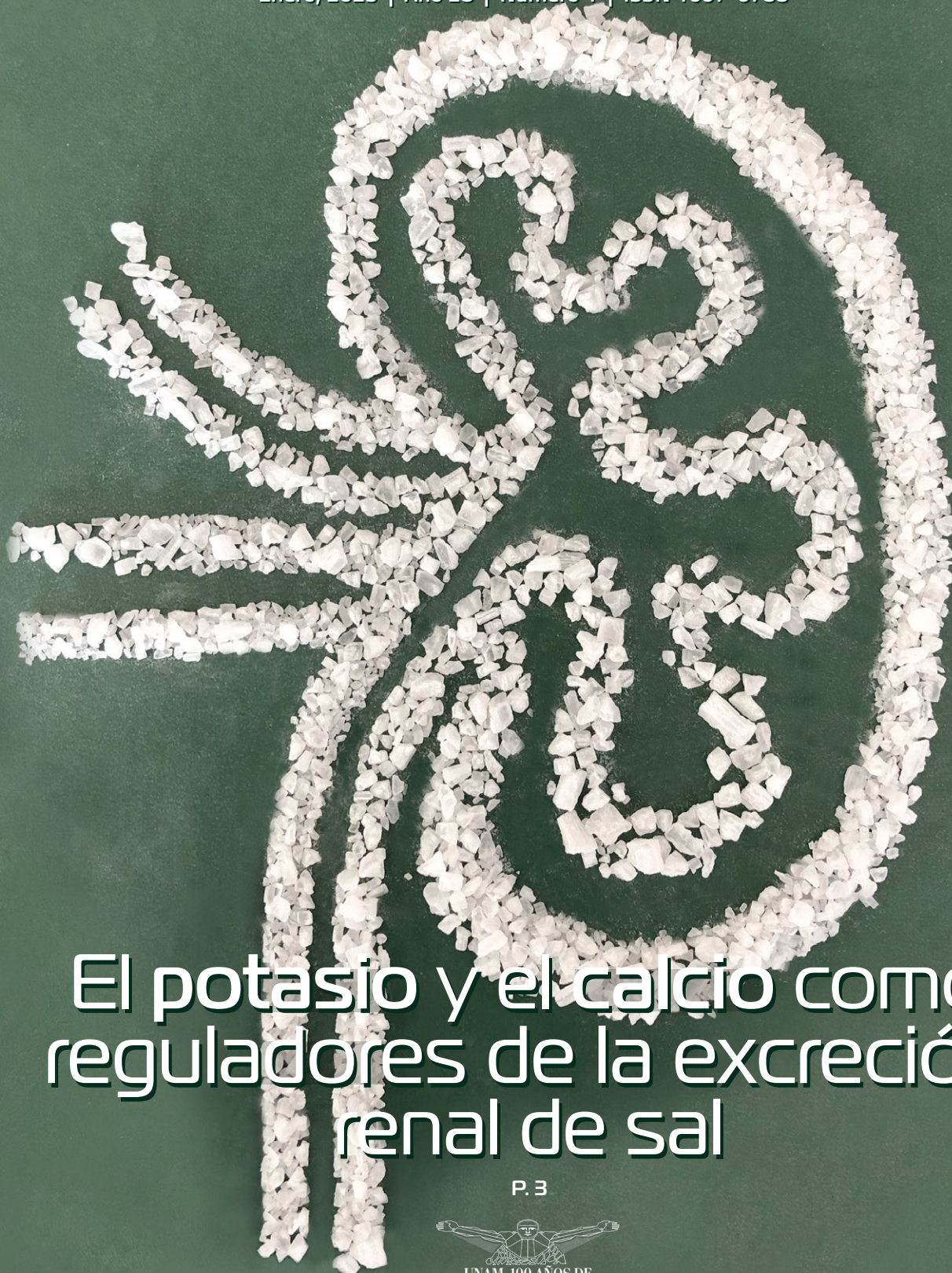




# Gaceta Biomédicas



Enero, 2023 | Año 28 | Número 1 | ISSN 1607-6788



## El potasio y el calcio como reguladores de la excreción renal de sal

P. 3





Rector  
**Dr. Enrique Luis Graue Wiechers**  
 Secretario General  
**Dr. Leonardo Lomelí Vanegas**  
 Secretario Administrativo  
**Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria**  
 Coordinador de  
 la Investigación Científica  
**Dr. William Lee Alardín**  
 Directora del IIBO  
**Dra. Imelda López Villaseñor**



Directora y Editora  
**Mtra. Sonia Olguín García**  
 Editor Científico  
**Dr. Edmundo 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 Olguín 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 1. 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 enero del 2023.

Información disponible en:  
<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguín, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@ibiomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@ibiomedicas.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

Enero, 2023 AÑO 28 NÚMERO 1

SEMINARIO INSTITUCIONAL

**El potasio y el calcio como reguladores de la excreción renal de sal**

3

SEMINARIO INSTITUCIONAL

**Amiloides microbianos y antimicrobianos**

6

**Jorge Morales Montor gana el Premio Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda de la ANMM**

8

**¿Puede cumplir la inmunoterapia de la enfermedad de Alzheimer las expectativas emergentes?**

10

**Buenas prácticas en las redes domésticas para el teletrabajo académico**

12

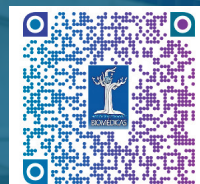


Portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código

De click.



# El potasio y el calcio como reguladores de la excreción renal de sal

Lic. Keninseb García  
 Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

El trabajo del riñón consiste en producir orina para mantener en balance el agua y los compuestos inorgánicos en el cuerpo como la sal; para ello filtra el plasma, reabsorbe las sustancias necesarias y las regresa al torrente sanguíneo. El grupo del doctor Gerardo Gamba, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, estudia los mecanismos a través de los cuales el potasio y el calcio regulan la función del transportador de sal para determinar cuánta sal se excreta a través de la orina.

En el Seminario del Instituto de Investigaciones Biomédicas, el jefe de la Unidad de Fisiología Molecular del IIBO en el Instituto Nacional de Nutrición señaló que la unidad funcional del riñón es la nefrona; el riñón está conformado por cerca de un millón de nefronas, las cuales realizan un intenso trabajo para filtrar 125 mililitros de plasma sanguíneo por minuto, que representan 180 litros de sangre al día, los cuales contienen entre 1 y 1.5 kilogramos de sal. Las estructuras encargadas de filtrar el contenido del plasma en las nefronas son los glomérulos.

La presión arterial y la excreción urinaria de sal y potasio es regulada por el transportador de sal (NCC), una proteína que se localiza en la membrana apical de las células del túbulo contorneado distal de la nefrona y es el blanco de los diuréticos tiazidas, que fueron los primeros medicamentos útiles para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Mencionó que existen dos enfermedades en espejo que afectan la presión arterial y la excreción renal de potasio y por tanto, a través de ellas se puede ver claramente cuál es el papel del NCC; la primera es el síndrome de Gitelman que se caracteriza por baja presión arterial e hipocalcemia y es causada por mutaciones de tipo "pérdida de función" en el gen SLC12A3 que codifica para el NCC en el túbulo distal; la otra enfermedad es el síndrome de Gordon, en el que hay un

incremento en la actividad del NCC debido a mutaciones en los genes WNK1, WNK4, KLHL3 o CUL3, que producen hipertensión arterial e hipercalcemia.

Para activarse, el NCC es fosforilado por la cinasa WNK4, que a su vez fosforila a las cinasas intermedias SPAK y OSR1. WNK4 es una cinasa sensible al cloruro intracelular, pues si este aumenta, la cinasa se inhibe y no puede activar a SPAK ni al transportador de sal, pero si el cloruro intracelular disminuye, WNK4 se activa, se autofosforila y fosforila a SPAK, y ésta a NCC.

El investigador explicó que la regulación del NCC es llevada a cabo por el ion calcio en la cara apical del túbulo contorneado distal donde se ubica el receptor sensor de calcio (CaSR), mientras que la regulación de la actividad del NCC por el potasio se realiza en la cara basolateral.

El sensor de calcio es un receptor acoplado a proteínas G que tiene 12 sitios diferentes de unión a calcio, lo que le permite diferenciar distintas concentraciones extracelulares de calcio. El doctor Gamba mencionó que hace 30 años, cuando se clonó el CaSR, se demostró que el calcio sérico regula la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), pues si el calcio aumenta, se activa el NCC, se libera inositol trifosfato y eso libera calcio del retículo endoplásmico, lo cual bloquea la secreción de PTH.

Este hallazgo, dijo, abrió la puerta de un amplio campo de estudio sobre di-

versos padecimientos relacionadas con la función de CaSR, pues se sabe que el sensor está presente en diversos tejidos del cuerpo humano y en otros organismos como las plantas.

Durante su doctorado en el laboratorio del doctor Gamba, Silvana Bazúa se propuso estudiar si el túbulo contorneado distal CaSR estaba involucrado en la activación de NCC para prevenir la pérdida de sal y encontró que el calcio que llega por la vía apical activa a CaSR, esto a WNK4 y a SPAK y en consecuencia a NCC; de este modo se recupera la sal y se permite que el calcio se elimine a través de la orina.

El ponente mencionó que existen moduladores que regulan la actividad de CaSR; aquellos que lo activan se denominan ortostéris, como el calcio, el

Continúa Página 4>

**El investigador explicó que la regulación del NCC es llevada a cabo por el ion calcio en la cara apical del túbulo contorneado distal donde se ubica el receptor sensor de calcio (CaSR)**

gadolinio, las poliaminas y la neomicina, entre otras. Por otra parte, están los moduladores alostéricos que alteran la sensibilidad de CaSR, entre ellos los calcilíticos, que lo hacen menos sensible al calcio y los calcimiméticos que lo hacen más sensible.

Un estudio realizado por investigadores en Japón mostró que la glucosa actúa como un modulador alostérico positivo de CaSR porque lo hace más sensible al calcio. El doctor Gamba explicó que este hallazgo podría ser irrelevante para la mayoría de las células del cuerpo, que en condiciones fisiológicas contienen entre 70 y 100 miligramos de glucosa en el líquido extracelular, pero no para las células del túbulo contorneado distal de la nefrona, debido a que toda la glucosa que se filtra por el glomérulo se reabsorbe en el túbulo proximal y no llega a las células del túbulo distal.

Jessica Bahena López, estudiante del Plan de Estudios Combinados en Medicina (PE-CEM) en su grupo de investigación, se preguntó si en las personas que padecen diabetes mellitus (y a menudo también hipertensión arterial) la llegada de una mayor cantidad de glucosa o fructosa a la parte distal de la nefrona estaría haciendo más sensible a CaSR, activando la reabsorción de sal y por lo tanto incrementando su retención.

En el estudio publicado recientemente en *Journal of the American Society of Nephrology*<sup>1</sup> y una de cuyas figuras fue elegida como portada de la edición de enero de 2023, se analizó el efecto de la llegada de glucosa y fructosa a la nefrona distal sobre la vía de CaSR-WNK4-SPAK-NCC en células HEK-293, ratones C57BL/6 y que tenían inactivo el gen WNK4, riñones perfundidos *ex vivo* y personas sanas.

Observó que en las células HEK-293 expuestas a glucosa y fructosa aumentaba la fosforilación de SPAK, de manera dependiente de WNK4 y CaSR. Por otra parte, en ratones C57BL/6 expuestos a fructosa o a una dosis única de dapagliflozina para bloquear la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal y que esta pudiera llegar a la nefrona distal se reportó un incremento en la actividad de la vía WNK4-SPAK-NCC; este efecto mejoraba al darles un calcilítico para reducir la sensibilidad de NCC; sin embargo, no se encontró que hubiera un aumento en la sensibilidad de NCC en ratones que tenían inactivo el gen WNK4, a pesar de que también presentaban glucosuria debido a la llegada de glucosa al túbulo distal.

Además, en los ratones C57BL/6 tratados con fructosa o dapagliflozina notaron un marcado incremento de excreción de sodio en la orina después de administrarles tiazidas para inhibir a NCC, que indicaba una mayor actividad del transportador.

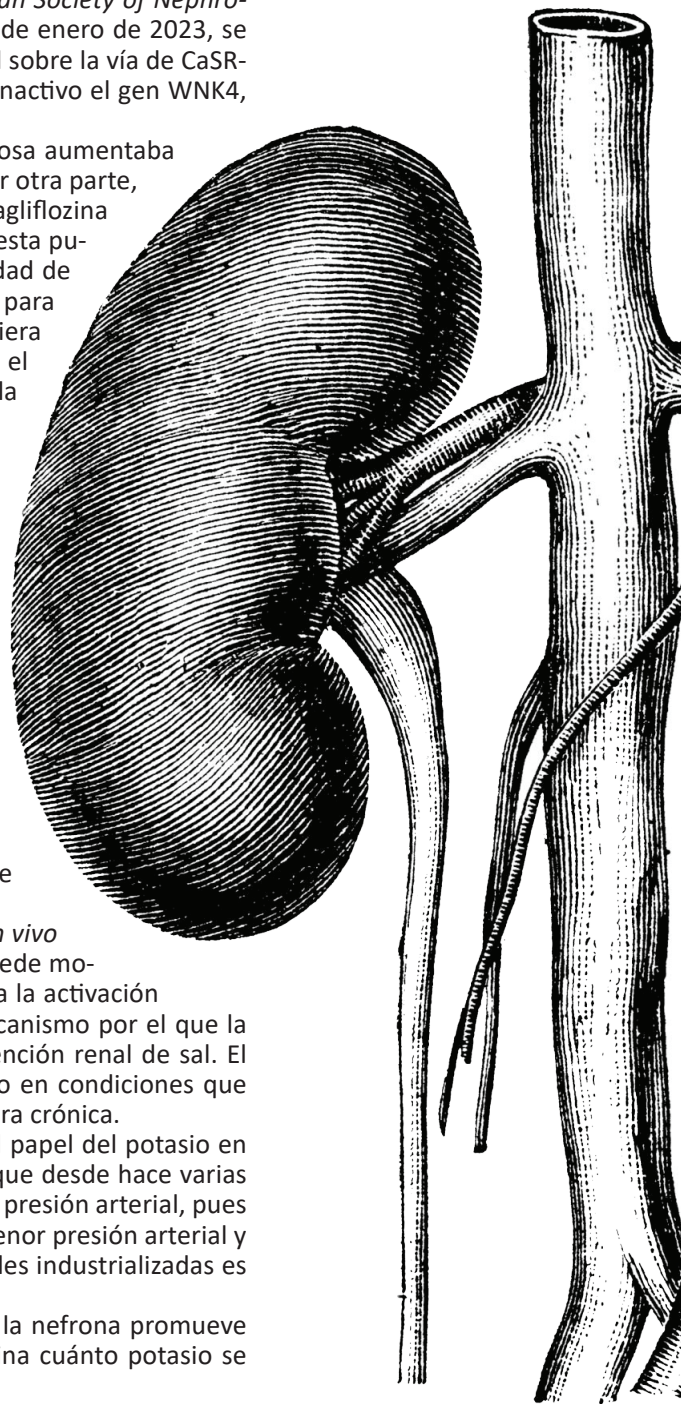
En los riñones de rata perfundidos con glucosa *ex vivo* por encima de los niveles que pueden ser reabsorbidos en el túbulo proximal también se observó un aumento en la fosforilación de NCC y SPAK, el cual no se observó al dar un calcilítico para reducir la sensibilidad del receptor.

Finalmente, en voluntarios sanos se encontró que en aquellos a los que se les había administrado el calcimimético cinacalcet, los que habían consumido fructosa o recibido una dosis única de dapagliflozina incrementaba la fosforilación de SPAK y NCC en vesículas extracelulares urinarias, lo cual coincidía con los resultados de los experimentos en células HEK-293 en ratones C57BL/6 y en riñones de rata.

Por lo tanto, concluyeron que tanto los modelos *in vitro*, como *in vivo* mostraban que la llegada de glucosa o fructosa a la nefrona distal puede modular a CaSR mediante un efecto alostérico positivo tipo II asociado a la activación de la vía WNK4-SPAK-NCC y consideraron que este podría ser el mecanismo por el que la glucosa o fructosa en esta región de la nefrona contribuye a la retención renal de sal. El grupo de investigación espera continuar estudiando este mecanismo en condiciones que asemejen la llegada de glucosa o fructosa a la nefrona distal de manera crónica.

Otro de los intereses del grupo del doctor Gamba es estudiar el papel del potasio en la regulación de la excreción renal de sal. El investigador mencionó que desde hace varias décadas se ha asociado el consumo de potasio con la regulación de la presión arterial, pues las poblaciones donde el consumo de potasio es mayor, presentan menor presión arterial y menor mortalidad cardiovascular; sin embargo, la dieta en las ciudades industrializadas es mayor el consumo de sal que de potasio.

Esto se debe a que la llegada de sodio al conducto colector de la nefrona promueve la secreción de potasio, de manera que la llegada de sodio determina cuánto potasio se elimina a través de la orina.



Agregó que en el riñón se expresa una isoforma corta de WNK1 llamada KS-WNK1, la cual es muy abundante en el túbulo contorneado distal. La primera evidencia de que KS-WNK1 puede activar a NCC se obtuvo en el laboratorio del doctor Gamba, donde Eduardo Ríos encontró que KS-WNK1 es un potente activador de NCC a través de la activación de WNK4. En otro estudio, investigadores de Estados Unidos encontraron que la deficiencia de potasio favorece la formación de unas estructuras denominadas “WNK bodies” que pueden activar a NCC, ya que contienen a la isoforma KS-WNK1, WNK4 y SPAK fosforilado.


El doctor Gerardo Gamba en colaboración con un grupo internacional encabezado por el investigador Xavier Jeunemaitre, de la Universidad de París<sup>2</sup>, identificaron mutaciones en la región ácida del gen WNK1 que interactúa con el complejo de ubiquitina KLHL3-CUL3, las cuales producen acidosis tubular renal con hipercalemia en los pacientes, pero sin hipertensión y presentan un aumento en la fosforilación de NCC. Además, los investigadores demostraron que la isoforma KS-WNK1 es más sensible al complejo KLHL3-CUL3 en comparación con la isoforma larga L-WNK1.

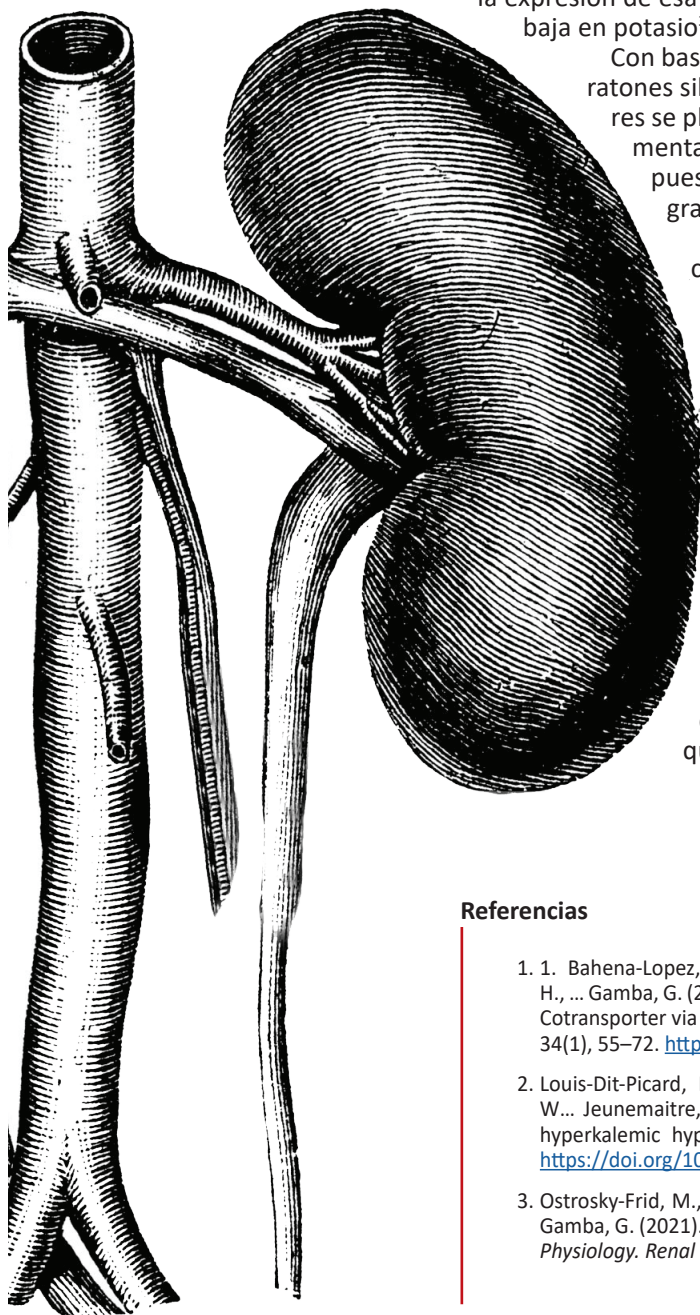
Posteriormente, a partir de un ratón knockin KLHL3-R528H, desarrollado por la doctora María Chávez Canales del Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, que simula dichas mutaciones observadas en pacientes, se encontró que las mutaciones en KLHL3 incrementaron la expresión de KS-WNK1 en el riñón, en cambio en los ratones silvestres, la expresión de esa isoforma era detectable sólo después de la exposición a una dieta baja en potasio<sup>3</sup>.

Con base en esos resultados sobre la expresión de la isoforma KS-WNK1 en ratones silvestres sólo después de una dieta baja en potasio, los investigadores se plantearon un nuevo experimento partiendo del hecho de que la alimentación de los animales carnívoros es cambiante a lo largo del tiempo, pues pasan días sin poder alimentarse y al cazar una presa tienen una gran ingesta de potasio.

Desarrollaron nuevos experimentos para tratar de imitar estas condiciones en la naturaleza en los que expusieron a ratones silvestres y knockout de KS-WNK1 a dieta baja en potasio durante 10 días, y en otro grupo de animales al cabo de este tiempo se realizó un cambio a una dieta alta en potasio.

Se observó que después de una dieta baja en potasio los animales silvestres tenían WNK bodies que contenían KS-WNK1, WNK 4 y SPAK, pero al cambiar la dieta y consumir más potasio, disminuía la activación de NCC y de esta manera lo excretaban en la orina; en contraste los animales knockout de KS-WNK1 que habían recibido la dieta baja en potasio tenían una menor activación del transportador y no podían inhibirlo de la misma manera que los animales silvestres cuando cambiaban a una dieta alta en potasio.

A partir de esto, los investigadores del grupo del doctor Gamba han propuesto que la función de la isoforma KS-WNK1 consiste en activar a NCC durante la dieta baja en potasio y bloquearlo cuando es necesario excretar potasio. 



## Referencias

1. Bahena-Lopez, J. P., Rojas-Vega, L., Chávez-Canales, M., Bazua-Valenti, S., Bautista-Pérez, R., Lee, J. H., ... Gamba, G. (2023). Glucose/Fructose Delivery to the Distal Nephron Activates the Sodium-Chloride Cotransporter via the Calcium-Sensing Receptor. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 34(1), 55–72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2021121544>
2. Louis-Dit-Picard, H., Kouranti, I., Rafael, C., Loisel-Ferreira, I., Chavez-Canales, M., Abdel-Khalek, W... Jeunemaitre, X. (2020). Mutation affecting the conserved acidic WNK1 motif causes inherited hyperkalemic hyperchloremic acidosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(12), 6379–6394. <https://doi.org/10.1172/JCI94171>
3. Ostrosky-Frid, M., Chávez-Canales, M., Zhang, J., Andrukova, O., Argaiz, E. R., Lerdo-de-Tejada, F., ... Gamba, G. (2021). Role of KLHL3 and dietary K+ in regulating KS-WNK1 expression. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 320(5), F734–F747. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00575.2020>

# Amiloides microbianos y antimicrobianos

Dr. Edmundo Lamoyi y Mtra. Sonia Olguin  
IIBO, UNAM

El estudio de los sistemas amiloides microbianos ha permitido comprender sus diversas funciones en las infecciones, lo que abre la posibilidad de diseñar nuevos fármacos contra la resistencia bacteriana y quizás contra la neurodegeneración y las enfermedades amiloides sistémicas, informó la doctora Meytal Landau del Technion-Israel Institute of Technology, durante el Seminario Institucional “Microbial and antimicrobial amyloids”.

La doctora Landau explicó que los amiloides son fibras y oligómeros de proteínas que generalmente son conocidas por su participación en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades priónicas; sin embargo, dijo, también están involucradas en enfermedades infecciosas y aclaró que son secretadas por diversas especies microbianas, pues son necesarias para llevar a cabo funciones fisiológicas y para la supervivencia.

A partir de la determinación de la estructura de diversos amiloides involucrados en enfermedades como Alzheimer, Parkinson y amiloidosis, se planteó la existencia de una similitud estructural entre las fibrillas de amiloide secretadas por microbios y los amiloides patológicos humanos involucrados en enfermedades neurodegenerativas. Las fibrillas de amiloide secretadas por microbios median la adhesión a la célula huésped y contribuyen a la formación de biofilms, lo que promueve la resistencia bacteriana a los factores ambientales estresantes.

La ponente explicó que se conoce que el amiloide cruzado- $\beta$  es una estructura ultra estable en los biofilms bacterianos, lo que genera expectativa sobre la participación de los microbios en la facilitación de enfermedades neurodegenerativas de forma similar a las proteínas priónicas transmitidas por la carne contaminada que provocan la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Mencionó ejemplos de las investigaciones que sugieren que hay una relación directa entre los microbios y la generación de estas enfermedades. La primera fue una investigación en un modelo de Alzheimer en ratón, en la cual los animales fueron infectados con *Escherichia coli* que expresa el amiloide cruzado- $\beta$ ; con la infección el animal presentó más síntomas de Alzheimer. También, dijo,

**La doctora Landau mencionó ejemplos que sugieren una relación directa entre los microbios y la generación de enfermedades neurodegenerativas**

se conoce que la microbiota de enfermos con Alzheimer esporádico es diferente a la de las personas sanas, y agregó que se ha encontrado *Chlamydia pneumoniae* en las placas amiloides de enfermos con Alzheimer.

Debido a que existe poca información estructural de los amiloides microbianos la doctora Landau y colaboradores determinaron la estructura del péptido modulina  $\alpha 3$  soluble en fenol, fibrilla amiloide denominada PSM $\alpha 3$  (secretada por el patógeno *Staphylococcus aureus*) que tiene una arquitectura amiloide novedosa de fibrillas  $\alpha$ -cruzadas. Este hecho cambió el paradigma en la investigación de los amiloides, ya que estos se habían definido únicamente como fibrillas  $\beta$ -cruzadas.


Demostraron también que las fibrillas facilitan la toxicidad de este péptido hacia las células humanas, lo que sugiere que la formación de amiloides juega un papel en la patogenicidad de *S. aureus* resistente a la meticilina.

La doctora Landau y su grupo también estudiaron otros miembros de la familia PSM (PSM $\alpha 1$  y PSM $\alpha 4$ ) involucrados en la estructuración de biofilms, encontrando que formaron fibrillas de amiloide  $\beta$ -cruzadas similares a los amiloides patológicos humanos, lo que demuestra que esta arquitectura se conserva desde las bacterias hasta los humanos. En los microbios, estas estructuras confieren una gran estabilidad a la matriz del biofilm que conduce a infecciones resistentes.

Sus investigaciones acerca de la familia PSM en *S. aureus* indican que la plasticidad estructural de sus fibrillas es la base de su diversidad funcional. La doctora Landau explicó que al mostrar la similitud estructural entre los amiloides patológicos humanos y un amiloide asociado a biofilms de bacterias se abrió la posibilidad de reutilización de compuestos anti-Alzheimer como agentes anti-biofilms. Estos hallazgos sugirieron que los amiloides microbianos

podrían inducir enfermedades de agregación amiloide a través de la siembra cruzada. Esto recuerda a las enfermedades priónicas transmisibles como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y la encefalopatía espongiforme bovina (conocida como la enfermedad de las vacas locas).

Mencionó que algunos péptidos antimicrobianos secretados por diversos organismos se ensamblan en fibrillas amiloides. Tales fibrillas antimicrobianas pueden facilitar el diseño de nanoestructuras funcionales y estables para servir como un revestimiento estable para dispositivos médicos o implantes, equipos industriales, envasado de alimentos y más.

Así, la doctora Landau presentó sus hallazgos que exponen una diversidad estructural de los amiloides más allá de las estructuras canónicas de amiloide cruzadas- $\beta$ , en particular el descubrimiento de una nueva clase de fibrillas de amiloide cruzadas- $\alpha$  de péptidos tóxicos que tienen una arquitectura proteica única. La ponente además ofreció objetivos farmacológicos y abrió una nueva perspectiva para estudiar la toxicidad relacionada con el amiloide, mostrando que los campos de la actividad amiloide antibacteriana y la patología han convergido, generando hipótesis sobre las proteínas asociadas con enfermedades neurodegenerativas que combaten las infecciones bacterianas que amenazan el cerebro. Además, abordó la identificación de péptidos provenientes de varias especies, los cuales brindan protección antimicrobiana y forman fibrillas de amiloide, de las que determinaron sus primeras estructuras. 

## Dra. Meytal Landau

Es Profesora Asociada en la Facultad de Biología, Technion – Instituto de Tecnología de Israel, y Líder de Grupo Visitante en el Laboratorio Europeo de Biología Molecular (EMBL), Hamburgo, Alemania. Obtuvo su doctorado en bioquímica computacional en la Universidad de Tel-Aviv en 2008 y realizó una investigación posdoctoral en la Universidad de California, Los Ángeles (UCLA), EE. UU., con el Prof. David Eisenberg.

La doctora Landau posee tres patentes y ha publicado más de 60 artículos en revistas de alto impacto que han sido citados más de 3900 veces. Ha sido invitada a presentar su trabajo en más de 50 conferencias internacionales.

Ha recibido más de 20 premios y distinciones entre los que destacan: el Premio de Investigación Juludan (2019), el Premio Margaret Oakley Dayhoff de la Sociedad Biofísica (2019), el Premio Krill a la Excelencia en Investigación Científica de la Fundación Wolf (2018) y la Beca Alon de la Consejo Israelí para la Educación Superior (2013).



# Jorge Morales Montor

gana el Premio

Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda de la ANMM



Lic. Keninseb García  
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

El artículo *Perinatal exposure to bisphenol A increases in the adulthood of the offspring the susceptibility to the human parasite Toxocara canis*<sup>1</sup>, en el que el grupo del doctor Jorge Morales Montor del departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas demostró por primera vez el efecto que tiene, en la respuesta inmune a lo largo de la vida adulta, la exposición a BPA durante un periodo crítico del desarrollo que favorece la susceptibilidad a infecciones, obtuvo el Premio Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda de la Academia Nacional de Medicina de México (ANMM) al mejor trabajo de investigación en ciencias básicas.

En el artículo el doctor Morales Montor y sus colaboradores explican que durante un proceso infeccioso, los sistemas inmune y endócrino actúan en conjunto para eliminar al patógeno y mantener la homeostasis en el organismo. La comunicación entre ambos mantiene una compleja red bidireccional a través de la interacción de hormonas y citocinas; sin embargo, varios compuestos conocidos como disruptores endócrinos, que están presentes en el ambiente, pueden interferir con la síntesis, metabolismo, secreción, mecanismo de acción y eliminación de esas hormonas endógenas.

Estudios previos habían mostrado que la interacción de un disruptor endógeno usado ampliamente como plastificante, llamado BPA, con receptores a esteroides en la etapa perinatal, puede alterar la función del sistema inmune durante la vida adulta, pero dichos estudios eran muy variables en cuanto al tipo de modelo empleado, la especie animal que usaban, la ruta de administración del plastificante y la etapa del desarrollo en que se suministraba.

**El doctor Morales Montor dijo que este tipo de reconocimientos son importantes porque demuestran la calidad del trabajo que se realiza en la UNAM**



Por ello, el investigador del IIBO y sus colaboradores evaluaron el efecto de la exposición perinatal a BPA en la respuesta inmune durante la edad adulta utilizando un modelo de ratas Wistar infectadas con *Toxocara canis*. En el estudio, los animales fueron expuestos indirectamente a una dosis diaria de BPA durante el periodo perinatal y una vez que llegaron a la edad adulta fueron infectados con huevos de larva de *T. canis*, el parásito causante de la toxocaríasis, enfermedad de importancia médica y veterinaria porque puede ser transmitida de los caninos —los huéspedes definitivos del parásito— a una gran variedad de mamíferos, entre ellos los humanos con quienes conviven de manera estrecha.

Hasta ese momento no se habían realizado estudios que demostraran si los factores ambientales, como la exposición a BPA podrían estar influyendo en la progresión de la toxocaríasis, pero en el estudio del doctor Morales Montor se encontró que la exposición a BPA durante el periodo posnatal favorece el incremento del porcentaje de larvas de *T. canis* en los pulmones y el hígado en los animales adultos.

También observaron que la exposición a este compuesto causaba un dramático decremento en la producción de anticuerpos específicos contra el parásito y modificaba la producción de citocinas Th1 y Th2, lo cual favorecía la susceptibilidad a la infección por *T. canis*.

Sobre el premio, entregado en la Ceremonia de Clausura del CLIX Año Académico de la ANMM, el doctor Morales Montor dijo que este tipo de reconocimientos son importantes desde el punto de vista personal, pero también desde el punto de vista institucional, porque demuestran la calidad del trabajo que se realiza en la UNAM.

En dicho evento, en el que asumieron el cargo los integrantes de la mesa directiva de la Academia que estará en funciones durante el bienio 2023-2024, encabezada por el doctor Germán Fajardo Dolci, director de la Facultad de Medicina de la UNAM, el doctor Juan Ramón de la Fuente, exrector de la UNAM y expresidente de la ANMM, dirigió un mensaje vía remota en el que manifestó que sus programas académicos son lo que le da pertinencia, autoridad moral y son la razón de ser de la agrupación médica.

Dijo que la fortaleza de la institución radica en no perder el rumbo, ni perder de vista su verdadera naturaleza y su razón de ser en beneficio del país y de la salud de los mexicanos con apoyo de las nuevas tecnologías para mantener la continuidad de sus programas con excelencia y con honestidad intelectual.

Frente a los tiempos atípicos y complicados que enfrentamos, el doctor De la Fuente agregó que la agrupación médica seguirá respondiendo a los retos con honestidad intelectual y rigor académico teniendo muy clara su misión.

En su participación el presidente saliente de la ANMM, doctor, José Halabe Cherem, afirmó que los médicos en el mundo han hecho esfuerzos por autorregularse y mantener los valores de la práctica médica; en México la ANMM se ha sumado a los esfuerzos por mantener activo al Comité Normativo Nacional de Consejos de Especialidades Médicas, que certifica la cabalidad de los conocimientos de los médicos en ejercicio para asegurar la mejor atención a los pacientes, ante las amenazas de desaparecerlo.

Así mismo, destacó que la corporación sabe el importante papel que juega el sector salud en el desarrollo de políticas públicas, y por ello ha participado en foros con autoridades gubernamentales y de salud, la Suprema Corte de Justicia de la Nación y el Senado de la República en temas como el manejo de la pandemia de COVID-19, la vacunación contra el SARS-CoV2 para el personal sanitario ante su alto riesgo de contraer la infección y propagarla, la legalización del aborto y la objeción de conciencia de los médicos, los cuidados paliativos y el dolor; la problemática que enfrentan los pacientes que desarrollan fibrosis pulmonar como secuela del COVID-19 y la resistencia antimicrobiana.

En la ceremonia, en la que estuvo presente Marcos Bucio Mújica, secretario general del Instituto Mexicano del Seguro Social, también se entregó el Premio Dr. Roberto Kretschmer Schmid al doctor Leopoldo Santos Argumedo, del CINVESTAV; el premio Dr. Eduardo Liceaga al doctor Juan Manuel Márquez Romero, del IMSS; el premio Dr. Everardo Landa a la doctora Mara Téllez Rojo Solís, del Instituto Nacional de Salud Pública, y el premio a la mejor obra médica correspondió al trabajo *Desafiando al ritual. Reconsideración de las rutinas de la atención médica*, del doctor Alberto Lifshitz Guinzberg. 📖

## Referencia

1. Del Río-Araiza, VH, Palacios-Arreola, MI, Nava-Castro, KE, Pérez-Sánchez, NY, Ruíz-Manzano, R, Segovia-Mendoza, M, Girón-Pérez, MI, Navidad-Murrieta, MS, & Morales-Montor, J (2020). Perinatal exposure to bisphenol A increases in the adulthood of the offspring the susceptibility to the human parasite *Toxocara canis*. *Environmental research*, 184, 109381. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109381>

# ¿Puede cumplir la inmunoterapia de la enfermedad de Alzheimer las expectativas emergentes?

Dra. Gohar Gevorgyan, Biol. Patricia Espinosa Cueto, Dr. Karen Manucharyan  
Departamento de Inmunología del IIBO

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad crónico-degenerativa y es uno de los principales problemas de salud alrededor del mundo. Las causas exactas de la EA aún se desconocen, aunque se ha demostrado que los procesos inflamatorios en el cerebro y la periferia, las alteraciones cardiovasculares y cerebrovasculares, el síndrome metabólico, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, así como la acumulación de proteínas tóxicas en el cerebro, como son los agregados amiloides y marañas neurofibrilares, juegan un papel fundamental. Por lo tanto, se requieren múltiples acercamientos para el desarrollo de tratamientos eficaces para la enfermedad.

Hace casi tres décadas, científicos demostraron en modelos preclínicos que, entre los compuestos capaces de destruir los agregados amiloides, o de prevenir la agregación del péptido, están los anticuerpos anti-beta-amiloide, los cuales disminuyen la carga amiloide en el cerebro y el deterioro cognitivo. Así, la inmunoterapia se posicionó como una estrategia prometedora para la prevención o el tratamiento de la EA.

No obstante, considerando todos los avances del conocimiento actual está claro que la inmunoterapia dirigida únicamente contra agregados amiloides no es una ruta viable. Los ensayos clínicos, a excepción de un puñado, no han mostrado resultados favorables a la fecha. Sin embargo, debido al aumento de los casos de la enfermedad de Alzheimer y, en gran medida, a la desesperación por no contar con un tratamiento adecuado, en junio de 2021 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) concedió la autorización acelerada a un anticuerpo anti-beta-amiloide, Aducanumab (nombre comercial Aduhelm™), para el tratamiento de la EA, el cual es desarrollado por dos empresas biotecnológicas, Eisai (Japón) y Biogen (EUA). Aducanumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que reconoce un epitopo conformacional de beta-amiloide. Aduhelm™ fue el primer inmunoterapéutico y el único medicamento autorizado en casi dos décadas para el tratamiento de la EA. Sin embargo, su autorización acelerada generó controversias y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) así como la Agencia de Productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos (PMDA) de Japón rechazaron el uso de Aduhelm™. En 2022, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS) tomaron la decisión de restringir el uso de Aduhelm™ sólo para uso en ensayos clínicos. Biogen retiró sus aplicaciones de comercialización y en mayo de 2022 anunció un ensayo clínico de confirmación de Fase 4. Hasta ahora, no se ha publicado nueva información acerca de Aduhelm™.

El 2023 llega con otra noticia: el 6 de enero la FDA concedió la autorización acelerada para el uso en personas con EA de leve a moderada a otro anticuerpo anti-beta-amiloide, lecanemab (nombre comercial Leqembi), desarrollado por las mismas compañías, Eisai y Biogen. Lecanemab es un anticuerpo IgG1 humanizado, basado en el anticuerpo monoclonal murino mAb158 que se une de manera selectiva a las protofibrillas solubles de beta-amiloide.

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos con lecanemab y se ha documentado que el tratamiento es capaz de atrasar el deterioro cognitivo en pacientes en etapas tempranas y leves de la EA, sin embargo, se observaron efectos secundarios, entre ellos el edema cerebral y las microhemorragias conocidas como ARIA (anomalías de la imagen asociadas a amiloide). La mayoría de los ARIA se resolvieron en un plazo de cuatro a doce semanas y los pacientes fueron asintomáticos; debido a lo anterior la FDA exhorta a tomar precauciones si se administra Leqembi a personas que toman anticoagulantes, así como a los pacientes con angiopatía amiloide cerebral. Además, para monitorear ARIA, se deben realizar tres resonancias magnéticas dentro de las primeras 14 semanas de administración del medicamento, según las recomendaciones de la FDA.

Los resultados preliminares del ensayo clínico Fase 3 más amplio con lecanemab se publicaron en septiembre de 2022 y los datos completos en enero de 2023 en *The New England Journal of Medicine*; estos datos influyeron significativamente en la decisión de la FDA. En el ensayo participaron casi 1800 personas, divididas entre las que recibieron el anticuerpo y las que recibieron un placebo; el anticuerpo se administró por vía intravenosa una vez cada dos semanas y el ensayo duró 18 meses. Los autores documentaron un efecto benéfico sobre las puntuaciones en pruebas cognitivas y las actividades diarias. Además, los pacientes que recibieron lecanemab tuvieron una reducción estadísticamente significativa de las placas amiloides en comparación con el grupo placebo. Dos tercios del grupo tratado se volvieron PET-amiloide negativos a los 18 meses. Tau PET indicó una ralentización significativa de la acumulación de marañas en el lóbulo temporal medial y en otras regiones del cerebro. Se observó la disminución de la expresión del marcador de astrocitosis, GFAP, con el tratamiento.

Sin embargo, la publicación de datos completos también generó preocupación debido a la incidencia de efectos adversos que incluyen hemorragias cerebrales e inflamación. Los resultados mostraron que el 17.3 por ciento de los pacientes a los que se les administró el anticuerpo experimentaron hemorragias cerebrales, en comparación con el 9 por ciento de los que recibieron el placebo. Además, el 12.6 por ciento de los pacientes que recibieron lecanemab experimentaron inflamación cerebral, en comparación con solo el 1.7 por ciento de los del

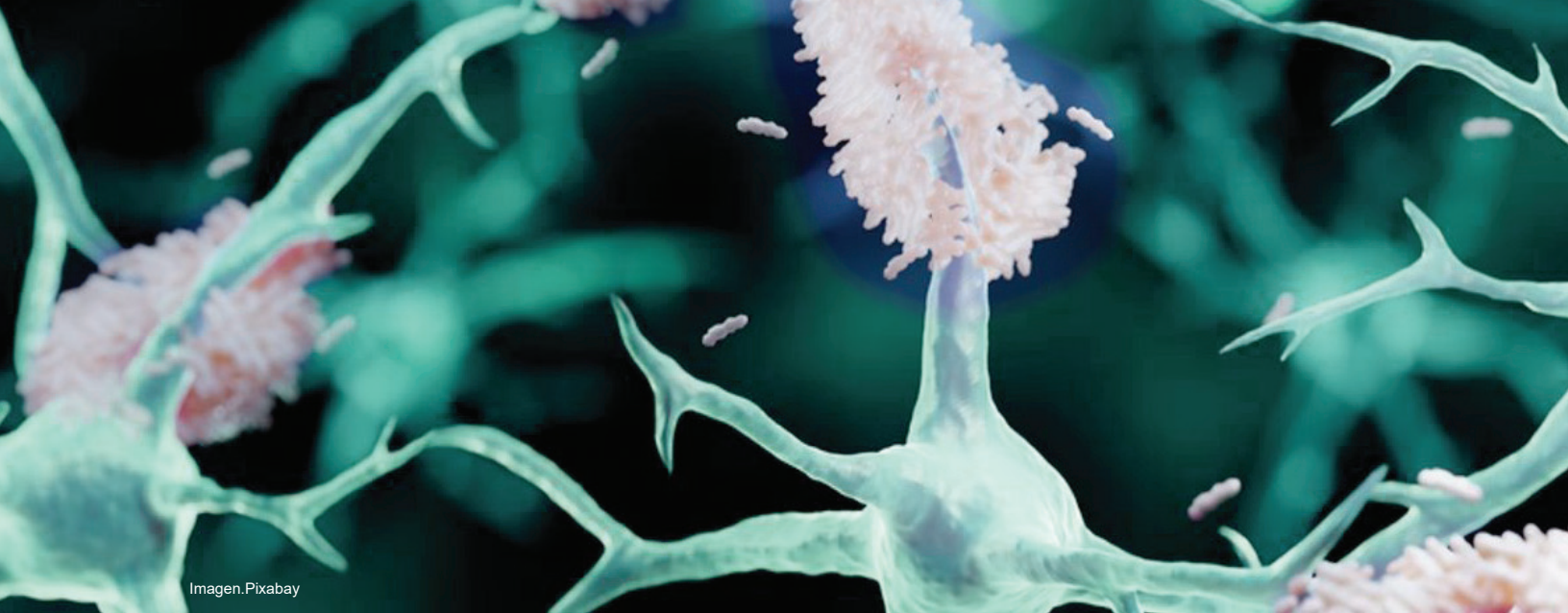


Imagen.Pixabay

grupo del placebo. Alrededor de una cuarta parte de los participantes que manifestaron efectos secundarios en el cerebro tenía síntomas, que por lo general eran leves y transitorios. La tasa de mortalidad fue muy parecida entre ambos grupos.

Actualmente, están en curso otros ensayos clínicos con lecanemab con el objetivo de ajustar la dosis y la vía de administración. En un ensayo se ha propuesto la administración subcutánea ya que es más fácil de aplicar el medicamento a pacientes en su domicilio, sin embargo, se necesitaría una dosis más alta en comparación con la administración intravenosa. Eisai calcula que el costo aproximado del tratamiento con Leqembi será de 26 mil 500 dólares anuales, lo que pocos pacientes podrán pagar sin cobertura de seguro. Por lo pronto, ya contamos con el primer medicamento contra la EA que potencialmente es capaz de modificar el curso de la enfermedad a diferencia de otros tratamientos que se usan para mejorar temporalmente los síntomas como son los inhibidores de la colinesterasa (el donepezil, la galantamina y la rivastigmina) y la memantina que es un antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato).

En todo caso, la enfermedad de Alzheimer, así como otras enfermedades neurodegenerativas requieren múltiples acercamientos para una terapia eficaz, y se cree que la incapacidad de prevenir, curar o, por lo menos, demorar el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas se explica, en parte, por una visión "céntrica" (centrada en un solo mecanismo patológico) la que lleva a evaluar en ensayos clínicos terapéuticos dirigidos a un solo blanco. ■

## Referencias

1. Van Dyck CH *et al.* Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 388:9-21, 2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>
2. Dhadda S, *et al.* Consistency of efficacy results across various clinical measures and statistical methods in the lecanemab phase 2 trial of early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 14: 182, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01129-x>
3. McDade E, *et al.* Lecanemab in patients with early Alzheimer's disease: detailed results on biomarker, cognitive, and clinical effects from the randomized and open-label extension of the phase 2 proof-of-concept study. *Alzheimers Res Ther* 14: 191, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01124-2>



# Buenas prácticas en las redes domésticas para el teletrabajo académico

David Rico  
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM

De acuerdo a la Encuesta Nacional sobre Disponibilidad y Uso de Tecnologías de la Información en los Hogares (ENDUTIH) del 2021, se estima que en nuestro país hay 88.6 millones de personas usuarias de Internet, y gran parte de esta población acceden al servicio a través de un módem que conecta con la infraestructura de los proveedores del servicio.

El módem tiene el objetivo de actuar como intermediario en la navegación en internet y para hacer esto posible hay un conjunto de funciones configuradas que se pueden personalizar; al ser un equipo central en nuestra red doméstica, los ciberdelincuentes tratan continuamente de acceder a éste y hacer cambios que les permitan capturar la información que les interesa.

Ahora bien, existen ciertas vulnerabilidades en los dispositivos portátiles y los equipos de cómputo, y dado que no es posible eliminar el riesgo, al menos se puede reducir mediante las siguientes recomendaciones publicadas por la NSA<sup>1</sup>:

- **Mantener el sistema operativo de nuestros equipo actualizado.** Recordemos que Windows 7 ya no cuenta con un soporte oficial y seguir usándolo puede representar un riesgo para nuestra información, la recomendación en este sentido es actualizar por lo menos a Windows 10.
- **Configurar una red inalámbrica independiente para los invitados.** Disponer de una red inalámbrica paralela a nuestra red para las visitas permitirá aislar nuestros equipos de las amenazas provenientes de nuestras visitas.
- **Implementar un protocolo de seguridad seguro en la red inalámbrica.** WPA3 es relativamente nuevo y es el más recomendado para asegurar el acceso a las redes inalámbricas, en este sentido se recomienda modificar la configuración del módem al menos con el modelo de convivencia WPA3/WPA2 para que los nuevos dispositivos se conecten con WPA3 y los dispositivos anteriores al 2020 por WPA2.
- **Programar reinicios frecuentes de los dispositivos.** Actualmente existe la posibilidad de que computadoras, dispositivos portátiles y el módem se infecten de código malicioso no persistente, que las soluciones de seguridad en muchas ocasiones no detectan, para limitar este tipo de amenaza se recomienda reiniciar nuestros dispositivos al menos cada semana.
- **Proteger las contraseñas.** Para este fin se sugiere usar una aplicación de administración de contraseñas. El navegador Google Chrome es buena opción, dispone de un gestor de contraseñas que se sincroniza con nuestro correo electrónico y nos permite acceder a ellas desde cualquier dispositivo que esté sincronizado con la cuenta de correo de Gmail.

En conclusión, recordemos que el seguimiento de las pautas anteriormente mencionadas implican un proceso que con cierta frecuencia debemos revisar y ajustar a las recomendaciones que se publican por las organizaciones de seguridad informática, después de todo la información que trabajamos diariamente es valiosa y se ha convertido en el interés de los ciberdelincuentes. <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Es la Agencia Nacional de Seguridad de los Estados Unidos



Para cualquier duda o aclaración al respecto se pueden acercar a la Sección de Cómputo.

