



Gaceta

Biomédicas

ISSN 1607-6788



Enero de 2008 Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM Año 13 No. 1

Biomédicas y el INMEGEN establecen lazos de colaboración

Eric Lander, líder del Proyecto Internacional del Genoma Humano, inaugura ciclo de sesiones académicas conjuntas

A fin de impulsar proyectos científicos, así como la formación de recursos humanos, los Institutos de Investigaciones Biomédicas de la UNAM (IIB) y Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) han formalizado un proyecto de colaboración académica. Esta sinergia, incluye acciones como el establecimiento de un intercambio estudiantil, es decir, la posibilidad de que alumnos de nivel licenciatura y posgrado roten en el IIB y en el INMEGEN, así como el desarrollo de proyectos científicos conjuntos. Además, se contempla compartir la tecnología con la que cuentan ambas instituciones.

Para reforzar la colaboración, se organizó un ciclo de sesiones académicas conjuntas. La primera de ellas que enlazó a través de videoconferencia a 24 dependencias universitarias y del Sector Salud, con una asistencia de más de 900 personas, fue dictada por el doctor Eric Lander, director fundador

del Instituto Broad del Massachusetts Institute of Technology (MIT) y de la Universidad de Harvard, quien es uno de los líderes más notables de la revolución genómica y en los últimos diez años ha encabezado el desarrollo de los mapas genómicos y físicos del Genoma Humano.

Durante la sesión de apertura del ciclo de sesiones académicas conjuntas, la doctora Gloria Soberón, directora del IIB, destacó la importancia que reviste la colaboración con el INMEGEN, cuya vocación, señaló, es la de establecer las ciencias genómicas y vincularse académicamente con instituciones privadas y públicas, como es el caso del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM.

El doctor Gerardo Jiménez Sánchez, director general del INMEGEN, expresó su satisfacción por la alianza con Biomédicas y manifestó su deseo de que esta colaboración genere los productos en investigación,

Continúa en la pág. 2



Gerardo Jiménez y Gloria Soberón

Foto: Iván Álvarez

Parasite Immunology publica número especial escrito y editado por mexicanos

Dedicado a la inmunoparasitología mexicana

La revista internacional indizada *Parasite Immunology* publicó el pasado mes de diciembre su *Special Issue*, titulado *Mexican Immunoparasitology*, el cual fue escrito por mexicanos y editado por el doctor Jorge Morales Montor, investigador del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB).

El doctor Morales Montor considera que el hecho de que una revista internacional dedique un volumen a presentar el trabajo realizado por mexicanos obedece, en primer lugar, a que la inmunoparasitología en México progresó significativamente durante la década pasada, ya que así lo indican el incremento en aproximadamente 60 por ciento de las publicaciones científicas mexicanas en revistas indizadas durante las dos últimas décadas y el importante aumento en el número de doctores graduados en el área.

El doctor Morales Montor, quien forma parte del Comité Editorial de esta publicación desde 2004, destaca también el hecho de que un creciente número de científicos, en diferentes estados del país, se dedica al campo de la inmunoparasitología y en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), particularmente en el IIB, se ha realizado un gran esfuerzo por promover el desarrollo de esta área en la última década, lo que explica porque la mayoría de autores de este volumen son de diversas Facultades e Institutos de la UNAM.

La segunda razón por la que una revista internacional dedica un número especial a la inmunoparasitología de México, comenta el editor, es que sus condiciones ecológicas, climáticas, económicas y sociales permiten la existencia de una gran variedad de parásitos y consecuentemente de una diversidad de enfermedades parasitarias y de un buen número

Continúa en la pág. 12

Otorga Biomédicas el Premio "Silanes 2006" _____ p. 3
Premio "Gustavo Baz Prada 2007" para alumna de Biomédicas _____ p. 4

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. José Narro Robles
Rector

Dr. Sergio M. Alcocer
Secretario General

Mtro. Juan José Pérez Castañeda
Secretario Administrativo

Dr. Carlos Arámburo de la Hoz

Coordinador de la Investigación Científica

Dra. Gloria Soberón Chávez
Directora del IIB

Gaceta Biomédicas

Sonia Olguin
Directora

Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi
Editores

Pável Álvarez
Reportero

GACETA BIOMÉDICAS, órgano informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Certificado de Licitud de Título N. 10551. Certificado de Licitud de Contenido N. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo N. 001911/97 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. 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. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi.

Tiraje: 4 mil 500 ejemplares. página web: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. Responsable de la edición electrónica: Laura Cáceres.

Cualquier comentario o información dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@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.

Biomédicas y el INMEGEN...
Viene de la pág. 1

en recursos humanos y en tecnología que ambas instituciones buscan. “La trascendencia de la visita del doctor Lander a este instituto es enorme, porque contribuye al desarrollo de nuevas vinculaciones entre la Universidad de Harvard, el MIT y el INMEGEN, instituciones que llevan a cabo proyectos genómicos sobre diabetes, obesidad y diferentes tipos de cáncer, de tal forma que la misión de este instituto, de desarrollar investigación científica de alto nivel aplicada a problemas nacionales de salud entorno al genoma humano, se ve reforzada con la distinguida visita del doctor Lander”, expresó.

El doctor Lander es reconocido como uno de los líderes del Proyecto Internacional del Genoma Humano, del ratón y del perro, así como de otras especies. Ha tenido a su cargo el proyecto del estudio de la variación genómica en el mundo. Como matemático ha desarrollado los algoritmos y los sistemas de cómputo que hoy en día se aplican en la mayor parte del mundo para el análisis del genoma humano.

Durante su ponencia, impartida por videoconferencia a la comunidad científica de los Institutos de Investigaciones Biomédicas y de Fisiología Celular, de la Facultad de Medicina de la UNAM, del Tecnológico de Monterrey Campus Cuernavaca, del Instituto

Nacional de Perinatología y del grupo de Genética Molecular de la Universidad del Valle en Cali, Colombia, entre otros, el doctor Lander consideró que el Proyecto del Genoma Humano fue uno de los grandes triunfos y aportaciones de la comunidad biomédica. De modo que a pesar de que hay partes del genoma humano que no se han podido secuenciar, ya que sólo se conoce el 99.9 por ciento, el contar con este acervo de información ha permitido entender las bases moleculares de un gran número de enfermedades comunes.

Lander señaló que en el Proyecto del Genoma Humano se han logrado avances muy importantes pero se necesita aún más; lo que se requiere, dijo, se va a obtener a través de la medicina genómica, es decir, se busca identificar la información relacionada con las variaciones genéticas de la población y conocer todas las mutaciones que son responsables de las enfermedades, a fin de emplear esa información para el desarrollo de nuevos fármacos.

Señaló que es fundamental conocer todas las variaciones genéticas en la población humana, la cual tiene una heterociguidad más baja que la de las demás especies.

Lander citó el ejemplo de Finlandia, en donde se realizaron estudios de mapeo y se encontraron algunos haplotipos (fragmentos del genoma en los que ocurre poca o nula recombinación) relacionados con ciertas enfermedades.

Informó que un importante estudio realizado en 2001 mostró que el genoma humano en la población en general tiene el mismo tipo de estructura en bloques de haplotipos. “De ahí surgió la idea de que si se conocieran los haplotipos totalmente, se podrían probar marcadores de cada bloque y servirían como sustituto para el resto; esto llevó al desarrollo del Proyecto Internacional HapMap (mapa de los haplotipos), el cual permite probar millones de marcadores en varios cientos de personas y encontrar una estructura de correlación”. El Proyecto HapMap se lanzó en el 2002 con la participación de diferentes centros de investigación y los datos están en internet, disponibles para la comunidad científica.

A fin de realizar una genotipificación más completa, el doctor Lander indicó que tres centros genómicos recibieron fondos de empresas y fundaciones. “La meta era encontrar 300 mil variaciones genéticas pero gracias al mejoramiento de las metodologías fue posible descubrir hasta 1.4 millones, al contar con mejor tecnología en la actualidad se conocen 10.5 millones de estas variantes en la población”, informó.

Finalmente el doctor Lander señaló que México tiene un gran potencial para realizar estudios de asociación genómica dada la variedad étnica con que cuenta, compuesta por 65 grupos. Esta diversidad tan importante permitirá estudiar la composición genética con mayor detalle. “Admiro en particular el desafío que se tiene en la Ciudad de México para recopilar información de los grupos poblacionales y para tratar de hacer estudios de composición genética, pero también se debe de incluir la ancestría de éstos para entender las posibles relaciones”, indicó. †Pável Álvarez



Eric Lander

Foto: Iván Álvarez

Otorga Biomédicas el Premio “Silanes 2006”

Reconoce el Instituto el trabajo de su comunidad

El Instituto de Investigaciones Biomédicas reconoció con el Premio “Silanes 2006” a Gerardo Gamba Ayala por el mejor artículo publicado; a Jazmín Pérez Rojas y Eileen Uribe Querol por la mejor tesis doctoral y a Norma Vázquez como la mejor técnico académico.

Biotechnología, quienes declararon un empate en la categoría de mejor tesis doctoral, por lo que fueron galardonados Eileen Uribe y Jazmín Pérez, así como sus asesores los doctores Gabriel Gutiérrez del Departamento de Biología Celular y Fisiología y Norma Bobadilla del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, respectivamente.



Rosalba Namihira, Gabriel Gutiérrez, Norma Bobadilla, Eileen Uribe, Jazmín Pérez, Paola de los Heros, Gloria Soberón y Juan López de Silanes.

Foto: Iván Álvarez

En ceremonia presidida por la doctora Gloria Soberón, directora del IIB; el licenciado Juan López de Silanes, vicepresidente ejecutivo de Laboratorios Silanes; los investigadores eméritos Alfonso Escobar y Horacio Merchant, y el doctor Jaime Martuscelli, coordinador de Asesores de la Rectoría, se entregó al doctor Gerardo Gamba, miembro del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, el premio al mejor artículo publicado, por su trabajo titulado “Wnk3 bypasses the tonic requirement for K-Cl cotransporter activation via a phosphatase-dependent pathway”, publicado en la revista *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Debido a que el doctor Gamba se encontraba fuera del país, el reconocimiento lo recibió Paola de los Heros, primera autora del artículo y su alumna de Doctorado.

En el artículo, el doctor Gamba Ayala explica que las cinasas WNK3 y WNK3-D29A tienen la capacidad de servir de puente en la regulación de los cotransportadores electroneutros, pues en presencia de WNK3 activa o inactiva, los cambios en el volumen celular que son requeridos para activar o inhibir los cotransportadores de la familia SLC12 ya no son necesarios.

La cinasa WNK3 activa parece inducir fosforilación, mientras que WNK3 inactiva probablemente induce defosforilación de los cotransportadores. Este último efecto lo hace a través de activar a proteína fosfatasa.

El jurado calificador estuvo integrado por los doctores Jaime Mas, director del Programa Universitario de Investigación en Salud; Annie Pardo, coordinadora del Consejo Académico del Área de las Ciencias Biológicas y de la Salud; Gonzalo Martínez de la Escalera, secretario académico del Instituto de Neurobiología y Elda Guadalupe Espín, del Instituto de

las neuronas corticales generan contactos sinápticos de manera puntual y progresiva. Sugiere además que si bien en algunas especies y regiones cerebrales predomina la sobreproducción de contactos y la subsiguiente eliminación de ellos en respuesta a la disponibilidad limitada de factores de crecimiento, en la vía tálamo-cortical somatosensorial de la rata, la formación de sinapsis es precisa, paulatina y depende de la concentración local creciente de factores de crecimiento y no necesariamente de incrementos en los niveles de actividad neuronal asociados con el uso.

Por su parte, Jazmín Pérez presentó su tesis “Significancia molecular y fisiológica de la aldosterona en la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina”. Explicó que la aldosterona induce vasoconstricción del riñón, por lo que participa en el desarrollo del daño funcional y estructural en la insuficiencia renal aguda causada por la ciclosporina, que es un inmunosupresor muy utilizado en pacientes trasplantados.

La aldosterona, dijo, es una hormona que actúa a través de la activación de los receptores mineralocorticoides y su principal función es aumentar la reabsorción de sodio y la excreción de potasio, por lo que se propone el uso de espironolactona para bloquear a los receptores para mineralocorticoides, a fin de reducir la nefrotoxicidad inducida por ciclosporina.

El Consejo Interno del IIB decidió otorgarle a Norma Vázquez, la distinción como la mejor técnico académico del año por su destacado desempeño en el laboratorio del doctor Gerardo Gamba durante el 2006 y a Rosalba Namihira se le entregó una mención honorífica por su labor al frente del Departamento de Prensa y Difusión del Instituto. † Sonia Olguin

Premio “Gustavo Baz Prada 2007” para alumna de Biomédicas

Su trabajo contribuirá a entender el papel del receptor de estrógenos en el cáncer de mama

El pasado 11 de diciembre la Secretaría de Servicios a la Comunidad Universitaria, a través de la Dirección General de Servicios Educativos otorgó el Premio “Gustavo Baz Prada 2007” a Cynthia Montiel Hernández, por su destacado servicio social, el cual realizó en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB), con la asesoría del doctor Alfonso León del Río, quien también recibió un reconocimiento.

El premio se otorga anualmente a los alumnos que se hayan distinguido por su participación en programas de servicio social con impacto social, el cual consiste en una medalla de plata y un reconocimiento en el que se designa al prestador o grupo de prestadores como el más destacado.

Durante su servicio social, Cynthia Montiel de la carrera de Química Farmacéutico Biológica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, realizó la clonación del gen que codifica para la proteína TRAP230 (la cual el doctor León del Río identificó que se une al receptor de estrógenos) a fin de estudiar su efecto en la función del receptor.



Cynthia Montiel

En entrevista para *Gaceta Biomédicas*, Cynthia Montiel explicó que los estrógenos son hormonas principalmente sintetizadas y secretadas por los ovarios para regular el crecimiento, la diferenciación y el funcionamiento de un amplio grupo de tejidos. Sus principales blancos son glándula mamaria, útero, hueso, sistema cardiovascular, cerebro y tracto urogenital.

Cynthia Montiel clonó un gen de gran tamaño (6680bp), lo que representó un trabajo laborioso que ayudará a investigar su papel en la regulación de la actividad del receptor y en un futuro entender el papel que tiene en el desarrollo del cáncer de mama, ya que en esta enfermedad, 70 por ciento de los tumores detectados en pacientes posmenopáusicas dependen de estrógeno para su crecimiento y proliferación; mientras que en pacientes más jóvenes, sólo 25 por ciento de los tumores son dependientes de dicha hormona.

La estudiante destacó que el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en mujeres en todo el mundo y la segunda causa de mortalidad provocada por tumores malignos en mujeres en edad reproductiva en México, por lo que la identificación del papel del receptor de estrógenos en el desarrollo y proliferación de tumores en este tejido es importante para una futura determinación de los factores de

riesgo que pueden ser utilizados como marcadores de daño o inclusive como blancos terapéuticos.

Para realizar su función, los estrógenos requieren unirse a su receptor, el cual tiene diferentes dominios en su estructura que le permiten llevar a cabo su actividad. Una región denominada AF-2, que está localizada en el dominio carboxilo terminal, se ha estudiado ampliamente y se ha encontrado que se le unen varios coactivadores que permiten al receptor hacer su función, en cambio la región llamada AF-1, que se encuentra en el extremo amino terminal, ya se ha caracterizado pero se requieren más estudios para entender su función.

Montiel Hernández comentó que el doctor León del Río ya había investigado seis proteínas que interactúan con la región AF1, pero para conocer sus efectos sobre el receptor es necesario clonar cada uno de los genes, y debido a que TRAP230 es muy grande tuvo que dividirlo en partes y clonar fragmento por fragmento para posteriormente obtenerlo completo en un vector que le permite expresarlo.

La alumna galardonada se graduó el año pasado y actualmente realiza el doctorado en Ciencias Biomédicas en el IIB, continúa en el laboratorio del doctor León del Río estudiando si TRAP230 aumenta o disminuye la actividad del receptor de estrógenos al unirse a él y cómo lo hace.  Sonia Olguin



**DEFENSORÍA DE LOS
DERECHOS UNIVERSITARIOS**

Académicos y estudiantes:

La defensoría hace valer sus derechos

Emergencias 24 horas, al teléfono 55-28-74-81
Lunes a viernes de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 17:00 hrs.
Edificio “D” nivel rampa, frente a Universum,
Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4

Teléfonos: 56226220 al 22, fax: 50065070
ddu@servidor.unam.mx



¿Es aleatorio que los estudios clínicos tengan que ser aleatorizados?

W. García Ubbelohde y J. Paniagua Solís, Laboratorios Silanes S.A. de C.V.

Durante la última década del siglo XIX se discutía sobre la efectividad del recién descubierto suero antidiftérico. Existían múltiples resultados experimentales en modelos animales cuyos resultados sugerían su eficacia; sin embargo, los reportes de las series de pacientes eran contradictorios: En algunas de ellas, los pacientes a quienes se les administró el suero se recuperaban con mayor rapidez y había menos defunciones comparado con los pacientes a los que se trató con medicamentos convencionales. Pero en otras series, la diferencia en la eficacia no fue tan evidente. Por si fuera poco, existía una alta incidencia de reacciones alérgicas y de enfermedad del suero unas semanas después del tratamiento, problema señalado ampliamente por los detractores del tratamiento innovador.

En el hospital de Blegdamshospitalet, en Copenhagen, un joven médico llamado Johannes Fibiger trabajaba con pacientes diftéricos. Fibiger se mostraba escéptico de los resultados del estudio clínico más grande y más citado por los médicos convencidos de las bondades del suero antidiftérico. Este estudio fue conducido en París por el doctor Roux. La incredulidad de Fibiger se basaba en que la metodología utilizada por Roux no permitía establecer claramente la eficacia atribuida al suero. El estudio se condujo en dos hospitales parisinos: En uno de ellos, se administró el suero experimental a todos los pacientes diftéricos además del tratamiento convencional. En el segundo hospital se trató a todos los pacientes únicamente con los medicamentos habituales. El primer hospital contaba con mejores recursos y las medidas de higiene eran más estrictas, el segundo hospital contaba con menos recursos e ingresaban pacientes en peores condiciones generales. Las diferencias intrínsecas de los hospitales dificultaba establecer con claridad la eficacia del tratamiento. Fibiger logró convencer a las autoridades sanitarias danesas sobre la necesidad de realizar un estudio que estuviera diseñado cuidadosamente. De esta forma, entre mayo de 1896 y mayo de 1897, se realizó un estudio en el que a los pacientes que ingresaron al hospital en día par recibieron, además del tratamiento habitual, dos mililitros subcutáneos de suero antidiftéricos cada 12 horas

mientras que los pacientes que ingresaron en día impar no recibieron el tratamiento experimental. A todos los pacientes se les realizó un exudado faríngeo y únicamente se incluyó en el análisis de los resultados a aquellos con cultivos positivos para *C. diphtheriae*.



Johannes Fibiger
(tomada de www.search.nobelprize.org)

El resultado del estudio fueron ocho defunciones de 239 niños tratados con el suero, comparado con 30 defunciones en 245 niños en el otro grupo (en 1900, es decir, tres años después de concluido el estudio, Pearson describió la prueba de X^2 . Cuando ésta se aplica a los resultados del estudio, tenemos que $p=0.0003$). Con este estudio, en el que se cuidó un aspecto metodológico muy simple, pero muy importante como es la aleatorización, se demostró la eficacia del suero antidiftérico.

¿Cuál es la importancia de aleatorizar el tratamiento en un estudio clínico? Oxman y Kunz realizaron un estudio interesante en el que cuantificaron el impacto que tiene la aleatorización en la magnitud del efecto terapéutico.

Ellos revisaron una serie de estudios clínicos reportados en la literatura y compararon los resultados de ensayos aleatorizados con no aleatorizados. Al comparar entre sí los resultados de los estudios aleatorizados, en general la dirección y magnitud de los resultados es similar. Cuando se comparan entre sí los resultados de estudios no aleatorizados, la magnitud del efecto terapéutico es muy disímil y en ocasiones se llega a conclusiones opuestas. En promedio, cuando no se aleatoriza adecuadamente a los grupos experimentales, se puede sobreestimar, subestimar, enmascarar o invertir la dirección del efecto terapéutico.

Fibiger tenía razón al insistir en que es imprescindible diseñar cuidadosamente los estudios clínicos para obtener conclusiones válidas.

Referencias:

- The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *BMJ* 1988; 317:317:1243.
- Comparing like with like: some historical milestones in the evolution of methods to create unbiased comparison groups in therapeutic experiments. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1156-64.
- The unpredictability paradox: Review of empirical comparison of randomized and non-randomized clinical trials *BMJ* 1998; 317: 1185-90.

Publica *Science* investigación del IBt

Mario Soberón y Alejandra Bravo obtienen toxinas Bt modificadas que funcionan en insectos resistentes

La revista *Science* publicó en el mes de diciembre el artículo "Engineering Modified Bt Toxins to Counter Insect Resistance", realizado por los grupos de los doctores Mario Soberón y Alejandra Bravo del Instituto de Biotecnología (IBt) de la UNAM, en colaboración con el doctor Bruce Tabashnik de la Universidad de Arizona, en el describen toxinas de la bacteria flagelada *Bacillus thuringiensis* (Bt) modificadas genéticamente que son capaces de matar a los insectos que se han vuelto resistentes a toxinas Bt naturales.

Las toxinas Bt son utilizadas en plantas transgénicas y en aerosoles para eliminar plagas de insectos, así como sus larvas y son inocuas para los vertebrados. En las plantas transgénicas el gen que codifica a la toxina Bt se introduce al genoma de la planta, la cual se hace resistente al ataque de los insectos.

Los insectos ingieren los cristales de la toxina Bt (principalmente Cry1Ac y Cry1Ab) diseminados sobre las hojas o sustrato de alimentación durante su fase larvaria, lo que les provoca una lisis celular del aparato digestivo, diarrea y vómitos, causándoles eventualmente la muerte.

Las toxinas de Bt son catalogadas por el doctor Soberón como un insecticida perfecto, ya que no perjudican el entorno, son biodegradable y solo aniquilan a los organismos a los que van dirigidas, sin embargo, algunos insectos ya han desarrollado resistencia contra ellas.

La resistencia de algunos insectos ha evolucionado de tal manera que amenaza la eficacia las toxinas Bt, esta resistencia se asocia a una mutación en la proteína cadherina de los insectos resistentes a toxinas insecticidas como *Manduca sexta* y *Pectinophora gossypiella*.

Los resultados de la investigación de los doctores Soberón y Bravo sugieren que la proteína cadherina facilita la oligomerización

de la toxina Bt para poder penetrar en el intestino de la larva. Cuando la cadherina presenta mutaciones o está ausente, el insecto se vuelve resistente a la toxina Bt.

Los investigadores de la UNAM han modificado las toxinas Bt Cry1Ab y Bt Cry1Ac, con el fin de que se transformen en oligómero sin que la proteína cadherin intervenga; de esta forma se podrá atacar a las plagas resistentes a las toxinas Bt naturales que dañan los cultivos de maíz y algodón transgénicos.

Otra ventaja de este avance tecnológico es que las toxinas Bt modificadas conservan su especificidad y no dañan a otros organismos, debido a que se unen a receptores específicos del intestino, que son privativos de estos insectos.

La patente de la investigación está en trámite en México y América Latina, así como en Europa y se estima que podrá obtenerse en los próximos meses.

La aplicación de este conocimiento representa múltiples beneficios para

los productores de maíz y algodón transgénicos, quienes son un número importante en el norte del país, pues además de prolongar la vida de las plantas transgénicas resistentes a insectos, este avance permitira ahorrar por que evita la compra de insecticidas y productos químicos para el control de insectos resistentes a las toxinas Cry normales y por si fuera poco no contamina el ambiente. **✎ Sonia Olguin**



Larva del insecto lepidoptera *Manduca sexta*



Alejandra Bravo y Mario Soberón

Fotos: Alejandra Bravo



Larva de *Manduca sexta*

Análisis evolutivo de la función reguladora de la Biotina y sus implicaciones para la medicina

Rafael González Álvarez, Daniel Ortega Cuellar, Armando Hernández Mendoza y Antonio Velázquez-Arellano.
 Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Pediatría

La biotina es una vitamina hidrosoluble requerida por todos los organismos. En mamíferos, esta vitamina sirve como grupo prostético para cuatro carboxilasas: acetil CoA carboxilasa (ACC), piruvato carboxilasa (PC), propionil CoA carboxilasa (PCC) y 3-metil crotonil CoA carboxilasa (MCC). La función de la biotina como grupo prostético de estas enzimas es la captación de CO₂ con la formación del intermediario carboxibiotina (Figura 1), para transferirlo como grupo carboxilo a los sustratos específicos de cada carboxilasa. La unión covalente de la biotina a las carboxilasas es catalizada por la enzima holocarboxilasa sintetasa (HCS), más correctamente denominada biotina proteína ligasa (BPL), mediante una reacción dependiente de ATP que incluye dos pasos. El primero implica la síntesis del biotinil-

5-AMP (B-AMP), en tanto que en el segundo paso, B-AMP transfiere la biotina a un residuo específico de lisina localizado en una región altamente conservada de las carboxilasas.

Por otro lado, se ha observado en la rata y células humanas en cultivo, que la biotina desempeña un papel muy importante como reguladora pleiotrópica de la expresión de múltiples genes. Nuestro grupo descubrió que la biotina controla la expresión de la BPL/HCS y de las carboxilasas en mamíferos, hallazgo que fue confirmado y ampliado por Alfonso León del Río. Pero ha sido un enigma el que la biotina sea un regulador pleiotrópico, que afecta la expresión de cientos de genes sin relación aparente con su papel como cofactor de carboxilasas. Entre ellos se encuentran enzimas claves en el metabolismo de azúcares, de

entre las cuales la mejor estudiada es la hexocinasa IV de mamíferos, mejor conocida como glucocinasa; presente en hígado y páncreas. Tanto los efectos reguladores de la biotina sobre proteínas relacionadas con su función de cofactor de carboxilasas, como sobre aquellas relacionadas con el metabolismo de glucosa, son mediados por una vía de transducción de señales en la que intervienen el B-AMP (cuyo rol fue descubierto por León del Río), guanilato ciclasa soluble (sGC) y proteína cinasa dependiente de cGMP (PKG).

Las hexocinasas catalizan el primer paso en la utilización de hexosas en la vía glucolítica. Dado el efecto de la biotina sobre la glucocinasa y a la luz de las observaciones realizadas en la bacteria *Rhizobium etli* (por Sergio Encarnación y Jaime Mora, del Centro de Ciencias Genómicas) y en la planta *Arabidopsis thaliana*, hemos propuesto que esta vitamina participe en el control del flujo de carbono en todos los seres vivos. Esta hipótesis se sustenta en la función ya mencionada, de captar carbono del ambiente en forma de CO₂ y utilizarlo en las diferentes vías del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Actualmente estamos realizando experimentos para poner a prueba esta hipótesis.

Con objeto de profundizar en la "lógica" de la función reguladora pleiotrópica de la biotina, estamos comparando entre organismos modelo que representan etapas fundamentales de la evolución de los eucariontes: como organismo unicelular, la levadura (*Saccharomyces cerevisiae*); como multicelular, el gusano (*Caenorhabditis elegans*); como vertebrado, el pez cebra (*Danio rerio*) y como ejemplo de mamíferos, la rata (*Rattus norvegicus*). El leitmotiv de nuestro proyecto es el bien conocido dictum de Theodosius Dobzhansky, "nada en Biología es comprensible sino a la luz de la Evolución". La estrategia experimental consiste

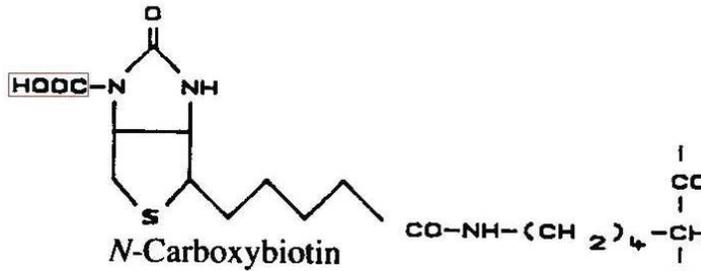


Figura 1. Estructura química de la biotina como grupo prostético de enzimas que transfieren grupos carboxilo (carboxilasas, decarboxilasas y transcarboxilasas (tomado de A. Velázquez-Arellano y S. Encarnación. J Nutrigenetics & Nutrigenomics, en prensa).

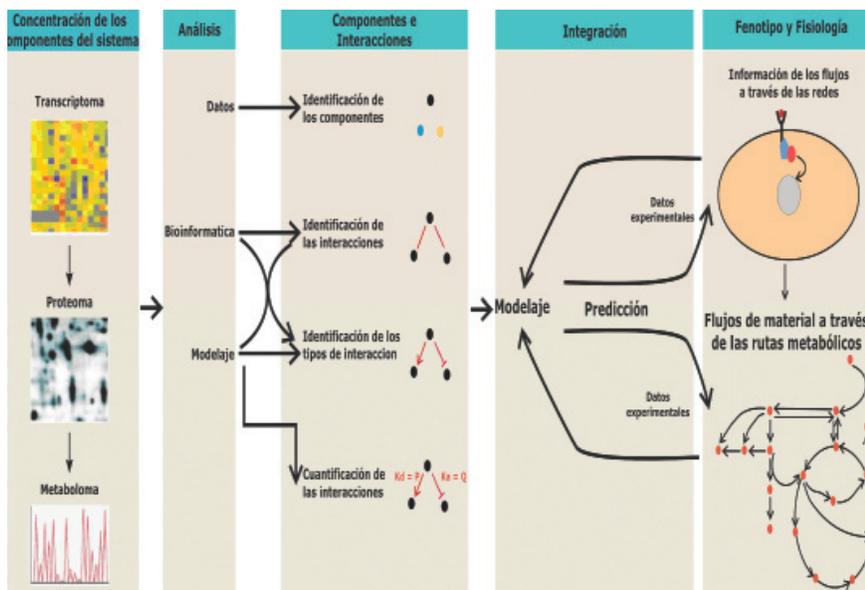


Figura 2. Esquema del objetivo de integración de los efectos de la biotina sobre transcriptomas, proteomas y metabolomas. Adaptado de Uwe Saber, et al., Science 318, 550 (2007).

El pasado 11 de diciembre, Biomédicas entregó reconocimientos al personal por su antigüedad y rindió homenaje a la doctora Guillermina Yankelevich por 50 años de labor en el Instituto.



Foto 1

Así mismo, recibieron diploma por 10 años de servicio: Gonzalo Acero, María Aguilar, José Rafael Cervantes, Mario Escamilla, Wendy Escobar, Jacqueline

Fernández, Patricia Guzmán, Verónica Monroy, Alberto Rojas y Mónica Villegas. (Foto 1)

El reconocimiento por 15 años de labor institucional fue para: Lucía Brito, Carmen Elinos, Osiel Flores, Gabriela González, Juana González, Alejandro Marmolejo, Salomón Martínez, Ismael



Foto 2



Foto 3

Ortega, Pedro Ostoa, Rosalba Pérez, Carlos Rosales, Socorro Salazar y Luis Serrano. (Foto 2)



Foto 4

Por 20 años de trabajo en el Instituto fueron reconocidos: Mercedes Perusquía, Gerardo Arrellín, Laura García, Tzipe Govezensky, María Elena Munguía y Consuelo Zamarripa. (Foto 3)

También fueron reconocidos: Jorge Limón, Josefina Montoya, Monserrat Sordo y Margarita Vega por 25 años de labor. (Foto 4)

El grupo que cumplió 30 años de servicio en Biomédicas estuvo conformado por Clorinda Arias, Guillermina Chaires, Laura Escalante, Carmen Gómez, Alfonso González, Enrique Vázquez y José Puente, quien dirigió un mensaje a nombre del personal administrativo, en el que agradeció a las personas involucradas en su desarrollo dentro del Instituto, en especial a los doctores Carlos Contreras y Alfonso Escobar. (Foto 5)

Treinta y cinco años de labor institucional cumplieron Carlos Contreras, Ángel Oliva, Pablo Pérez y Julieta Rubio, por lo que les fue otorgado un diploma de reconocimiento. (Foto 6)

El personal administrativo jubilado durante 2007 recibió un diploma y un regalo de parte del personal académico, en este grupo estuvieron María de Jesús Alcántara, Gregorio Almaráz, Laura Gutiérrez, Elizabeth Lara, Alicia Linares, Guillermina

La labor de su personal

Yankelevich 50 años en el IIB

na López, Miguel Páez, Ángel Peña, Victorino Rincón, José Luis Ruiz de Esparza, Martha Varela y Gregorio Zumaya. (Foto 7)

Se otorgó un reconocimiento especial por doce años de servicio a la maestra Rosalba Namihira, recientemente nombrada directora de *Gaceta UNAM* y quien inició el Departamento de Prensa y Difusión y la *Gaceta Biomédicas* del Instituto.

Posteriormente, la comunidad Biomédica rindió un merecido homenaje por 50 años de labor académica, a la doctora Guillermina Yankelevich, quien entre otros reconocimientos fue nombrada en el año 2003 “Forjadora de la ciencia en la UNAM”.

La doctora Yankelevich es pionera en el estudio de la interciencia, ya que desde el inicio de su trabajo de investigación comprendió que “la ciencia que describe al ser humano debe ser una ciencia donde converjan la ciencia natural, la social y las humanidades porque el ser humano es producto de todas



Guillermina Yankelevich

esas actividades”. Ahora este concepto junto con los conceptos de multidisciplinaria y globalización son comunes, pero no era así cuando la doctora plasmó esa idea en su libro *Ensayos en Interciencia*. (Yankelevich G. y Méndez. A., UNAM, México, 1986).

Durante su discurso, a nombre del personal académico, expresó que para permanecer 50 años en una institución es necesario “estar convencido de lo que uno hace, a pesar de lo que opinen los demás y que las autoridades tengan interés y reconocimiento de lo que se hace”, a este respecto mencionó que las autoridades de Biomédicas siempre le dieron ambas cosas.

Su trabajo de comunicación con imágenes le ha permitido colaborar con diversos institutos y facultades, de forma sobresaliente con la de Ciencias Políticas y Sociales, así como de ser miembro de asociaciones de diversa índole como la Academia de Ingeniería. **† Sonia Olguin**



Foto 5



Foto 6



Foto 7

Existen células capaces de diferenciarse hacia neuronas en sangre de cordón umbilical

El doctor Héctor Mayani, pionero en 1993 en demostrar *in vitro* que el potencial de proliferación y expansión de una célula troncal de sangre de cordón umbilical (CTSCU) era muy superior al de una célula troncal de médula ósea o de sangre periférica de un sujeto adulto, ha señalado también que en la sangre de cordón umbilical existen células troncales mesenquimales, capaces de diferenciarse hacia distintos tipos celulares, incluyendo a las neuronas.

Mayani, quien es jefe de la Unidad de Investigación Oncológica del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), durante su participación en el XIII Congreso de Carteles “Lino Díaz de León” del Instituto de Investigaciones Biomédicas, explicó que en la sangre de cordón umbilical, además de células troncales hematopoyéticas (CTH) hay células troncales mesenquimales, aunque su frecuencia es extremadamente baja (una entre cien millones de células mononucleares). Estas células mesenquimales pueden derivarse hacia el linaje osteogénico, adiposo y condrogénico, lo que no es raro, porque estos tejidos son

mesenquimales, lo sorprendente, dijo, es que entre cinco y diez por ciento de estas células, expresan moléculas que hasta ahora se consideran exclusivas de linaje neuronal, como la nestina y los neurofilamentos, sin ningún tipo de inducción, lo que sugiere que hay una fracción de células neurales mesenquimales que ya están “predestinadas” o sensibilizadas hacia linaje neural y sólo necesitan un siguiente estímulo para desarrollar neuronas. Estos son hallazgos del doctor Juan José Montesinos, investigador asociado en el grupo de investigación dirigido por el doctor Mayani.

El ponente aseguró que en cultivo han obtenido células que se ven como neuronas y expresan marcadores neuronales, sólo les resta hacerles algunos estudios fisiológicos para saber si pueden conducir señales eléctricas y probar, en colaboración con el doctor Gabriel Guizar, también del IMSS, en un sistema *in vivo* de ratas con lesión en la médula espinal, si estas células les permiten recobrar el movimiento.

La finalidad de la investigación que encabeza el doctor Mayani es poder manipular genéticamente a las células troncales hematopoyéticas, expandirlas y diferenciarlas en linajes específicos, para contribuir al desarrollo de tratamientos para enfermedades del sistema hematopoyético (leucemias,

mielodisplasia y anemia aplásica, entre otras) y con las células troncales mesenquimales espera obtener células de diferentes tejidos que puedan ser utilizadas en la clínica para el tratamiento de diferentes tipos de enfermedades de tejidos mesenquimales (hueso, músculo y otros).

Bajo la iniciativa y liderazgo del doctor Mayani, se puso en funcionamiento el primer banco de sangre de cordón umbilical

público del IMSS en el año 2005, dado que el trasplante de células troncales de sangre cordón umbilical (CTSCU) ha representado una buena alternativa para reemplazar células hematopoyéticas anormales o que han sido dañadas, por radiación o quimioterapias, por padecimientos como las leucemias y la anemia aplásica, entre otras, evitando con ello los problemas severos que se presentaban con los trasplantes de células hematopoyéticas de médula ósea, tanto alogénicos (en los que participa un donador compatible) como los autólogos (en los que el paciente es su propio donador).

Debido a que el número absoluto de células que se obtiene de la sangre del cordón umbilical es entre una décima y una vigésima parte de lo que se obtiene de médula ósea, a principios de los noventa existía la duda de si eran suficientes

para trasplantarlas a adultos de más de 50 kilos de peso, pero el doctor Mayani demostró en 1993, que la proliferación de CTSCU es superior a las de médula ósea o sangre periférica movilizada en adultos a los que se les ha inyectado factores recombinantes hematopoyéticos que hacen que la interacción entre moléculas de adhesión celular se pierda y las células troncales queden libres para salir a la circulación después de cinco o seis días.

Durante su ponencia titulada “Células troncales de la sangre de cordón umbilical: biología y potencial aplicación en la clínica”, el doctor Mayani comentó que una posible explicación sobre la superioridad de las CTSCU fue la dada por Peter Lansdorp, de Vancouver, quien descubrió que las CTSCU tienen telómeros mucho más largos que las células troncales de adulto (CTA), por lo que se propuso a los telómeros como una especie de reloj mitótico, pues conforme la célula se va dividiendo, el largo del telómero se va reduciendo, 200 o 250 pares de bases por cada división celular y cuando se llega a un largo determinado, la célula entra en senescencia para posteriormente morir. Otros investigadores sugirieron que las CTSCU producen sus propias citocinas; es decir, no las necesitan del exterior, y por eso es que tienen una capacidad más elevada de proliferación.



Héctor Mayani

Continúa en la pág. 11



Limpieza y Tecnología

H_2O + Kärcher, es la fórmula
del agua potable



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



Existen células...

Viene de la pág. 10

El grupo del doctor Mayani por su parte, encontró diferencias entre las moléculas reguladoras del ciclo celular en neonatos y sujetos adultos, principalmente en la ciclina D3 y la cinasa dependiente de ciclina 4 (cdk4). Explicó que en SCU, a lo largo de siete días de cultivo, la expresión de ciclina D3 y cdk4 fue muy elevada, comparada con la sangre periférica de adultos. En ese tiempo, las CTSCU pasan por siete a nueve ciclos celulares, en tanto que las células de adultos logran apenas cinco o seis ciclos en el mismo periodo, lo que explica que las CTSCU tengan potenciales de proliferación muy superiores a los de las células de sujetos adultos.

Por otra parte, el doctor Mayani puso en cultivo dos poblaciones de CTHSCU CD34+ pero que difieren en la expresión del antígeno CD38 (una población CD38+ y otra CD38-) para analizar su capacidad de generar nuevas células. En estos estudios se logró expandir 40 veces a la población CD38+, mientras que la población CD38- presentó una capacidad 3-5 veces mayor para proliferar y generar células progenitoras que expresen CD34, que la población CD38+. Aún falta probar estas células en sistemas *in vivo*, como serían ratones inmunodeficientes, para asegurar que se ha logrado la expansión de CTH.

Empleando diferentes condiciones de cultivo y distintas combinaciones de citocinas que inducen la diferenciación celular,

el doctor Mayani y su grupo han logrado obtener poblaciones enriquecidas en macrófagos, granulocitos o eritroblastos a partir de la población primitiva inicial.

El grupo de investigación ya está haciendo expansiones de CT tanto hematopoyéticas como mesenquimales en bolsas de cultivos de 25 y 50 mililitros con la idea de llevarlas a la clínica.

El doctor Mayani comentó que el trasplante de células hematopoyéticas es llevado a cabo con mayor frecuencia; en el 2006 se realizaron 36 mil trasplantes en todo el mundo, la mayoría de ellos en el primer mundo. Mientras que en países como Estados Unidos, en una sola institución como el Fred Hutchinson Cancer Research Center, se realizan 570 trasplantes al año, en México se llevan a cabo 240 en todas las instituciones de salud.

Finalmente mencionó que si bien, el trasplante de células hematopoyéticas es ya una realidad clínica, las células troncales mesenquimales ya se han utilizado en modelos experimentales para tratar diferentes enfermedades no hematopoyéticas y que en un futuro no muy lejano, este tipo de células serán empleadas para el tratamiento de pacientes con trastornos de tejidos mesenquimales. **† Sonia Olguin**

Parasite Immunology...

Viene de la pág. 1

de investigadores en el país que se dedique a su estudio, de ahí que algunos de los más destacados científicos mexicanos sean parasitólogos y pioneros en el mundo en sus líneas de investigación.

El número especial de *Parasite Immunology* presenta contribuciones de líderes mundiales en el área y aborda algunos de los tópicos más actuales y controversiales en la inmunoparasitología.

El investigador comentó que, sobre la cisticercosis, un severo problema de salud en países en desarrollo y considerada una enfermedad emergente en países desarrollados, los científicos mexicanos han realizado importantes contribuciones para entender sus causas biológicas, que van desde la interacción hospedero-parásito, hasta los eventos inmunológicos moleculares que llevan a la eliminación del parásito; además, del desarrollo de una vacuna que se está probando actualmente en cerdos rurales, con el fin de interrumpir el ciclo de vida del parásito. En éste número especial, dijo, Edda Sciutto del IIB y colaboradores, abordan las condiciones inmunológicas para la supervivencia o destrucción del parásito, tanto en el hospedero intermediario (cerdo), como en el definitivo (ser humano), de lo cual hasta el momento no se había publicado una revisión completa.

La doctora Ana Flisser de la Facultad de Medicina de la UNAM, en colaboración con la doctora Theresa Gyorkos del Centro de Salud de la Universidad McGill, presentan un análisis del uso de pruebas inmunodiagnósticas en estudios epidemiológicos o de control de la cisticercosis/teniosis en México. Estas autoras además exponen datos que indican que el principal riesgo para adquirir la cisticercosis en humanos es la presencia de un portador de *Taenia* (tenioso) entre los convivientes de un lugar, hecho que puede facilitar su control si se identifica a este individuo.

El doctor Luis Ignacio Terrazas y su grupo discuten cómo los macrófagos activados participan modulando la respuesta inmune del hospedero contra las infecciones por tremátodos y céstodos, así como el papel que juegan eliminando o favoreciendo al parásito para que sobreviva.

Por su parte, la doctora Ingeborg Becker y colaboradores, describen el papel de los linfocitos T CD8 en la leishmaniosis. Es bien sabido que los linfocitos T CD8 son esenciales en la defensa contra virus, sin embargo, muy poco se sabe de su participación en la defensa contra parásitos, particularmente aquellos del género *Leishmania*. El conocimiento sobre el papel de éstas células permitirá mejorar el diseño de estrategias terapéuticas y vacunas contra ésta infección, considera el editor.

Aspectos de la respuesta humoral contra *Toxoplasma gondii* son meticulosamente analizados por la doctora Correa y colaboradores, específicamente el papel que los anticuerpos juegan como biomarcadores de eventos inmunológicos celulares protectores o patológicos.

Entamoeba histolytica es otro parásito protozoario que ha sido exhaustivamente estudiado por los grupos mexicanos, el cual es el agente causal de la amebiasis. Existen nuevas evidencias de la regulación de la respuesta inflamatoria durante la amebiasis por

la red citocinas/quimiocinas, que son analizadas en el artículo del doctor Pedro Ostoa Saloma del IIB y sus colaboradores.

La doctora Ortega Pierres y sus colaboradores presentan sus contribuciones al estudio de los antígenos TSL-1 de *Trichinella spiralis* en la inmunidad del hospedero. Un aspecto muy importante del estudio de éstos antígenos, es el papel que juegan en la activación directa de los mastocitos, los cuales son un elemento muy importante en la defensa del hospedero infectado con *T. spiralis*. En el artículo también se describe la investigación reciente sobre la caracterización de los componentes de los antígenos TSL-1, y evidencias sobre su uso en el desarrollo de pruebas diagnósticas más sensibles y específicas de triquinosis humana y en animales, así como en la protección del hospedero contra el parásito.

Por otra parte, el editor comenta que conforme ha aumentado el conocimiento del sistema neuroendocrino, ha sido más evidente que ésta compleja red de hormonas, neurohormonas, neurotransmisores y citocinas juegan un papel muy importante como mediadores inmunitarios. Este tipo de interacciones está claramente ejemplificado en el artículo de Morales Montor, quien enfatiza la importancia de la red neuroinmunoendocrina durante la esquistosomiosis. La literatura actual sobre las asociaciones entre el sexo y la edad, con la infección y la progresión de la misma, es seguida por una discusión de las interacciones entre los sistemas inmune y neuroendocrino del hospedero.

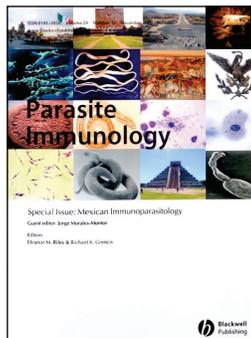
Los descubrimientos anteriormente mencionados, ofrecen una plataforma para diseñar nuevas estrategias de control, tratamiento y erradicación de las diversas enfermedades parasitarias descritas en éste número especial.

La mayoría de los artículos mencionados apuntan a que es necesaria una mayor investigación para cada sistema hospedero-parásito descrito, especialmente en los casos en los que aún las formulaciones apropiadas para las inmunizaciones en campo no están disponibles, a pesar de que ya se han identificados diversos candidatos a vacunas.

Finalmente, las revisiones presentadas sugieren que no sólo el sistema inmunológico es el único encargado de controlar el establecimiento, crecimiento y reproducción de diferentes parásitos sino que también otros mecanismos moleculares participan, por lo que su estudio puede ser crucial para el diseño de nuevos fármacos más específicos que afecten al parásito pero no al hospedero.

El doctor Morales Montor concluye que a pesar del avance de la inmunoparasitología mexicana, “el impacto relativo de esta investigación, medida por el número promedio de citas de los artículos publicados, está aún por debajo del promedio mundial y la diferencia es mucho mayor cuando se compara con los países desarrollados, que dedican buena parte de su presupuesto anual a investigación y desarrollo”, por ello considera que es necesario establecer políticas efectivas para incrementar la competitividad científica del país, en términos de la calidad y el reconocimiento internacional de la inmunoparasitología mexicana. †

Con información proporcionada por el doctor Morales Montor



Portada del número especial



MILLIPORE

¡Millipore le apoya en el avance de las Biotecnologías!

Nuestros investigadores le apoyan proporcionándole productos innovadores, tecnologías y procesos que agilizan el progreso y le dan confianza en los resultados de su trabajo.

upstate • CHEMICON • *Linco*

LA EXPERIENCIA DE UPSTATE®, CHEMICON® Y LINCO®
ES AHORA PARTE DE MILLIPORE

MILLIPORE, S.A. DE C.V. Tel/Fax (55) 5576 9688

Fax Pedidos 5359 4387 www.millipore.com/mx

Análisis Evolutivo...

Viene de la pág. 7

en aportar al medio de cultivo/alimento distintas cantidades de biotina (deficiente, control y suplementado) y estudiar los efectos de dichas cantidades de biotina sobre los transcriptomas, proteomas y metabolomas (en colaboración con el doctor Sergio Encarnación) en estas especies filogenéticamente distantes. Para después integrar los resultados con enfoques de la biología de sistemas, como se muestra en la Figura 2 de la página 7.

En esta primera etapa del proyecto hemos demostrado (manuscrito en preparación) que la función reguladora pleiotrópica de la biotina reportada en mamíferos, está también presente en organismos evolutivamente más antiguos como el pez cebra (*Danio rerio*) y el nemátodo *C. elegans*, y que en ambos, al igual que en mamíferos, esta vitamina induce la expresión de la BPL y una de las varias hexocinasas, justamente la que tiene mayor homología con la glucocinasa (hexocinasa IV) de mamíferos. Además, hemos descubierto que en estas dos especies, al igual que en la rata y en células humanas en cultivo, el mecanismo subyacente es la vía de señalización sGC-PKG. En contraste, hemos encontrado efectos en sentido contrario en *Saccharomyces cerevisiae*, un eucarionte unicelular menos complejo.

Estos resultados indican que la red de regulación de la biotina es muy antigua, muy probablemente habiendo estado presente en el antepasado común de estos metazoarios, desde hace aproximadamente 500 millones de años. El que a pesar del enorme tiempo transcurrido, en el que seguramente ha sufrido innumerables mutaciones, la selección natural ha conservado casi intacta a tal red de regulación en líneas filogenéticas tan distintas, indica que es esencial para la sobrevivencia. Resulta altamente probable que las mutaciones que se generen de nuevo en esta vía tendrán efectos fenotípicos muy graves, por lo que es muy probable que este tipo de mutaciones subyagan en diversas enfermedades humanas en que ocurren alteraciones en el flujo de carbono, por ejemplo, en padecimientos respiratorios, cardíacos y hematológicos, así como en diabetes, obesidad o alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos. Por ello, parte de nuestras investigaciones están dirigidas a la búsqueda de aplicaciones diagnósticas, terapéuticas y profilácticas de nuestras pesquisas básicas.†

Importancia del ruido estocástico en fenómenos biológicos

Seminario de Jorge V. José

Marco José Valenzuela, Departamento de Inmunología, IIB

El doctor Jorge V. José impartió recientemente el seminario “La relevancia del ruido en procesos de división celular y de poner atención en sistemas de redes neuronales”. El doctor Jorge José Valenzuela es profesor de Física, Fisiología y Biofísica, así como vicepresidente de Investigación en la Universidad de Buffalo, del Sistema de Universidades del Estado de Nueva York en los Estados Unidos.

La influencia del ruido en sistemas dinámicos no lineales (sistemas donde el todo no es igual a la suma de sus partes y en donde la magnitud del estímulo no es directamente proporcional a la magnitud de la respuesta) es un área de la investigación muy importante, ya que la mayoría de los sistemas biológicos, evolucionan en la presencia del llamado ruido estocástico. Es común pensar en las áreas de investigación entre biomédicos(as) que el ruido tiene un efecto borroso en la evolución de los sistemas dinámicos. Esto es cierto en el llamado ruido “observacional” o de “medición”, así como a menudo en sistemas lineales. Sin embargo, en sistemas no lineales con ruido dinámico, esto es, con ruido que actúa como una fuerza que dirige o influencia el sistema, el ruido puede modificar de manera drástica la dinámica del sistema. Normalmente el ruido surge de la influencia de un gran número de variables.

Con notables excepciones, durante casi todo el siglo XX los modelos de fenómenos biológicos eran esencialmente determinísticos.

Los fenómenos estocásticos en los procesos biológicos fueron normalmente ignorados porque se consideraba que los eventos aleatorios podrían tener poca relevancia.

El determinar el balance preciso entre fuerzas determinísticas y factores estocásticos de un sistema biológico es un tema de investigación muy activo recientemente.

En un contexto dinámico a menudo las fuerzas determinísticas dirigen las trayectorias hacia un atractor específico mientras que las estocásticas tienden a no favorecer a ese atractor.

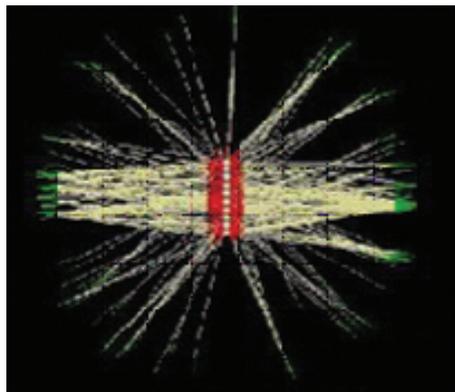
El doctor José Valenzuela hizo una breve reseña de qué se entiende por ruido y señaló que fue precisamente un botánico, el inglés Robert

Brown (1773-1858), quien observó en 1827 con la ayuda de un microscopio un movimiento aleatorio de partículas microscópicas de polen en una solución. En un principio el mismo Robert Brown estuvo inclinado a pensar que esas partículas podían ser unidades elementales de cuerpos orgánicos que se movían por sí mismas, pero finalmente él pudo demostrar que el origen de ese movimiento obedecía a leyes físicas de interacciones entre esas partículas y el del movimiento de entidades más microscópicas y no de naturaleza

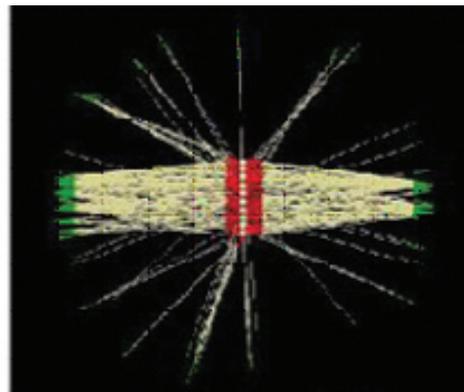
biológica. No fue sino hasta 1905 cuando Albert Einstein explicó que esas partículas visibles en el microscopio suspendidas en alguna solución podían tener colisiones aleatorias con átomos, cuya existencia en esa época estaba aún en duda y que eran el origen del ahora llamado movimiento Browniano.

El doctor Jorge José explicó lo que es una caminata aleatoria en una, dos o tres dimensiones, donde en cada paso en la que se mueve una partícula su dirección tiene la misma probabilidad. Asimismo, cada paso de movimiento es independiente del paso anterior. La pregunta es: ¿Cuál es la distancia promedio

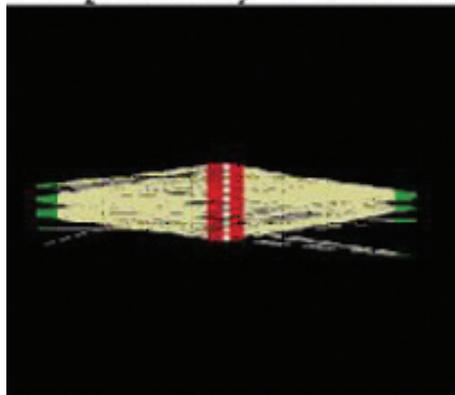
Continúa en la pág. 15



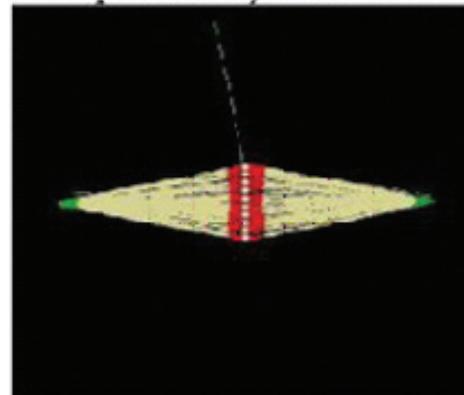
processivity = 0.700



processivity = 0.850



processivity = 0.970



processivity = 0.985

Simulaciones de la acción del huso acromático variando la procesividad de la dineína

Importancia del ...

Viene de la pág. 14

que recorre una partícula con movimiento browniano? La distancia promedio que recorren las partículas es directamente proporcional a la raíz cuadrada del tiempo.

La división celular y la separación de los cromosomas dependen básicamente de la formación del huso mitótico. La ruta usual para la producción del huso mitótico conlleva la polimerización de los microtúbulos a partir de dos centrosomas. Motivado por un trabajo publicado en la revista *Nature* donde se demostró experimentalmente que la formación de patrones del huso mitótico pueden formarse en la ausencia de centrosomas, cinetocoros, y de cromosomas duplicados (Heald, et al., *Nature* Vol. 382, No. 6590, agosto 1996), el doctor. J. José y su grupo de investigación decidieron hacer un modelo teórico biofísico sobre este fenómeno. ¿Cómo es que un conjunto de nanomáquinas moleculares saben qué es lo que hay que hacer? La complejidad de una simple célula y la de la división celular en particular, es enorme. Las moléculas que participan en la división celular trabajan en concierto y de manera sincronizada: viajan a lo largo del interior de la célula en un medio muy viscoso, se juntan en lugares precisos y en momentos determinados para llevar a cabo su trabajo adecuadamente. No hay ni un supervisor ni un jefe que dirija su trabajo. Y sin embargo, de alguna manera colectiva, estas moléculas “tontas” realizan una coreografía y realizan una danza de la vida con exquisita precisión. ¿Puede la ciencia explicar con leyes de la física esta espectacular orquesta que funciona de manera auto-organizada?

El modelo del doctor José Valenzuela y su grupo, está basado en las interpretaciones heurísticas de los experimentos y considera cómo actúan diferentes motores moleculares (cromocinesina, Eg5 y oligómeros citoplásmicos de dineína) que caminan sobre los microtúbulos. El modelo permite agrupar de manera dinámica un cierto número de patrones del huso mitótico auto-organizados para un amplio rango de valores de parámetros biológicos. El conjunto de motores moleculares obedecen a leyes ordinarias de la física pero que en conjunto producen un patrón emergente. El movimiento de los motores moleculares y de los microtúbulos está descrito precisamente por las ecuaciones que explican el movimiento Browniano, pero en este caso en lugar de ser una partícula en movimiento son muchas que se coordinan e interactúan entre ellas para producir una auto-organización, no obvia de dilucidar a partir del análisis del comportamiento de solo uno de los elementos del sistema.

Los modelos de acción de estos motores moleculares reproducen las curvas experimentales de su velocidad y permiten explicar de manera cuantitativa las observaciones experimentales. La combinación de motores que caminan en direcciones opuestas permite reproducir los patrones auto-organizados del huso mitótico (Figura pág. 14). Se realizó un análisis de estabilidad del modelo para determinar las distintas condiciones de estabilidad bajo las cuales se pueden formar los distintos patrones observados del huso mitótico. La pregunta a responder ahora es ¿Cómo ocurrió el proceso evolutivo para que se hayan amalgamado un conjunto de moléculas específicas para formar ese huso mitótico y lograr que una célula se divida?

Posteriormente el doctor José Valenzuela también expuso su trabajo sobre un modelo teórico neuronal para describir el problema de “poner atención” en el que utilizó las ecuaciones de Hodgkin-Huxley con ruido estocástico aditivo. De nuevo estas ecuaciones son muy parecidas a las ecuaciones de movimiento Browniano pero mucho más complicadas en estructura aunque el principio es el mismo.

Las escenas visuales contienen una enorme cantidad de información espacial y temporal que se traducen en disparos neuronales. La psico-física indica que solo una pequeña proporción de esta información es accesible de manera consciente.

Uno no puede “ver” todo al mismo tiempo uno tiene que enfocar la atención en aspectos particulares. ¿Cómo le hace el cerebro? ¿Cómo se codifica, procesa y decodifica esta información en el cerebro?

El sistema nervioso central de un animal está bombardeado por una gran cantidad de estímulos sensoriales, algunos de los cuales son críticos para la sobrevivencia y otros son redundantes y/o irrelevantes para la conducta en un momento dado. Para ejercer control sobre esta sobrecarga de información, se asume que existen diversos procesos para puentear los estímulos sensoriales y hacer que los recursos de procesamiento de información filtren información irrelevante y/o no importante y se procese solo la que es crítica en ese momento.

Las oscilaciones sincronizadas son ubicuas en el sistema nervioso (por ejemplo, en el Electroencefalograma (EEG), Potenciales Locales de Campo (LFP en inglés), así como en registros simples o múltiples. Ocurren en distintos rangos de frecuencia: delta (0.5-2 Hz), theta (5-12 Hz), y gamma (30-80 Hz). El rango de frecuencias está correlacionado con estados conductuales y este rango está bajo el control de neuromoduladores. ¿Cuál es la función de las oscilaciones sincronizadas? ¿Cuál es su papel en el procesamiento de la información en el cerebro? (Tiesinga PH, Fellous JM, Salinas E, José JV, Sejnowski TJ. Inhibitory Synchrony as a mechanism for attentional gain modulation. *Journal of Physiology*, Paris, 2005, pag. 98, 296).

Las conclusiones

El modelo reproduce varias observaciones experimentales a nivel neuronal y a nivel de redes neuronales. Una modificación del modelo también reproduce los efectos de “atención” para uno y dos estímulos utilizando una entrada de retroalimentación. La modulación de las tasas y el tiempo de disparo tiene diferentes causas y efectos (E. C. Hugues, José JV, Spatial attention mechanisms in a V4 network: a biophysical model. Society of Neuroscience, November, 2007, San Diego Meeting).

Asimismo, el Grupo de Biología Teórica tuvo sesiones de trabajo con el doctor Jorge José sobre otros sistemas estocásticos que pueden usarse en la biología como las ecuaciones de Ginzburg-Landau. †

Red Biomédica

Bluetooth: la historia detrás de la tecnología

La mayoría de nosotros usamos la tecnología de manera habitual; es muy cómodo encender cualquier aparato electrónico de última generación y disfrutar de las bondades que nos otorga, escuchamos nuestro *IPod* (reproductor de música digital), leemos libros electrónicos en nuestros PDA (ayudante personal digital), nos comunicamos por medio del teléfono celular, etc. Sin embargo, pocas personas conocen lo que ha pasado detrás de esas tecnologías. ¿Alguna vez se ha preguntado de dónde proviene el nombre de tal o cual aparato? ¿Se ha preguntado el significado de todo esto? Pues bien, hoy hablaremos de la tecnología conocida como *Bluetooth*. Sí, ese conocido sistema de comunicación inalámbrica que facilita el flujo de información entre equipos móviles y fijos, usado para transferir música, fotos o contactos de celular a celular, e incluso sincronizar nuestro cliente de correo favorito de la computadora con nuestro celular o PDA.

Pero a todo esto ¿qué significa *Bluetooth*? Literalmente quiere decir “Diente Azul”, pero hace referencia a un rey vikingo, cuyo nombre completo era Harald Bluthooth, quien nació alrededor del año 906 en Dinamarca donde creció y se formó. Harald se hizo del Reino de Jutland, en Escandinavia, al suceder a su padre, hecho que consideran los historiadores como el primer caso de sucesión de poder en la historia moderna. El rey vikingo Bluetooth gobernó la región de Noruega y Dinamarca y convirtió a los daneses en un pueblo cristiano; Harald fue un importante personaje en Europa por unificar pueblos en guerra.

En la cumbre de su reinado Harald mandó erigir una piedra que todavía sigue en pie en Jelling, Dinamarca, donde se puede leer: “El rey Harald levantó éste monumento en memoria de su padre Gorm y de su madre Thyre. En reconocimiento a su capacidad de comunicación, la compañía Ericsson, le dio el nombre de *Bluetooth* a la nueva tecnología que ahora permite la colaboración entre diferentes industrias, tales como la de computación, de telefonía y automotriz y levantó en septiembre de 1989 una nueva piedra en su homenaje frente a la nueva sede de la empresa en Lund, Suecia. † **Roberto Rico Sección de computo**

Comunidad Biomédicas

Gaceta Biomédicas y la difusión del conocimiento

El Departamento de Prensa y Difusión, del Instituto de Investigaciones Biomédicas, tiene como objetivo principal posicionar a la dependencia en diferentes sectores de la sociedad con los que le interesa interactuar. La *Gaceta Biomédicas* se constituye así como uno de los principales recursos de difusión, cuya publicación es posible gracias a la valiosa colaboración de sus investigadores y del personal académico, quienes con su entusiasta participación informan a la comunidad y a la sociedad sobre sus proyectos y avances en investigación.

La *Gaceta Biomédicas* da a conocer el trabajo de investigación que se realiza en la dependencia y en las instituciones científicas afines; con el propósito de contribuir al establecimiento de colaboraciones entre pares, al reconocimiento de la importancia de la labor científica por parte de los responsables de las políticas científicas y de salud del país, a fomentar nuevas vocaciones y difundir la importancia de la ciencia entre el público general que nos conoce a través de los medios de comunicación entre los que se difunde nuestra labor.

El Instituto de Investigaciones Biomédicas ha logrado mantener su presencia en los principales medios de comunicación, tanto en los universitarios (*Gaceta UNAM*, *El Faro*, *la Revista de la Facultad de Medicina*, TV y Radio UNAM), como en los externos (periódicos, revistas, televisión, radio y páginas electrónicas) gracias a que la comunidad académica mantiene su colaboración, interés y participación en las solicitudes que se realizan por parte de dichos medios, varias de las cuales derivan de la información presentada en *Gaceta Biomédicas*.

Prueba de ello son las 122 notas acerca de Biomédicas que se publicaron durante el año pasado en los diferentes medios de comunicación; de las cuales, 38 aparecieron en los medios universitarios (23 en *Gaceta UNAM*, ocho en boletines para el portal de la UNAM, cuatro en *la Revista de la Facultad de Medicina*, tres en TV UNAM y dos en *El Faro*); cifra a la que se suman las 84 notas publicadas en los medios externos a la universidad (54 en periódicos, 16 en transmisiones de televisión, seis por radio, cuatro publicadas en revistas, tres en portales de Internet y una en agencias de noticias). Así, Biomédicas se mantuvo presente en los principales medios de comunicación durante todo el 2007, logrando el promedio de una mención cada cuatro días.

Como responsable de este Departamento, los invito a seguir colaborando de manera activa y entusiasta con nuestra *Gaceta Biomédicas*, con la participación comunitaria y el desempeño de nuestra área podremos acrecentar la presencia de Biomédicas en diferentes sectores de la sociedad a través de los medios de información y comunicación. †

Sonia Olguin

Sección de Prensa y Difusión