



Gaceta Biomédicas



Agosto, 2023 | Año 28 | Número 8 | ISSN 1607-6788



Primer Simposio México-EU sobre Exposoma Urbano: Soluciones del Siglo XXI para la Investigación en Salud

P. 3





DIRECTORIO UNAM

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

CONSEJO EDITORIAL

Dra. Imelda López Villaseñor
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez
Mtra. Sonia G. Olguin García
Dr. Daniel Ríos Barrera
Dr. Héctor Miranda Astudillo
Mtra. Lucía Brito Ocampo
Lic. Osiris López Aguilar

Gaceta
Biomédicas

Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguin 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 28, número 8. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de agosto del 2023.

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@iibiomedicas.unam.mx

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

CONTENIDO

Agosto, 2023 AÑO 28 NÚMERO 8

Primer Simposio México-Estados Unidos sobre Exposoma Urbano: Soluciones del Siglo XXI para la Investigación en Salud **3**

Programa Institucional de Cáncer de Mama **5**

Regulación de los cromosomas sexuales por RNAs largos no codificantes **8**

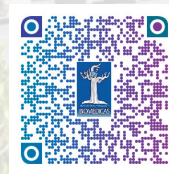
Primer Simposio Latinoamericano de Cromatografía Monolítica en el IIBO **10**

eSIM en la movilidad académica **12**



Diseño de portada: Lic. Osiris López

Ediciones anteriores:



Primer Simposio México-Estados Unidos sobre Exposoma Urbano: Soluciones del Siglo XXI para la Investigación en Salud

Dra. Citlalli Osorio

Unidad Periférica del IBO en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez,
Departamento Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IBO.

Del 22 al 24 de mayo del presente año se llevó a cabo el primer Simposio México-Estados Unidos sobre “Exposoma Urbano: Soluciones del Siglo XXI para Investigación en Salud”, el cual fue organizado por investigadores nacionales y extranjeros pertenecientes al Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), la Icahn School of Medicine at Mount Sinai (ISMMS), la Universidad de Columbia y al Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) de la UNAM.

El simposio fue diseñado para avanzar en los campos de salud ambiental y del exposoma y establecer nuevas colaboraciones entre investigadores de Estados Unidos y México. Los investigadores líderes en el área compartieron sus conocimientos sobre metodologías encaminadas a medir el exposoma interno y externo, el empleo de nuevos biomarcadores moleculares de exposición, tecnologías para medirlo (como dispositivos electrónicos que se usan en el cuerpo humano y que interactúan con otros aparatos para transmitir datos) “wearables”, sensores remotos, modelado geoespacial; así como la aplicación de nuevos análisis estadísticos o bioinformáticos para analizar los datos a gran escala y su asociación con desenlaces en salud.

Nuestra directora, la doctora Imelda López Villaseñor, dio la bienvenida a los asistentes al simposio y habló sobre la relevancia de medir múltiples exposiciones y su relación con efectos adversos a la salud porque sabemos que hoy en día no estamos expuestos a un solo contaminante sino a una mezcla de xenobióticos a través de diversas fuentes de exposición.

Las pláticas presentadas por los ponentes en los tres días del simposio abarcaron diversas temáticas en relación con el exposoma como el neurodesarrollo, la salud pulmonar, biomarcadores epigenéticos, la nutrición, marcadores de susceptibilidad a sustancias tóxicas, salud perinatal, y el exposoma desde un punto de vista antropológico, etcétera.

En la temática nutricional, el doctor Juan A. Rivera-Dommarco, director



De izquierda a derecha: Los doctores Elizabeth Roberts (Universidad de Michigan), Anita Hardon (Wageningen University), Mara Téllez-Rojo (INSP) y Robert Wright (Mount Sinai).

general del INSP, habló sobre las múltiples dimensiones de los alimentos que incluyen su valor nutricional, su aporte calórico, pero también son una fuente de exposición a diversos contaminantes como ftalatos, metales, fluoruro, entre otros. Los contaminantes presentes en alimentos pueden modular a los nutrientes y viceversa; asimismo, esta interacción nutrientes-xenobióticos puede alterar la microbiota y ser una mecanismo por el cual tanto nutrientes como xenobióticos se asocian con riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Sin lugar a duda, la interacción nutrición y exposoma es un área fértil de investigación en salud. En el área de nutrición también participaron con conferencias el doctor Felipe Vadillo -Ortega del Instituto Nacional de Medicina Genómica y el doctor Tonatiuh Barrientos del INSP.

Las doctoras Patricia Ostrosky y María Eugenia Gonsebatt, Investigadoras del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental de nuestro Instituto, hablaron sobre biomarcadores de susceptibilidad a los efectos tóxicos de los contaminantes ambientales (polimorfismos) y

sobre daño al DNA en recién nacidos de la Ciudad México expuestos a contaminantes atmosféricos, respectivamente.

En las temáticas sobre neurodesarrollo, la doctora Megan Horton, Profesora Asociada del Departamento de Salud Ambiental y Pública, ISMMS, habló sobre el empleo de la resonancia magnética para conocer el efecto de la exposición a tóxicos ambientales sobre las trayectorias del neurodesarrollo. En su grupo de trabajo se estudia la asociación entre exposición a múltiples metales (16 metales) y las trayectorias en el neurodesarrollo en niños de la cohorte PROGRESS (Programming Research in Obesity, Growth, Environment and Social Stressor in Mexico City); lo anterior en colaboración con el doctor Manish Arora, quien es "Edith J. Baerwald" Professor y Vice Chairman en Mount Sinai, que ha desarrollado la tecnología para determinar la concentración de metales en los dientes que es de utilidad para estudiar exposición crónica a metales incluyendo la vida prenatal. Para estudiar dichas asociaciones la doctora

Continúa Página 4>

Horton emplea el modelaje estadístico WQS (weighted quantile sum) y nos comentó sobre las ventajas de emplear dicho método estadístico y algunos resultados preliminares de su investigación.

En la temática de salud pulmonar, la doctora María José Rosa, Assistant Professor del Departamento de Salud Ambiental y Pública de Mount Sinai, enfoca sus investigaciones en el impacto que tiene la exposición a factores psicosociales y químicos (contaminantes atmosféricos y metales) en la salud pulmonar de los niños y los posibles biomarcadores asociados a estas exposiciones. El exposoma no solo abarca la exposición a múltiples contaminantes ambientales sino también su interacción con factores psicosociales. Por otra parte, la doctora Tiffany Sánchez, de la Universidad de Columbia, enfoca su investigación en incorporar la metodología multiómica en la relación entre exposición a metales y salud pulmonar y el objetivo último de sus investigaciones es incidir en políticas públicas derivado de la evidencia sobre los efectos adversos de estos contaminantes en la salud pulmonar.

El doctor Andrea Baccarelli, "Leon Hess Professor" and Chair, Departamento de Ciencias en Salud y Ambientales, Columbia University Mailman School of Public Health, nos habló sobre marcadores epigenéticos como metilación en múltiples genes y microRNAs circulantes y su relación con exposición a contaminantes ambientales como partículas finas (PM2.5) y humo del tabaco, entre otros. Por otra parte, el doctor Robert Wright quien es "Ethel H. Wise" Professor and Chair, del Departamento en Ciencias en Salud Ambiental de ISMMS y director del Instituto de Investigación sobre el exposoma, enfocó su charla en los retos que representa establecer estudios sobre el exposoma, que abarcan la determinación de tóxicos ambientales en distintos puntos en el tiempo que incluyan etapas susceptibles, las técnicas analíticas necesarias para medir contaminantes aún a niveles bajos de exposición, los retos desde el punto de vista estadístico y la compleja interacción entre el exposoma y nutrición, ambiente urbano, etcétera.

El doctor Allan Just, Profesor Asociado de la Escuela de Medicina y




Dra. Citlalli Osorio (IIBO)

Salud Pública de Mount Sinai, enfocó su charla en el uso de la tecnología satelital de la NASA para determinar la exposición a contaminantes atmosféricos y los desenlaces en la salud en habitantes de México y Estados Unidos. La doctora Citlalli Osorio del IIBO, nos habló de su trabajo postdoctoral realizado en el Instituto de Salud Global en España con la cohorte HELIX (Human Early Life Exposome) sobre exposición a múltiples disruptores endocrinos y marcas epigenéticas como longitud del telómero y DNA mitocondrial en niños de seis países de Europa.

En el área de salud perinatal, el doctor Jorge Arturo Cardona, director del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) enfocó su presentación en los efectos de los contaminantes ambientales durante el embarazo, en especial, los primeros mil días de vida, que sabemos que es una etapa susceptible a los efectos tóxicos de los contaminantes y puede contribuir a aumentar el riesgo de enfermedades crónicas, como obesidad y diabetes, en etapas posteriores de la vida. Asimismo, resaltó que el sobrepeso y la obesidad de las madres durante el embarazo es un factor de riesgo que puede afectar el neurodesarrollo de los niños y niñas. Además, demostró los avances del proyecto OBESO (Origen Bioquímico y Epigenético del Sobrepeso y Obesidad) dirigido por la directora de Investigación del INPer, la doctora Guadalupe Estrada Gutiérrez y con el trabajo de un importante gru-

po de nutriólogos, enfermeras, psicólogas, médicos y doctores del INPer, el cual se ha enfocado en avanzar en el conocimiento de distintos factores asociados a la obesidad y neurodesarrollo de los infantes de la cohorte OBESO que incluyen los componentes nutricional, exposición a tóxicos ambientales, microbioma, entre otros.

Además de los ponentes antes mencionados, la doctora Elizabeth Roberts de la Universidad de Michigan) y la doctora Anita Hardon de la Universidad de Wageningen hablaron de la importancia del componente antropológico y social de las personas sobre los patrones de exposición a tóxicos ambientales y la percepción del riesgo de las personas. Por otra parte, la doctora Luz Claudio, del Departamento de Medicina Ambiental y Salud Pública de Mount Sinai, nos habló de la importante labor que realiza con el programa de Intercambio de estudiantes nacidos en Estados Unidos y con ascendencia latina para establecer colaboraciones académicas entre Estados Unidos y América Latina, y conectarlos nuevamente con sus raíces.

El Comité Organizador, los doctores Mara Téllez-Rojo, Robert Wright, Andrea Baccarelli y Citlalli Osorio, agradecieron la presencia de los asistentes y premiaron a los tres mejores posters en la temática de exposoma y salud ambiental cuyos autores fueron Pablo Knobel de Mount Sinai (primer lugar), Rodrigo Ugalde del INSP (segundo lugar) y Cecilia Alcalá de Mount Sinai (tercer lugar). 



De izquierda a derecha:
Dra. Citlalli Osorio (IIBO), M. en C. Rodrigo Ugalde (INSP),
Dr. Robert Wright (ISMMS) y Dra. Mara Téllez-Rojo (INSP).



Los doctores Alejandro Zentella, Sandra Romero, Leticia Rocha, Patricia Ostrosky, Lorena Aguilar, Rocío García y Alfonso León del Río.

Programa Institucional de Cáncer de Mama

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Este programa tiene la misión de identificar y caracterizar los componentes genéticos, epigenéticos y medioambientales que contribuyen al desarrollo de cáncer de mama en México, así como desarrollar proyectos de investigación traslacional que identifiquen nuevos métodos y estrategias para la detección temprana y el tratamiento de enfermedades, declaró el doctor Alejandro Zentella Dehesa, coordinador del Programa Institucional de Cáncer de Mama.

Agregó que la estructura del programa contempla un componente de investigación básica que se ha extendido más allá de Biomédicas por lo que colaboran con miembros de otras dependencias de la UNAM y para realizar la investigación traslacional establecieron colaboraciones estratégicas con grupos del Centro de Cáncer del Centro Médico ABC y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

En el seminario institucional titulado “Programa de Cáncer de Mama”, el doctor Alejandro Zentella, investigador del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO explicó que epidemiológicamente, el

cáncer de mama sigue siendo un enorme problema de salud en México; los estados del norte de la República son los más afectados, junto con la Ciudad de México, pero el estado de Morelos tiene más de 150 casos nuevos por cada cien mil mujeres de 20 años o más, mientras que Chiapas es el de menor incidencia.

Alertó que en los últimos 10 años se ha presentado en América Latina una forma temprana y muy agresiva de este cáncer que se diagnostica en mujeres menores de 40 años. Subrayó que el cáncer de mama es perfectamente curable si se detecta en el estadio I que es la etapa inicial, “el

Continúa Página 6>

problema es que llegamos demasiado tarde y por eso nuestro trabajo está centrado en estas áreas”.

El epitelio mamario, dijo, depende de factores que contribuyen a la proliferación y factores que la regulan a la baja, pero 60 por ciento de las mutaciones de genes conductuales del tumor son activados por estrógenos y progesterona, por lo que el Programa de Cáncer de Mama estudia la biología molecular del receptor de estrógenos y progesterona, sus coactivadores y correpresores. “También aborda el importante efecto en la enfermedad de las hormonas, la vitamina D, el cortisol, los glucocorticoides, mineralocorticoides; así como las oscilaciones circadianas que afectan el crecimiento tanto de la célula normal como de la célula transformada”.

La doctora Rocío García Becerra por su parte, explicó que estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre los niveles bajos del calcitriol (metabolito activo de la vitamina D) y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y su progresión tumoral, así como con una alta incidencia de tumores de mama receptor de estrógeno negativo y triple negativo, en el que las células cancerosas no contienen receptores de estrógeno ni de progesterona.

Informó que estudios previos realizados en su laboratorio mostraron que el calcitriol induce la expresión del receptor de estrógenos alfa ($ER\alpha$) en células de cáncer de mama que no expresan el receptor de estrógenos, lo que indica que este fenotipo podría revertirse con fines terapéuticos. La doctora García Becerra y su grupo posteriormente comprobaron que los tratamientos con calcitriol y su análogo (EB, un compuesto con menor actividad calcémica) incrementan significativamente la expresión génica del receptor de estrógenos comparado con sus controles.

Para determinar si los compuestos de la vitamina D restablecen los efectos antitumorales del fulvestrant decidieron utilizar un modelo *in vivo*. En este estudio en ratones observaron que la combinación de calcitriol más fulvestrant mostró una reducción significativa de genes estrógeno dependientes o genes que están altamente expresados en cáncer de mama como

son el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina, el canal de potasio con la ciclina D1, lo que les permitió sugerir que el tratamiento combinado con calcitriol y los antiestrógenos podría representar una nueva estrategia terapéutica en pacientes afectados con cáncer de mama triple negativo.

El doctor Alfonso León del Río, del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, mencionó que en los últimos 20 años su grupo ha estudiado los mecanismos de regulación transcripcional que son mediados por el receptor de estrógeno que regula cientos de genes involucrados principalmente en la progresión y diferenciación celular y en la inhibición de apoptosis.

El doctor León del Río y sus colaboradores identificaron la proteína NERF que se une al receptor de estrógeno cuya función es la de promover el reclutamiento de correguladores secundarios que tienen actividad de acetil transferasa de histonas. También describieron a la proteína TTP cuya función es la de reclutar complejos correpresores que incluyen a las proteínas NCoR y SMART que son desacetilasas de histonas, es decir revierten el proceso de des acetilación de la cromatina.

En colaboración con el doctor Alejandro Zentella, el grupo del doctor León del Río, estudió el efecto que tiene la expresión de estos correguladores fisiológicamente en células control de cáncer de mama y en células que sobreexpresan al coactivador NERF, y observaron que cuando las células son incubadas en un medio sin hormona o cuando se estimulan con estradiol, la proliferación de las células que sobreexpresan a NERF es mayor. Cuando incubaron las células en presencia de tamoxifeno (inhibidor de la unión entre el receptor y su ligando), que es utilizado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, observaron que las células control no proliferan, este es el efecto deseado cuando se trata a las pacientes con este fármaco, pero las células que sobreexpresan a NERF continúan proliferando activamente.

El grupo del doctor León del Río en colaboración el doctor Luis Arias Romero de la FES Iztacala, quien también participa en el programa de

cáncer de mama, incubaron cultivos celulares 3D en un medio sin hormona, con estradiol o tamoxifeno, para confirmar el efecto de NERF sobre la proliferación y sobre la apoptosis. Observaron que la sobreexpresión de NERF aumenta la proliferación e inhibe la apoptosis dependiente de tamoxifeno, lo que sugiere que NERF no sólo estaba involucrada en el desarrollo tumoral, sino que podría estar relacionada con el desarrollo de la resistencia tumoral al tratamiento hormonal.

Usando ratones atómicos que fueron implantados con una línea celular de cáncer de mama control (células MCF7) o células que sobreexpresan a NERF, observaron que el crecimiento tumoral fue mayor en aquellos ratones implantados con células que sobreexpresan a NERF; además NERF sí produce un fenotipo de resistencia hormonal a diferencia de los ratones a los que se les implantaron células control.

Posteriormente, iniciaron un convenio de colaboración con el Centro de Cáncer del Centro Médico ABC para realizar un estudio clínico retrospectivo en muestras tumorales del banco de tumores de dicho centro. Revisaron más de 4000 expedientes para seleccionar aquellos con enfermedad metastásica o recurrencia tumoral, buscando cuáles de ellos tenían una sobreexpresión de NERF y si ésta se asociaba a un peor pronóstico, o a una peor respuesta al tratamiento. Al analizar las muestras de tejido mamario se encontró una expresión aumentada significativamente de NERF sólo en los tumores; estos resultados sugirieron el uso de NERF como un marcador tumoral y posiblemente como una herramienta diagnóstica para seleccionar el tratamiento que cada paciente debe recibir.

Ahora en un estudio prospectivo, a las pacientes que sean diagnosticadas con cáncer de mama ER positivo se les tomará una biopsia para hacer un diagnóstico, parte de esa biopsia sería utilizada para ver los niveles de expresión de este coactivador y seguir a las pacientes a lo largo de un año para ver su respuesta al tratamiento hormonal.

Finalmente se refirió a su trabajo con un enfoque genómico con 3 técnicas de frontera para conocer dónde

está posicionado NERF en el genoma e identificar los genes que están mediando el fenotipo de resistencia tumoral que dependen de NERF, para identificar nuevos marcadores tumorales y posibles nuevos bancos terapéuticos.

La doctora Lorena Aguilar Arnal, del Departamento de Biología Celular y Fisiología, explicó que los ciclos circadianos son de 24 horas y se observan en todos los procesos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento de los seres vivos. Los ritmos circadianos, dijo, son intrínsecos pero se sincronizan diariamente con el entorno a través de señales específicas que se llaman dadores de tiempo, en humanos principalmente es la luz, quizá el ritmo más evidente es el ritmo de sueño-vigilia, pero hay otros como el ritmo de temperatura, de presión sanguínea, de fuerza muscular y eficiencia cardiovascular; también hay ritmos comportamentales como la capacidad de concentración, de aprendizaje, y hay ritmos bioquímicos que median la cantidad de metabolitos; mencionó como ejemplo que el metabolismo de la glucosa tiene un fuerte componente circadiano.

Además de la luz, explicó que hay otros dadores de tiempo subordinados que pueden sincronizar el sistema circadiano como son el alimento, la temperatura, el ejercicio, o desincronizarlos si la exposición es a horas del día que no corresponden, ocasionando enfermedades principalmente metabólicas e incluso cáncer, ya que se conoce que el reloj circadiano dicta la manera en que funciona la proliferación celular, el ciclo celular, el sistema inmune, el estrés oxidativo (que puede dar lugar a inestabilidad genómica), y cuando el reloj circadiano deja de tener control sobre estos procesos biológicos, las células adquieren todas las características propias del fenotipo canceroso.

Como ejemplos mencionó estudios experimentales en modelos animales en los que se evidencia que la capacidad de hacer metástasis tiene un fuerte componente circadiano; así como estudios epidemiológicos que han dado lugar a que la OMS considere que el trabajo en turnos nocturnos sea un probable carcinógeno en hu-

manos. Con este contexto teórico que indica que los ritmos circadianos son poderosos para determinar muchos aspectos críticos del cáncer de mama, Aguilar Arnal y colaboradores están desarrollando un proyecto para descifrar las bases moleculares que conforman la relación entre la maquinaria del reloj circadiano y los mecanismos que impulsan el cáncer de mama.

Para ello están generando líneas celulares de cáncer de mama defectivas para la maquinaria molecular del reloj que se expresa en todas las células del organismo, son factores de transcripción que regulan la expresión de genes y consideran que es ahí donde convergen los mecanismos moleculares que dictan el reloj circadiano y la aparición de cáncer de mama.


Han generado células T47D, que son un modelo de estudio para cáncer de mama luminal, y son defectivas para la proteína del reloj, para ver cómo la presencia o ausencia de la maquinaria molecular del reloj incide en el desarrollo de las características de una célula cancerosa.

La doctora Sandra Romero del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, expuso los trabajos que ha realizado mediante la genómica funcional y computacional relacionado con la proteína CTLA4. En estudios *in vitro* observaron que la estimulación de CTLA4 a través de CD80 mejora la activación de vías de señalización como ERK1 2, mientras que el bloqueo de CTLA4 con una inmunoterapia, induce la activación de AKT que reduce la proliferación celular.

A través de un análisis *in silico* observaron que en el grupo de tumores que expresa CTLA4 se activan las vías de ERK 1, 2, y no está activado AKT, hay menor proliferación y hay una buena asociación con un infiltrado linfocitario que habla de inflamación y por lo tanto de buena respuesta a las quimioterapias. Así concluyeron que CTLA4 tiene funciones muy relevantes en el establecimiento del cáncer de mama, en el comportamiento tumoral, y que hay una interacción importante con las células infiltrantes para realizar su función.

Otra de las líneas de la doctora Sandra Romero es la caracterización multiómica del cáncer de mama en un

grupo de pacientes hispanomexicanas para reconocer la contribución del componente ancestral en el establecimiento de las enfermedades. Evaluaron para ello diversas muestras tumorales obtenidas a través de la Fundación de Cáncer de Mama (FUCAM) para analizar y conocer las firmas mutacionales. Como resultado obtuvieron que la firma hommo (asociada a la edad) era la más enriquecida, lo que indica que entre más grande es el paciente, más enriquecida va a estar esta firma; sin embargo la población de estudio y en general la población mexicana es una población joven al diagnóstico, ya que el cáncer se diagnostica al menos 10 años antes que otras poblaciones como la de Estados Unidos y Europa, lo que hizo al grupo de investigación proponer que “hay una aceleración en la edad, que los tejidos estaban envejeciendo de forma distinta y particularmente el tejido mamario estaba envejeciendo de forma más rápida, de ahí que se ha propuesto esta línea de investigación para entender la contribución del microambiente tumoral; estas células que acompañan al tumor, principalmente adipocitos, fibroblastos y células inmunes, dijo, y “cómo podrían estar contribuyendo en este envejecimiento y hablarnos más de mecanismos que son medioambientales o de estilo de vida”.

La doctora Romero también está interesada en analizar si la comunicación celular mediada por vesículas, particularmente los exosomas, podría estar contribuyendo a la quimiorresistencia. Quieren estudiar si los exosomas o lo que contienen esos exosomas podrían ser predictores de cómo va la respuesta al paciente para indicar al médico si debe ser más agresivo con el tratamiento o no. 

Integrantes del Programa de Cáncer de Mama

Dra. Lorena Aguilar

Dr. Luis Arias

Dra. Rocío García

Dr. Alfonso León

Dra. Patricia Ostrosky

Dra. Leticia Rocha

Dra. Sandra Romero

Dra. Teresa Tusié

Dr. Alejandro Zentella

Regulación de los cromosomas sexuales por RNAs largos no codificantes

Mariela Tenorio y Diego Cortez
Centro de Ciencias Genómicas de la UNAM

Los cromosomas sexuales son los responsables de la determinación del sexo en múltiples especies, incluyendo al humano. A raíz de la evolución de esta función, estos cromosomas han tenido cambios masivos a tal punto de apagar o activar casi por completo su expresión según el tipo de células en las que están presentes (Mank, 2013).

Este fenómeno es entendible bajo la luz de la teoría del origen de los cromosomas sexuales propuesta por el genetista Hermann Müller (Bachtrog, 2013). La teoría de Müller propone que los cromosomas sexuales se originan a partir de un par de cromosomas autosomales. Por ejemplo, en los mamíferos, hace aproximadamente 180 millones de años, un cromosoma autosomal adquirió un gen capaz de activar la cascada de señalización que desarrolla el testículo (Bachtrog, 2013; Marais y Galtier, 2003). Este gen lo conocemos ahora como *SRY*. La aparición de este gen produjo que un autosoma se transformara en un cromosoma sexual específico de machos, el cromosoma Y; a la pareja de este cromosoma la llamamos X. Rápidamente la región alrededor del gen *SRY* fue aislada de la recombinación por una gran inversión cromosomal, lo que ocasionó que los cromosomas X y Y dejaran de recombinar y *SRY* se fijara en los machos de la población. La falta de recombinación del Y condujo a la acumulación de mutaciones, de secuencias repetidas y, posteriormente, a la pérdida masiva de material genético (Bachtrog, 2013; Gatler, 2014). Así, los machos se quedaron con un cromosoma X y un cromosoma Y degenerado, mientras que las hembras conservaron dos cromosomas X. La expresión de aquellos genes que anteriormente conservaba el Y se perdió, provocando un desbalance de expresión génica entre machos y hembras. Casi de manera simultánea a la degeneración del cromosoma Y, evolucionó un mecanismo que pudiera restablecer el balance de expresión génica entre los dos sexos (Ercan, 2015).

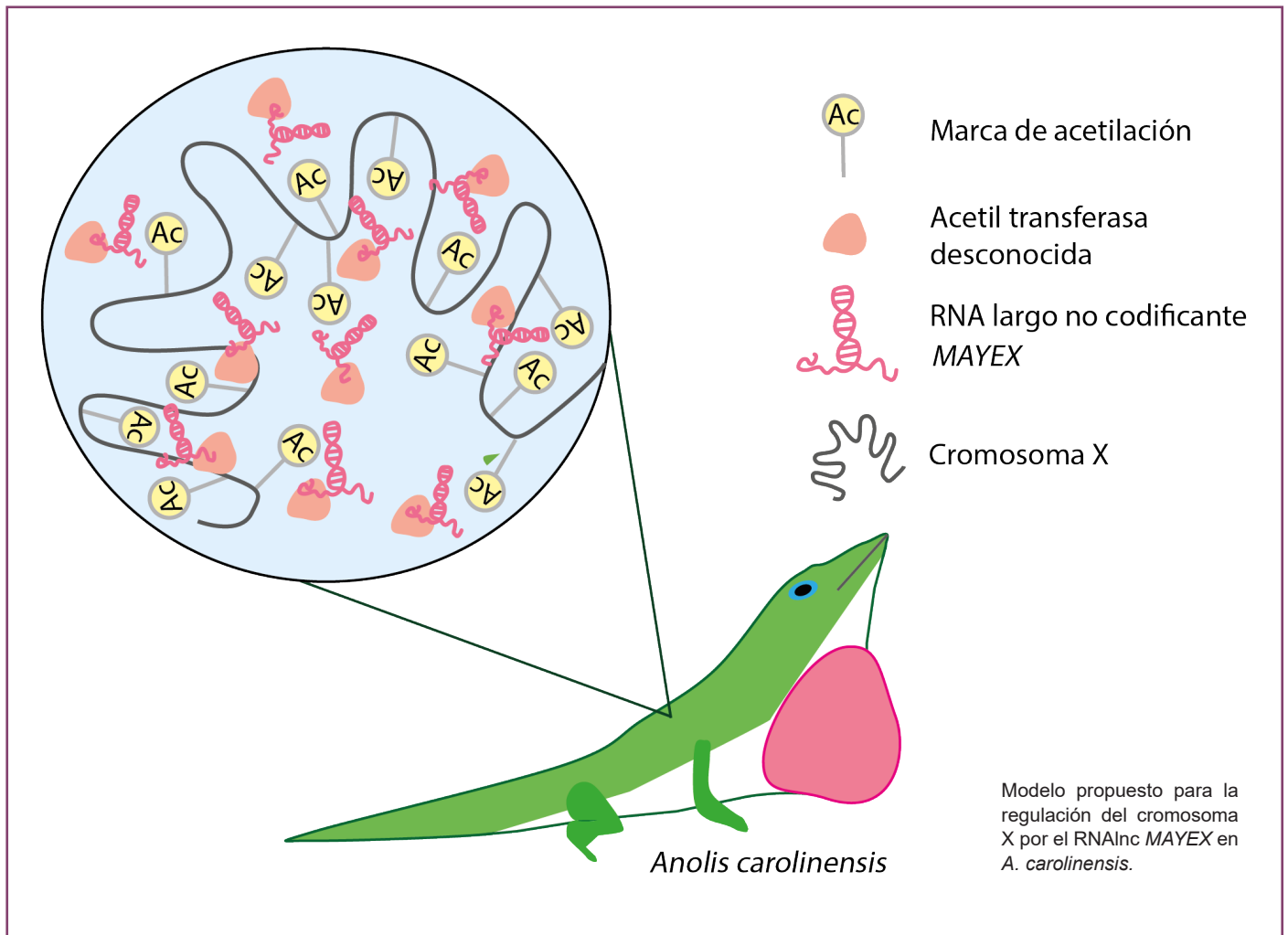
Los mecanismos de compensación de dosis génica ayudan a igualar la expresión de los cromosomas X en machos y hembras (Gatler, 2014). En estos procesos hay cambios en las marcas epigenéticas del cromosoma X que regulan sus niveles de expresión. Los mecanismos de compensación de dosis génica son variados y pueden ocurrir tanto en machos como en hembras. En mamíferos, por ejemplo, las hembras apagan casi por completo uno de sus cromosomas X a través de la metilación de las histonas, específicamente trimetilan la lisina 27 de la histona 3 (H3K27me3) (Payer y Lee, 2008). En cambio, en *Drosophila*, el cromosoma X de los machos aumenta sus niveles de expresión porque se hiper-acetila, específicamente se acetila la lisina 16 de la histona 4 (H4K16ac) (Conrad y Akhtar, 2012).

En los mecanismos que se conocen en mamíferos, marsupiales y en la mosca de la fruta, el sistema es orquestado por RNAs largos no codificantes (RNAInc), que son transcritos que no se traducen a proteínas y miden más de 200 nucleótidos (Wang y Chang 2011). Los RNAInc son capaces de responder a diversos estímulos, reclutan enzimas modificadoras de la cromatina hacia genes específicos y funcionan como andamios al formar complejos ribonucleoproteicos para actuar sobre las histonas de los cromosomas X (Wang y Chang 2011). Los RNAInc que desencadenan la inactivación del cromosoma X de las hembras son *XIST* (mamíferos placentarios) y *RSX* (en marsupiales). Por otro lado, el RNAInc que participa en la hiperacetilación del cromosoma X en machos de la mosca de la fruta *ROX2* (Quinn y Chang, 2015). Con nuestro trabajo hemos podido añadir un RNAInc a la regulación de los cromosomas X. Hablamos de la regulación del cromosoma X de la lagartija verde, *Anolis carolinensis*.

Los cromosomas sexuales XY de *A. carolinensis* aparecieron aproximadamente hace 160 millones de años (Marin *et al.*, 2017). Al igual que en mamíferos, el cromosoma Y de la lagartija verde se degeneró a tal grado que sólo conserva 7 genes de los 350 que tenía cuando era un autosoma (Marin *et al.*, 2017). De forma similar a lo que ocurre en *Drosophila*, el cromosoma X en los machos de *A. carolinensis* presenta una hiperacetilación (H4K16ac) del cromosoma X en machos; primer caso de regulación del X de los machos en vertebrados.

Durante el trabajo de tesis de doctorado de Mariela Tenorio, identificamos un RNAInc que sólo está activo en el cromosoma X de los machos al que denominamos como *MAYEX* por "Male-specific long non-coding RNA Amplifying the Expression of the X". *MAYEX* está fuertemente asociado con la maquinaria de acetilación y logra crear un dominio que permite que diferentes regiones del cromosoma X se plieguen hacia el locus de *MAYEX* y se sobreacetilen, logrando así la sobre-regulación del cromosoma X.

Aún quedan muchas preguntas sin respuesta, pues no conocemos las proteínas con las que interactúa *MAYEX*, ni los factores específicos de machos que pudieran estar regulando la expresión de *MAYEX* para que se active únicamente en machos. [f](#)



Bibliografía

1. Bachtrog D. (2013). Y-chromosome evolution: emerging insights into processes of Y-chromosome degeneration. *Nature reviews. Genetics*, 14(2), 113–124. <https://doi.org/10.1038/nrg3366>
2. Conrad, T., Akhtar, A. (2012). Dosage compensation in *Drosophila melanogaster*: epigenetic fine-tuning of chromosome-wide transcription. *Nature reviews. Genetics*, 13(2), 123–134. <https://doi.org/10.1038/nrg3124>
3. Ercan S. (2015). Mechanisms of x chromosome dosage compensation. *Journal of genomics*, 3, 1–19. <https://doi.org/10.7150/jgen.10404>
4. Gartler S. M. (2014). A brief history of dosage compensation. *Journal of genetics*, 93(2), 591–595. <https://doi.org/10.1007/s12041-014-0360-5>
5. Mank J. E. (2013). Sex chromosome dosage compensation: definitely not for everyone. *Trends in genetics : TIG*, 29(12), 677–683. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2013.07.005>
6. Marais, G., Galtier, N. (2003). Sex chromosomes: how X-Y recombination stops. *Current biology : CB*, 13(16), R641–R643. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00570-0](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00570-0)
7. Marin, R., Cortez, D., Lamanna, F., et al. (2017). Convergent origination of a Drosophila-like dosage compensation mechanism in a reptile lineage. *Genome research*, 27(12), 1974–1987. <https://doi.org/10.1101/gr.223727.117>
8. Payer, B., Lee, J. T. (2008). X chromosome dosage compensation: how mammals keep the balance. *Annual review of genetics*, 42, 733–772. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.42.110807.091711>
9. Quinn, J. J., Chang, H. Y. (2016). Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function. *Nature reviews. Genetics*, 17(1), 47–62. <https://doi.org/10.1038/nrg.2015.10>
10. Wang, K. C., y Chang, H. Y. (2011). Molecular mechanisms of long noncoding RNAs. *Molecular cell*, 43(6), 904–914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>

Agradecimientos

Mariela Tenorio Pérez es alumna del Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y recibió la beca 814927 del CONACYT. Nuestro trabajo fue financiado por PAPIIT-UNAM no. IN201920.

Primer Simposio Latinoamericano de Cromatografía Monolítica en el IIBO

Dr. Adán Chávez Castillo
Responsable de la Unidad de Bioprocesos, IIBO
Ramses I. García Cabrera
Técnico Académico de la Unidad de Bioprocesos, IIBO

La cromatografía monolítica por su estructura única y continua, permite una alta velocidad de separación y una eficiencia excepcional en la resolución de analitos. Esta técnica analítica se caracteriza por la ausencia de poros interparticulares, lo que reduce la caída de presión y prolonga la vida útil de la columna. Además, la cromatografía monolítica ofrece una amplia gama de aplicaciones en diversos campos, desde la purificación de proteínas y productos biotecnológicos hasta el análisis de compuestos químicos en alimentos y bebidas. Por su capacidad para procesar muestras con mayor rapidez y eficacia, se ha convertido en una herramienta valiosa para mejorar la productividad y optimizar los procesos en la investigación científica y la industria.

Los virus, vesículas intracelulares, ARN, plásmidos y otras formas de ADN son moléculas grandes que se utilizan comúnmente en la terapia génica moderna y en la producción de vacunas. Estas moléculas requieren protocolos especiales para su purificación cromatográfica. Existe un tipo de cromatografía adaptada especialmente para la separación de este tipo de biomoléculas denominada cromatografía monolítica. Los monolitos son columnas porosas de una sola pieza, con tamaños de poro específicos, lo que los hace ideales para purificar biomoléculas grandes, como las mencionadas anteriormente. Algunos monolitos están hechos de un polímero poroso llamado polimetacrilato altamente reticulado con una distribución de tamaño de poro bien definida (1.3, 2 y 6 μm). Una gran ventaja de estas columnas monolíticas es que el rendimiento es independiente del flujo, trabajan a baja contrapresión y son versátiles, haciendo más rápida la purificación de virus y/o ácidos nucleicos.

Además, existe una gama de monolitos aniónicos y catiónicos fuertes y débiles para satisfacer las necesidades de purificación de biomoléculas grandes, con volúmenes de columna que pueden ir desde 1 mililitro hasta 8 litros y con un amplio rango de pH de trabajo, que puede fluctuar entre pH 2 a 13.

Con la finalidad de difundir este tipo de novedosas tecnologías con aplicaciones diversas en biomedicina; el Grupo Sartorius, eligió al Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO) de la Universidad Nacional Autónoma de México como sede para organizar en conjunto el Primer Simposio Latinoamericano de Cromatografía Monolítica, el cual se desarrolló en el auditorio Alfonso Escobar Izquierdo del IIBO el 1º de junio de 2023.

Este Primer Simposio fue un evento híbrido y gratuito en donde hubo más de 200 asistentes de manera presencial y por vía remota, procedentes de México, Argentina, Brasil, Colombia, Honduras, Chile, Venezuela, España y Bolivia; tanto de la academia como de la Industria privada

El simposio inició con un mensaje de bienvenida por parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, para proceder con las interesantes conferencias de los ponentes: M. en C. Tomas Kostelec, Gerente de Producto ADNp|ARNm en Sartorius BIA Separations, Eslovenia; M. en C. Maša Arnšek Profesional de Soporte Técnico para AAV en Sartorius BIA Separations, Eslovenia; Dr. Blaz Bakalar Gerente de Producto PATfix en

Este Primer Simposio fue un evento híbrido y gratuito con más de 200 asistentes de manera presencial y por vía remota



En el presidium de izquierda a derecha: Giroshi Bando, Adán Chávez, Erick Sabido, Tomas Koselek, Fabiola Munive y Ramsés Gamboa.

Sartorius BIA Separations, Eslovenia; Dra. Angélica Meneses, Investigadora Principal en la UAEM, Morelos, México; Dra. Karla Mayolo Investigadora Principal en el ITESM Monterrey, México; Dr. Adán Chávez Castillo, Responsable de la Unidad de Bioprocesos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México; Dr. Pablo Mammì, Analista de Downstream (R&D) mAbxience Argentina y finalmente el Dr. Thomas Linke, Científico Principal en AstraZeneca EUA.

Las ponencias trataron de temas como las generalidades de las columnas monolíticas; así como su uso para el análisis y purificación de virus ade-noasociados. También se habló de la plataforma de HPLC para cromatografía analítica de moléculas terapéuticas PATfix®, de un método cromatográfico usando columnas monolíticas para analizar vectores Ad 5, para separar proteínas PEGiladas, ARNm, ADP plas-

mático y virus oncolíticos recombinantes a partir de cultivos celulares. También se trató el tema de los biosorbentes como alternativa sustentable y económica para separaciones cromatográficas y remoción de metales pesados a partir de efluentes contaminados.

Este simposio fue posible gracias al Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, AstraZeneca de Estados Unidos de Norteamérica, el Instituto de Estudios Superiores de Monterrey, mAbxience de Argentina, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y Sartorius BIA separations de Eslovenia. Agradecemos de manera particular a los participantes en la organización: los doctores Carlos Giroshi Bando Campos y Ramsés Adolfo Gamboa S. por parte de Sartorius de México, S.A. de C.V. y a la maestra Martha Elena Carrasco Fuentes y al doctor

Adán Chávez Castillo por parte del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y un agradecimiento muy especial a la doctora María Imelda López Villaseñor por abrirnos las puertas del Instituto y darnos todas las facilidades para la realización del Primer Simposio Latinoamericano de Cromatografía Monolítica.

Finalmente cabe mencionar que, si estás interesado en conocer más de esta y otras novedosas tecnologías que Grupo Sartorius ofrece, no dudes en contactar al Master Application Specialist Carlos Giroshi Bando Campos de Sartorius de México, S.A. de C.V. (giroshi.bando@sartorius.com).¹

Referencia

1. <https://www.sartorius.com/en/products-es/process-chromatography-es/chromatography-consumables-es/monolithic-chromatography-es>

eSIM en la movilidad académica

David Rico
Sección de Cómputo, IIBO

En la actualidad los teléfonos móviles usan un chip físico que habitualmente conocemos como SIM, esta pequeña tarjeta le permite a nuestro celular conectarse a la red telefónica con el objetivo de que usemos la línea y los datos de internet disponibles en nuestro plan contratado.



Un dato curioso es que las primeras tarjetas SIM eran del tamaño de una tarjeta de crédito; al paso del tiempo lograron disminuirlo al formato que se comercializa actualmente, al que se le conoce como Nano-SIM. En el desarrollo de las diferentes versiones de tarjetas SIM se ha respetado la compatibilidad entre ellas, para ello sólo es necesario adaptarlas a las dimensiones originales y que la parte electrónica de la SIM haga contacto en el lugar correcto del teléfono celular, lo cual se logra con adaptadores.

Así, el objetivo principal de las tarjetas SIM es conectar a la línea celular del proveedor del servicio que corresponda, pero adicionalmente permiten almacenar contactos telefónicos, que son considerados como datos personales, por lo cual al cambiar la SIM debido a un cambio de número o un problema técnico es necesario destruirla para evitar que se pueda hacer mal uso de esta información.

Desde hace algunos años se tiene la creencia de que el nuevo formato de SIM virtual o eSIM desplazará a las tarjetas físicas, pero a la fecha eso no ha ocurrido y la mayoría de los teléfonos

celulares siguen usando tarjetas SIM.

En relación al servicio de telefonía móvil, aplicaciones como WhatsApp han llegado para quedarse; por un lado, permite realizar llamadas por internet logrando de esta manera vencer las barreras de la mala recepción de algunos lugares y por otro lado desplazó con su chat a los SMS.

Dado que en el mundo académico es frecuente salir del país a atender actividades relacionadas con la educación y la investigación, es una necesidad conservar la comunicación, y un ejemplo muy claro es mantener nuestra comunicación en WhatsApp con el mismo número. Anteriormente una de las opciones que teníamos disponibles era usar la itinerancia (roaming internacional) de nuestra compañía telefónica, pero en ocasiones no disponía de convenios con el país que se visitaba y/o los costos eran elevados.

Ante esta problemática existen servicios que nos permiten planificar nuestra conexión antes de viajar a otro país, las opciones son las plataformas Airalo <https://www.airalo.com/> y Holafly <https://esim.holafly.com/>. El funcionamiento de éstas es muy similar, y para ambas debe seguir el siguiente procedimiento:

1. Verificar si hay cobertura en el país de destino.
2. En caso de que haya cobertura descargar la aplicación y registrarse en la plataforma.
3. Elegir un plan para un país o un conjunto de países de acuerdo con las necesidades de consumo de internet.
4. Verificar si es posible configurar la nueva conexión antes de viajar, si es así podemos proceder a realizar el pago y seguir las instrucciones de preconfiguración; en caso contrario, esperar a efectuar el pago y la preconfiguración antes de salir de nuestro país
5. Una vez llegando al país del exterior hay que activar el plan y en la aplicación hay que elegir si queremos conservar nuestro número o deseamos tener uno del país.

Hasta el momento estas opciones de conectividad nos permiten comunicarnos con nuestro número telefónico en el exterior, pero también tienen algunas desventajas como lo es el que la compatibilidad se limita a teléfonos celulares que soportan eSIM, entre éstos destaca iPhone a partir de la versión 11 y los equipos Samsung de última generación.

Para mayor información se pueden consultar las páginas oficiales de Airalo y Holafly. 