



# Gaceta Biomédicas



Mayo, 2023 | Año 28 | Número 5 | ISSN 1607-6788



## Defensinas de insectos: herramientas prometedoras contra patógenos humanos

P. 10





## 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. Olguín García**  
**Dr. Daniel Ríos Barrera**  
**Dr. Héctor Miranda Astudillo**  
**Mtra. Lucía Brito Ocampo**  
**Lic. Osiris López Aguilar**



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 5. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de mayo del 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@iibiomedicas.unam.mx](mailto: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

Mayo, 2023 AÑO 28 NÚMERO 5

## Origen del DNA

3

**La Comisión Interna para la Igualdad de Género del IIBO (CInIG-IIBO) organiza eventos para contribuir a la eliminación de la violencia contra las mujeres**

6

**Tratamiento intratumoral reduce el tamaño del tumor y la metástasis pulmonar en modelo experimental de cáncer de mama**

8

**Defensinas de insectos: herramientas prometedoras contra patógenos humanos**

10

**Día Internacional de las Niñas en las TIC**

12

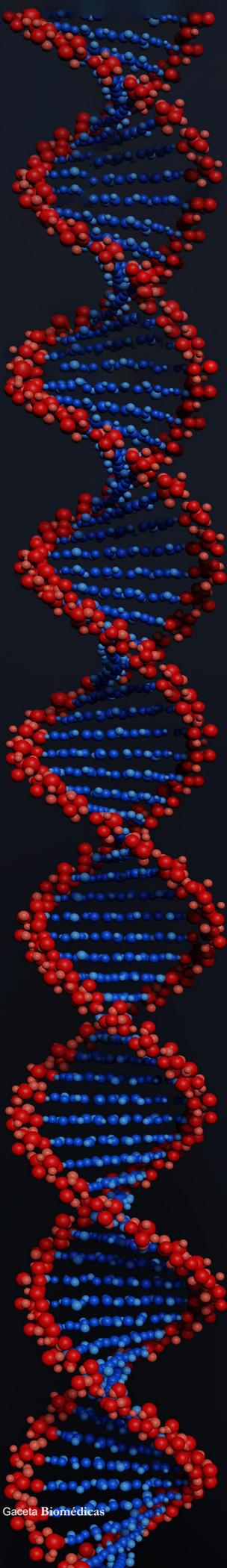


Triatoma

Diseño de portada: Lic. Osiris López

Ediciones anteriores:





# Origen del DNA

“It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggest a possible copying mechanism for the genetic material.”

Watson y Crick  
(1953).

Marco V. José  
Departamento de Inmunología, Laboratorio de Biología Teórica, IIBO, UNAM

El descubrimiento de la estructura de doble hélice de la molécula de DNA fue un hito en la historia reciente de la ciencia<sup>1</sup>. Con este descubrimiento se inició una revolución científica en todos los campos de la biología. Una cascada de grandes descubrimientos, muchos de ellos fueron motivo de varios Premios Nobel, anunciaban una época dorada de la biología molecular.

Por mencionar algunos relevantes a este ensayo: En 1956, Arthur Kornberg y sus colegas descubrieron la DNA polimerasa I, en *Escherichia coli*<sup>2,3</sup> (Premio Nobel 1959); el desciframiento del código genético por Marshall Nirenberg<sup>4</sup> y Gobind Khorana y el hallazgo del RNA de transferencia (tRNA) por Robert H. Holley (Premios Nobel 1968); la reversotranscriptasa que sintetiza DNA a partir del RNA, fue descubierta por David Baltimore y Howard Temin (Premios Nobel 1975). Thomas R. Cech y Sidney Altman demostraron la existencia del RNA catalítico (ribozimas) (Premios Nobel 1989).

Una de las principales transiciones evolutivas fue el reemplazo del RNA por el DNA como la molécula informativa en todos los seres vivos. Las DNA polimerasas se dividen actualmente en varias familias. Las familias A, B y C son las más significativas. En las bacterias y algunos tipos de virus, predominan las enzimas de las familias A y C, mientras que las enzimas de la familia B son más comunes en Archaea, Eukarya, y algunos tipos de virus<sup>5</sup>.

Varias transiciones evolutivas de los sistemas biológicos fueron cruciales para el desarrollo de la vida tal como hoy la conocemos. Algunos de los eventos que permitieron que la vida existiera en nuestro planeta incluyen la aparición de la primera molécula informacional (RNA), la formación del código genético, el surgimiento del sistema de traducción, y el

establecimiento del metabolismo basal. La primera molécula informativa que se fijó en sistemas biológicos fue el RNA. A pesar de ser extremadamente versátil, el RNA fue reemplazado durante el proceso evolutivo por DNA en linajes celulares, así como en varios grupos virales.

Todas las polimerasas comparten similitudes estructurales, no obstante, no hay homología entre ellas en términos de secuencia.

En el reciente artículo de nuestro grupo<sup>6</sup>, suponemos que las reversotranscriptasas son las moléculas ancestrales de las DNA polimerasas, y tratamos de explicar cómo las DNA polimerasas evolucionaron y se diversificaron tanto en linajes celulares como virales.

Las copias de DNA se crean mediante el emparejamiento de nucleótidos con bases presentes en cada hebra de la molécula de DNA original. Este acoplamiento siempre ocurre en combinaciones específicas, con citosina junto con guanina y timina junto con adenina, formando dos pares separados, respectivamente. Por el contrario, las RNA polimerasas sintetizan RNA a partir de ribonucleótidos a partir de RNA o DNA.

## 1. Reversotranscriptasa

Los retrovirus codifican una DNA polimerasa inusual llamada reversotranscriptasa, que es una DNA polimerasa dependiente

Continúa Página 4>

de RNA (RdDp) que sintetiza DNA a partir de una plantilla de RNA. La familia de la reversotranscriptasa posee tanto la funcionalidad de la DNA polimerasa como la funcionalidad de la RNasa H, que degrada el RNA emparejado con base al DNA. Un ejemplo de retrovirus es el HIV<sup>7</sup>. La reversotranscriptasa se emplea comúnmente en la amplificación del RNA con fines de investigación.

## 2. RNA polimerasas dependientes de RNA

Las RNA polimerasas dependientes de RNA (RdRp) son enzimas muy antiguas y esenciales para todos los virus con genomas de RNA. La RdRp se originó de uniones de proto-tRNAs que funcionaron como los primeros genes en la aparición del sistema de traducción primitivo, donde el RNA era la molécula informativa<sup>8</sup>. A partir de la molécula ancestral de la RdRp, se dilucidaron las etapas evolutivas de los virus desde un ancestro arraigado hasta los virus modernos. La presión selectiva de RdRp fue la organización y el funcionamiento del genoma, donde los virus de una cadena de RNA y los virus de 2 cadenas de RNA formaron un grupo separado. Nosotros propusimos una ruta evolutiva de las polimerasas y los resultados sugieren un escenario que explica el origen de los virus de RNA<sup>9</sup>. El RNA fue reemplazado durante el proceso evolutivo por DNA en linajes celulares, así como en varios grupos virales.

## 3. Hipótesis de la transición RNA → DNA

Algunas hipótesis sugieren que esta transición ocurrió antes de la diversificación de bacterias y arqueas, en un linaje que ya tenía estructura celular, conocido como LUCA (último ancestro común universal)<sup>9</sup>. Según esta hipótesis, el DNA apareció solo una vez en la historia de los seres vivos y fue heredado por linajes celulares de este ancestro común. Sin embargo, otras hipótesis sugieren que LUCA todavía tenía un genoma de RNA y que después de la diversificación de los linajes basales, estos independientemente reemplazaron la molécula de RNA por DNA<sup>10,11</sup>. Esta hipótesis implica que la molécula de DNA tuvo múltiples orígenes en linajes celulares.

Según otras teorías, LUCA no podría haber existido porque los linajes basales descienden de un grupo de sistemas moleculares llamados progenotes, que tenían RNA como medio de almacenamiento de información. Como resultado, la transición del RNA al DNA debió haber ocurrido independientemente en las células bacterianas y en células de arqueas después de su establecimiento<sup>12,13</sup>. Estas hipótesis están en línea con las hipótesis que sugieren que los linajes celulares basales tuvieron orígenes independientes<sup>12,13</sup>. Entre las evidencias que apoyan la idea de que las líneas celulares basales se originaron independientemente y con un genoma de RNA está el hecho de que las estructuras de membrana de bacterias y arqueas son diferentes. No existe una estructura compartida o una vía de síntesis<sup>12</sup>. Más importante aún, las enzimas que actúan sobre el metabolismo del DNA no tienen homología entre estos linajes<sup>14,15</sup>.

Además, la timidilato sintasa, la enzima involucrada en la síntesis de timina, tiene dos versiones, una en Arqueas y la otra en bacterias, reforzando así la idea de un origen independiente del DNA en estos linajes<sup>10</sup>. Incluso cuando la evidencia significativa apunta a la aparición independiente del DNA en linajes celulares basales, algunos estudios apoyan la hipótesis de que el DNA ya había comenzado a establecerse en linajes virales al mismo tiempo que los primeros linajes celulares<sup>10,16</sup>.

Así, algunas hipótesis sugieren que la maquinaria para procesar la información biológica en el DNA de las células fue heredada por la transferencia horizontal de estos linajes virales<sup>10,16</sup>. Según algunos autores, la conversión de RNA a DNA en células tuvo lugar debido a una infección por un retrovirus, que utilizó su sistema de replicación para convertir el RNA ya presente en las células en DNA con la ayuda de una reversotranscriptasa. Como resultado, las DNA polimerasas se establecieron independientemente en cada uno de los linajes celulares basales<sup>10,12,15</sup>.

Algunos estudios indican que las diferentes DNA polimerasas se originaron a partir de enzimas de tipo DNA con reversa transcriptasa, y que después de sus orígenes, siguieron caminos independientes de diversificación, lo que explicaría cómo se perdió la homología en las diferentes familias de DNA polimerasa<sup>17</sup>.

Tres hipótesis fueron presentadas por Leipe *et al.*<sup>10</sup> y por Edgell y Doolittle<sup>18</sup>. para explicar la variación en las DNA polimerasas celulares. (i) Los sistemas replicativos bacterianos, arqueas, y eucariontes han evolucionado a partir del aparato de replicación LUCA, y las principales enzimas replicativas son homólogas, pero han divergido rápidamente y, en varios casos, más allá del reconocimiento. (ii) LUCA poseía un sistema de replicación de DNA de tipo bacteriano y uno de tipo arquea/eucarionte (uno de ellos podría ser responsable de la reparación), y la existencia de dos sistemas radicalmente diferentes en las células existentes se debe a la pérdida diferencial de genes en los linajes bacterianos y de arqueas y eucariontes. (iii) El sistema de replicación bacteriana o arqueas/eucariontes es el descendiente directo del aparato de replicación ancestral, mientras que la otra versión evolucionó por reclutamiento de proteínas no homólogas, acompañado de la sustitución de componentes ancestrales por el reclutamiento de proteínas no homólogas.

En las bacterias, las dos hebras de DNA se replican bidireccionalmente. Ambas hebras de DNA se replican al mismo tiempo. La replicación de las dos cadenas de DNA de forma bidireccional requiere la formación de múltiples fragmentos de Okazaki en la hebra discontinua, que deben madurar al final del proceso, mientras que, en la replicación del genoma mitocondrial, estas estructuras no se forman: la replicación se inicia con un solo *primer* en cada una de las hebras.

## 4. DNA polimerasa bacteriana dependiente del DNA. Familias A y C

Las DNA polimerasas dependientes de DNA de la familia A están ampliamente distribuidas en las bacterias y en mitocondrias y cloroplastos. Al

igual que muchas polimerasas, tienen los típicos dominios estructurales<sup>19</sup>. En las bacterias, la familia A está involucrada en algunos procesos de reparación y en la eliminación, y maduración de fragmentos de Okazaki. En mitocondrias y cloroplastos, esta familia está implicada en la replicación del genoma<sup>5,20</sup>. En nuestro análisis, se incluyeron secuencias de proteínas de la familia A de diferentes grupos de bacterias, junto con polimerasas de virus, mitocondrias y cloroplastos que tienen DNA polimerasas dependientes de RNA como raíz.

Es interesante que el primer grupo que se diversificó dentro de la familia A fueron las polimerasas que fueron progenotes ancestrales de las mitocondrias/cloroplastos. Se observa una rama más antigua que precede a la rama de bacterias, formada por linajes virales. Los resultados sugieren que la familia A surgió cuando los primeros linajes de bacterias se habían diferenciado, lo que sugiere que estos linajes iniciales tenían un genoma de RNA, donde la información se habría almacenado temporalmente en la molécula de DNA que se formó constantemente por una transcripción reversa.

La aparición de la familia A de DNA polimerasas en mitocondrias/cloroplastos permitió la maduración y fijación del DNA como molécula informativa en este linaje. Cabe destacar que cuando hablamos de los ancestros de las mitocondrias y los cloroplastos, nos referimos al linaje ancestral de bacterias que dio origen al grupo que más tarde establecería la endosimbiosis con células eucariontes. Durante este proceso de fijación del DNA en los ancestros de las mitocondrias, esta maquinaria fue transferida a linajes virales, lo que debe haber permitido la maduración de los primeros linajes de virus bacterianos con DNA, y posteriormente, las proteínas de la familia A se extendieron al resto de los grupos de bacterias que aún tenían genomas de RNA.

En las bacterias, las dos hebras de DNA se replican bidireccionalmente. Ambas hebras de DNA se replican al mismo tiempo.

Las dos formas alternativas de replicación del material genético pue-

den indicar que, en los ancestros de las mitocondrias, los orígenes del DNA y la maquinaria de replicación de este material genético ocurrieron independientemente y la maquinaria de replicación de otros linajes bacterianos. Esta noción se ve reforzada por la presencia de otra familia de polimerasas implicadas en la replicación del genoma en estos linajes bacterianos.

La familia C de DNA polimerasas dependientes de DNA está ampliamente distribuida en bacterias y algunas familias virales. En estos grupos, esta familia de polimerasas es responsable de la replicación del genoma tanto en hebras continuas como discontinuas.

Este artículo continuará en nuestro número de junio

## Referencias

1. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953). Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737–738. <https://doi.org/10.1038/171737a0>
2. Bessman, M. J., Kornberg, A., Lehman, I. R., & Simms, E. S. (1956). Enzymic synthesis of deoxyribonucleic acid. *Biochimica et biophysica acta*, 21(1), 197–198. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006300256901275?via%3Dihub>
3. Englund, P. T., Huberman, J. A., Jovin, T. M., & Kornberg, A. (1969). Enzymatic synthesis of deoxyribonucleic acid. XXX. Binding of triphosphates to deoxyribonucleic acid polymerase. *Journal of Biological Chemistry*, 244(11), 3038–3044.
4. Nirenberg, M. W., & Matthaei, J. H. (1961). The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 47(10), 1588–1602. <https://doi.org/10.1073/pnas.47.10.1588>
5. Raia, P., Delarue, M., & Sauguet, L. (2019). An updated structural classification of replicative DNA polymerases. *Biochemical Society transactions*, 47(1), 239–249. <https://doi.org/10.1042/BST20180579>
6. de Farias, S. T., Furtado, A. N. M., Dos Santos Junior, A. P., & José, M. V. (2023). Natural History of DNA-Dependent DNA Polymerases: Multiple Pathways to the Origins of DNA. *Viruses*, 15(3), 749. <https://doi.org/10.3390/v15030749>
7. Di Giulio M. (2011). The last universal common ancestor (LUCA) and the ancestors of archaea and bacteria were progenotes. *Journal of molecular evolution*, 72(1), 119–126. <https://doi.org/10.1007/s00239-010-9407-2>
8. de Farias, S. T., Dos Santos Junior, A. P., Rêgo, T. G., & José, M. V. (2017). Origin and Evolution of RNA-Dependent RNA Polymerase. *Frontiers in genetics*, 8, 125. <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00125>
9. Mushegian A. (2008). Gene content of LUCA, the last universal common ancestor. *Frontiers in bioscience*, 13, 4657–4666. <https://doi.org/10.2741/3031>
10. Leipe, D. D., Aravind, L., & Koonin, E. V. (1999). Did DNA replication evolve twice independently?. *Nucleic acids research*, 27(17), 3389–3401. <https://doi.org/10.1093/nar/27.17.3389>
11. Glansdorff, N., Xu, Y., & Labeledan, B. (2008). The last universal common ancestor: emergence, constitution and genetic legacy of an elusive forerunner. *Biology direct*, 3, 29. <https://doi.org/10.1186/1745-6150-3-29>
12. de Farias ST, José MV, Prosdocimi F. (2021). Is it possible that cells have had more than one origin? *Biosystems*, 202, 104371. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104371>
13. Di Giulio M. (2019). The universal ancestor, the deeper nodes of the tree of life, and the fundamental types of primary cells (cellular domains). *Journal of theoretical biology*, 460, 142–143. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.10.020>
14. Forterre P. (2001). Genomics and early cellular evolution. The origin of the DNA world. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, 324(12), 1067–1076. [https://doi.org/10.1016/s0764-4469\(01\)01403-2](https://doi.org/10.1016/s0764-4469(01)01403-2)
15. Forterre P. (2005). The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie*, 87(9-10), 793–803. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2005.03.015>
16. Forterre P. (2006). The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus research*, 117(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.010>
17. Pereira Dos Santos Junior, A., José, M. V., & Torres de Farias, S. (2021). From RNA to DNA: Insights about the transition of informational molecule in the biological systems based on the structural proximity between the polymerases. *Bio Systems*, 206, 104442. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2021.104442>
18. Edgell, D. R., & Doolittle, W. F. (1997). Archaea and the origin(s) of DNA replication proteins. *Cell*, 89(7), 995–998. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80285-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80285-8)
19. Mönttinen, H. A., Ravantti, J. J., Stuart, D. I., & Poranen, M. M. (2014). Automated structural comparisons clarify the phylogeny of the right-hand-shaped polymerases. *Molecular biology and evolution*, 31(10), 2741–2752. <https://doi.org/10.1093/molbev/msu219>
20. Albà M. (2001). Replicative DNA polymerases. *Genome biology*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-1-reviews3002>



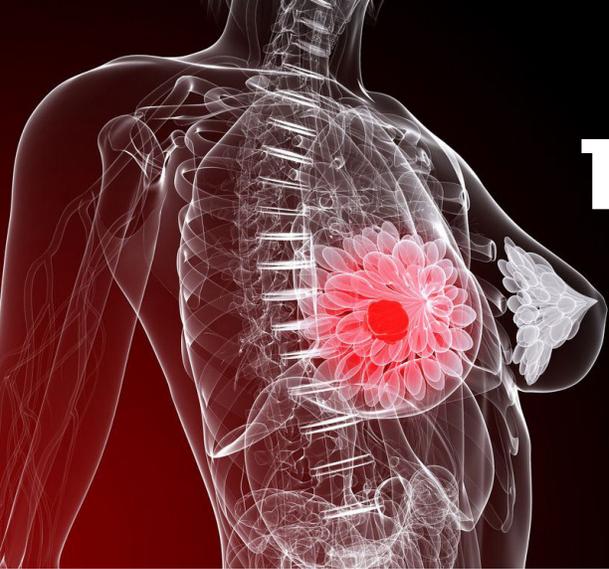
Imagen 1. Personas integrantes de la CInIG-IIBO

# La Comisión Interna para la Igualdad de Género del IIBO (CInIG-IIBO) organiza eventos para contribuir a la eliminación de la violencia contra las mujeres

Imelda López Villaseñor, Bertha J. Espinoza Gutiérrez, Laura Camarena Mejía, Agnès Fleury, Aliesha González Arenas, Ingrid Fetter Pruneda, Saúl Cano Colín, Lisset Torres Martínez, Juan Francisco Duarte Campos, Montserrat Mejía, Angélica Zepeda Rivera y Daniel Ríos Barrera.

La violencia contra las mujeres y las niñas es una de las violaciones a los derechos humanos más extendida en el mundo. La violencia contra las mujeres se define como “todo acto de violencia que tenga o pueda tener como resultado un daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para la mujer” con el fin de erradicar estos actos, la Organización de las Naciones Unidas ha declarado el día 25 de noviembre (25N) de cada año como el Día Internacional para la Eliminación de la Violencia contra las Mujeres.





# Tratamiento intratumoral reduce el tamaño del tumor y la metástasis pulmonar en modelo experimental de cáncer de mama

Mtra. Sonia Olguin,  
Dr. Jorge Morales Montor

El doctor Jorge Morales Montor y sus colaboradores consideran fundamental encontrar tratamientos menos tóxicos, más económicos y efectivos, por lo que trabajan en el desarrollo de un tratamiento intratumoral (*in situ*) con el fármaco 5- $\alpha$ -3 $\beta$ , 17- $\alpha$  diol androsterona ( $\alpha$ -AED), con el que esperan disminuir los efectos tóxicos sistémicos a largo plazo, las bajas tasas de respuesta y los altos costos relacionados con la baja eficiencia del tratamiento del cáncer de mama.

En el artículo “Intratumoral Treatment with 5-Androstene-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -Diol Reduces Tumor Size and Lung Metastasis in a Triple-Negative Experimental Model of Breast Cancer”<sup>1</sup>, el doctor Jorge Morales y sus colaboradores reportan el estudio realizado para identificar los efectos *in vitro* e *in vivo* de  $\alpha$ -AED en un modelo murino de tumor mamario triple negativo.

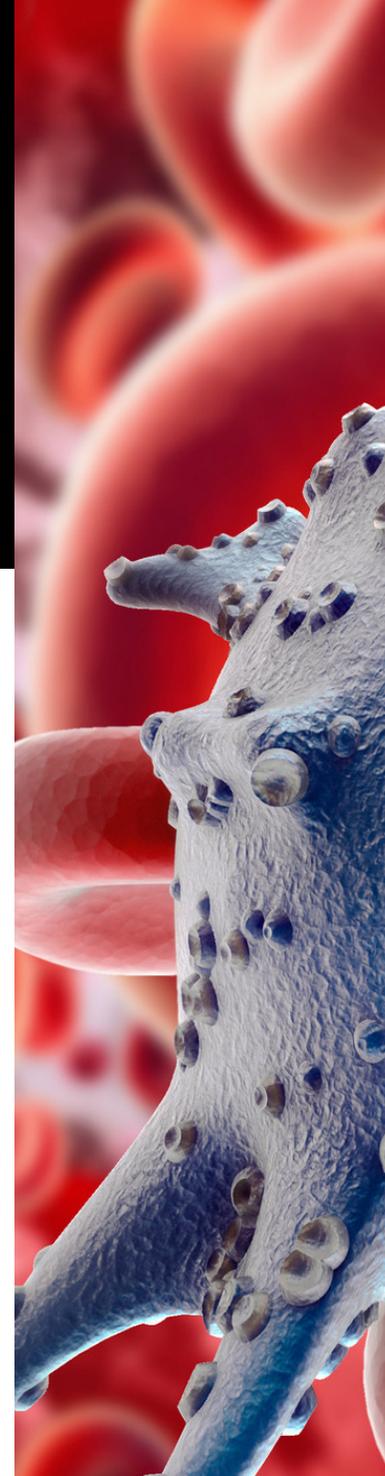
Los tratamientos empleados en el cáncer de mama se centran en reducir la proliferación celular, el crecimiento tumoral, y el riesgo de desarrollo de metástasis. Las terapias como los antagonistas de los estrógenos, el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa se usan como terapia adyuvante para tratar el cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Sin embargo, la toxicidad asociada a estos tratamientos está relacionada con la baja tasa de respuesta y efectos secundarios a largo plazo, explican los autores, además, de que los pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) no se benefician de estas terapias antiestrogénicas.

Otra alternativa en el tratamiento del cáncer de mama son los compuestos esteroides, como la dehidroepiandrosterona (DHEA), que ha demostrado inhibir la proliferación y migración del cáncer de mama en líneas celulares *in vitro* y prevenir el desarrollo de cáncer de mama después de la administración de mutágenos. Otro esteroide con un potente efecto antiproliferativo es el análogo de la DHEA, denominado  $\alpha$ -AED. Esta hormona es más efectiva para inhibir líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB231 y su efecto antiproliferativo es independiente de los receptores de estrógenos o andrógenos.

El estudio reportado se basa en el compuesto  $\alpha$ -AED, un epímero de la DHEA, que ha demostrado regular positivamente la actividad inmunitaria pero su principal efecto ampliamente estudiado *in vitro* está en la proliferación de células tumorales. El  $\alpha$ -AED se produce naturalmente y es secretado en la vena espermática de los testículos humanos. Este esteroide también se encuentra en el líquido amniótico y la circulación fetal-placentaria de embarazos normales, mientras que niveles bajos de este esteroide se han relacionado

**Otra alternativa** en el tratamiento del cáncer de mama son los compuestos esteroides, como la dehidroepiandrosterona (DHEA), que ha demostrado inhibir la proliferación y migración del cáncer de mama en líneas celulares *in vitro* y prevenir el desarrollo de cáncer.

Los tratamientos empleados en el cáncer de mama se centran en reducir la proliferación celular, el crecimiento tumoral, y el riesgo de desarrollo de metástasis.



con embarazos patológicos vinculados a diabetes, toxemia e insuficiencia placentaria.

Los investigadores explican que la interacción entre el sistema inmune y el contexto del cáncer sigue siendo desconocido pero es relevante, sabiendo que las células inmunitarias influyen en el microambiente del tumor y pueden determinar si el desarrollo del tumor se detiene o progresa. Así, la angiogénesis se asocia con el aporte de nutrientes al tumor y la metástasis a través de la estimulación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Por lo tanto, los niveles elevados de VEGF se correlacionan con un aumento de metástasis en los ganglios linfáticos y peor pronóstico en pacientes con tumores de mama.

Dada la posibilidad de modificar directamente el microambiente tumoral mediante la administración directa de fármacos, Morales Montor y colaboradores decidieron estudiar las modificaciones microambientales locales del tumor y células inmunitarias por  $\alpha$ -AED, administrándolo directamente en los tumores de ratones inducidos por células tumorales mamarias 4T1.

Los resultados indicaron que en células de tumor mamario humano y de ratón tratadas con  $\alpha$ -AED hubo un efecto esteroide bifásico *in vitro*. Las células tratadas con dosis altas (100 y 200  $\mu$ M) mostraron un efecto anti-proliferativo. El  $\alpha$ -AED administrado intratumoralmente redujo el peso tumoral promedio y aumentó el porcentaje de células asesinas naturales (NK), plasmáticas, y células de plasmablastos en tumores de ratones.

Adicionalmente, los niveles de VEGF en todos los tumores tratados con  $\alpha$ -AED fueron más bajos que en los grupos de control y vehículos.

La reducción del tamaño del tumor por la inyección local de  $\alpha$ -AED se asocia con el efecto antiproliferativo de este esteroide, y los niveles locales más bajos de VEGF podrían estar relacionados con la metástasis macroscópica imperceptible en ratones tratados con  $\alpha$ -AED.

Con estos estudios se ha mostrado que la administración local de  $\alpha$ -AED podría mejorar diferentes terapias y, a través de la regulación a la baja de la secreción de VEGF, también reducir la metástasis. Además, en comparación con otros tratamientos contra el cáncer,  $\alpha$ -AED es una opción asequible que carece de los efectos tóxicos indeseables de fármacos quimioterapéuticos.

Los resultados sugieren que después de probar la actividad antitumoral y la reducción de metástasis como neoadyuvante o tratamiento adyuvante,  $\alpha$ -AED podría usarse en estudios clínicos para demostrar su eficacia como tratamiento alternativo para tumores de mama o en conjunto con terapias ya establecidas. Así, este estudio ofrece un puente entre la medicina básica y la preclínica hacia estudios traslacionales como respuesta a una urgencia de otras opciones terapéuticas. 

## Referencia

1. Ruiz Manzano, R. A., Nava-Castro, K. E., Palacios-Arreola, M. I., Hernández-Cervantes, R., Del Río-Araiza, V. H., Segovia-Mendoza, M., Pérez-Torres, A., Girón-Pérez, M. I., y Morales-Montor, J. (2022). Intratumoral Treatment with 5-Androstene-3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -Diol Reduces Tumor Size and Lung Metastasis in a Triple-Negative Experimental Model of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11944. <https://doi.org/10.3390/ijms231911944>

# Defensinas de insectos: herramientas prometedoras contra patógenos humanos

M. en C. Ignacio Martínez<sup>1</sup>, Biol. María Fernanda Arce-Fonseca<sup>1,2</sup> y Dra. Bertha Espinoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

<sup>2</sup>Programa de Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Facultad de Química, UNAM.

La capacidad de los organismos para defenderse y combatir a patógenos mediante mecanismos celulares y humorales (respuesta inmune) es una propiedad que se conserva desde los organismos multicelulares más pequeños, como los invertebrados, hasta los mamíferos.

Se sabe que, en los invertebrados, particularmente en insectos, la respuesta inmune inducida por patógenos se basa en la activación de células del sistema inmune y en la producción de diversas moléculas, como los péptidos antimicrobianos (PAMs). Estos son pequeñas moléculas producidas por células del cuerpo graso (el equivalente al hígado de mamíferos), el intestino y los hemocitos (células inmunes de los insectos), que tienen actividad contra microorganismos patógenos o invasores. Los mecanismos por los que actúan son varios: daño a la membrana plasmática, unión a blancos intracelulares, modulación de la respuesta inmune.<sup>1</sup> Los PAMs comprenden varias familias de proteínas como cecropinas, atacinas y defensinas, siendo estas últimas unas de las más ampliamente distribuidas en diversos órdenes de invertebrados, con una estructura general muy conservada, lo que sugiere un ancestro común. En especial, las defensinas aisladas de insecto han mostrado tener potencial para uso terapéutico, debido a su amplio rango de actividad contra microorganismos, baja toxicidad, menor probabilidad de desarrollar resistencia en las células blanco, tamaño pequeño (34 a 51 aminoácidos) y carga catiónica, que favorece la unión a las membranas microbianas aniónicas y no a las membranas zwitteriónicas (neutras) de otros organismos, como los mamíferos. Diversas publicaciones internacionales han ubicado a estas moléculas como una alternativa viable para enfrentar la resistencia a antibióticos en las poblaciones bacterianas.<sup>2</sup>

Las defensinas de insecto se caracterizan por la presencia de 6 cisteínas conservadas, las cuales se enlazan formando puentes disulfuro siguiendo el arreglo Cis1-Cis4, Cis2-Cis5 y Cis3-Cis6, para estabilizar la estructura terciaria, que incluye una hélice  $\alpha$  y dos láminas  $\beta$  antiparalelas (Figura 1-A). Esta conformación, denominada CS $\alpha\beta$ , es característica de estas proteínas y se piensa que está relacionada con su actividad, además de brindarles una alta estabilidad contra el calor y contra proteasas.<sup>3</sup> Se ha demostrado que las defensinas de insectos tienen actividad antimicrobiana principalmente contra bacterias gram positivas, algunos hongos, virus y protozoarios, probablemente uniéndose a moléculas como fosfolípidos en la superficie de las células blanco y formando poros o canales en la membrana citoplasmática, de forma similar al mecanismo descrito en defensinas de plantas (Figura

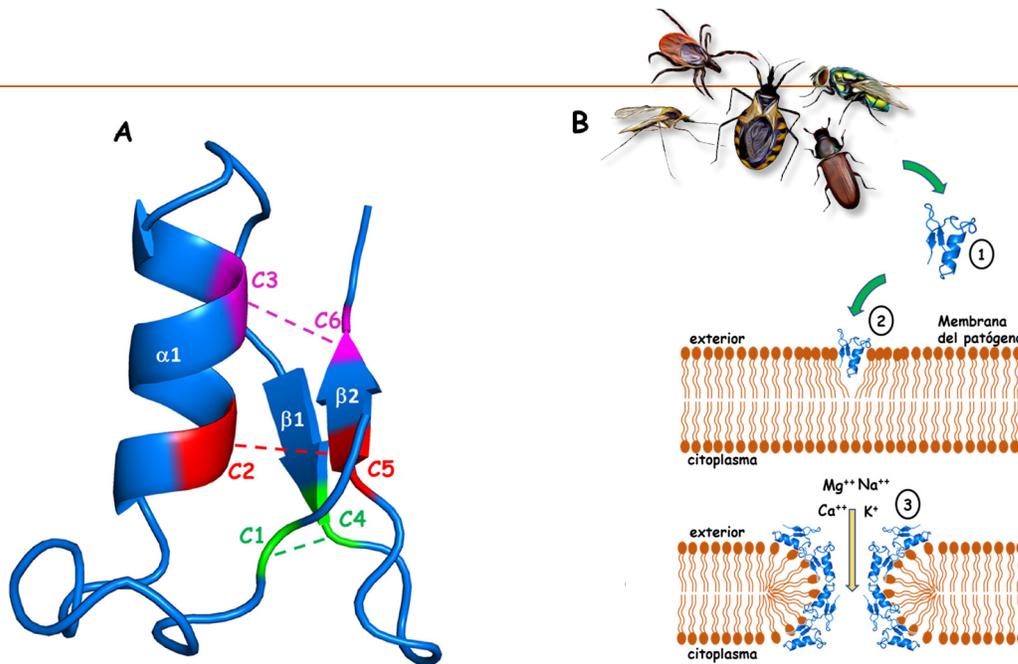
1-B).<sup>4</sup> Sin embargo, los detalles finos de los mecanismos que subyacen en este proceso aún no se esclarecen del todo. Diversas defensinas aisladas de insectos han mostrado propiedades antimicrobianas contra patógenos humanos de importancia médica, algunas de las cuales son ejemplificadas a continuación.

La defensina TcD1 identificada en el escarabajo rojo de la harina (*Tribolium castaneum*), es capaz de eliminar a la bacteria *Moraxella catarrhalis*, causante de infecciones severas en el tracto respiratorio humano y que en los últimos años ha mostrado un incremento en la resistencia a los antibióticos.<sup>5</sup> Esta misma defensina pudo reducir significativamente el crecimiento de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*, causante de diversas manifestaciones clínicas incluidas sinusitis, meningitis y neumonía.<sup>6</sup>

Por otra parte, las proteínas Def-AAA (obtenida del mosquito *Anopheles gambiae*), la lucifensina (aislada de la mosca verde botella *Lucilia sericata*) y la sapecina (de la mosca de la carne *Sarcophaga peregrina*) han demostrado tener propiedades antibacteriales contra *Staphylococcus aureus*, bacteria causante de infecciones pulmonares, endocarditis y osteomielitis.<sup>7-9</sup> Además, la lucifensina, también mostró capacidad bactericida contra *Streptococcus pyogenes*, patógeno causante de faringitis, meningitis, osteomielitis y septicemia.<sup>9</sup> Otra defensina, la termicina, aislada de una especie de termita (*Pseudacanthotermes spiniger*), demostró actividad antimicrobiana contra *Candida albicans*, patógeno oportunista que causa la candidiasis en el humano.

En cuanto a la actividad contra protozoarios parásitos, se ha descrito que las defensinas DefMT2, DefMT3 y DefMT5 de la garrapata común (*Ixodes ricinus*) inhiben significativamente el crecimiento *in vitro* de *Plasmodium falciparum*, agente causal de la malaria. Éstas también redujeron la carga parasitaria en un modelo murino, por lo que su empleo como antimalariales es prometedor.<sup>10</sup>

También se destaca la defensina longicilina, aislada de la garrapata asiática *Haemaphysalis longicornis*, que demostró tener actividad contra un modelo murino de babesiosis.<sup>11</sup> Concretamente redujo la carga parasitaria causada por *Babesia microti*, protozoario causante de infecciones humanas que puede generar cuadros severos de anemia. Algunas defensinas reportadas en



**Figura 1.** Estructura y mecanismo de acción de las defensinas de insecto. A) Modelo de la proteína lucifensina (Protein Data Bank 2LLD) de *Lucilia sericata*. Se muestra la hélice alfa ( $\alpha 1$ ), las dos laminas beta ( $\beta 1$  y  $\beta 2$ ), y los enlaces entre las cisteínas conservadas (C1-C4, C2-C5 y C3-C6). B) Defensinas producidas por insectos (1) en respuesta a una infección natural, han sido obtenidas de forma recombinante y evaluadas contra diversos patógenos humanos. Estas moléculas se unen a la membrana de los patógenos, ya sea por su carga o por su afinidad a ciertos fosfolípidos, se insertan en ella y forman poros (2 y 3) que alteran el equilibrio osmótico y conducen a la eliminación del patógeno.

el escarabajo rinoceronte (*Oryctes rhinoceros*) y en el mosquito *Phlebotomus dubosqi* han sido evaluadas en su capacidad de eliminar a los protozoarios *Trypanosoma brucei* (causante de la enfermedad del sueño) y *Leishmania major* (causante de leishmaniasis cutánea), respectivamente.<sup>12</sup>

En el año 2018 nuestro grupo de trabajo, en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, describió varias defensinas en el genoma del insecto *Triatoma dimidiata*, vector transmisor del parásito humano *Trypanosoma cruzi*, causante de la enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana.<sup>13</sup> Este fue el primer reporte de defensinas en este insecto presente en el centro de México. En este trabajo se planteaba que tales moléculas podrían tener un papel en el control de las poblaciones de parásitos en este vector. En el año 2021 demostramos que una de esas defensinas, llamada TpDef1.3, tiene actividad tripanocida contra *T. cruzi* y también contra el parásito *Leishmania mexicana*, este último causante de la leishmaniasis cutánea en el sur de nuestro país.<sup>14</sup> En ambos casos disminuye el crecimiento *in vitro*, afecta la morfología y la viabilidad de estos patógenos. Actualmente estamos interesados en esclarecer los mecanismos de acción de esta defensina y en la región de la misma que tiene la actividad antiparasitaria. De esta forma pensamos que se puede obtener una valiosa herramienta contra la enfermedad de Chagas que afecta a millones de personas en México y otras regiones de América.

Los autores agradecen el apoyo de la DGAPA-UNAM (proyecto PAPIIT IN211723) otorgado a Bertha Espinoza, así como el de CONACYT por la beca de doctorado para la alumna María Fernanda Arce-Aceves. 

## Referencias

- Zhang C, et al. (2022). Antimicrobial Peptides: From Design to Clinical Application. *Antibiotics* (Basel, Switzerland), 11(3), 349. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030349>
- Manniello MD, et al. (2021). Insect antimicrobial peptides: potential weapons to counteract the antibiotic resistance. *Cell Mol Life Sci*, 78: 4259–4282. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03784-z>
- Koebach J. (2017). Structure-Activity Relationships of Insect Defensins. *Front Chem*, 5: 45. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00045>
- Baxter AA, et al. (2017). The lure of the lipids: how defensins exploit membrane phospholipids to induce cytolysis in target cells. *Cell Death Dis*, 8: e2712. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.69>
- Bertrams W, et al. (2021). *Tribolium castaneum* defensin 1 kills *Moraxella catarrhalis* in an *in vitro* infection model but does not harm commensal bacteria. *Virulence*, 12(1), 1003–1010. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1908741>
- Lindhauer NS, et al. (2019). Antibacterial activity of a *Tribolium castaneum* defensin in an *in vitro* infection model of *Streptococcus pneumoniae*. *Virulence*, 10: 902, 10(1), 902–909. <https://doi.org/10.1080/21505594.2019.1685150>
- Landon C, et al. (2008). Rational design of peptides active against the gram positive bacteria *Staphylococcus aureus*. *Proteins*, 72: 229. <https://doi.org/10.1002/prot.21912>
- Matsuyama, K., & Natori, S. (1990). Mode of action of sapecin, a novel antibacterial protein of *Sarcophaga peregrina* (flesh fly). *Journal of biochemistry*, 108(1), 128–132. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a123151>
- Andersen AS, et al. (2010). A novel approach to the antimicrobial activity of maggot debridement therapy. *J Antimicrob Chemother*, 65: 1646. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq165>
- Couto J, et al. (2018). Antiplasmodial activity of tick defensins in a mouse model of malaria. *Ticks Tick Borne Dis*, 9: 844. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.03.011>
- Tsuji N, et al. (2007). Babesial vector tick defensin against *Babesia* sp. parasites. *Infect Immun*, 75: 3633. <https://doi.org/10.1128/IAI.00256-07>
- Yamaga M, et al. (2009). Characteristics of novel insect defensin-based membrane-disrupting trypanocidal peptides. *Biosci Biotechnol Biochem*, 73: 1520. <https://doi.org/10.1271/bbb.90004>
- Díaz-Garrido P, et al. (2018). Variability of defensin genes from a Mexican endemic Triatominae: *Triatoma* (Meccus) *pallidipennis* (Hemiptera: Reduviidae). *Biosci Rep*, 38: <https://doi.org/10.1042/BSR20180988>
- Díaz-Garrido P, et al. (2021). Differential activity on trypanosomatid parasites of a novel recombinant defensin type 1 from the insect *Triatoma* (Meccus) *pallidipennis*. *Insect Biochem Mol Biol*, 139: <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2021.103673>

# Día Internacional de las Niñas en las TIC

Lic. David Rico  
Sección de Cómputo, IIBO

Durante los últimos años se ha observado que existe una área de oportunidad importante para incrementar la participación de las mujeres en los diferentes ámbitos de la ciencia, tecnología, la ingeniería y de las matemáticas, en este sentido se ha observado que el impedimento pareciera obedecer a temas culturales; tan sólo dos décadas atrás era muy común que la población de alumnas en áreas de Tecnologías de Información y Comunicación correspondiera a un porcentaje no mayor del 10 al 15 por ciento de la población total del aula; y al paso de los años la cifra aumentó, sin embargo aún es necesario incrementar la participación de las mujeres en estos ámbitos.

En contraparte a lo anterior, el desarrollo de la informática se ha visto beneficiada por contribuciones de mujeres que han marcado la historia; la pionera en aparecer en el mundo de la informática fue Ada Byron, una visionaria del siglo XVIII que a pesar de las adversidades se enfocó en analizar la máquina de Carlos Babbage y definir el procedimiento computacional para calcular los números de Bernoulli; este fue el antecedente inmediato de los algoritmos computacionales.

Posteriormente en el siglo XIX hace su aparición Grace Hopper y su aportación fue la creación de un traductor no computacional, idea que se utilizó para diseñar los compiladores actuales que se usan en las herramientas de programación y que sirven para verificar que el programa cumpla con las reglas para su ejecución.

El mundo de la computación y la informática siguió evolucionando y en tiempos de la Segunda Guerra Mundial, el Departamento de Defensa de los Estados Unidos decidió contratar a un grupo de seis mujeres que se encargaron de programar la computadora ENIAC, decisión influenciada por la idea de que, en esa época, se creía que las mujeres disponían de habilidades que les permitían ser más analíticas y calculadoras que los varones.

Hoy, en pleno siglo XXI, las computadoras son más pequeñas y las herramientas de software han evolucionado a pasos agigantados, pero la cifra de participación de las mujeres en las Tecnologías de Información y Comunicación aún es baja; con la intención de mejorar este panorama, la Unión Internacional de Telecomunicaciones decidió conmemorar el Día Internacional de las Niñas en las TIC el tercer jueves de abril. Esta fecha está enfocada a alentar a las niñas y jóvenes a organizar actividades que les permitan potenciar sus habilidades digitales, brindar apoyo y otorgar herramientas que les permitan lograr sus objetivos.

Para finalizar y darle la importancia correcta a este tema, la OMS<sup>1</sup> comparte lo siguiente: se estima que dentro de las STEM (Science, Technology, Education and Mathematics) la ingeniería es el área que menos participación tiene de mujeres, va del 27 al 28 por ciento; para 2050 los trabajos estarán relacionados con la inteligencia artificial y solo 22 por ciento lo ocupan las mujeres; las niñas de 6-8 años piensan que las actividades STEM están relacionadas a varones. En este sentido será importante que la sociedad trabaje para mejorar las condiciones de acceso e inclusión de las mujeres en las actividades relacionadas con áreas STEM. <sup>1</sup>

Fuente: Creado con Dall E

<https://openai.com/product/dall-e-2>

