



Identificación de un nuevo gen para la obesidad y la diabetes tipo 2 en la población mexicana

■ La variante R230C del gen ABCA1 exclusiva de las poblaciones nativas americanas o con componente amerindio

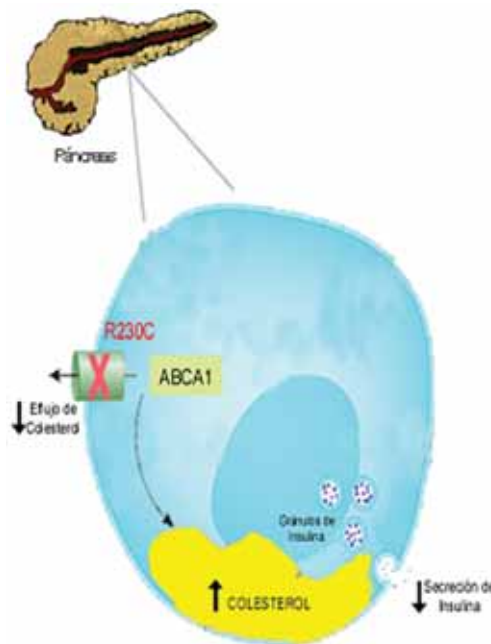
Samuel Canizales Quinteros, Unidad de Medicina Genómica y Biología Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)-Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

La obesidad y las enfermedades relacionadas con ella: diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico, entre otras; son patologías complejas y heterogéneas, resultado de la interacción tanto de factores genéticos como ambientales. Debido a que se conoce poco sobre los factores genéticos que predisponen al desarrollo de estas enfermedades, mi grupo de investigación ha estudiado diversos genes que pudieran participar en el desarrollo de la obesidad y co-morbilidades asociadas, en colaboración con los doctores Teresa Tusié del IIB-UNAM-INCMNSZ; Carlos A. Aguilar Salinas, del INCMNSZ; Marta Menjivar, de la Facultad de Química de la UNAM y Maricela Rodríguez, del Centro Médico Siglo XXI del IMSS.

De los genes estudiados a la fecha, los resultados más interesantes se han obtenido con el transportador de colesterol ABCA1, el cual fue analizado por Teresa Villarreal Molina como parte de su tesis de doctorado, y los datos obtenidos fueron recientemente publicados en la revista *Diabetes* (2007, Feb 07, on-line db06-0905). En dicho estudio se identificó una variante, posiblemente funcional (R230C), del gen del transportador ABCA1, el cual tiene un papel fundamental en la modulación de los niveles en suero de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y en la regulación de la homeostasis intracelular del colesterol. La variante R230C se encontró asociada no sólo a concentraciones bajas de HDL-C,

sino también y de manera independiente, a un mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (DT2) de inicio temprano –diagnosticada antes de los 45 años–. De manera

interesante, el riesgo de diabetes aumentó casi ocho veces cuando el paciente fue obeso. Es importante mencionar que el gen ABCA1 se expresa abundantemente en adipocitos, pero poco se sabe de su función en este tipo celular y de su participación en el desarrollo de la obesidad. Por otra parte, es bien sabido que la obesidad causa un aumento en los niveles de ácidos grasos libres, lo que conlleva a la presencia de lipotoxicidad asociada a la resistencia a la insulina, que eventualmente es causa de deficiencia en la secreción de esta hormona. Sin embargo, en un modelo de ratón deficiente de ABCA1 en las células β pancreáticas, el grupo del doctor Michael Hayden de la Universidad de British Columbia observó una acumulación de colesterol en estas células, además de una disminución en la secreción de insulina. Estos hallazgos sugieren que la acumulación de colesterol en los islotes pancreáticos es un nuevo e importante mecanismo de lipotoxicidad asociado a la diabetes. Es por ello que esta variante (R230C) posiblemente funcional, podría involucrar distintos mecanismos asociados al incremento del riesgo a la DT2, ya sea afectando la función de las células β del páncreas y/o de los adipocitos.



La variante R230C del gen ABCA1 podría afectar el eflujo de colesterol en las células β pancreáticas, activando un mecanismo de lipotoxicidad por acumulación de colesterol y disminuyendo los niveles de insulina secretada.

Continúa en la página 15

De cómo el organismo metaboliza los contaminantes ambientales y los medicamentos...págs. 4 y 6
Implican al gen NALP1 en el vitiligo y otras enfermedades autoinmunes.....pág 7

Seminario Institucional de Richard Flavell, Jefe de la Sección de Inmunología de la Universidad de Yale

Papel del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en la inmunidad y la autoinmunidad

Gloria Soldevilla, Departamento de Inmunología, IIB-UNAM.

Existen evidencias de que ciertos factores genéticos tienen un impacto en la susceptibilidad a desarrollar enfermedades autoinmunes, principalmente a causa de ciertos alelos del Complejo Principal de Histocompatibilidad. Sin embargo, además de la base genética, deben participar factores ambientales, tales como infecciones y otros, que induzcan una activación inicial que finalmente pueda llevar a la autoinmunidad. Por otro lado, y puesto que se ha demostrado que todos los individuos poseen células (linfocitos) T y B autoreactivas circulantes, deben existir mecanismos activos de "regulación" que eviten el desencadenamiento de estas enfermedades.

En días pasados, Richard Flavell, jefe de la Sección de Inmunobiología de la Universidad de Yale, Connecticut, USA, impartió el seminario de la Sociedad Mexicana de Inmunología, titulado "Regulación de la inmunidad y la autoinmunidad por células y citocinas".

El doctor Flavell, describió una de las líneas de investigación que ha desarrollado en su laboratorio en los últimos años, enfocada a intentar entender el balance entre la tolerancia inmunológica y las enfermedades autoinmunes y, en concreto, la participación de una citocina crucial en la regulación de estos procesos, denominada Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β).

Dentro de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune existen citocinas como el TGF- β , que media efectos pleiotrópicos (múltiples) en distintas células. Este factor es capaz de afectar positivamente la quimiotaxis de monocitos, la proliferación y bloquear la presentación de antígenos por parte de las células especializadas (CPA) para esta función. Desde 1992, se pudo demostrar que TGF- β es una molécula indispensable para mediar la supresión inmune activa, tal como se demostró en el ratón Knock-Out (KO) para TGF- β 1 [2], que presentó un síndrome autoinmune agudo que le ocasionaba la muerte a las 3-4 semanas, debido a una infiltración masiva de linfocitos a los órganos vitales, incluso a una edad en la que el sistema inmune del ratón no se ha desarrollado por completo. Para entender cómo la ausencia de este factor lleva a un fenotipo tan agresivo, fue necesario contestar a ciertas preguntas: ¿Qué células producen el TGF- β ? ¿Sobre qué células ejerce sus funciones? ¿A través de qué mecanismo TGF- β previene la autoinmunidad? En los últimos años, el grupo del doctor Flavell ha contribuido de manera muy importante a responder algunas de estas interrogantes.

En el año 2000 Gorelik y Flavell investigaron el papel del TGF- β en la inmunidad tumoral, mediante la generación de un ratón transgénico en el que los linfocitos T no eran capaces de

responder a TGF- β [3], cuando la producción de este factor era normal. La transducción de señales en respuesta a TGF- β depende de su interacción con pares de receptores con actividad de cinasa en residuos de serina/treonina. La cascada de señalización se inicia cuando el ligando se une al receptor Tipo II, para reclutar al receptor Tipo I, induciendo su fosforilación. Una vez fosforilado, el receptor recluta a las proteínas efectoras intracelulares R-Smad, que son fosforiladas por el receptor I y se asocian con otra Smad (co-Smad) para entrar al núcleo celular y actuar como factores de transcripción, regulando la expresión de distintos genes blanco. Para bloquear específicamente la vía dependiente de Smad, los investigadores generaron un ratón transgénico que tiene un receptor de TGF- β tipo II, sin el dominio de cinasa para serina y treonina y, por tanto, incapaz de inducir fosforilación (CD4dnTGF-RII). En este mutante, el TGF- β se une al receptor Tipo II, pero debido a su incapacidad para fosforilar al receptor Tipo I, no permite la activación de las Smads. Este receptor inactivo se expresó tanto en linfocitos T CD4 como CD8 pero demostró su incapacidad para inducir la fosforilación de Smad-2 y de funcionar inhibiendo la proliferación de linfocitos T o la diferenciación de células T citotóxicas. De esta manera, los ratones desarrollaron inflamación exacerbada del colon, de manera similar a la enfermedad de Crohn o a la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), que conduce a la muerte en un periodo de tres meses. Los ratones desarrollaron también autoinmunidad sistémica debida a la activación de linfocitos B. Con estos experimentos, Flavell y su grupo demostraron además, que la respuesta inflamatoria exacerbada de estos ratones es debida a la activación de células T de memoria efectora, capaces de producir grandes niveles de Interferon gamma (IFN- γ).

De manera opuesta, el TGF- β pudiera estar involucrado en prevenir una respuesta efectora contra las células tumorales. Por ello, la predicción sería que si se implantan tumores en los ratones, donde los linfocitos T no pueden ser suprimidos por TGF- β , éstos serán capaces de destruirlos. En efecto, Gorelik y colaboradores demostraron [4] que los ratones transgénicos CD4dnTGF-RII no desarrollaron tumores (en dos modelos, timoma murino E1-4 y melanoma B16/F10), y que para que la respuesta antitumoral fuera eficiente, las células CD8 debían expresar el receptor dominante negativo, para que el tumor que produce grandes cantidades de TGF- β no pudiera afectarlas.

Los investigadores se interesaron también en el estudio del papel de TGF- β en la aterosclerosis. Utilizaron para ello los ratones deficientes en Apolipoproteínas E (ApoE ko), condición

Continúa en la página 14

Seminario de Peter Guengerich, de la Escuela de Medicina de Vanderbilt, EUA

Carcinogénesis por agentes químicos

Desde hace tiempo se sabe que hay agentes químicos que pueden causar cáncer y que muchas sustancias químicas deben ser convertidas a formas reactivas dentro del cuerpo para que pueda iniciarse el proceso carcinogénico. El concepto general es que las células son iniciadas en la carcinogénesis por el daño resultante de la unión de un agente alquilante al DNA, lo cual produce mutaciones que quedan fijadas en la secuencia por subsecuentes rondas de replicación. No todas las mutaciones así producidas tienen efectos perjudiciales, pero algunos productos génicos pueden mostrar un cambio crítico en su función, ya sea por ganancia o por pérdida, y llevar a un desbalance del control de las funciones celulares, lo que sí podría derivar en un proceso carcinogénico. Actualmente, la investigación mundial sobre cáncer ocasionado por agentes químicos, permite señalar que esta enfermedad es el resultado de muchos factores y no solamente del daño al DNA. Sin embargo, existen al menos cuatro tipos de evidencias que señalan la importancia de la formación de aductos en el DNA como un evento importante en la carcinogénesis química. El doctor Peter Guengerich, investigador del Centro de Biología Molecular de la Escuela de Medicina de Vanderbilt, recientemente invitado a Biomédicas por la doctora Regina Montero, está interesado en el estudio de las enzimas involucradas en el procesamiento y la activación de los carcinógenos químicos.

Al hablar sobre la actividad de su laboratorio y los avances en esta área, Guengerich señaló que en algunos modelos experimentales con animales, se ha demostrado que los aductos de DNA (unión covalente de un compuesto químico al DNA), están fuertemente asociados con procesos de tumorigénesis, como es el caso del efecto de Aflatoxina B₁ (AFB₁), una micotoxina producida por el hongo *Aspergillus flavus*, en truchas y ratas.

En otros experimentos, se ha mostrado cómo el metabolito reactivo de un carcinógeno, es capaz de inducir mutaciones y transformaciones en células en cultivo. De la misma manera, un metabolito electrofílico reactivo, como el benzo(a)pireno diol epóxido, puede causar tumores al ser administrado a ratones. En relación con aductos de DNA, se ha demostrado que inducen mutaciones utilizando la técnica de mutagénesis sitio específica y el uso de transfección por vectores.

Los espectros mutacionales presentan sitios de alta mutación diferentes para cada compuesto químico. En tumores humanos, por ejemplo, el gen supresor de tumores p53 se presenta mutado en distintos tipos de cáncer. Los patrones de mutación han mostrado una clara relación con respecto a ciertas exposiciones específicas, como son: la luz solar, la AFB₁ y, posiblemente, ciertos componentes del humo del tabaco. Algunas de estas mutaciones tienen efectos biológicos que pueden estar involucrados en las etapas del proceso de tumorigénesis. Otra evidencia que indica que los aductos en DNA causan mutación,

de acuerdo con el doctor Guengerich, es la enfermedad xeroderma pigmentosum (también conocida como enfermedad de Kaposi) y otros padecimientos, que se sabe son producidos por deficiencias heredadas en enzimas de reparación del DNA y DNA polimerasas (enzima que cataliza la síntesis del DNA).

El ponente señaló que si bien se podría hablar de otras líneas de evidencia, las cuatro citadas constituyen suficiente prueba de que el procesamiento de los aductos de carcinógenos en el DNA, es una importante área de investigación, e indicó que los aductos de DNA son inertes a menos que haya síntesis de DNA, y por eso el papel de las DNA-polimerasas es de la mayor importancia, cuyo conocimiento se ha ampliado de manera muy importante en los últimos años, descubriéndose muchas nuevas.

“La posibilidad de que un compuesto químico capaz de reaccionar con el DNA, genere una mutación o no, podría analizarse en cinco contextos: la eficiencia de la reacción química y su especificidad con esa secuencia; el procesamiento no enzimático del aducto DNA-agente químico; la susceptibilidad del aducto a ser reparado en el DNA; las interacciones de las DNA polimerasas con el aducto, y el fenotipo biológico resultante de una mutación”, dijo y precisó que la unión de un epóxido del hepatocarcinógeno AFB₁ al DNA, revela la complejidad que puede alcanzar una reacción química con el DNA. En experimentos realizados en su laboratorio, se encontró que la especificidad de secuencia en la reparación del DNA es un factor dominante que influye en el espectro mutacional en un modelo de p53 de levaduras tratadas con el compuesto S-(2-cloroetil)glutatión. Cabe señalar que los estudios realizados en el laboratorio del doctor Guengerich comprenden aspectos cinéticos y estructurales de la interacción de DNA modificado con aductos y las diferentes DNA polimerasas, lo que ha revelado la existencia de múltiples tipos de interacción y cambios conformacionales no funcionales de las polimerasas; asimismo, “se ha encontrado proclividad a saltar lesiones, lo que genera corrimientos del marco de lectura y, en un caso, incremento de la actividad catalítica con DNA modificado”.

Finalmente, externó que “la cinética de estado pre-estacionario, la espectrometría de masas, la cristalografía de rayos X y la mutagénesis dirigida en un sitio específico han sido de gran ayuda para el éxito de estos estudios sobre cómo las polimerasas se dividen entre dos modos de funcionamiento: correcto e incorrecto, de incorporación de nucleótidos trifosfatados”.

Al concluir el seminario, y al ser cuestionado en relación con las aflatoxinas, el ponente indicó que los procesos de carcinogénesis desencadenados por aductos de DNA dependen del agente, la dosis y el tiempo de exposición, así como de la manera en que se repara el DNA. Existen diversos polimorfismos en las polimerasas y en los genes de reparación, conociéndose

Continúa en la página 12

De cómo el organismo metaboliza los contaminantes ambientales y los medicamentos: la importancia del citocromo P450.

Víctor Dávila B., Javier Belmont D. Diego Alonzo M., Regina Montero M., Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIB, UNAM.

Los organismos están expuestos a una gran variedad de contaminantes ambientales y compuestos endógenos, que deben metabolizar a fin de evitar el daño por estas sustancias cuando ingresan a las células. Asimismo, el ser humano requiere de una serie de medicamentos para contender con las enfermedades, y su organismo debe ser capaz de disponer de ellas, para luego eliminarlas. En 1964 los investigadores japoneses Tsuneo Omura y Ryo Sato, mediante estudios espectrales describieron un nuevo grupo de hemoproteínas que presentaba un pico de absorción característico a 450 nm; este evento marcó el inicio de la impresionante aventura por conocer la función y naturaleza del sistema enzimático de citocromo P450 (CYP450), enzimas que catalizan la oxidación de más del 90 por ciento de compuestos exógenos en mamíferos. Su aparición en la naturaleza ocurrió con los primeros organismos, ya que no

algunas variedades de plantas.

A la fecha se ha obtenido gran cantidad de información sobre el sistema de CYP450. Estas enzimas se ubican principalmente en la membrana del retículo endoplásmico liso, pero también pueden encontrarse en mitocondria, envoltura nuclear, aparato de Golgi y en membrana plasmática; existen formas solubles en bacterias, las cuales se han utilizado para la investigación de sus estructuras por cristalografía y en modelos computacionales, para la investigación de interacciones con sustratos e inhibidores, y mecanismos enzimáticos. Cada isoforma de CYP450 puede presentar diferencias en abundancia y expresión entre tejidos; cada una posee diferente secuencia de aminoácidos, conformación espacial y ambiente hidrofóbico, y su afinidad y velocidad de reacción varía con cada uno de sus sustratos; estos aspectos también pueden verse afectados por factores extrínsecos o intrínsecos de los organismos.

CYP450 cataliza reacciones de mono-oxigenación de una gran variedad de compuestos químicos en reacciones conocidas como de fase I que resultan en la "activación" de los compuestos, lo cual favorece la acción de los medicamentos, por lo cual, CYP450 ocupa un papel central para la industria farmacéutica que invierte aproximadamente 170 mil millones de dólares al año en el desarrollo de profármacos y fármacos; parte de los protocolos de prueba incluyen el estudio de los perfiles metabólicos por CYP450 en diferentes tejidos, tanto *in vitro*, *in silico*, como en modelos animales y en humanos, mucho antes de que el medicamento alcance el mercado. De esta manera, se espera llegar a diseñar medicamentos que sean activados en los tejidos específicos donde se desea que ejerzan su efecto, y en donde actúan isoformas de P450 específicas de ese tejido o tumor, cuando se trate de medicamentos contra el cáncer. En estos procesos muchos de los cuales pueden durar años, también se realizan pruebas sobre los posibles efectos adversos de los fármacos sobre la salud. En esta misma línea de investigación pueden analizarse los posibles efectos adversos debidos a la activación de contaminantes ambientales, tóxicos y carcinógenos que entran al organismo, provenientes del ambiente y en este punto nos adentramos al campo de la Toxicología. La mayoría de las sustancias químicas que entran al organismo son de naturaleza hidrofóbica y requieren de procesos de desintoxicación que los hagan polares para facilitar su excreción. Este proceso de biotransformación consta de tres fases: la fase I consiste en reacciones de oxidación y reducción que introducen una función química al xenobiótico para entrar a fase II. La fase II toma los metabolitos de fase I y los conjuga con otras moléculas como

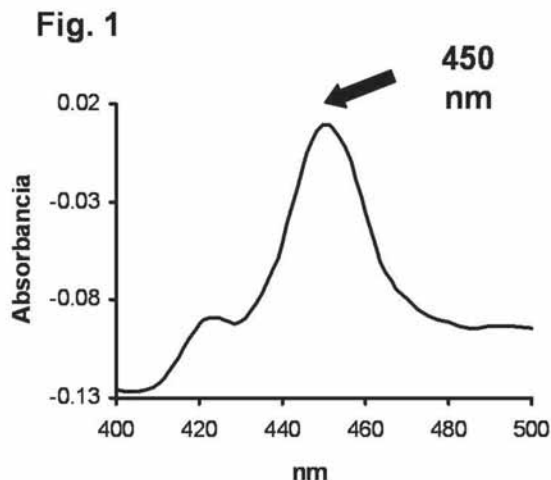


Fig. 1 Pico de absorción característico de CYP450, en microsomas hepáticos de rata, reducidos con ditionita de sodio y unidos con monóxido de carbono

sólo se ha descrito su presencia en bacterias como *Pseudomonas putida*, en donde participa en el metabolismo del alcanfor, sino en prácticamente todos los grupos de la clasificación biológica actual; a la fecha se han descrito más de 766 genes distintos y la lista sigue en aumento: se conocen 57 genes en humanos, de los cuales 15 están identificados como importantes en el metabolismo de xenobióticos, 17 en el metabolismo de compuestos endógenos y de los restantes se desconoce su ubicación y función (CYP450 huérfanos); en el ratón se han descrito 102; 74 en *C. elegans* y más de 200 en

Continúa en la página 6

Toxoplasmosis: Respuesta Inmune en el binomio madre-recién nacido

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa ocasionada por el parásito *Toxoplasma gondii*, protozoario intracelular que se instala en el intestino de los gatos y se elimina a través de las heces (figura 1). El contagio es por vía oral, al ingerir los denominados oocistos que se encuentran en las heces del gato, y que tienen la capacidad de sobrevivir durante meses en el medio ambiente, o bien por el consumo de carne cruda de cualquier animal de sangre caliente, debido a que este parásito infecta a animales herbívoros, omnívoros y carnívoros, los cuales presentan quistes tisulares.

La infección es asintomática en la mayoría de los niños mayores y adultos. Sin embargo, existen dos grupos de la población en los que puede causar graves daños e incluso la muerte: en mujeres embarazadas puede ocasionar aborto o en su defecto graves alteraciones en el feto -como hidrocefalia, lesiones, epilepsia, malformaciones o sordera-, mientras que en personas inmunocomprometidas el parásito las puede llevar a la muerte, por encefalitis o daños sistémicos.

La doctora María Dolores Correa Beltrán, investigadora del Instituto Nacional de Pediatría (INP), señaló lo anterior durante el Simposio "Acontecimientos de la Inmunoparasitología", que se llevó a cabo en la Academia Nacional de Medicina, donde participó con la ponencia "Toxoplasmosis: respuesta inmune en el binomio madre-recién nacido".

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud de 1987, el 37 por ciento de la población general de la República Mexicana está infectada, y en un estudio realizado en 2005 con muestras de tamiz neonatal se encontró que dos de cada mil niños presentan la infección, situación trascendente, si se considera que cada año nacen en nuestro país más de dos millones de infantes, lo que significa que alrededor de cuatro mil niños nacen con la infección. Ante esta situación, la doctora Correa realiza desde hace algunos años, investigación al respecto en

colaboración con la Dra. Marcela Vela, el Dr. Pedro Gutiérrez y otros investigadores del INP y de otras instituciones del país.

La doctora Correa destacó que este proyecto de tamiz neonatal permitirá identificar factores de riesgo para la toxoplasmosis congénita, y marcadores biológicos de pronóstico, así como determinar la importancia de la respuesta inmune en la evolución clínica de los niños infectados y su neurodesarrollo.

Otros autores han observado que en el primer trimestre gestacional son bajas las posibilidades de que se infecte el feto a través de la placenta, aun en una primo-infección de la madre (figura

2), mientras que en el último trimestre aumenta considerablemente el riesgo de contagiar al producto. Lo anterior,

considera la especialista, podría deberse a que "al madurar y cambiar celular y molecularmente, la placenta exprese sustancias que favorecen el paso del parásito. Por el contrario, un humano en desarrollo aumenta su capacidad de defenderse del parásito conforme avanza el embarazo (al nacer tiene una capacidad aproximada de 80 por ciento de la de un adulto), y el papel de la respuesta inmune en este proceso es toral. En el estudio que presentó en la ANM, la Dra. Correa mostró que el futuro bebé es capaz de producir anticuerpos de las cuatro subclases de IgG (IgG1, 2, 3 y 4), pero no siempre éstos se asocian a una mejor estado de salud al nacer, y esto puede

estar relacionado con sus respectivas funciones efectoras, o a que son marcadores biológicos de procesos celulares que están en juego en un momento dado, pues están finamente regulados por combinaciones especiales de interleucinas.

En colaboración con el Dr. Ricardo Figueroa Damián, del Instituto Nacional de Perinatología, se lleva a cabo el proyecto de "tamiz prenatal", en el cual se identifican futuras madres con infección reciente, y se diagnostica la infección fetal a través de amniocentesis, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa

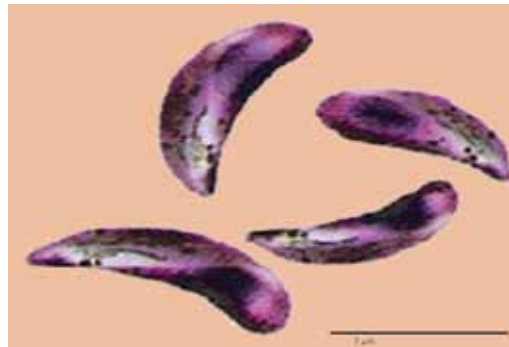


Figura 1. Dibujo de tachizoitos de *Toxoplasma gondii*. Tomado de: Correa y col., *Toxoplasmosis*. En: Flisser A, Pérez-Tamayo R, *Aprendizaje de la Parasitología Basado en Problemas*. Editores de Textos Mexicanos. México DF. 2006. pp. 355-367

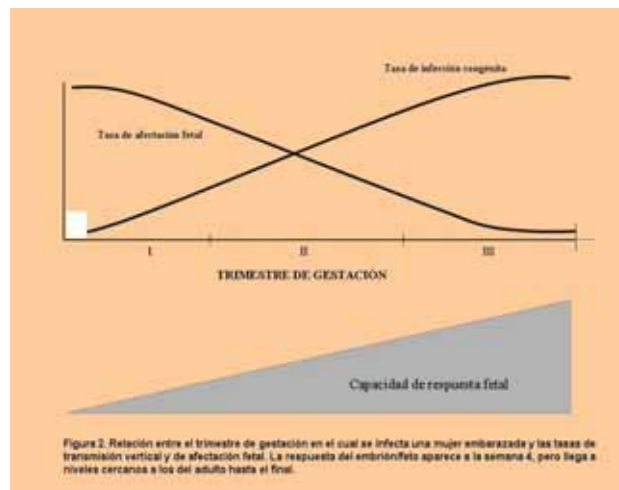


Figura 2. Relación entre el trimestre de gestación en el cual se infecta una mujer embarazada y las tasas de transmisión vertical y de afectación fetal. La respuesta del embrión/feto aparece a la semana 4, pero llega a niveles cercanos a los del adulto hasta el final.

Continúa en la página 14

De cómo el organismo metaboliza...

Viene de la página 4

azúcares, sulfatos y tioles, lo que otorga una gran polaridad al xenobiótico. La fase III es el proceso de eliminación donde los metabolitos del xenobiótico original son expulsados de las células y los tejidos para pasar a la orina o a las heces fecales.

Las enzimas de la superfamilia de CYP450 representan el 70-80% de las enzimas de fase I y aunque su principal función es la de empezar con el proceso de desintoxicación, también pueden producir metabolitos altamente reactivos, los cuales pueden formar enlaces covalentes con macromoléculas como proteínas y ADN, conocidos como aductos, iniciando procesos mutagénicos que guardan relación con la carcinogénesis.

Varios compuestos con potencial carcinogénico, son bioactivados por CYP450, es más, son conocidos como pro-carcinógenos, pues requieren de una transformación metabólica para ser capaces de reaccionar con macromoléculas. Ejemplos de estos compuestos son: el benceno (presente en las emisiones de automóvil) el cual es metabolizado por la isoforma CYP2E1 y que se ha relacionado con incrementos de leucemia; el benzo(a)pireno (presente en humo de cigarro) el cual es metabolizado por CYP1A1 y que se asocia con cáncer de pulmón y la aflatoxina B₁ (presente en granos como el maíz o el cacahuate contaminados con hongos del género *Aspergillus flavus*), la cual es metabolizada principalmente por CYP2A6 y es uno de los más potentes hepatocarcinógenos conocidos. Otro aspecto de importancia toxicológica, es que las enzimas de CYP450 son polimórficas, lo que quiere decir que entre los individuos se presentan pequeñas diferencias estructurales que pueden aumentar o disminuir su actividad, estas diferencias en las enzimas de CYP450 podrían explicar el por qué los individuos portadores de esos polimorfismos son más o menos sensibles a la exposición a un xenobiótico.

Además de su participación en la activación metabólica de xenobióticos, CYP450 también es considerado una fuente

importante en la producción de especies reactivas de oxígeno como el radical superóxido (O₂⁻) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), por desacoplamiento en la transferencia de electrones en su ciclo catalítico; estas especies reactivas también pueden producir daño en lípidos, proteínas y ADN, contribuyendo a desestabilizar el funcionamiento celular por la producción de aductos en proteínas y ADN.

Dentro de un área de exploración más reciente se considera el papel que ocupa CYP450 en múltiples procesos endógenos, como la síntesis de hormonas esteroideas, así como en el metabolismo del colesterol. En 1995, Nebert propone un papel fundamental de CYP450 en la regulación de la homeostasis celular, ya que se ha propuesto que este grupo de enzimas es sumamente importante para mantener los niveles basales de una gran cantidad de compuestos endógenos. En el metabolismo del colesterol,

CYP450 realiza las transformaciones necesarias para producir ácidos biliares; estas transformaciones modifican al colesterol para formar un compuesto con grupos polares que le confieren una función de detergente (ácido biliar), esta actividad es crítica para el organismo, como se ha demostrado en la anomalía genética producida por una mutación en CYP27A1, la cual puede causar una disminución de la conversión del colesterol, provocando un desorden genético llamado xantomatosis cerebrotendinosa, la cual provoca aterosclerosis y daño neurológico. Esta enfermedad es tratada con ácido cólico, restaurando el nivel de ácidos biliares e impidiendo la formación de intermediarios tóxicos. La testosterona, los estrógenos y la corticosterona también pueden ser metabolizados por varias isoformas de CYP450, entre ellas

CYP17A1. CYP19A1 participa en la transformación de esteroides androgénicos; una mutación en CYP19A1 puede provocar un exceso de andrógenos, causando una virilización en mujeres y una hipervirilización en varones.



Fig. 2 Diferentes factores intrínsecos y extrínsecos a un organismo, pueden afectar la expresión de distintas isoformas de CYP450.

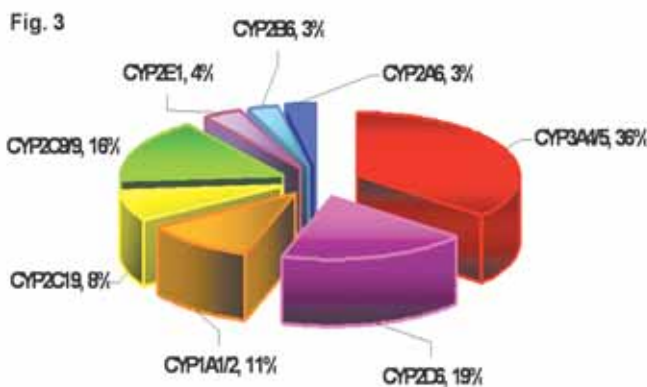


Fig. 3 Contribución estimada de distintas isoformas de CYP450 de humanos en el metabolismo de una gran variedad de fármacos.

Continúa en la página 12

Implican al gen NALP1 en el vitiligo y otras enfermedades autoinmunes

Científicos financiados por el National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), de Estados Unidos, han descubierto una conexión entre el gen NALP1 y la condición inflamatoria de la piel conocida como vitiligo. Variantes de este gen probablemente estén involucradas también con otras enfermedades autoinmunes, tales como la psoriasis, artritis, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico, etcétera.

El vitiligo es una condición crónica en la que los melanocitos (las células que pigmentan la piel) son destruidos. Como resultado, aparecen parches blancos en la piel de diferentes partes del cuerpo. Manchas similares aparecen también en las membranas mucosas (los tejidos que recubren el interior de la boca y la nariz, y probablemente también en la retina. El cabello que crece en las áreas afectadas por el vitiligo algunas veces se torna también blanco.

Los investigadores empezaron a buscar genes involucrados en vitiligo desde hace casi una década, con ayuda de la Sociedad de Vitiligo en el Reino Unido. “Al principio buscamos en familias con múltiples miembros con vitiligo”, señaló Richard Spritz, director del Programa de Genética Médica Humana, de la Universidad de Colorado, en el Centro de Ciencias de la Salud de Denver, Estados Unidos, y director del estudio.

Los investigadores enviaron un cuestionario a los miembros de la sociedad, preguntándoles acerca de su propia enfermedad y si otros miembros de su familia la padecían. Como parte del cuestionario, también preguntaron acerca de otras enfermedades autoinmunes. Lo que encontraron fue que el vitiligo estaba muy cercanamente asociado con otras enfermedades autoinmunes, principalmente la enfermedad de la tiroides, pero también con la anemia perniciosa, la artritis reumatoide, la psoriasis, el lupus, la enfermedad de Addison y la diabetes autoinmune de inicio en el adulto. Este hallazgo incentivó a los científicos a estudiar familias con múltiples miembros enfermos con vitiligo y a buscar similitudes en sus genes. Buscando en el genoma, descubrieron que NALP1, que codifica un regulador del sistema inmune innato, era la clave para predisponer a las personas al vitiligo y otras enfermedades autoinmunes, particularmente la enfermedad autoinmune de tiroides. El doctor Spritz señaló que “sabemos que cerca de 20 por ciento de las personas con vitiligo también padecen enfermedad autoinmune de tiroides y que este gene podría participar en ambas enfermedades”.

El doctor Spritz manifestó que las implicaciones de estos descubrimientos son alentadores. El gene identificado controla parte de lo que se llama el sistema inmune innato, que constituye nuestra primera defensa corporal contra la infección, dijo y precisó que “Cuando somos atacados por virus o bacterias, el sistema inmune innato estimula patrones inflamatorios y llama a la acción al resto del sistema inmune. “NALP1 es

probablemente un receptor para señales virales y bacterianas. No sabemos lo que estas señales son, pero ahora que sabemos qué gene es, podemos usar ese conocimiento para buscar las señales que disparan la enfermedad autoinmune”.

“Todas las enfermedades autoinmunes involucran la interacción de múltiples genes y disparadores ambientales. Uno nace con sus genes, pero no con estas enfermedades. No sabemos que las inicia, pero si lo hiciéramos, probablemente pudiéramos evitarlas o aún bloquear el proceso. De hecho, podría ser posible detener la enfermedad inmune”, puntualizó.

La aplicación más inmediata de esta investigación, publicada el 22 de marzo pasado en el *New England Journal of Medicine*, 356:1263-6, pudiera ser para la enfermedad con la que se inició la investigación: el vitiligo. Los médicos comúnmente tratan esta enfermedad con luz ultravioleta (UV) para estimular la repigmentación de la piel. Los investigadores también saben que existe un medicamento disponible (aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide) que bloquea el patrón de

inflamación que se piensa está controlado por NALP1. La posibilidad de combinar un fármaco con luz UV para mejorar el tratamiento del vitiligo es intrigante, y el doctor Spritz está interesado en encontrar más acerca de cómo la medicación puede afectar a las personas con vitiligo.

Para el director del NIAMS, Stephen I. Katz, este descubrimiento de la conexión entre NALP1 y las enfermedades autoinmunes constituye un importante avance en la comprensión de este tipo de padecimientos que afectan a entre 15 y 25 millones de norteamericanos. “En tanto más entendamos acerca de estas enfermedades, incluyendo los genes que nos predisponen a ellas y los factores ambientales que las desencadenan, más cerca estaremos de mejores tratamientos e inclusive mejores medidas preventivas”, concluyó. ☘

(Rosalba Namihira, con información de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos).



El cantante Michael Jackson, quien padece la enfermedad.



Convocatoria para el ingreso a la

Licenciatura en

Investigación Biomédica Básica

Ciclo escolar 2007-2008

Registro de aspirantes con último historial académico,
del 23 de abril al 24 de mayo de 2007, de 9 a 14 y de 16 a 19 h.

Facultad de Medicina, Servicios Escolares, planta baja

del edificio A, ventanillas 1 a 5

Informes en: www.biomedicas.unam.mx

E-mail: lib@biomedicas.unam.mx

La red de interacciones neuroinmunoendocrinas en esquistosomiasis

Galileo Escobedo y Jorge Morales-Molina
Instituto de Investigaciones Biomédicas

Los sistemas inmune y neuroendócrino integran una compleja red fisiológica, en la que hormonas esteroides y neuropéptidos regulan y modifican la respuesta inmune, manteniendo de manera conjunta la homeostasis del organismo. Dos de los principales componentes de esta red son los ejes hormonales hipotálamo-hipofisis-adrenales (HPA) e hipotálamo-hipofisis-gónadas (HPG).

Las interacciones entre el sistema inmune y los ejes hormonales HPA y HPG repercuten de manera trascendental en el inicio y activación de la respuesta al estrés, misma que a su vez posee funciones inmunomoduladoras importantes en la prevención de una excesiva respuesta inmune. Las funciones de ambos ejes inciden además en la adaptación y mantenimiento de la homeostasis durante procesos patológicos severos como enfermedades autoinmunes y los provocados por virus, bacterias, parásitos, tal como la esquistosomiasis ocasionada por el gusano platelminto *Schistosoma mansoni* que infecta a un caracol de agua dulce (*Biomphalaria*) cuando el drenaje descarga en los arroyos donde habita y que infecta al ser humano a su vez cuando éste se introduce en el agua contaminada con cercarias del parásito que penetran directamente la piel.

Actualmente se estima que el número de esquistosomíasis asciende a veinte millones alrededor del mundo, además de otros seiscientos millones en condiciones de alto riesgo de contraer la enfermedad.

Una vez penetrada la piel del hospedero, el gusano se desarrolla en una esquistosómula con movilidad y capacidad de migración. Después de un periodo de tres a cuatro semanas de migración, el gusano completa su desarrollo hacia la forma adulta, migrando en pares copulativos hacia zonas específicas de especie dentro del sistema circulatorio. Una vez establecida y después de un periodo aproximado de cinco semanas post-infección, la hembra comienza a depositar huevecillos en el torrente circulatorio. Muchos de esos huevecillos son depositados en tejidos ectópicos donde darán origen a la formación de granulomas. El parásito puede alojarse en la vejiga, el recto, los intestinos, el hígado, y las venas que lo irrigan, el bazo o los pulmones, ocasionando obstrucción del riñón y la vejiga, insuficiencia renal crónica, cáncer de la vejiga, daño hepático crónico con agrandamiento del bazo, inflamación del colon, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha, convulsiones e infecciones sanguíneas secundarias repetitivas, cuando el parásito entra a la sangre a través del colon.

Aunque se han destinado muchos recursos económicos y humanos hacia el desarrollo de vacunas contra la esquistosomiasis, esta infección persiste como una de las más severas en gran parte de los países en desarrollo.

La quimioterapia a base de praziquantel es uno de los tratamientos más efectivos en contra de la esquistosomiasis; sin embargo, el alto índice de reinfección postratamiento representa un grave problema de salud en la mayoría de los casos.

Por otro lado, la mayor parte del trabajo realizado sobre la inmunidad contra la esquistosomiasis se ha desarrollado en modelo murino de vacunación. Los ratones vacunados con cercarias atenuadas mantienen una fuerte respuesta tipo Th-1, frente al reto con cercarias normales. Esta respuesta se ve tipificada por la alta producción de Interleucina-2 (IL-2), IL-12 e Interferón gama (IFN- γ). Dichas citocinas favorecen la migración de células presentadoras de antígenos (APCs) desde

los nódulos linfáticos hacia los sitios donde la cercaria penetró. Como consecuencia de esta modulación, la fibrosis hepático-portal se ve importantemente reducida, fenómeno relacionado con la efectividad del hospedero para atenuar la patología en tejidos afectados.

Schistosoma por su parte, ha desarrollado diversos mecanismos de sobrevivencia dentro del hospedero con la finalidad de facilitar su establecimiento. Dichos mecanismos pueden ser de dos tipos. El primero consiste en la evasión de la respuesta inmune, empleando estrategias como variación antigénica, mimetismo molecular o afectando el procesamiento y la presentación antigénica. En el segundo, el parásito explota al hospedero en su propio beneficio, obteniendo ventajas en su establecimiento, crecimiento o reproducción. El beneficio de la explotación parasitaria del hospedero es sumamente significativo, pues los primeros han desarrollado estructuras similares a los receptores de hormonas esteroides y proteicas encontrados en vertebrados superiores. En este fenómeno de "regulación cruzada" de hospedero a parásito, el esquistosoma se beneficia directamente de hormonas y factores de crecimiento sintetizados por el hospedero, asegurando un rápido establecimiento y una sostenida reproducción. Esta "regulación cruzada" ha sido descrita en más de ocho especies



Litoral argentino, donde abundan los caracoles *Biomphalaria*, vector de *Schistosoma*



Conchas de caracoles *Biomphalaria tenagophila* y *Biomphalaria straminea*.

Esquistosomiasis: implicaciones para el hospedero y el parásito

Contor, Departamento de Inmunología,
Ciencias Biomédicas, UNAM

parasitarias, provocadas por parásitos protozoarios y metazoarios. Por esta razón, es de suma importancia considerar el papel de los esteroides adrenales y sexuales, así como de otras hormonas peptídicas y neurohormonas, durante la esquistosomiasis.

Papel de la edad y el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas adrenales durante la esquistosomiasis

En regiones endémicas de esquistosomiasis, recientemente se han catalogado dos interesantes patrones de infección como emergentes. Primeramente, la intensidad de la infección es más alta en niños que en adultos; en segundo lugar, sólo una fracción de los individuos infectados desarrollan fibrosis

característica de Symmer (peri-portal). Esos patrones de morbilidad no pueden ser explicados únicamente bajo las bases de la inmunidad adquirida o el sexo, sino también por factores relacionados con la edad, de manera específica dentro del período de la pubertad. Mark Booth y su grupo determinaron que los niños presentan cuadros de fibrosis menos severos; sin embargo, existe la posibilidad de que se deba a que no han estado suficientemente expuestos a la infección y, por lo tanto, a sus consecuencias patológicas.

Concomitantemente, la dehidroepiandrosterona (DHEA), un esteroide adrenal, y su análogo circulante DHEA-sulfato (DHEA-S), han sido implicados en los cambios, relacionados con la edad, en la inmunocompetencia y susceptibilidad a la esquistosomiasis. En seres humanos se ha demostrado que existe una relación entre DHEA-S y la intensidad de la infección, así como en la respuesta inmune humoral. Específicamente, altos niveles séricos de DHEA-S en adolescentes (15-19 años) coincidieron con una disminución progresiva en la intensidad de la infección, mientras que los niveles más altos de DHEA-S, encontrados entre la población que va de 20-29 años, determinaron el nivel más bajo de intensidad parasitaria. Además, DHEA-S ha demostrado un efecto protector durante la

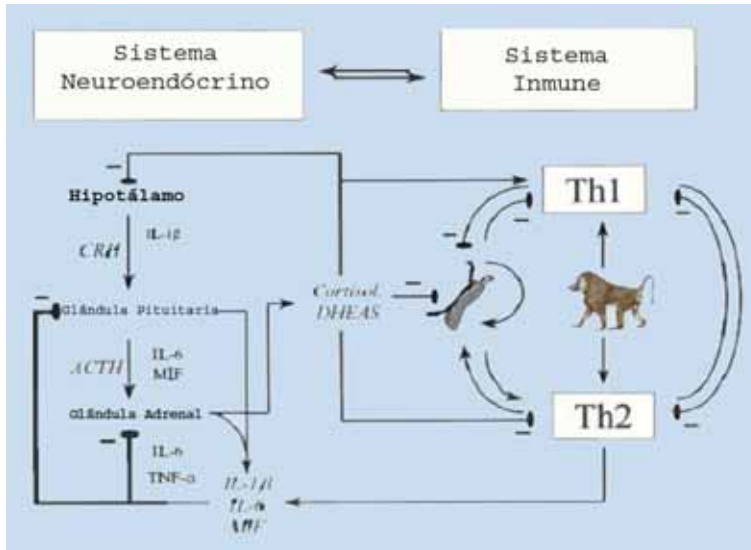
esquistosomiasis murina, un efecto tan efectivo como el que posee el mejor de los candidatos a vacuna generados contra este parásito.

Por otra parte, hemos demostrado que el funcionamiento de la glándula adrenal en mandriles y ratones es alterado durante la infección primaria y secundaria con *S. mansoni*. Además, estos cambios correlacionan con la intensidad y el tipo de infección. De la misma manera, nuestros estudios muestran que el eje HPA juega un papel similar en la progresión de la enfermedad en mandriles. Mandriles con infección primaria mostraron altos índices de carga para-

sitaria y oviposición, así como de granulomas provocados por huevecillos en hígado. Al mismo tiempo, los niveles de DHEA, ACTH y CRH disminuyeron conforme avanzaba el período de infección. Los mandriles re expuestos con bajas cargas parasitarias, índices de oviposición y granulomas hepáticos moderados presentaron altos niveles de DHEA, hormona adrenocorticotropina (ACTH) y hormona liberadora de corticotropina (CRH). Se han observado también reducciones de DHEA-S y cortisol circulantes en infecciones primarias en ratón, reforzando los datos recabados en mandriles. La

infección también induce la expresión de IL-1b en el hipotálamo, mientras que IL-6 y el factor inhibitor de la migración de macrófagos están mayormente presentes en hipófisis y glándulas adrenales. Así mismo, la expresión de factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) es potenciada en el hipotálamo y la glándula pituitaria.

Las evidencias experimentales presentadas aquí, muestran la importancia de las interacciones neuroinmunoendócrinas durante la esquistosomiasis, y podrían dar nuevas alternativas en la comprensión de los mecanismos que el parásito utiliza para su establecimiento, crecimiento y reproducción en un hospedero inmunocompetente. En términos prácticos, la complejidad de la relación hospedero-esquistosoma puede tener implicaciones en el control de la transmisión y el tratamiento de esta infección en países en vías de desarrollo. Estos factores



La dehidroepiandrosterona y su análogo circulante DHEA-sulfato, han sido implicados en los cambios -relacionados con la edad-, en la inmunocompetencia y susceptibilidad a la esquistosomiasis.



Imagen de Biomphalaria

Continúa en la página 14



Convocatoria El Megaproyecto Universitario del Genoma de *Taenia solium*, IMPULSA 3

Solicita personal entusiasta y capaz para participar en el ensamblado, anotación y caracterización del genoma de *T. solium*.

Dirigido a bioinformáticos, preferentemente con experiencia previa en investigación biológica, conocimientos generales de biología molecular y habilidad en el uso de computadoras: manejo de sistema operativo Linux, programación en PERL, uso y mantenimiento de bases de datos y creación de páginas Web.

Interesados, favor de enviar *curriculum vitae* al doctor Raúl Bobes Ruiz: rbobes@biomedicas.unam.mx

¿Vinculación para qué?

El Instituto de Investigaciones Biomédicas, firmó las bases de colaboración con el Centro de Desarrollo Empresarial (CDE), entidad constituida por la Facultad de Economía de la UNAM en convenio con la Cámara Nacional de la Industria de la Transformación (CANACINTRA), a fin de vincular y comercializar proyectos del Instituto con el sector productivo del país. Se anunció el pasado viernes 13 de abril, durante el seminario institucional Vinculación: ¿para qué?

Silvia Vargas Coordinadora de Vinculación del IIB, Flor Brown Grossman e Isabel Mascorro, coordinadora y representante, respectivamente del CDE de la Facultad de Economía, así como Iván Serdán, consultor del CDE, expusieron el resultado de dicho acuerdo, en donde algunos de los objetivos son: ofrecer servicios tecnológicos que necesitan las empresas, negociar convenios, pagos y gestionar la propiedad industrial.

Las ponentes explicaron que el objetivo de la comercialización de proyectos, es poner a disposición de la sociedad la tecnología que está generando la UNAM para la aplicación en las empresas. "La industria tiene fuerte demanda de proyectos de investigación, pues para poder seguir en el mercado necesita innovar permanentemente sus productos y a veces no sabe a quien acudir. Tenemos necesidades en los dos polos", aseveró la Ingeniera Mascorro.

Así, Biomédicas se compromete a enviar proyectos al CDE para identificar las oportunidades de negocios, evaluar el estatus de la patente, vincularlas a las empresas y comercializarlas, todo incluido en un plan integral de negocios, apoyado por el convenio que tiene la UNAM con la CANACINTRA. La relación del IIB con el sector productivo permite generar ingresos extraordinarios para desarrollar sus diversas actividades. Cabe señalar que Biomédicas ha establecido a lo largo de su historia, vínculos con 45 empresas, lo que le ha permitido financiar la

investigación, más allá del presupuesto asignado. Durante 2006, los recursos extraordinarios resultado de la vinculación sumaron 4 millones 300 mil pesos, obtenidos a través de donativos, convenios y acuerdos de colaboración. La mayoría de las patentes con las que cuenta están relacionadas con el sector productivo, y hay dos en trámite en 12 países de América Latina y 21 países entre Estados Unidos, Canadá y Europa; relacionadas con el tratamiento de la epilepsia y el cáncer, cuyos costos han sido pagados por la industria.

La ventaja de obtener ingresos extraordinarios es que se utilizan donde sea necesario, "son libres, para pagar desde becas, hasta financiar proyectos", señaló la licenciada Vargas, quien precisó que la tendencia ha sido la de apoyar las líneas de investigación existentes en Biomédicas, sin que ello implique distraer al investigador de sus intereses científicos.

Las ponentes invitadas afirmaron que una de las acciones prioritarias es incentivar a los investigadores de la UNAM a identificar oportunidades de vinculación con las empresas y utilizar los recursos disponibles para apoyar el desarrollo de micro, pequeñas y medianas empresas de base tecnológica, como los de la Fundación México Estados Unidos para la Ciencia y la Tecnología (FUMEC).

La Facultad de Economía está interesada en evaluar la viabilidad de los proyectos que se le presenten. El Centro de Desarrollo Empresarial surge hace cuatro años, por un convenio con CANACINTRA, con la idea de relacionar a la UNAM con los empresarios y ofrecer productos especializados. El Instituto Mexicano de la Propiedad Intelectual, ha capacitado al personal del CEDE para la búsqueda y desarrollo de patentes, por lo que la comunidad universitaria puede recurrir a él para realizar todos los trámites en esta materia. ✂ (Ruth Juárez, estudiante de servicio social en la Sección de Prensa y Difusión)



Recuerda
Fecha límite
de inscripción
JULIO 6

CONVOCATORIA

La Industria Mexicana de *Coca-Cola* invita a participar a profesionales y estudiantes que hayan realizado investigaciones y estudios en ciencia y tecnología de alimentos en México entre el año 2005 y el año 2007, a presentar sus trabajos para concursar en las siguientes categorías:

Categoría Única Estudiantil en Ciencia y Tecnología de Alimentos

\$ 65,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento

Categoría Profesional en Ciencia de Alimentos

\$ 100,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento

Categoría Profesional en Tecnología de Alimentos

\$ 100,000.00 M.N., y diploma de reconocimiento

Asimismo se convoca a instituciones de educación superior y centros de investigación a presentar candidatos para la

**CÁTEDRA COCA-COLA
PARA JÓVENES INVESTIGADORES
EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS
\$ 200,000.00 M.N., medalla de plata y diploma de reconocimiento**

BASES E INSCRIPCIONES

Con la publicación de esta Convocatoria queda abierta la inscripción para todas las categorías y premios hasta la fecha límite de inscripción, entrega de trabajos y registro de candidatos que es el 6 de julio de 2007 a las 18:00 horas en la oficina de la Coordinación Ejecutiva del Premio. Los resultados se harán públicos el 1° de octubre de 2007.

MAYORES INFORMES

Premio Nacional en Ciencia y Tecnología de Alimentos
Coordinación Ejecutiva
Rubén Darío No. 115
Col. Bosque de Chapultepec, 11580 México, D.F.
Teléfonos: (01-55) 5262-2325 / 5525-1640 (en el Distrito Federal),
(01-800) 704 44 00 (llamada sin costo)
Fax: (01-55) 5262-2005
Internet: www.pncta.com.mx, www.conacyt.mx

**Fecha límite de inscripción, entrega de trabajos y registro de candidatos
6 de julio de 2007 a las 18:00 horas**

EXCLUSIVAMENTE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO DE ACUERDO CON LAS BASES GENERALES DE ESTA CONVOCATORIA



HAZ DEPORTE
HOLA 01800-704 4400

llamada sin costo INFORMACIÓN AL CONSUMIDOR © The Coca-Cola Company 2004. "Coca-Cola", la onda clásica y el contorno de la botella, son marcas registradas y propiedad de The Coca-Cola Company.

Televisión por Internet

Aparece la televisión por Internet, y se está cumpliendo otra parte de la predicción hecha en esta columna hace ocho años, sobre la confluencia del teléfono, la televisión y la computadora.

Me refiero a Joost, un programa desarrollado por el Niklas Zennstrom y Janus Friis, los autores de Skype, el asombroso programa de telefonía por Internet. Claro, ya hay programas para ver videos de la televisión del Internet en la computadora, pero aquél lleva la experiencia a un nuevo nivel. Por ejemplo, Prodigy Media (gratuito para usuarios del proveedor de banda ancha) ofrece algunos excelentes programas de televisión, pero hay que bajarlos primero. En cambio, con Joost se ven los programas directamente, en tiempo real, con una resolución comparable a la de Sky.

Joost está en beta, su disponibilidad es aún limitada, y su oferta de programas todavía escasa, pero no me queda duda que marca claramente un rumbo en el desarrollo de la computación.

Cercinogénesis por agentes químicos...

Viene de la página 3

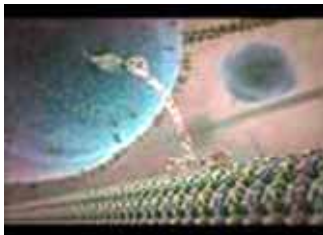
al menos cien de ellos involucrados en ésta.

Señaló también que hay ciertas dosis y cierto daño que el sistema puede tolerar, pero altas concentraciones de contaminantes no solamente producen mutaciones en el DNA sino también procesos de carcinogénesis. En China, por ejemplo, existe un grave problema epidemiológico por el consumo de grandes cantidades de aflatoxinas, debido a que el maíz se moja y propicia el crecimiento de *Aspergillus*; asimismo, el virus de

De cómo el organismo metaboliza...

Viene de la página 6

El sistema de P450 también parece ser importante en procesos inflamatorios, por ejemplo, participa en el metabolismo del ácido araquidónico y sus derivados como los leucotrienos y tromboxanos. El ácido araquidónico puede ser metabolizado por varias familias de CYP450 (CYP1, CYP2, CYP3, CYP4). Este es un ácido graso poli-insaturado de 20 carbonos y es un componente esencial de las membranas biológicas. También es un precursor de los eicosanoides, los cuales actúan como hormonas parácrinas. En nuestro laboratorio determinamos que la histamina, una amina biogénica importante en la regulación de las respuestas inflamatoria e inmune, en la proliferación celular y con función neurotransmisora, es metabolizada por CYP2E1 en hígado de rata, y que a su vez, tiene un papel inductor de CYP1A1 y la misma CYP2E1. El papel del sistema de P450 en los procesos inflamatorios ya había sido sugerido en diversos estudios sobre parasitosis hepáticas por *Taenia taeniformis*, *Fasciola hepatica* y *Opisthorchis viverrini* en los que se detectó inducción de isoformas de P450 (cyp2a5 en ratón y CYP2A1,



Fragmento del video *The Inner Life of a Cell*, disponible en YouTube

Por supuesto, también está YouTube. Más que televisión, se trata de videos y la calidad varía mucho, pero no pueden dejar de ver uno llamado *The Inner Life of a Cell*. Hay dos versiones, una corta y musicalizada que es un poema en movimiento, y otra completa y explicada. Por supuesto que hay que ver ambas, y luego seguirse con todos los otros videos de temas biológicos.

Para completar el asunto de la confluencia mencionada antes, escribí esta columna en mi teléfono inteligente (smartphone), un HP IPAQ que corre Windows Mobile. El teclado es sorprendentemente cómodo para su pequeño tamaño, pero además el programa de notas escritas va sugiriendo palabras basado en las primeras letras que uno va escribiendo, lo que facilita mucho la escritura. Lo sorprendente es que al terminar me conecté a mi computadora en Biomédicas, pasé el artículo escrito y lo puse en la carpeta de red para que los editores de la *Gaceta Biomédicas* lo puedan incluir en el siguiente número. Todo esto lo hice en la IPAQ. ☞

Jorge Limón-Lason R. jlimon@biomedicas.unam.mx

la hepatitis B hace sinergia con las aflatoxinas y produce un tipo de cáncer de hígado que no es común en occidente; lo mismo ocurre con los cacahuates en África, que se enmohecen. En esos lugares es posible detectar aductos de AFB₁ en la orina de las personas expuestas. ☞

(Rosalba Namihira, con información enviada por el ponente. Se agradece el apoyo para la traducción del grupo de la doctora Regina Montero).

CYP1A1 y CYP2B1 en rata), y se encontraron efectos similares debidos a una hepatectomía parcial. A medida que se avanza en el estudio de este complejo sistema enzimático se descubre que su papel en el organismo es de suma importancia, por todos los procesos en los que participa, y se revela que la variedad de sustratos que pueden ser transformados por unas cuantas decenas de estas enzimas es tan amplio que prácticamente son capaces de lidiar con cualquier compuesto químico al que se enfrente el organismo en el presente y quizás en el futuro, aunque no hay que olvidar que el resultado de esa transformación no siempre es benéfico para la salud. ☞

Bibliografía:

Dávila-Borja VM, Belmont JA, Espinosa JJ, Moreno-Sánchez R, Alboreo A and Montero RD (2007). *Arch Toxicol* in press. DOI 10.1007/s00204-007-0202-9.

Kirby GM, Pelkonen P, Vatanasapt V, Camus AM, Wild CP, Lang M (1994). *Mol Carcinogen* 11: 81-89.

Montero R, Serrano L, Dávila VM, Ito A, Plancarte A (2003). *Mutagenesis* 18:211-216.



El reto de una adecuada vigilancia Farmacológica.

*Anabel Loza Corral, Unidad de Información y Estudios Clínicos,
Monitor Clínico, Laboratorios Silanes / Instituto Bioclon.*

*Walter García Ubbelohde, Unidad de Información y Estudios Clínicos
Gerente en Investigación de Estudios Clínicos, Laboratorios Silanes / Instituto Bioclon*

Farmacovigilancia es la actividad que implica la detección, evaluación, análisis, reporte, seguimiento y manejo de las reacciones adversas (RA) o eventos adversos (EA) que se presentan con el uso de un producto farmacéutico.

Es de gran importancia conocer los procedimientos que deben seguirse para que todas las sospechas de RA/EA relacionadas con la seguridad de medicamentos, como son: productos aprobados para su comercialización o en investigación, dispositivos médicos, sustancias farmacéuticas, etcétera, puedan ser reportadas de manera oportuna y adecuada.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la farmacovigilancia como “la ciencia que trata de reunir, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información de nuevas reacciones adversas y prevenir los daños en los pacientes”

Los organismos sanitarios relacionados con el control y vigilancia de los medicamentos en México, como son la Secretaría de Salud (SSA) y el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), como parte de la Comisión de Riesgos para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), han establecido sistemas que facilitan la pronta identificación y reporte de RAs/EAs, limitando en lo posible cualquier riesgo en los consumidores y fomentando una cultura del reporte en nuestro país.

Uno de los beneficios más importantes de hacer farmacovigilancia, es poder identificar medicamentos que impliquen un riesgo para una población determinada, ya sea por el uso, abuso, mal uso, sobredosis, falta de eficacia, en

el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad.

Otro beneficio es poder identificar propiedades desconocidas en los productos farmacéuticos, lo que conlleva evitar secuelas graves o la muerte de los pacientes, pero también identificar propiedades del medicamento en beneficio del tratamiento de la enfermedad.

Identificar, clasificar y establecer un diagnóstico de evento adverso, no es tarea fácil, ya que puede haber la posibilidad de que sólo se “sospeche” una reacción adversa, o que ésta

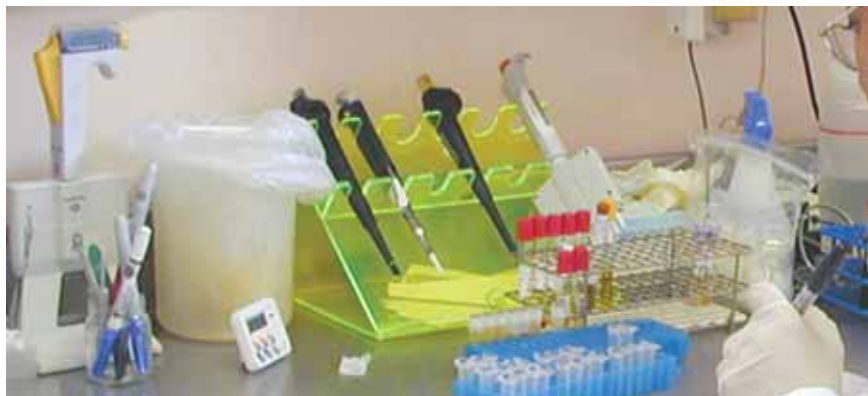
esté relacionada o no con el medicamento y, en el peor de los casos, que se trate de una reacción adversa inesperada, cuya naturaleza o severidad no se encuentre descrita en la literatura científica, en la forma de prescribir el producto, ni en la documentación presentada para su registro y que,

además, no sea posible determinar su acción farmacológica.

Un ejemplo de esto puede ser el establecer un diagnóstico de reacción adversa a un remedio herbolario, aún cuando cuente con un registro sanitario y haya demostrado científicamente su beneficio terapéutico, debido a la variedad de síntomas para los que se utiliza, el pobre conocimiento clínico en su uso y las dosis empíricas utilizadas en la mayoría de los casos, que dificulte el reporte de los casos.

Con esto podemos concluir que es de vital importancia conocer las actividades y procedimientos de una adecuada vigilancia farmacológica y saber aplicarla cuando se presente el caso.

Es responsabilidad de todos los profesionales de la salud, instituciones públicas y privadas, industria farmacéutica e investigadores, contribuir y fomentar las actividades de farmacovigilancia para garantizar de mejor manera la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que se comercializan o que se encuentran en proceso de investigación clínica. ☘



Toxoplasmosis: respuesta inmune...**Viene de la página 5**

(PCR) y el aislamiento del parásito *in vivo* e *in vitro*. En caso de ser positivo, se trata a la madre, y se da seguimiento y tratamiento al bebé durante el primer año de vida, aunque no presente sintomatología al nacimiento, pues si no son diagnosticados tempranamente, desarrollan alguna discapacidad grave. Al respecto, mencionó que en mil 500 estudios a pacientes se ha encontrado que los anticuerpos IgM, que hacen sospechar que la persona tiene una infección reciente, resultaron positivas en un 11 por ciento.

La red de relaciones neuroinmunoendocrinas**Viene de la página 9**

fisiológicos, actores principales en el establecimiento de la red de interacciones neuroinmunoendocrinas hospedero-parásito deben ser tomados en cuenta, debido a su preponderancia fisiológica y biológica, en el diseño de vacunas y nuevos fármacos contra el parásito, estrategias que pueden servir en el control de la esquistosomiasis y, por lo tanto, en otras infecciones parasitarias. ☞

E-mail: jmonitor66@biomedicas.unam.mx

Papel del factor de crecimiento...**Viene de la página 2**

que los hace muy susceptibles a desarrollar la enfermedad. La arteriosclerosis es resultado de un proceso inflamatorio en el que los linfocitos T juegan un papel importante; así, mientras que ratones sin linfocitos T son más resistentes a desarrollar la enfermedad, la transferencia de linfocitos T de los ratones ApoE-KO a ratones silvestres, ocasionó rápidamente la enfermedad. Para evaluar la participación del TGF- β en esta respuesta inflamatoria, se hicieron cruces del ratón CD4dnTGF-RII con el ApoE-KO observándose una exacerbación de la aterosclerosis, comparadas con el ApoE-KO [5]. Estos experimentos demostraron que los linfocitos T son normalmente regulados por el TGF- β y que, cuando éste no puede mediar su señal, los linfocitos son más agresivos y patogénicos.

Otra de las enfermedades de interés en las que está involucrado TGF- β , es la diabetes mellitus tipo I. En ella, se da una destrucción de los islotes pancreáticos, específicamente de las células beta productoras de insulina. El grupo de Flavell demostró que TGF- β también tiene un papel regulador del proceso autoinmune. Para ello, generaron ratones que podían encender el gen de TGF- β de manera condicional en el islote [6]. De manera interesante, demostraron que un solo pulso de TGF- β en el islote, prevenía la diabetes, a través de la expansión de células T reguladoras CD4+CD25+ dentro de dicha estructura.

Uno de los marcadores que definen mejor a los linfocitos T con función reguladora, es la expresión del factor de transcripción Foxp3. En efecto, la ausencia de este factor, induce un síndrome autoinmune en humanos, denominado IPEX ("immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked") o bien, autoinmunidad multi-órgano específica en el ratón (ratón "Scurfy"). En un intento para entender el papel de los linfocitos T reguladores en el control de las respuestas autoinmunes,

Finalmente la ponente recomendó que la realización de un estudio de sangre para descartar la infección por este parásito previo al embarazo, y tener cuidado para evitar un posible contagio durante la gestación, absteniéndose de comer carne o vegetales crudos o agua no hervida, y mantener limpio el arenero de los gatos de casa durante el embarazo. ☞

Ana María Hernández



recientemente, el grupo del doctor Flavell, publicó en la revista *Nature* (2007; 15;766-70) resultados sobre experimentos en un ratón en el que la expresión del gen Foxp 3 se puede regular negativamente de manera condicional [7]. De esta manera, pudieron demostrar que la disminución de la expresión de Foxp 3, disminuía la función reguladora de los linfocitos T reguladores, convirtiéndolos en células efectoras y causando enfermedad. La importancia de estos hallazgos estriba en que plantean posibles mecanismos moleculares que podrían estar involucrados en la etiopatología de muchas enfermedades en los humanos. ☞

Bibliografía:

1. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Flavell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:99-146.
2. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease. *Nature*. 1992;359(6397):693-9.
3. Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. *Immunity*. 2000;12(2):171-81.
4. Gorelik L, Flavell RA. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor-beta signaling in T cells. *Nature Medicine*. 2001;7(10):1118-22.
5. Robertson AK, Rudling M, Zhou X, Gorelik L, Flavell RA, Hansson GK. Disruption of TGF-beta signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2003;112(9):1342-50.
6. Peng Y, Laouar Y, Li MO, Green EA, Flavell RA. TGF-beta regulates in vivo expansion of Foxp3-expressing CD4+CD25+ regulatory T cells responsible for protection against diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(13):4572-7.
7. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature*. 2007;445(7129):766-70.



H_2O + Kärcher, es la fórmula del agua potable

KÄRCHER

Limpieza y Tecnología



Unidad Potabilizadora

La avanzada tecnología alemana de la potabilizadora de agua Waterclean de Kärcher, es la más adecuada para la potabilización eficaz del agua en la industria química y biomédica. La unidad de potabilización es alimentada con agua de red, de superficie (pozos, manantiales, ríos, etc) o acuíferos. Una combinación de filtros de membrana, (Ósmosis Inversa) arena y carbón activo garantizan la purificación eficaz del agua.

01 800 024 1313

www.karcher.com.mx

Identificación de un nuevo gen para la obesidad Viene de la página 1

Se ha sugerido que la susceptibilidad genética de la población mexicana para el desarrollo de la obesidad y la diabetes probablemente esté relacionada a su componente amerindio. Considerando esta hipótesis, es importante mencionar que la variante R230C parece ser exclusiva de poblaciones amerindias o con componente amerindio, como es el caso de los mexicanos mestizos. Lo anterior se sugiere debido a que la variante R230C no ha sido encontrada en ninguna de las poblaciones previamente estudiadas (africana, europea, china y sudasiática). Esta variante fue reportada por primera vez en tres individuos Oji-Cree con niveles bajos de HDL-C. Se encontró una alta frecuencia de la variante R230C en seis grupos amerindios de México (Mayas, Purépechas, Teenek, Mazahuas, Tarahumaras y Yaquis), sugiriendo que esta variante surgió posiblemente en los primeros humanos que cruzaron el estrecho de Bering y que su alta frecuencia en la población amerindia se pudo deber a alguna ventaja selectiva. A este respecto y con base en la hipótesis de James V. Neel (1962), se podría especular que aquellos individuos con la variante R230C, pudieron almacenar calorías en forma de grasa durante los tiempos de abundancia y sobrevivir periodos prolongados de hambruna. Por lo que la



La Bailarina. Obra de Fernando Botero.

selección natural llevaría a una mayor frecuencia de este genotipo "ahorrador" en aquellas poblaciones que de manera intermitente pasaban por periodos de hambruna severa.

Debido a la frecuencia elevada de la variante R230C (33 por ciento) y el alto riesgo que confiere al desarrollo de diabetes de inicio temprano y obesidad, consideramos que puede tener relevancia epidemiológica. Es por ello que hemos iniciado diversos estudios para valorar el efecto de la dieta, ejercicio y respuesta a distintos tratamientos farmacológicos en los pacientes diabéticos obesos y no obesos con y sin la variante R230C, lo cual podría contribuir no sólo al conocimiento de la fisiopatología de la diabetes y la obesidad, sino también a la identificación de posibles nuevos blancos terapéuticos, así como la adecuación de los tratamientos actuales. Por otra parte, el potencial uso de esta variante como un marcador genético de riesgo para el desarrollo de obesidad y diabetes, requerirá de estudios prospectivos que permitan evaluar la capacidad de predicción de la variante R230C en el desarrollo de estos padecimientos, lo cual ayudará en la identificación de posibles mecanismos de prevención de estas enfermedades. ☞
(Con información publicada en *Diabetes*, 7 Feb 2007, on-line)



Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Ramón de la Fuente / Rector
Lic. Enrique Del Val / Secretario General
Mtro. Daniel Barrera / Secretario Administrativo
Dr. René Drucker / Coordinador de la Investigación Científica
Dra. Gloria Soberón Chávez / Directora del IIBm

Gaceta Biomédicas
Rosalba Namihira / Directora
Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi / Editores
Ana María Hernández / Reportera

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 IIBm. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la docencia del IIB, Tercer Circuito Escolar Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622 8901. Impresión: Editoriales de México, S.A. de C.V. (División Comercial) Chimalpopoca 38, Col. Obrera, C.P. 06800, México, D.F. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 001911/97 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Editores: Rosalba Namihira y Edmundo Lamoyi. Tiraje de 4 mil 500 ejemplares. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Jorge Limón-Lason.

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Rosalba Namihira, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: namihira@biomedicas.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. □

Comunidad Biomédica

Un nuevo espacio

Me da mucho gusto inaugurar este nuevo espacio en nuestra *Gaceta Biomédicas*, donde escribiremos distintos miembros de la comunidad sobre temas diversos. Hoy quiero comunicarles mis primeras experiencias al frente de este Instituto.

Hace menos de un mes que tuve el honor de ser designada Directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas. En este breve lapso, he tenido diversas y muy intensas experiencias, en su gran mayoría muy gratas. Pero entre todas ellas, la más satisfactoria ha sido, con mucho, la respuesta tan positiva que he recibido de distintos miembros de la comunidad universitaria y específicamente, de la de Biomédicas. Les agradezco a todos ustedes su apoyo y solidaridad.

Entre los cambios que he promovido en estas semanas y que considero más significativos para la organización de Biomédicas, quisiera resaltar los siguientes:

El manejo de todos los asuntos del personal académico será responsabilidad de la Secretaria Académica, María Elena Flores Carrasco, y no de los Jefes de Departamento, como había sido hasta ahora. En este sentido, serán los Jefes de Grupo quienes firmen las solicitudes propias y avalen las de los miembros del personal académico asignado a su grupo. Los Jefes de Departamento: María Sitges (BCyF), Alfonso León (BMyB), Clara Espitia (I) y María Eugenia Gonsebatt (MGyTA), serán responsable de promover los eventos académicos de cada departamento, tales como seminarios departamentales, cursos, etcétera, así como de organizar de manera coordinada el uso eficiente del equipo institucional, es decir, de todo aquel de uso común.

La Unidad de Cómputo se reestructuró, de modo que Roberto Rico quedó al frente de la misma; Laura Cáceres se encargará exclusivamente de la programación de la administración y quedará adscrita a la Secretaría Académica; Jorge Limón realizará programas de apoyo para los investigadores, coordinado por Luis Mendoza.

La Secretaría Técnica, a cargo de Sergio Sánchez, atenderá los asuntos de obras, mantenimiento de los cuartos de máquinas y equipos similares, así como los de vinculación y de la planta piloto. Es importante que para cualquier asunto relacionado con estas áreas se dirijan directamente al doctor Sánchez, pues él es el responsable de su buen funcionamiento.

La contadora Rosa María Pacheco se encuentra haciendo un diagnóstico del funcionamiento de la Secretaría Administrativa y pronto sustituirá a Juan Rivera en el cargo. Con base en este diagnóstico se plantearán los cambios necesarios para mejorar el funcionamiento de la administración. Aprovecho para reconocer el trabajo que hizo el licenciado Rivera en bien de Biomédicas.

Por último, quiero agradecer a todos los involucrados en la mudanza de los grupos de investigación al nuevo edificio de laboratorios. Sé que ha sido una labor difícil y que se llevó a cabo en condiciones que distaron mucho de ser las óptimas. En este sentido, quiero ofrecer una disculpa a quienes se mudaron al nuevo edificio cuando aún las instalaciones no estaban del todo listas. ✂

Gloria Soberón Chávez