lancet Haematol*, 2, e91-e100. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00028-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00028-9)
- Fernández, M. N., et al (2001). Cord blood transplants: early recovery of neutrophils from co-transplanted sibling haploidentical progenitor cells and lack of engraftment of cultured cord blood cells, as ascertained by analysis of DNA polymorphisms. *Bone Marrow Transplant*, 28, 355-363. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703143>
- Mayor, N. P., et al (2019). Recipients Receiving Better HLA-Matched Hematopoietic Cell Transplantation Grafts, Uncovered by a Novel HLA Typing Method, Have Superior Survival: A Retrospective Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 443-450. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.768>
- Petersdorf, E. W., et al (2020). Role of HLA-B exon 1 in graft-versus-host disease after unrelated haemopoietic cell transplantation: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*, 7, e50-e60. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30208-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30208-X)
- Rezvani, K., Rouse, R., Liu, E., Shpall, E. (2017). Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. *Mol Ther*, 25, 1769-1781. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.06.012>

Los esteroides sexuales masculinos Son importantes reguladores de la presión arterial



Dra. Mercedes Perusquía
Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, UNAM

Se conoce como presión arterial a la fuerza que ejerce la sangre sobre las paredes de las arterias. La presión arterial normal en un adulto oscila entre 120 sistólica/80 diastólica, milímetros de mercurio. Es notorio que entre las principales complicaciones de la salud en la adultez se encuentra la presión arterial alta (hipertensión), con valores mayores a 140 sistólica/90 diastólica, milímetros de mercurio.

La hipertensión arterial es de origen desconocido, causada por múltiples factores, por lo cual es un padecimiento altamente complejo; además, no presenta síntomas, nombrándole “el asesino silencioso”. Esta condición médica es de cuidado y es un problema importante en la salud pública mundial. Desde el año 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado a la hipertensión la principal causa de muerte en el mundo. Por lo tanto, cualquier esfuerzo que se haga para investigar su prevención y tratamiento resulta extremadamente relevante.

La hipertensión esencial es el tipo más común de hipertensión arterial, siendo muy frecuente en personas mayores. Se ha reportado que se puede manifestar en los hombres alrededor de los 40 años y en mujeres menopaúsicas, cuando disminuye la producción de las hormonas sexuales en ambos sexos. Concretamente, en los hombres se presenta una deficiencia de andrógenos, la cual es ampliamente reconocida como hipotestosteronemia asociada al envejecimiento (Perusquía y cols., 2019).

En nuestro grupo de investigación se estudian los efectos y mecanismos de acción de las hormonas esteroides sexuales. Una de nuestras áreas de estudio es sistema cardiovascular y la interacción con los esteroides sexuales. En 1996, nuestro grupo fue el pionero en mostrar, en la aorta torácica aislada de rata, que los andrógenos tienen la capacidad de relajar el músculo liso de los vasos sanguíneos produciendo vasodilatación. En años posteriores, varios grupos de investigación, incluyendo el nuestro, establecieron que el andrógeno predominante en la sangre, la

testosterona, produce un agudo efecto vasodilatador en diferentes lechos vasculares de varias especies de mamíferos, incluyendo humanos. Siendo notable que su potencia y eficacia vasodilatadora es mayor a la que inducen los esteroides sexuales femeninos. Por mucho tiempo, una de las familias de las hormonas sexuales femeninas (los estrógenos) ha sido considerada con efecto protector en el sistema cardiovascular de las mujeres y, no así en los hombres, debido a insuficiencia de estrógenos, indicando que en el sexo masculino aumenta el riesgo de sufrir hipertensión o enfermedades cardiovasculares. Fue así que

se aceptó la razón errónea, con poco fundamento, que las hormonas sexuales masculinas, los andrógenos, son nocivos en la salud cardiovascular.

La testosterona, que principalmente se produce en los testículos de los adultos, disminuye dramáticamente conforme avanza la edad; entre 1-2 por ciento en cada año a partir de los 30 años, esto es más del 10 por ciento en cada década de la vida. Siendo evidente que los hombres comienzan antes que las mujeres a manifestar

Las evidencias anteriores revelan que los andrógenos no son los causantes de la hipertensión. Siendo la causa, la supresión de los niveles endógenos de testosterona.

deficiencia de las hormonas sexuales. A este respecto, estudios epidemiológicos y observacionales han documentado que la deficiencia de andrógenos es la alteración hormonal más ampliamente reconocida y asociada con el envejecimiento masculino, sugiriendo que los niveles bajos de andrógenos son un importante factor de riesgo para el desarrollo de la hipertensión. Sin embargo, se conocen poco las evidencias experimentales asociadas a la deficiencia de andrógenos e hipertensión.

Nuestras recientes contribuciones en animales experimentales *in vivo* han revelado que la regulación de la presión arterial es propiciada por los niveles normales de andrógenos, testosterona y varios de sus derivados, al inducir vasodilatación, provocando un aumento del fluido sanguíneo y evitando la hipertensión (Figura 1). Tomando en conjunto todos estos hechos nos han concedido llamarlos andrógenos vasoactivos.

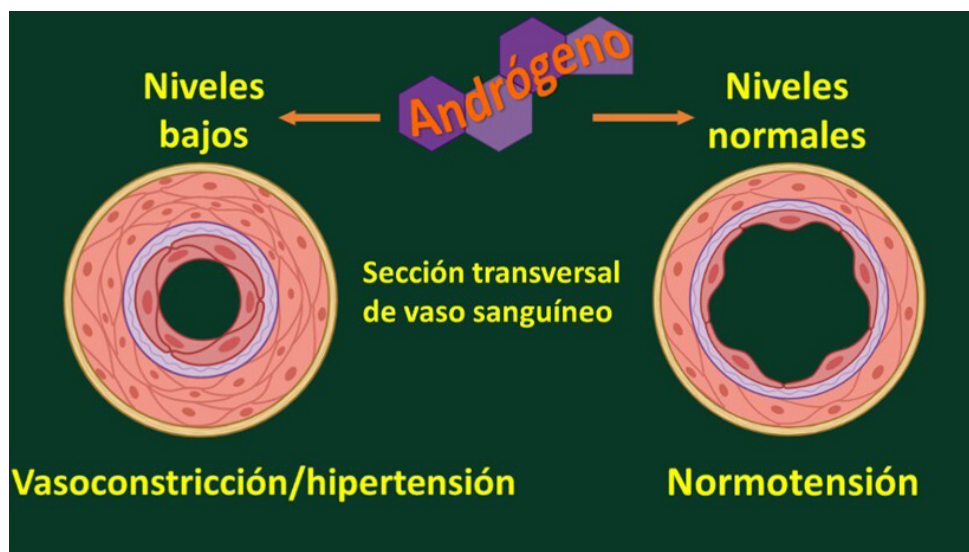


Figura 1. Regulación de la presión arterial por andrógenos. La figura representa la sección transversal de un vaso sanguíneo. A la derecha se ilustra el estado de normotensión con aumento del lumen del vaso sanguíneo, regulado por los niveles fisiológicos normales de andrógenos. A la izquierda se muestra la vasoconstricción e hipertensión con disminución del lumen, por los niveles bajos de andrógenos.

Nuestro reporte inicial documentó que testosterona y su metabolito 5 β -reducido produce una marcada reducción de la presión arterial en ratas machos normotensas; conscientes, en libre movimiento y, ratas macho con testículo feminizado (Perusquía *et al.*, 2015). Más tarde, dimos a conocer que varios andrógenos pueden también provocar una respuesta antihipertensiva muy significativa en ratas macho espontáneamente hipertensas (SHR) y en ratas macho hipertensas por privación de testosterona provocada por la castración, en este modelo animal la hipertensión fue prevenida por terapia de remplazo de testosterona (Perusquía *et al.*, 2017). Asimismo, demostramos que la respuesta antihipertensiva producida por los andrógenos también es inducida en hembras, en un modelo *in vivo* de preeclampsia humana en ratas, observando que la hipertensión producida por esta condición fue reducida por la aplicación intravenosa de diferentes andrógenos (Perusquía *et al.*, 2018). Los andrógenos también son capaces de producir una respuesta antihipertensiva en ratas macho hipertensas envejecidas por deficiencia de andrógenos que induce la castración (Perusquía *et al.*, 2019).

Las evidencias anteriores revelan que los andrógenos no son los causantes de la hipertensión. Siendo la causa la supresión de los niveles endógenos de testosterona. Así, los andrógenos resultan ser importantes reguladores de la presión arterial al producir vasodilatación y como consecuencia son capaces de provocar una disminución de la presión arterial con una respuesta antihipertensiva (Fig. 1), la cual es independiente de los receptores intracelulares de andrógenos (Revisado en Perusquía 2022). Contribuyendo al conocimiento de muchas de las causas que originan la hipertensión.

Los hallazgos en nuestro laboratorio han indicado que la potencia y eficacia de cada andrógeno para inducir vasodilatación y una respuesta antihipertensiva depende de la estructura molecular de cada metabolito de testosterona, determinando cual es el andrógeno con mayor potencia y eficacia, datos que nos permiten apuntar hacia el diseño de nuevos fármacos con fines terapéuticos para la prevención, con terapia de remplazo, y tratamiento de la hipertensión arterial. [i](#)

Referencias

- M. Perusquía, C.D. Greenway, L.M. Perkins, J.N. Stallone, Systemic hypotensive effects of testosterone are androgen structure-specific and neuronal nitric oxide synthase-dependent, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 309 (2015) R189-R195.
- M. Perusquía, N. Herrera, M. Ferrer, J.N. Stallone, Antihypertensive effects of androgens in conscious, spontaneously hypertensive rats, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 167 (2017) 106-114.
- M. Perusquía, A.E. Hanson, C.M. Meza, C. Kubli, N. Herrera, J.N. Stallone, Antihypertensive responses of vasoactive androgens in an *in vivo* experimental model of preeclampsia, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 178 (2018) 65-72.
- M. Perusquía, D. Contreras, N. Herrera, Hypotestosteronemia is an important factor for the development of hypertension: elevated blood pressure in orchidectomized conscious rats is reversed by different androgens, *Endocrine* 65 (2019) 416-425.
- M. Perusquía, Androgens and Non-Genomic Vascular Responses in Hypertension, *Biochem Pharmacol.* 2022 Sep;203:115200.

Filtraciones de datos personales en el ámbito académico

David Rico
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM

Nuestra vida digital básicamente consiste en usar con cierta regularidad plataformas de correo, comercio electrónico, redes sociales, reuniones por *streaming*, sistemas de uso académico, por mencionar algunos ejemplos; todos estos servicios se basan en sistemas web y su uso requiere que tengamos un registro de usuario, situación que más de una ocasión nos detiene a pensar en ¿qué es lo que sucede con mi información? o ¿cómo se procesa?

Al momento de realizar nuestro registro comúnmente observamos que al menos son obligatorios los datos del nombre, número telefónico y el correo electrónico, datos que corresponden a nuestra identidad digital y que se guardan en la base de datos de cada una de las plataformas en las que nos registramos y periódicamente son consultados cuando iniciamos sesión; por otro lado la forma en que procesan nuestra información viene detallada en el aviso de privacidad que generalmente se encuentra incluido en alguna sección del proceso de registro.


De acuerdo a la Coordinación de Seguridad de la Información de la UNAM¹ un dato personal es “toda aquella información asociada a una persona o individuo que lo hace identificable del resto de las personas y/o como parte de un grupo determinado de individuos, por ejemplo: nombre, domicilio, teléfono, fotografía, huellas dactilares, sexo, nacionalidad, edad, lugar de nacimiento, raza, filiación, preferencias políticas, fecha de nacimiento, imagen del iris del ojo, patrón de la voz, etc.”; de acuerdo a la misma fuente también existen los datos sensibles y son los que “se relacionan con el nivel más íntimo y cuya divulgación pueda ser causa de discriminación o generar un severo riesgo para su titular como son: origen étnico o racial, estado de salud, creencias religiosas, opiniones políticas, etc.”.

En los últimos años han circulado noticias de seguridad indicando que varias plataformas han sido vulneradas, resultando en la exposición de una parte o la totalidad de la información de sus usuarios. En retrospectiva tenemos algunos ejemplos de plataformas que fueron expuestas: en 2012 publicaron una relación de usuarios de la nube Dropbox, 2018 la plataforma de ropa SHEIN sufrió un incidente de seguridad que reveló tarjetas de crédito; 2019 KPMG México se filtraron los datos personales y fiscales de 41 clientes de la consultora; e incluso también hay gobiernos que han tenido incidencias de seguridad.

Ahora bien, en el ámbito académico también usamos sistemas de información que procesan datos, pero por otro lado también existe la posibilidad de trabajar con datos personales de los alumnos, por ejemplo, si manejamos una hoja de cálculo con la relación de nombres de alumnos solo deben tener acce-

so los profesores del grupo y de igual forma si compartimos el acceso a esta hoja de cálculo en una nube como Google Drive debemos verificar que el acceso esté restringido para cualquier persona, de lo contrario quedaría visible para los indexadores de Google y existiría la posibilidad de que se publicara.

La importancia de la protección de los datos personales ha tenido un impacto a nivel mundial y en la actualidad la mayoría de los países en el mundo tienen una legislación para este fin; nuestro país no es la excepción, y en este caso tanto las áreas de tecnología como los usuarios debemos cooperar con este fin mediante la ejecución de políticas y mecanismos de protección que permitan el debido cuidado de los datos personales.

Finalmente, si tenemos alguna sospecha o queremos verificar alguna filtración de datos de los servicios asociados a nuestra cuenta de correo electrónico, podemos acceder a la plataforma <https://haveibeenpwned.com/> y verificar las posibles vulneraciones. 

Referencia

<https://revista.seguridad.unam.mx/numero-13/leyes-de-protecci%C3%B3n-de-datos-personales-en-el-mundo-y-la-protecci%C3%B3n-de-datos-biom%C3%A9tricos-%E2%80%93>



'--have i been pwned?

Check if you have an account that has been compromised in a data breach