



Unidad de Genética de la Nutrición

La doctora Sara Frías, jefa de la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN), presentó ante la comunidad del Instituto Nacional de Pediatría (INP), una breve historia de esa Unidad y de los aspectos más relevantes del trabajo que ahí se realiza, el cual ha sido de gran importancia para la investigación en salud en México.

La UGN fue la primera unidad periférica que creó el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) en colaboración con el Sector Salud, específicamente con el INP y ha sido un ejemplo para todo el país.

de los errores innatos del metabolismo en América Latina; posteriormente comenzó un programa de tamiz neonatal para la prevención del retraso mental, para el que la UGN fue sede y centro de referencia por casi 30 años y el cual permitió la prevención del retraso mental de manera muy amplia; fuimos los pioneros en América Latina en establecer este tipo de programas”.

Informó que actualmente la UGN cuenta con cuatro grupos que realizan investigación científica de excelencia sobre enfermedades del metabolismo y sobre el genoma humano.

bién ha sido una prioridad de la Unidad, por eso contribuye a la formación de estudiantes de alta especialidad y excelencia, de diversas licenciaturas y posgrados.

La doctora Frías habló posteriormente sobre su trabajo de investigación, el cual está abocado al estudio de las translocaciones crípticas de los cromosomas acrocéntricos de parejas con descendencia anormal con aneuploidías.

Explicó que las alteraciones cromosómicas se dividen en numéricas y estructurales. Las alteraciones numéricas son las aneuploidías, en las cuales se pierde o gana



Antonio Velázquez



Sara Frías



Juan Miranda



Cristina Fernández

El convenio que le dio origen fue firmado en 1980, pero desde 1974 ya existía un vínculo académico entre el doctor Velázquez y las doctoras Alessandra Carnevale y Victoria del Castillo del INP, para estudiar a los pacientes con errores innatos del metabolismo. En 1995 se firmó un nuevo convenio en el que se sumó la Secretaría de Salud para mejorar la atención a pacientes con errores innatos del metabolismo.

La doctora Sara Frías declaró que las contribuciones de la UGN han sido numerosas y muy importantes gracias al trabajo de sus integrantes y a la labor destacada del doctor Antonio Velázquez, quien ha hecho aportaciones significativas en el campo de la nutrición. “Para empezar, inició el estudio

El doctor Antonio Velázquez fue pionero, junto con el doctor Héctor Bourges de la Unidad de Fisiología del Instituto Nacional de Nutrición, en establecer las bases para el estudio de la nutrigenética y la nutrigenómica, “se dice que estas disciplinas nacieron aquí”.

Agregó que la Unidad ha sido reconocida por sus contribuciones de excelencia; por ejemplo el doctor Velázquez recibió el Premio Nacional de Salud Pública, y el Premio “Reina Sofía” le fue otorgado a la UGN en el año 2000; además la doctora Cristina Fernández recibió del Instituto de Investigaciones Biomédicas el Premio Silanes 2010 al mejor artículo publicado.

La formación de recursos humanos tam-

uno o más cromosomas. Añadió que la especie humana es la que sufre aneuploidías con mayor frecuencia.

La trisomía 21 es uno de los ejemplos más conocidos de estas aneuploidías, a las cuales se atribuyen el 60 por ciento de los abortos de la semana 7 de gestación, además de que más del 90 por ciento de los productos afectados por estas alteraciones son abortados.

Los cromosomas más involucrados en las aneuploidías son: los cromosomas sexuales, el 16, el 2 y los llamados acrocéntricos los cuales son el 13, 14, 15, 21 y 22.

...continúa en la página 4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Rector

Dr. José Narro Robles

Secretario General

Dr. Eduardo Bárzana García

Secretario Administrativo

Lic. Enrique del Val Blanco

Coordinador de la Investigación Científica

Dr. Carlos Arámburo de la Hoz

Directora del IIB

Dra. Patricia Ostrosky Shejet



GACETA BIOMÉDICAS

Directora y Editora

Lic. Sonia Olguin

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi


Reportera

Keninseb García

Servicio Social

Andrei Martínez

Sandra Rodríguez

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 IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIB, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 16, número 01. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo 04-2002-073119143000-102 expedido por la Dirección General de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788 en trámite. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel bond blanco de 90g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 20 de febrero de 2012 en los talleres de Navegantes de la comunicación, S. A. de C.V. Pascual ortiz Rubio 40. Col. San Simón Ticumac, Delegación Benito Juárez CP. 03660, México, D.F. Información disponible en: www.biomedicas.unam.mx/noticias_gaceta.htm. 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. 

COMUNIDAD BIOMÉDICA

La pandemia de influenza A(H1N1)

La primer pandemia del siglo XXI fue la del virus de la influenza A (H1N1), detectada en México en abril de 2009. Se le llamó la influenza mexicana de origen porcino. El virus de influenza tipo A genera variabilidad antigénica mediante un proceso llamado deriva antigénica: una vez que la hemaglutinina (HA) se ha fijado en virus humanos circulantes, esta molécula exhibe cambios graduales de modo tal que escapa del reconocimiento del sistema inmune. Esto se manifiesta en la llamada influenza estacional, que ocurre durante los periodos interpandémicos. A su vez, un cambio antigénico repentino ocurre cuando el virus adquiere una HA de un subtipo diferente de influenza vía reasortantes de uno o más segmentos, y éste es el origen de pandemias de influenza que pueden ser cada vez más devastadoras para la población humana.

Existen 144 posibles subtipos de virus de influenza A basados en las posibles combinaciones de 16 tipos de HA y 9 tipos de neuraminidasa (NA). Hace una década, la detección del virus H5N1 de origen aviar creó alarma en el mundo en virtud de su alta tasa de letalidad, aún mayor que la reportada en la pandemia de la influenza española en 1918, en la que murieron alrededor de 50 millones de personas. El virus resultante de la combinación entre H5N1 y la H3N2 humana creada en el laboratorio posee una virulencia altamente significativa. La literatura científica de la influenza de las últimas cuatro dé-

cadase abocó principalmente al estudio de H5N1, la cual hasta ahora afortunadamente no se transmite entre humanos. Así que la aparición del subtipo A (H1N1) como causante de la pandemia del 2009 tomó a todos por sorpresa.

Ante la ausencia de una vacuna contra de la nueva cepa A(H1N1) la respuesta del gobierno federal fue entre otras cosas la de promover la higiene, la demanda de la prueba diagnóstica y medidas de prevención severas como el cierre de escuelas, universidades y restaurantes para evitar acudir a lugares públicos donde hubiera aglomeración de personas. Esto se conoce en la literatura epidemiológica como medidas de distanciamiento social. En particular, en nuestro Instituto hubo una disposición inmediata de las autoridades, y varios investigadores plantearon diversos proyectos de investigación.

En la actualidad, la sociedad demanda que el futuro sea anticipado, que se evalúen los riesgos y que las soluciones sean racionales. Queremos adelantarnos a todo, incluyendo amenazas de pandemias o bioterrorismo. Al mismo tiempo vivimos en un mundo cada vez más globalizado y la movilidad de las poblaciones humanas es cada vez mayor. La paradoja es que cada vez demandamos mayor certeza en un mundo cada vez más incierto.

Quiero mencionar en esta breve nota que hay dos aspectos de las pandemias que son necesarios para entenderlas y con el tiempo evitarlas o mitigarlas. Uno son las extraordi-

CONTENIDO

1	Unidad de Genética de la Nutrición Keninseb García y Sonia Olguin	12	Realizan trasplantes de neuronas para contrarrestar Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica Keninseb García
2	Comunidad Biomédica La Pandemia de Influenza A (H1N1) Marco V. José	13	Regulación de la formación del testículo el ratón por moléculas de la familia de la insulina Irma Villalpando
6	Revelan disminución progresiva de células madre en la zona subventricular durante la infancia Keninseb García	14	El PUIS celebra 30 años de investigación Keninseb García
8	De parásitos, de enfermedades y de genes Sonia Olguin	16	Red Biomédica Uso de contraseñas robustas David Rico
11	Silanes ¿Por qué estudiar la estabilidad de los venenos de animales ponzoñosos? Arlette Mena y Laura Olguin		




narias tasas de evolución de los virus de RNA en general y el otro es el escaso conocimiento de los complejos movimientos de las poblaciones humanas en la actualidad. La evolución de la influenza durante periodos interpandémicos incluye intervalos prolongados de calma, que se caracterizan por una evolución neutral de las secuencias, punteados por cortos intervalos de evolución adaptativa. Este modo de evolucionar tiene consecuencias en la vigilancia epidemiológica y en la elaboración de eficaces vacunas.

Ante la percepción de un nuevo y letal patógeno, la gente cambia su conducta para reducir su riesgo de exposición (por ejemplo, se lava la manos más frecuentemente). Las comunicaciones globales implican que el brote de una nueva enfermedad letal puede disparar consecuencias sociales y económicas a nivel mundial en cuestión de unos cuantos días (efecto mariposa).

Hasta hace muy poco sólo existían modelos epidemiológicos de algunas enfermedades infecciosas, pero desde hace pocos años empezaron a

aparecer modelos de pandemias.

La gran disponibilidad de datos en internet (tráfico aéreo, vigilancia centinela, densidad poblacional geográfica, secuencias de los virus, etcétera) ofrece una oportunidad única a los científicos para hacer modelos más realistas sobre una pandemia. 

Marco V. José

viene de la página 1

Las aneuploidías se deben generalmente a que los cromosomas no se separan adecuadamente durante la división celular y se han reconocido dos factores involucrados en ello: la recombinación anormal y la edad materna avanzada; sin embargo, se ignoran sus mecanismos.

Si bien las aneuploidías se asocian con la edad materna avanzada, el 60 por ciento de los pacientes con trisomía 21 nacen de parejas jóvenes, por ello el grupo de investigación de la doctora Sara Frías investigó si podría haber un padre con trisomía 21 que la heredara, ya que existe la posibilidad de que en un organismo existan tanto células con constitución cromosómica normal como células con aneuploidías, de manera que es un mosaico; si las células afectadas son germinales, existe la probabilidad de que ese padre tenga un hijo afectado.

Estudiaron a 22 parejas que tenían un hijo con trisomía 21 y tres parejas que tenían dos o más hijos con esta misma aneuploidía, y encontraron mosaicismo en 2 de 44 individuos y en 2 de 6 individuos de las parejas que tenían más hijos con trisomía 21. "Entre los padres que no tenían mosaicismo de trisomía 21 encontramos un padre muy especial; haciendo un estudio de hibridación *in situ* vieron que este padre tenía tres señales para el centrómero del cromosoma 21, se encontró que el tercer centrómero se encontraba sobre un cromosoma 22 y se demostró que era una translocación críptica". En los pacientes con trisomía 21, el 90 por ciento del tercer cromosoma 21 viene de la madre, pero en este caso el tercer cromosoma 21 era de origen paterno por lo que esta translocación estaba asociada con una no disyunción.

Posteriormente, la doctora Frías investigó si las aneuploidías podían asociarse con las translocaciones crípticas y si éstas podrían favorecer la recombinación anormal y dar lugar a la no disyunción. Determinaron la frecuencia de esas translocaciones en 50 parejas con descendencia sana, en individuos aneuploides, en parejas con descendencia aneuploide y en cinco parejas con antecedentes de uno o más abortos relacionados con cromosomas acrocéntricos involucrados en no disyunción.

Se estudiaron los centrómeros de los cromosomas 13, 14, 15, 21, y 22 de todos los padres y pudieron observar translocaciones crípticas sobre todo involucrando al cromosoma 15. En tres de las cinco familias con abortos se observaron translocaciones crípticas,

pero lo más sorprendente fue que en las familias sin antecedentes de abortos 14 tenían translocaciones crípticas, casi todas ellas involucrando al cromosoma 15.

La doctora Sara Frías propone que esta translocación es un nuevo polimorfismo genético, el cual se define como aquel cambio genético que se encuentra en por lo menos el uno por ciento de la población general y éstas translocaciones crípticas las descubrieron en 14 por ciento de los sujetos sanos.

Concluyó que el porcentaje detectado de translocaciones crípticas tanto en sanos como en familias con abortos indica que se trata de un nuevo polimorfismo genético del tipo cromosómico, y que el cromosoma 15 es altamente inestable a nivel centromérico.

Por su parte, el doctor Antonio Velázquez, en su ponencia "Estudio en Nutrigenómica: efectos de la privación de la vitamina biotina e implicaciones para trastornos del metabolismo energético", comentó que su interés científico en la biotina nació al conocer a una niña afectada gravemente por un defecto en el ciclo de esta vitamina.

En colaboración con la doctora Margarita Terán García, descubrió la deficiencia de la biotina en la desnutrición infantil y se interesó por los efectos que tiene la privación de esta vitamina a nivel celular y molecular.

En un primer momento, el doctor se apasionó por el conocimiento del metabolismo, lo que lo condujo a luchar hasta lograr dos hechos de suma importancia: que el estudio de enfermedades metabólicas hereditarias se convirtiera en una especialidad y que el Estado mexicano hiciera obligatorio el Tamiz Neonatal para todo recién nacido en el país.

Mencionó que el estudio de la nutrición (que es en gran medida resultado del metabolismo) ha renacido, y han surgido dos disciplinas cuyos hallazgos han enriquecido la clínica: la nutrigenética y la nutrigenómica.

"En las siguientes décadas persistí en el empeño de fusionar estas dos disciplinas, logrando, en colaboración con Artemis Simopolous, el establecimiento de un comité permanente sobre nutrición y genética en la Unión Internacional de Ciencias de la Nutrición y posteriormente la creación de la Sociedad Internacional de Nutrigenética y Nutrigenómica", comentó Velázquez.

Entre los hallazgos que el doctor Velázquez y sus colaboradores han realizado, está el que la privación de la biotina en presencia de suficiente aporte de glucosa da lugar a extensos y extraños cambios en la expresión de muchos

genes del metabolismo del carbono, y que ocurre una drástica disminución de ATP.

El grupo de investigación demostró que el déficit de ATP es detectado por la cinasa AMP (AMPK), la cual al activarse modifica vías de transducción de señales, lo que explica las modificaciones genómicas. Ahora están tratando de determinar cómo los cambios genómicos modifican el metabolismo de las células.

Los hallazgos sobre expresión génica que realizaron son reminiscentes de resistencia a la insulina, pues al privar a los organismos de biotina se inducen genes para la oxidación de ácidos grasos y para la glucogénesis; así mismo, se reprimen genes para la utilización de glucosa y para la lipogénesis. Sin embargo, observaron que hay un aumento de la sensibilidad a la insulina cuando se activa AMPK, que es una de las bases de la metformina, uno de los medicamentos más utilizados en el mundo para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

En conclusión, dijo, la carencia de biotina resulta en una mayor utilización de la glucosa sanguínea, lo que plantea nuevas interrogantes con implicaciones a enfermedades del metabolismo energético como la diabetes, el síndrome metabólico, el cáncer y algunos trastornos neurodegenerativos.

En su oportunidad, el doctor Juan Miranda informó que en México la desnutrición es un problema grave, ya que se estima que 1 de cada 8 niños presenta algún grado de desnutrición y esto provoca que su desarrollo físico y mental sean inadecuados; aunado a este problema, se estima que 1 de cada 4 niños presenta obesidad asociada a otros problemas que forman parte del llamado síndrome metabólico como son la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la dislipidemia y la hipertensión arterial, razón por la cual está interesado en conocer la participación de los microRNAs en estos padecimientos.

Ha realizado estudios tomando como modelo experimental al gusano *Caenorhabditis elegans*, que ofrece múltiples ventajas, entre las más importantes están: su genoma completamente secuenciado; en él se encuentran conservadas las vías de biosíntesis y degradación de lípidos y glucosa, y que se conocen a la fecha unos 300 microRNAs, de los cuales la mitad de ellos son homólogos a los microRNAs que se encuentran en el humano.

El grupo del doctor Juan Miranda trabajó con dos grupos de larvas de *C. elegans* en el cuarto estadio (antes de que se conviertan en

adultos), un grupo fue sometido a estrés nutricional mediante un ayuno de 12 horas y el grupo control que fue alimentado normalmente. Posteriormente se purificaron los microRNAs de ambos grupos y al analizar su expresión por medio experimentos de secuenciación masiva se observó que los microRNAs miR-35 al miR-41, que forman una familia de microRNAs presentes en un cluster en el cromosoma II, junto con el miR-4813 aumentaron su expresión en condiciones de ayuno; por el contrario, el microRNA let-7 involucrado en el desarrollo y necesario para que los gusanos pasen de la fase larvaria L3 a la L4, disminuyó su expresión significativamente.

Confirmaron que el miR-35 aumentó su expresión en condiciones de ayuno, y ahora en la literatura se ha visto que es capaz de unirse al RNA mensajero que codifica para la proteína LIN-23; ésta tiene una función en la transición que va de la fase G1 a la fase S en el ciclo celular en las células del intestino, y también se sabe que este miR-35 inhibe la traducción de otra proteína llamada GLD-1, importante para la división de las células germinales. “Esto tiene sentido, ya que si no hay suficiente alimento se detiene el ciclo celular y el organismo no se reproduce”, consideró el doctor Juan Miranda.

Informó que en un estudio reciente en ratón se encontró que el microRNA let-7 está muy conservado en todos los animales y que varios de los blancos identificados para él son el receptor de insulina, el receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina, el sustrato 2 del receptor de la insulina, proteínas del grupo de alta movilidad y la proteína de unión a RNA mensajero 2 del factor de crecimiento 2 semejante a insulina; todos ellos están relacionados con la vía de insulina-PI3K-mTor, por lo que además de participar en el crecimiento, tienen funciones muy importantes en el metabolismo de la glucosa en los organismos, por lo cual es importante en enfermedades como la diabetes y el cáncer.

El investigador comentó que en otro experimento silenciaron la expresión de let-7. Tomaron ratones genéticamente obesos y les suministraron una dieta alta en grasas que les provocaba muchos de los problemas característicos del síndrome metabólico, como son resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa. Se proveyó a los ratones de antimicroRNA let-7, un fragmento de DNA complementario al microRNA let-7 que impide que let-7 se una a sus RNAs mensajeros blanco y esto provocó una mejoría en la salud de los animales.

El doctor Juan Miranda consideró que el

estudio del funcionamiento de estos microRNAs y la serie de capacidades que se tienen para modificar el funcionamiento de estas moléculas podrían generar una nueva terapéutica. Aseguró que en poco tiempo podrían existir medicamentos del tipo “antisentido” como se le llama a este tipo de moléculas para inhibir el funcionamiento de algún microRNA.

Posteriormente, la doctora Cristina Fernández presentó los trabajos de investigación que su grupo ha realizado para conocer el potencial terapéutico de la biotina en el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2.

Mencionó que para que se desarrolle la enfermedad es necesario que se afecten tanto la secreción de la insulina como la sensibilidad a la misma. Dada la importancia de estos dos factores, el objetivo del grupo de la doctora Cristina Fernández fue estudiar el efecto y los mecanismos por los cuales los nutrimentos y las hormonas modifican la expresión de genes críticos en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, y mediante estos conocimientos fundamentar estrategias preventivas y/o terapéuticas contra el síndrome metabólico y la diabetes. Han estudiado el gen de la insulina y su expresión porque tiene elementos de respuesta a diabetogénicos como lo son los glucocorticoides.

Con el fin de establecer estrategias para el tratamiento o la prevención de la diabetes, la doctora y su grupo estudiaron el efecto de varios compuestos sobre la actividad y la expresión de la glucocinasa, primera enzima del metabolismo de los carbohidratos y de la que depende la entrada de glucosa, la cual se encuentra en tejidos críticos para el metabolismo de la glucosa (células β pancreáticas; el hígado, que es el proveedor de glucosa; células neuroendócrinas y células del intestino). De manera que las mutaciones que afectan la actividad de la glucocinasa repercuten en la homeostasis de la glucosa, y por eso es un buen blanco para desarrollar fármacos contra la hiperglucemia.


El grupo de investigación también estudió la vitamina biotina, de la cual no se conoce que tenga efectos tóxicos y podría ser un buen agente para modificar la actividad de la glucocinasa y por ende la homeostasis de la glucosa.

La biotina, además de ser cofactor de las carboxilasas, participa en el metabolismo y, a concentraciones farmacológicas modifica la expresión de genes. En microarreglos de linfocitos humanos se encontró que una dosis de 2.3 miligramos de biotina al día (100 veces más de las necesidades fisiológicas) afecta

positivamente la expresión de 139 genes y regula la expresión de genes críticos que controlan el metabolismo de los carbohidratos, como la glucocinasa, la fosfenolpiruvato carboxinasa, la primera enzima que participa en la gluconeogénesis, vía metabólica que produce glucosa cuando nos encontramos en ayuno.

El grupo de la doctora Fernández descubrió que la biotina aumenta la expresión de la glucocinasa pancreática y la secreción de la insulina; además modifica la expresión del receptor de la insulina y de algunas proteínas. Para confirmar lo anterior, la doctora Fernández realizó estudios en islotes aislados de rata, algunos tratados con biotina y otros no y observaron que en los primeros aumentaba la secreción de biotina.

Posteriormente pasaron al estudio clínico. Trabajaron con un grupo de pacientes diabéticos y un grupo de individuos no diabéticos, a los que se les suministraron 5 miligramos de biotina tres veces al día. No encontraron diferencias significativas en las concentraciones de glucosa sanguínea, ni de insulina; sin embargo observaron que todos los individuos que anteriormente tenían más de 160 miligramos por decilitro de triglicéridos sanguíneos (el límite para considerarlos hipertriglicéridémicos), habían experimentado una disminución en éstos niveles. Posteriormente diseñó un estudio específico para analizar a pacientes hipertriglicéridémicos con el mismo tratamiento, y encontraron que al final del tratamiento disminuían los triglicéridos sanguíneos tanto en individuos diabéticos como en no diabéticos.

La investigadora concluyó que la biotina tiene un efecto hipotriglicéridémico y en investigaciones posteriores ha determinado que, a nivel molecular, este efecto se realiza disminuyendo la vía metabólica de síntesis de triglicéridos (lipogénesis). También en otros estudios se encontró que, de igual manera a su efecto *in vitro*, la biotina *in vivo* es capaz de aumentar la secreción de insulina y la expresión de glucocinasa, así como la de genes importantes que fortalecen la función de las células-beta pancreáticas. Ya que la hipertriglicéridemia y las alteraciones en la secreción de insulina son determinantes en el desarrollo de diabetes, la conclusión obtenida de estos trabajos indica que biotina podría ser útil para la prevención y tratamiento de esta enfermedad que causa la muerte y el sufrimiento de millones de personas en México y el mundo. 

Revelan disminución progresiva de células madre en la zona subventricular durante la infancia

En el Simposio Internacional en Células Madre y Medicina Regenerativa, el doctor Arturo Álvarez Buylla, Premio Príncipe de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2011, reveló que la actividad germinal de neuronas en la vía rostral migratoria del cerebro humano disminuye entre los 6 y 18 meses de edad y está casi extinta en la adultez, e indicó que no todas las neuronas nuevas de la zona ventricular están destinadas al bulbo olfatorio.

En su más reciente artículo publicado en la revista *Nature*¹, el grupo del doctor Álvarez Buylla muestra que los flujos de migración tangencial de neuronas inmaduras, que pueblan inicialmente la brecha que existe entre el revestimiento de células endoteliales y la cinta de astrocitos que cubre la zona subventricular del cerebro, se agotan entre los 6 y los 18 meses de edad.

De acuerdo con las observaciones del equipo del doctor Álvarez Buylla, en los primeros seis meses de vida, la estructura de la zona subventricular del cerebro de los niños difiere de la de los adultos porque la cinta de astrocitos, al igual que la capa de separación entre ésta y el revestimiento de células endoteliales, no es tan evidente. En este periodo también se observa que la pared ventricular está revestida por células alargadas de glía radial, las cuales expresan vimentina y proteína ácida fibrilar (GFAP).

Además, los investigadores observaron junto a la glía radial una red densa de células unipolares y bipolares orientadas tangencialmente a la pared ventricular, muchas de las cuales expresan marcadores de neuronas inmaduras doblecortina (DCX) y tubulina β III. Algunas de las neuronas inmaduras también expresan moléculas de adhesión PSA-NCAM, como las que presentan las células migratorias.

De forma progresiva, después de los 6 y hasta los 18 meses de edad, la zona subventricular agota la red de neuronas migratorias, que se dirigen hacia el bulbo olfatorio a través de la vía rostral, y adquiere las características estructurales del cerebro adulto, con la cinta de astrocitos y la capa de la brecha hipocelular.

Aunado a estos cambios en la estructura de la zona subventricular, se observó que la proliferación de marcadores de neuronas inmaduras doblecortina decae en este periodo, lo cual apoya la idea de que la neurogénesis en la zona subventricular del humano disminuye drásticamente durante los primeros seis meses de vida y sólo una pequeña cantidad de células proliferativas se presenta en los cerebros de adolescentes y adultos.



Arturo Álvarez Buylla

También se evaluó si la proliferación y la presencia de neuronas inmaduras en la zona subventricular tiene alguna relación con la actividad de la vía rostral migratoria (RMS). Observaron una columna ininterrumpida de células que conecta la zona subventricular y el pedúnculo olfativo en la parte anterior ventral de cerebros de niños desde recién nacidos hasta los seis meses de edad. En una parte de la RMS, identificaron grandes grupos de neuronas inmaduras, las cuales expresan DCX, están rodeadas por glía y organizadas como cadenas o como grandes corrientes de las células individuales.

En contraparte, en los cerebros de niños mayores no se encontró migración de células en cadena o evidencias de actividad de la vía rostral, pero los investigadores identificaron algunos pares de posibles neuronas migratorias en muestras de jóvenes o adultos. “Estas observaciones indican que algunas áreas del

cerebro infantil contienen una robusta vía rostral migratoria con migración en cadena masiva, tal actividad se reduce notablemente en niños mayores y adultos”, indica el estudio.

Estos descubrimientos son importantes porque “aportan evidencias opuestas a la idea propuesta por un grupo sueco y neozelandés sugiriendo abundante migración y proliferación en la zona subventricular en la vida adulta, como sucede en el caso de los roedores”, declaró el doctor Álvarez Buylla.

Nueva vía de migración

Por otra parte, notaron que la cantidad total de neuronas migratorias disminuye significativamente entre la parte proximal a la zona subventricular y la parte distal de la vía rostral migratoria. Esta observación sugiere que el calibre de dicho conducto disminuye de un punto a otro debido a la apoptosis, aumento de la velocidad migratoria o a que las neuronas inmaduras toman vías de migración alternas.

De forma inesperada, en muestras de tejidos de niños de cuatro y seis meses, el grupo del doctor Álvarez Buylla identificó una corriente migratoria adicional que va del miembro proximal de la vía rostral a la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC). Esta vía, que denominaron corriente de migración medial (MMS, medial migratory stream), contiene grandes grupos de células que expresan DCX y PSA-NCAM y no ha sido reportada en otros vertebrados.

Los investigadores señalan que esta potencial vía de escape podría abastecer de interneuronas a las regiones del cerebro humano en desarrollo como un mecanismo de plasticidad postnatal retrasada; así mismo, señalan que aunque se desconoce la función de la VMPFC en niños, se sabe que en el cerebro adulto se activa durante la ejecución de tareas cognitivas específicas y que está inactiva en pacientes con Alzheimer avanzado.

Agregó que actualmente su grupo se encuentra estudiando los mecanismos de especificación de las neuronas tanto de la región dorsal como de la ventral, “hemos encontra-



Álvarez Buylla en reunión con el coordinador y los laumnos de la LIBB

Fotos: Sonia Olguin

do algunos de los marcadores moleculares que las hacen distintas y empezamos un poco a identificar cómo esos marcadores moleculares ejercen distintos programas para hacer que neuronas que nacen en distintas zonas de la región germinal en el cerebro postnatal, sean distintas”.

México, Universidad y ciencia

El doctor Álvarez Buylla, quien recibió el pasado 21 de octubre el premio que otorga la Fundación Príncipe de Asturias en la categoría de Investigación Científica y Técnica, señaló que este tipo de reconocimientos al trabajo de científicos mexicanos son importantes porque refuerzan el papel del conocimiento y la investigación en el desarrollo del país.

En entrevista para *Gaceta Biomédicas*, durante su estancia en la ciudad de México, indicó que el nivel de desarrollo que han logrado en los últimos años países como Corea, España, Singapur y China se debe a la puesta en marcha de sólidos sistemas educa-

tivos y al impulso a las tareas de investigación. “México lo puede hacer, pero el gobierno vacila cuando se trata de apoyar la investigación básica; este es el fundamento de una infraestructura productiva en un país”, declaró.


Y pese a las condiciones adversas, el doctor Álvarez Buylla destacó que la Universidad posee un amplio potencial para la formación de recursos humanos de excelencia destinados a la investigación científica; por ejemplo, a través de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB), de la cual él es egresado.

Indicó que la licenciatura fue diseñada por un grupo de investigadores destacados a nivel internacional que tenían “un interés por la educación en México con ideas nuevas. Primero, una idea clara y original: vamos a crear una carrera distinta y nueva para formar investigadores, con la idea de que México va a requerir para su desarrollo una infraestructura científica mucho mayor”.

Recordó que varias generaciones de in-

vestigadores (incluida la suya) se han formado en los laboratorios de investigadores como Mario Castañeda, Jaime Mora, Rafael Palacios, Horacio Merchant, Alfonso de Florida, Fernando Bastarrachea y Carlos Larralde, por mencionar algunos; donde han adquirido conocimientos sobre bioquímica, fisiología, genética, biología molecular y habilidades para realizar tareas asociadas al quehacer científico, como a leer y discutir artículos de investigación.

Finalmente, comentó que los premios internacionales deben servir para inspirar a las nuevas generaciones a afrontar los retos del quehacer científico con dedicación e imaginación; les recomendó evitar hacer un gran número de publicaciones sobre descubrimientos irrelevantes y a no tener miedo a los desafíos más ambiciosos, pues, en la Biología, queda mucho por descubrir.

1) Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo JM, Rowitch DH, and Alvarez-Buylla A. 2011 Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*; 478(7369):382-6. 

Keninseb García

De parásitos, de enfer

“Las contribuciones más importantes para el conocimiento de *Taenia solium* y de la cisticercosis se han realizado en México, específicamente en Biomédicas, otras dependencias de la Universidad y del Sector Salud”, mencionó el doctor Juan Pedro Laclette durante el seminario institucional “De parásitos, de enfermedades y de genes”.

Informó que el número de genomas de gusanos planos que actualmente se secuencian es considerable; de gusanos redondos son alrededor de 40 o 50 proyectos; de protozoarios una cincuentena, y hay más de 1,200 proyectos genómicos en curso.

El proyecto IMPULSA de secuenciación de *T. solium*, tenía como único objetivo dilucidar el genoma de este parásito, para lo cual se formó un consorcio coordinado por el doctor Juan Pedro Laclette e integrado por Carlos Larralde, Edda Sciutto, Marco José Valenzuela, Gladis Fragoso, Jorge Morales y Julio César Carrero del Instituto de Investigaciones Biomédicas; Xavier Soberón, Enrique Morett y Alejandro García Rubio del Instituto de Biotecnología; Abraham Landa y Lucía Jiménez de la Facultad de Medicina; Víctor González y Miguel Ángel Cevallos del Centro de Ciencias Genómicas; Víctor Valdés de la Facultad de Ciencias, y Raúl Bobes del IIB quien fue el coordinador operativo. Este consorcio fue evaluado por investigadores de Estados Unidos, Alemania, Inglaterra y México con amplia experiencia en genómica.

El proyecto comenzó en 2006; en 2007 dieron paso al armado, y a partir de 2008 iniciaron la anotación. Utilizaron metodología de secuenciación tradicional y, debido a la revolución metodológica, también usaron nuevas plataformas. La secuenciación se hizo principalmente en el CINVESTAV Irapuato, en el Centro de Ciencias Genómicas y en el Instituto de Biotecnología, y la secuenciación de las bibliotecas que contienen moléculas de cDNA completas se hizo en Tokio.

El armado con el que cuentan actualmente tiene 13 mil fragmentos; una base de datos de secuencias de 14 mil fragmentos; ya tiene el cien por ciento del genoma incluido y se encuentra en un estándar de calidad aceptable con los requerimientos necesarios para su publicación.

Informó que de los 13 mil genes de *Taenia*

solium ya tienen caracterizados alrededor de 6 mil, los cuales son muy parecidos a los de otros parásitos que ya han sido secuenciados, pero otros tienen poca homología porque *T. solium* es un organismo muy distante filogenéticamente, 25 por ciento de los genes no tienen homología con los que hay en las bases de datos, por lo que se considera que son genes exclusivos de este parásito.



Juan Pedro Laclette

El doctor Laclette comentó que el consorcio cuenta con una base de datos que contiene las secuencias, los marcos de lectura (que permiten ver todas las posibles traducciones de estas secuencias) y los *blast*, que son las comparaciones de los genes con las bases de datos existentes de otros organismos. En cuanto al genoma, tiene los *contigs*, o sea los fragmentos que se han armado.

Con diversos sistemas pueden analizarse proteínas e incluso los genes que ya están tentativamente identificados y pueden agruparse por tipo; por ejemplo, por procesos biológicos (metabolismo, vías de señalización, procesos celulares, respuesta a estímulos externos, etcétera), o por procesos moleculares (si son enzimas, si son receptores, etcétera), o bien por compartimentos celulares.

El sistema desarrollado por la universidad de Kyoto llamado KEGG permite hacer el análisis de varias vías, entre ellas las metabólicas, y el consorcio hizo un mapa del metabolismo basal de la *Taenia solium*, con lo que pudieron constatar que el parásito depende

de los procesos del huésped para realizar muchas de sus funciones, por lo que ha perdido genes durante la evolución, ya que se ahorra muchas vías metabólicas en su proceso de adaptación a la vida parasitaria. Por ejemplo, el cisticercos prácticamente tiene todos los genes para el procesamiento de la fructuosa, el ciclo de Krebs, pero no tiene el de glutamato ni el de la síntesis de ácidos grasos, ya que los toma del huésped.

Con el genoma, el consorcio busca entender la maquinaria biológica de este organismo, algunas de sus adaptaciones evolutivas, cómo es su relación con el huésped y las moléculas que participan en esto, pero también recabar información necesaria para desarrollar métodos de diagnóstico, identificar nuevos fármacos, nuevas vacunas y manipular genéticamente al parásito.

El proyecto tiene gran impacto, ya que desde el principio ha proporcionado asesoría y materiales a otros investigadores con los que se tienen colaboraciones nacionales e internacionales.

Al hablar de las enseñanzas que el proyecto ha dejado, el doctor Laclette mencionó que aprendieron a hacer el armado, a formar un equipo de trabajo y ahora con el templado de *Taenia solium* podrían hacer la secuenciación del genoma de *Taenia crassiceps* muy rápidamente y con mucho menos recursos. “Además tenemos un acervo de recursos como bibliotecas genómicas y de cDNA y desarrollamos sobre todo en capacidad de cómputo y la organización de todas estas herramientas de análisis”.

Por su parte, la doctora Agnès Fleury comentó que México está viviendo una transición epidemiológica, que hay más enfermedades cardiovasculares, degenerativas, tumorales, diabetes y menos enfermedades transmisibles; sin embargo, aunque la incidencia de estas últimas es menor que antes, cuando se compara con la de los países de altos ingresos, “en México es todavía el doble que en los países de altos ingresos, por lo que todavía tenemos camino por recorrer para poder disminuir la prevalencia de estas enfermedades que siguen causando una mortalidad elevada”.

Enfatizó que la cisticercosis aún es un problema vigente en México y que todavía merece atención. La primera evidencia que

Enfermedades y de genes

sostiene esta aseveración es que en estudios realizados en comunidades rurales de los estados de Puebla y Morelos, publicados en 2003 y 2006, encontraron que más de 9 por ciento de la población encuestada tenía cisticercosis confirmada por tomografía; el promedio de edad de las personas afectadas era menor de 40 años y había niños infectados. Los datos mostraron que había una transmisión activa en esta comunidad, ya que había cisticercosis porcina.

En su ponencia titulada “¿Se ha controlado la cisticercosis en México? No” la doctora Fleury presentó una segunda evidencia, refiriéndose a un estudio publicado el año pasado y realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNNMVS), para conocer la incidencia de esta enfermedad. Se hizo una revisión de todos los expedientes de los pacientes que empezaron a ser atendidos en esta institución en 1994 y en 2004 (más de 4 500 por año). En los dos años valorados, los nuevos pacientes con neurocisticercosis representaron 2.5 por ciento del total de los pacientes que ingresaron en el INNN, sin que se encontrara una tendencia hacia la disminución. Observaron también una disminución significativa de los casos con inflamación intracraneal, que es la forma más severa. La ponente consideró que esa disminución probablemente se deba a que los pacientes son tratados y diagnosticados de forma más temprana.

También revisaron la prevalencia de cisticercosis en los enfermos hospitalizados. Así, se observó, que el número de casos atendidos en el área de Neurología en el INNNMVS permaneció estable, mientras que el número de casos de cirugía había disminuido; es decir, que se confirmó que efectivamente la prevalencia de los casos severos está bajando.

En otro trabajo realizado en 2006, compararon la presentación clínicoradiológica entre adultos y niños. Hay menos cisticercosis en los niños que en los adultos, sin que las razones sean conocidas. Esta observación llama la atención ya que los niños son los más expuestos, por permanecer más cerca del suelo. “Esto no quiere decir que actualmente las infecciones sean menores, porque las primeras investigaciones en el tema, realiza-

das en los años cincuenta ya reportaban que la cisticercosis afectaba menos a los niños que a los adultos”, aclaró la investigadora.



Agnès Fleury

La doctora Fleury mencionó, como tercera evidencia, que la cisticercosis porcina sigue siendo frecuente en las comunidades rurales del centro del país, y presentó datos obtenidos por el grupo de la doctora Edda Sciutto, quien encontró 33 por ciento de prevalencia de cisticercosis porcina en una comunidad de Morelos. Comentó que en otro estudio realizado entre 2000-2003 en Morelos, el grupo de la doctora Sciutto encontró que aproximadamente la mitad de los 33 municipios que fueron encuestados tuvieron una prevalencia de cisticercosis porcina, en cerdos de traspatio, superior a 15 por ciento. Estos datos confirman la naturaleza activa de la transmisión de *Taenia solium* en México, ya que el promedio de vida de un cerdo de traspatio es solamente de algunos años.

Explicó que estos datos demuestran que las condiciones socioeconómicas que prevalecen en ciertas zonas de México siguen permitiendo la compleción del ciclo de vida de *Taenia solium*, aunque probablemente, el número de estas zonas sea menor que en los 50's. “Como todos sabemos, México padece de una fuerte desigualdad socioeconómica, y eso conlleva que un segmento de la población se queda rezagada, pudiendo volverse portador de la forma adulta del parásito y así infectar tanto a sus vecinos y familiares como

a habitantes de las ciudades, este hecho se favorece por las frecuentes migraciones del campo a la ciudad”.

La doctora Agnès Fleury mostró un atlas realizado en la Universidad de Oxford que se publicará en 2012, en el que México es todavía considerado endémico para la cisticercosis y resaltó que comparando con un atlas similar publicado en los 90, ningún país ha pasado de ser endémico en los 90 a no serlo en 2011, al contrario, “ahora hasta el sur de Estados Unidos es considerado endémico para esa enfermedad”.

Se refirió también a un artículo publicado en enero de 2011 por algunos investigadores de Estados Unidos, que hicieron un recuento de los casos de neurocisticercosis adquiridos en su país, de 1954 a 2005; ellos encontraron 78 casos y debido a estos casos consideran que deben ponerse en marcha políticas de salud pública en su país para controlar la enfermedad “y nosotros, en México, que tenemos por supuesto más de 78 casos, no podemos decir que ya la cisticercosis no es un problema de salud pública; aunque hubo mejoría en los índices, la transmisión sigue presente, los enfermos siguen llegando a los hospitales, y debemos seguir trabajando hasta que se resuelva completamente el problema, “por respeto hacia las poblaciones afectadas”.

Finalmente informó que su grupo está trabajando en el tema en una red con otros países latinoamericanos, “hay muchos intereses para hacer colaboración con otros países de América Latina para tratar de unificar criterios e intercambiar estrategias para mejorar la situación”.

También hizo referencia al sitio de internet CISTIMEX promovido por el doctor Carlos Larralde que tiene cinco años de funcionamiento y proporciona información a estudiantes y público en general.

Posteriormente, la doctora Ana Flisser comentó que la cisticercosis, desde su punto de vista, ya no es un problema de salud pública en México en la actualidad “por lo menos la experiencia de mi grupo a lo largo del tiempo ha sido que cada vez nos cuesta más trabajo encontrar cerdos con cisticercos (...) Ahora conseguir un cerdo con cisticercosis es todo un reto”.

En su ponencia “¿Se ha logrado controlar

la cisticercosis en México? Si” mostró un análisis que realizó de la cisticercosis de acuerdo con los criterios que Tropical Diseases Research (TDR) de la Organización Mundial de la Salud utiliza para determinar cuáles enfermedades son importantes para incluirlas o excluirlas del grupo que es apoyado económicamente con donaciones para realizar la investigación.

El primer criterio para la inclusión es que la enfermedad tenga una alta frecuencia. La doctora Flisser explicó que la frecuencia de neurocisticercosis detectada en necropsias era muy alta; entre 1940 y 1970, 2 de cada 100 mexicanos tenían neurocisticercosis detectada en estudios de necropsia; Sin embargo dijo, el binomio cisticercosis-teniasis está reportado con una tendencia clara a la baja en el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica que instauró la Secretaría de Salud para que todo el sector salud (SSA, IMSS, ISSSTE, SEDENA, PEMEX, DIF y particulares) notifique las enfermedades. “La teniasis ha bajado de 14 mil casos al año reportados en 1990, a 300 casos reportados en 2009, por lo que éste es un argumento para considerar que esta enfermedad ya no es importante en el país”, agregó.

Además, el desarrollo y la difusión de investigación científica sobre cisticercosis; las medidas específicas para el control de *Taenia solium*, y la mejoría general de las condiciones de vida de los mexicanos contribuyeron para que la cisticercosis ya no sea un problema de salud pública.

Con respecto a la difusión de la investigación científica, dijo que al hacer un registro de todas las publicaciones sobre cisticercosis producidas por científicos mexicanos, que son aproximadamente 700, observaron que la mayor cantidad de artículos se publicó en la década del 1981 a 1990, lo primero que había eran artículos clínicos, después predominaron los epidemiológicos cuando la enfermedad tenía alta prevalencia, y posteriormente las publicaciones de investigación básica, las cuales han aumentado mientras que las otras han disminuido.

En cuanto a las medidas específicas de control, informó que en 1994, gracias a los logros de los científicos y al interés que surgió

en la Secretaría de Salud, se generó la Norma Oficial Mexicana para la prevención y el control del complejo teniosis-cisticercosis en el primer nivel de atención médica, que tuvo como objetivo establecer criterios, estrategias y técnicas cooperativas para la aplicación de las medidas preventivas en el control de teniosis y cisticercosis humana y porcina en la población. Uno de los puntos más importantes de esta norma fue el establecimiento del tratamiento de los individuos portadores de *Taenia solium* con praziquantel a 10 mg/kg de peso en dosis única. Otros aspectos que han ayudado a corregir la situación, son el desarrollo de técnicas inmunológicas y la elaboración y distribución de material educativo por parte de la Secretaría de Salud.

En relación con la mejoría general en las condiciones de vida de los mexicanos, men-

cercosis se ha controlado. A lo que me refiero cuando digo controlado es que ya no es un problema de salud pública, entendido éste como una enfermedad que le cuesta mucho al país”.

Taenia solium dijo, no se ha erradicado y por lo tanto es necesario mantener constante la vigilancia epidemiológica activa, esto lo está haciendo el gobierno por medio del Programa de Vigilancia de Enfermedades Zoonóticas, que incluye a la cisticercosis, y de oportunidades, que comprende medidas sanitarias y educación para la salud, para conservar y aún mejorar la situación actual.

La doctora Flisser mencionó que, ella como bióloga, cree que no es adecuado tratar de erradicar a este organismo, pues es parte de nuestra biodiversidad, pero se debe mantener controlada la neurocisticercosis.



Sonia Olguin



Ana Flisser

Fotos: Sonia Olguin

cionó que, de acuerdo con datos del INEGI y del Banco Mundial, en 1960, 30 por ciento de la población tenía agua potable entubada y en la actualidad 90 por ciento la tiene, lo mismo ocurre con el drenaje y la electricidad. Además presentó datos de indicadores de salud y económicos relacionados con esta parasitosis.

Consideró importante recalcar que “la información presentada indica que la cisti-

¿POR QUÉ ESTUDIAR LA ESTABILIDAD DE LOS VENENOS DE ANIMALES PONZOÑOSOS?

Arlette Mena y Laura P. Olguín.

Instituto Bioclon S.A. de C.V.



Algunas especies de animales ponzoñosos como alacranes, arañas y serpientes son de importancia médica por el grave daño que su veneno puede causar. Dependiendo del tipo de animal del que provengan, los venenos pueden afectar al sistema nervioso, dañar tejido muscular, causar coagulopatías y/o hemorragias, o ser cardiotoxicos, entre otras consecuencias, llegando a ser mortales [1,2,3].

El tratamiento para el envenenamiento por la picadura o mordedura de este tipo de animales es la administración de un antiveneno producido específicamente para cada veneno en particular. El Instituto Bioclon es el productor a nivel mundial de la tercera generación de antivenenos denominados faboterápicos. Éstos se obtienen mediante la inmunización de caballos con el veneno para el cual se desea producir el antiveneno. Los caballos generan anticuerpos específicos para reconocer al veneno, y solo la fracción de los anticuerpos denominada $F(ab')_2$, es la que constituye el faboterápico que se comercializa, gracias a lo cual el antiveneno tiene una alta seguridad y amplia eficacia, sin ocasionar reacciones secundarias severas. Los anticuerpos producidos por los caballos, y en consecuencia las fracciones $F(ab')_2$, deben ser capaces de unirse a los componentes tóxicos de los venenos, reconociéndolos en los sitios de neutralización (epítopes neutralizantes). Para confirmarlo, se realizan ensayos biológicos en los

que inoculan ratones con veneno y se prueba la eficacia del faboterápico para neutralizar sus efectos.

Se sabe que la potencia neutralizante del faboterápico puede variar al momento de evaluarlo contra venenos de las mismas especies pero de diferentes orígenes geográficos y/o diferentes proveedores, por lo que es necesario que el veneno utilizado para la inmunización sea homogéneo y que contenga componentes del mayor número de especímenes. Asimismo, es de suma importancia que el veneno con el que se evalúa la eficacia del faboterápico no haya perdido su actividad biológica, de lo contrario; podría conducir a resultados erróneos. Por lo tanto, los venenos que se utilizan deben manejarse y almacenarse en las condiciones óptimas para conservar sus atributos de calidad.

Los venenos son mezclas muy complejas de proteínas y péptidos que muestran una variedad de actividades biológicas. Al ser de naturaleza proteica, su actividad biológica tiene un tiempo de vida media que está en función de las condiciones de temperatura, humedad y pH. Además, algunos venenos contienen enzimas proteasas que pueden contribuir fuertemente a la degradación de los otros constituyentes del veneno [4].

Por ello es necesario realizar estudios de estabilidad de los venenos monitoreando sus atributos de calidad a lo largo del tiempo, con base en métodos de caracterización fisicoquímica y bioquímica, como electroforesis,

cromatografía y ensayos biológicos de potencia en ratones. La manera de encontrar las condiciones óptimas de almacenamiento, consiste en realizar estudios de estabilidad en condiciones aceleradas, a corto y largo plazo. En las condiciones aceleradas, lo que se espera es provocar cambios rápidos en los componentes del veneno para conocer el tipo de degradación que podría ocurrir en condiciones extremas e inadecuadas de almacenamiento. Con base en ello, se diseñan estudios de almacenamiento a corto y largo plazo para establecer las mejores condiciones de obtención, conservación y traslado de los venenos que eviten la aparición de los indicadores de degradación. De esta forma, partiendo de material controlado y homogéneo entre los lotes de veneno, es posible aumentar la calidad de los faboterápicos específicos para las especies de importancia médica. †

1) Koh, D. C. I.; Armugam, A.; Jeyaseelan, K. 2006. Snake venom components and their applications in biomedicine. *Cell. Mol. Life Sci.* 63: 3030–3041.

2) Escoubas, P.; Diochot, S.; Corzo, G. 2000. Structure and pharmacology of spider venom neurotoxins. *Biochimie* 82: 893–907.

3) Gazarian, K.G.; Gazarian, T.; Hernández, R.; Possani, L.D. 2005. Immunology of scorpion toxins and perspectives for generation of anti-venom vaccines. *Vaccine* 23: 3357–3368.

4) Sousa, J.R.F.; Monteiro, R.Q.; Castro, H.C.; Zingali, R.B. 2001. Proteolytic action of *Bothrops jararaca* venom upon its own constituents. *Toxicon* 39: 787-792.

Realizan trasplantes de neuronas para contrarrestar Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica

El grupo de investigación del doctor Iván Velasco, del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la UNAM, trabaja en la obtención y el trasplante de neuronas que sintetizan dopamina y neuronas motoras espinales para contrarrestar, en modelos animales, los efectos del daño motor que asemejan patologías del ser humano como la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El grupo del doctor Velasco trabaja en dos líneas de investigación enfocadas a comprender los mecanismos de diferenciación de células troncales neurales y la potencial aplicación de neuronas diferenciadas de células troncales embrionarias en modelos animales, debido a que estas células troncales poseen la capacidad de autorrenovarse en un estado indiferenciado; es decir, producir más copias de sí mismas, y también de diferenciarse a cualquier tipo de células presentes en organismos adultos.

Explicó que su grupo ha probado la efectividad de los trasplantes de neuronas dopaminérgicas en roedores con la finalidad de contrarrestar los efectos de la enfermedad de Parkinson, la cual aparece debido a la pérdida de neuronas en el mesencéfalo.

El primer paso consiste en inmunosuprimir a los animales con ciclosporina A para que su organismo no rechace las células recibidas. Después se realiza el trasplante, e indicó que su grupo ha comprobado que las neuronas derivadas de las células troncales embrionarias permanecen en los cerebros de los animales hasta ocho meses después de la intervención y que dichas neuronas dopaminérgicas muestran propiedades electrofisiológicas y transcripcionales como las de las neuronas del mesencéfalo que no fueron trasplantadas.

Por otra parte, explicó que también han trasplantado neuronas motoras espinales (que se encargan del movimiento voluntario) para sustituir aquellas que se pierden a causa de la esclerosis lateral amiotrófica. Dicha enfermedad se caracteriza por la paralización de diversas partes del cuerpo, comenzando por las piernas y brazos, debido a que los músculos dejan de ser inervados por el sistema

nervioso; incluso, los músculos respiratorios pueden dejar de funcionar y las personas que la padecen mueren por asfixia.

De acuerdo con el doctor Velasco, se sabía que algunas de las personas aquejadas por la enfermedad presentan una mutación en un gen que codifica para la proteína superóxido dismutasa 1, asociada con la esclerosis lateral amiotrófica hereditaria.

Otros investigadores observaron que, al expresar en roedores la forma mutada del gen humano que codifica dicha proteína, se induce la muerte de las neuronas espinales y la parálisis, lo que indica que éste puede ser un modelo de estudio adecuado, pero también se debe considerar que “no todas las personas que desarrollan esclerosis lateral amiotrófica familiar tienen la mutación en el gen, y también es muy relevante el hecho de que la mayoría de los casos no son de origen familiar y sus causas son desconocidas hasta el momento”, aclaró el doctor Velasco.

De acuerdo con lo anterior, llevaron a cabo un experimento en el que trasplantaron neuronas motoras (diferenciadas a partir de células troncales embrionarias) en la médula espinal de roedores transgénicos que tienen el gen humano mutado, de 10 semanas de edad (cuando aún no presentan síntomas), con la finalidad de que las células trasplantadas reemplazaran a aquellas que se pierden a causa de la enfermedad y así evitar el deterioro motor.


Los investigadores indujeron *in vitro* la diferenciación de células troncales a neuronas motoras; pudieron distinguir a este tipo de neuronas, debido a que éstas expresan una proteína fluorescente verde en el momento de la diferenciación al fenotipo de motoneuronas.

Durante las primeras dos semanas posteriores al trasplante, se observó que los roedores mostraban una mayor capacidad para realizar actividades físicas como correr, pero entre la tercera y cuarta semanas, tanto los animales que habían sido trasplantados como los que no, comenzaban a paralizarse. Un mes después de la intervención se analizaron los tejidos de los animales transgénicos y no encontraron neuronas motoras.

Por ello, decidieron trasplantar las neuronas motoras a un grupo de animales no transgénicos y observaron que, contrario a lo que ocurre en los otros animales, las células trasplantadas permanecen en la médula espinal de éstos.

De acuerdo con el doctor Velasco, los resultados sugieren que “hay un ambiente poco propenso para que las nuevas neuronas que reciben los roedores transgénicos sobrevivan por periodos largos; pueden sobrevivir durante un periodo pequeño, pero en el largo plazo son eliminadas”, explicó.

Apuntó que la producción de neuronas *in vitro* por medio de la diferenciación de células troncales, puede ser muy útil en el desarrollo de mejores técnicas de trasplante neuronal y agregó que hace falta realizar más estudios para encontrar la forma de asegurar la supervivencia de las células trasplantadas, independientemente de las condiciones en que se realice la intervención.

Para finalizar, aseguró que los avances en el conocimiento de las células troncales que aportan los diversos grupos de investigación que integran el Grupo Mexicano de Investigación en Células Troncales, vinculado a la Red de Desarrollo de Fármacos y Métodos Diagnósticos (Red Farmed) del CONACYT, buscan contribuir a que exista un uso ético y regulado de este tipo de células en nuestro país. 

Keninseb García

Regulación de la formación del testículo del ratón por moléculas de la familia de la insulina

Irma Villalpando. Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIB

Papel del factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-I)

El testículo embrionario del ratón se diferencia a los 12 días de gestación (d.g.) por acción del gen primario de la diferenciación sexual *Sry* (del inglés Sex determining region of Y chromosome), denominado así en los vertebrados. Sin embargo, este gen necesita de la expresión de otros genes para que ocurra la diferenciación testicular completa en el tiempo y el espacio. En el ratón, la morfogénesis y el crecimiento del testículo son orquestados por dos tipos de moléculas de la familia de la insulina (los factores de crecimiento similar a insulina IGF-I, IGF-II y la misma insulina, entre otros). El IGF-I es muy importante en la etapa prenatal ya que en la vida adulta, el mutante nulo posee testículos más pequeños, produce pocos espermatozoides y menos testosterona. La proliferación de las células aumentó 80 por ciento en experimentos realizados en células de Sertoli y Leydig aisladas de testículos embrionarios de ratón y cultivadas con IGF-I.

El IGF-I además regula la actividad endocrina del testículo *in vitro* aumentando considerablemente la expresión de la 17α -hidroxiprogesterona y testosterona. Durante el desarrollo normal, el IGF-I no interfiere con la insulina en etapas tempranas debido a que esta última se expresa más tarde durante el desarrollo testicular, es decir hasta los 18 d.g. El IGF-I emplea la cascada de señales de las MAP cinasas para inducir la proliferación de las células testiculares de Leydig y de Sertoli en el ratón.


IGF-II

El factor de crecimiento similar a insulina tipo II (IGF-II) se ha asociado en la etapa embrionaria a procesos de diferenciación celular de osteoblastos y células musculares; en esta fase también regula la proliferación de las células de Leydig y Sertoli del testículo fetal del ratón. El IGF-II ejerce su función a través del receptor manosa 6-fosfato implicado en

el procesamiento y degradación de proteínas en la gónada. En estos órganos se describieron dos tipos de receptores en el ratón (de 300 kDa y de 46 kDa). El mutante de este gen afecta el crecimiento embrionario y posnatal en esta especie.

Insulina

La insulina es una hormona que participa principalmente en la regulación del almacenamiento de la energía y el metabolismo de carbohidratos en el adulto. Sin embargo, en la etapa embrionaria esta hormona parece tener otras funciones aún no definidas. La insulina se detecta desde la etapa de mórula y más adelante, en el desarrollo, tanto el RNA mensajero de la proinsulina como el de la insulina están presentes en el saco vitelino, en la gástrula y en la néurula, aunque se desconoce su función en estas etapas. El RNA mensajero de esta hormona así como la proteína, son detectados en los testículos en el ratón a los 18 d.g.; en etapas anteriores el mensajero no se detecta en estos órganos. Por otro lado, la insulina también está presente en las proespermatogonias a los 18 d.g. en el

testículo del ratón, pero su función en estas células aún no se determina. La administración de insulina regula la producción de testosterona en las células de Leydig *in vitro* a la edad antes mencionada. Ésta actúa a través de un receptor de membrana que activa la fosforilación de tirosinas en proteínas de la familia denominada IRS (sustratos del receptor de insulina); éstos permiten la expresión de sitios de unión específicos a proteínas como las GTPasas y la vía del fosfatidil inositol trifosfato. Los IRS también activan nuevos sitios de acción como las proteínas asociadas a mitosis (MAP cinasas), que se relacionan a la diferenciación de tejidos. Tanto la insulina como el IGF-I emplean vías similares para ejercer su función en la fase embrionaria. Por hibridación *in situ* se determinó que la administración de nucleótidos antisentido de la preproinsulina a embriones de pollo provoca la muerte celular de los mismos. Este proceso se revierte si se aplica insulina a los embriones. Los datos anteriores sugieren que durante la etapa embrionaria de esta especie, la insulina actúa como un factor de supervivencia en tejido extrapancreático. 



Radio UNAM informa también en Redes Sociales
 ¡La información universitaria y cultural!
 Comentarios de especialistas e investigadores universitarios

Noticias Cápsulas Seriales

Reportajes Y mucho más...

Radio UNAM Noticias
 @RadioUNAMNoti

Radio UNAM informa
 Lunes a viernes de 8:00 a 8:30 am por el 96.1 de FM y 860 de AM
 www.radiounam.unam.mx

radio UNAM

El PUIS celebra 30 años de investigación

A 30 años de haber sido creado, el Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS) ha fortalecido la colaboración entre varias entidades académicas de la Universidad y el Sector Salud, mediante la fundación de unidades interinstitucionales de investigación básica, clínica o epidemiológica; la publicación de un gran número de libros sobre temas importantes de salud; el establecimiento de cátedras y premios, así como la puesta en marcha de programas de capacitación para profesionales de este sector, indicó el doctor Carlos Arámburo de la Hoz, Coordinador de la Investigación Científica de la UNAM.

Detalló que a través del PUIS se han establecido colaboraciones con los Institutos Nacionales de Cancerología, Ciencias Médicas y Nutrición, Neurología y Neurocirugía, Pediatría y Psiquiatría. Además, el programa ha participado en proyectos externos como la Encuesta Nacional de Demanda Tecnológica en Salud en México, y actualmente lidera la red de Programas Universitarios de Investigación en Salud en América Latina (PUISAL), que es un organismo de la Unión de Universidades de América Latina.

El doctor Arámburo de la Hoz se dijo convencido de que, usando como plataforma de desarrollo la investigación biomédica que realizan entidades académicas universitarias como el Instituto de Investigaciones Biomédicas, el PUIS continuará fortaleciendo la investigación que realizan las instituciones de servicios de salud, pues “se cuenta con una importante infraestructura, tanto humana como física”.

En su participación, el doctor Fernando Cano Valle, ex coordinador del programa, recordó que el PUIS se creó en 1981 durante la rectoría del doctor Octavio Rivero; en ese entonces tenía el nombre de Programa Universitario de Investigación Clínica (PUIC) y en 1988 cambió su nombre al actual debido a la creciente interacción de grupos de investigación universitarios con diferentes instancias del Sistema Nacional de Salud.

Indicó que la creación del PUIS contribuyó a consolidar la investigación clínica que se realizaba en la Universidad, pues, aunque había un buen nivel de investigación biomédica básica, otras áreas, como la investigación

sociomédica, estaban en ciernes. Agregó que esto fue posible gracias al interés de destacados universitarios como Kaethe Willms, Jaime Martuscelli, Antonio Velázquez, Lino Díaz de León, Guillermo Alfaro, Ramón de la Fuente, Ignacio Chávez Rivera, Rafael Méndez y Romeo González.

Investigación en la UNAM

En el simposio titulado “30 Años de Investigación Biomédica en la UNAM: logros y retos” participaron los ex coordinadores del PUIS Fernando Cano Valle, Antonio Velázquez Arellano, Juan Ramón de la Fuente, José Eduardo San Esteban Sosa, Raúl Aguilar Roblero y el actual coordinador Jaime Mas Oliva, quien hizo un reconocimiento especial al doctor Hugo Aréchiga Urtuzuástegui, fallecido en 2003, por su trayectoria como académico, funcionario federal y coordinador del programa.

Al hablar sobre el principio precautorio y la dispraxis en la investigación científica, el doctor Cano Valle indicó que para crear conocimiento nuevo es necesario que existan controversias científicas y que la ciencia debe ser pura y única, pues cuando deja de serlo se cae en el terreno de la dispraxis.

También habló sobre una estrategia de la UNESCO llamada principio precautorio, que se refiere a la toma de decisiones en medio de una situación de incertidumbre científica, puso como ejemplo las medidas de contención instrumentadas en 2003, tras la aparición del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en China o durante el brote del virus A (H1N1) en nuestro país en 2009. Indicó que aunque este tipo de situaciones pueden incentivar la investigación, las acciones puestas en marcha pueden tener un impacto negativo en la sociedad.

Por su parte, el doctor Antonio Velázquez indicó que la investigación clínica es una forma de aplicar hallazgos científicos al estudio de problemas concretos y coincidió con el doctor Cano Valle en que la ciencia es singular, pero agregó que tiene diferentes áreas.

Señaló que el avance en el tratamiento y la prevención de enfermedades sólo es resultado de estudios científicos, y que éstos pue-

den ser encaminados a la resolución de problemas a través de la medicina tradicional (traslacional) y no por medio de proyectos de la llamada investigación aplicada. “Es, en mi opinión, un disparate hablar de investigación aplicada; sí, en cambio, puede hablarse con propiedad de investigación clínica”.

Por su parte, el ex rector Juan Ramón de la Fuente habló sobre los efectos de la globalización en la salud mental. Dijo que cerca del 14 por ciento de los problemas de salud se atribuye a los trastornos psiquiátricos, a cuyas causas y factores de riesgo actualmente se le suman la pobreza, la violencia, las guerras, la migración y los desastres naturales.

El doctor De la Fuente se refirió a la influencia negativa de los mercados en la salud mental, pues, en su opinión, éstos fomentan la idea de que se pueden vender soluciones a problemas relacionados con las relaciones de pareja, situaciones de pérdida, el envejecimiento, dificultades laborales e insatisfacción con la imagen corporal, por mencionar algunos, lo cual se refleja en un actual auge en el consumo de psicofármacos.

Dijo que otros ejemplos que muestran el impacto de la globalización en la salud mental son la adicción a Internet —en específico, a las redes sociales—, al teléfono celular y a las drogas. En este último caso, se pronunció a favor de establecer un marco jurídico propio y más permisivo para la marihuana, a fin de apartar a los consumidores de los círculos de la criminalidad y el narcomenudeo.

En la ponencia “La investigación en neurología de la conducta”, el doctor José Eduardo San Esteban Sosa destacó la complejidad del estudio del cerebro humano, y agregó que avances tecnológicos como la resonancia magnética han ayudado a los neurólogos a obtener imágenes para estudiar las relaciones entre las estructuras de dicho órgano y a identificar algunos trastornos del desarrollo.

Apoyo a la investigación universitaria

El actual coordinador del programa, el doctor Jaime Mas Oliva, habló de la investigación en salud que se realiza en la Universidad y de su contribución a la innovación y el desarrollo científico y tecnológico del país,

pero lamentó que las condiciones sociales y políticas no sean favorables y que la ciencia en sí misma no sea capaz de incidir para revertir dicha situación.

Apuntó que en países más desarrollados científica y tecnológicamente como Estados Unidos, Japón, Alemania e incluso China, la participación del gobierno en el financiamiento para la investigación científica es mínimo, pues el sector privado aporta más del 60 por ciento, mientras que en México el gobierno cubre la mayor parte de la inversión con apenas un 0.38 del Producto Interno Bruto (PIB).

Por ello, consideró que para impulsar la investigación científica en nuestro país, deben articularse el sistema político, el económico y la academia, y deben diseñar estrategias de acuerdo con las necesidades, pues “van a pasar todavía muchos años para que esto (las condiciones adversas) se revierta; entonces con el mismo financiamiento yo creo que podemos hacer muchas cosas”, declaró.

Propuso identificar una problemática de salud central (como diabetes, obesidad o hipertensión) e integrar grupos de trabajo multidisciplinarios para buscar soluciones. “Necesitamos una verdadera organización horizontal y, por supuesto, necesitamos de condiciones políticas adecuadas”, apuntó.


Señaló que en las entidades universitarias hay un gran número de ejemplos de proyectos de innovación que son aplicables a la solución de problemas de salud: en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, el doctor Karlen Gazarian desarrolló el proyecto titulado: “Biomoléculas presentadas por un bacteriófago y su uso en el diagnóstico de enfermedades causadas por lentivirus”; en la Facultad de Medicina, el grupo de la doctora Yolanda López Vidal desarrolla una vacuna intranasal contra la infección de *Escherichia coli* enterotoxigénica; en el Instituto de Fisiología Celular, la doctora Victoria Chagoya desarrolló un medicamento a base de adenosina, útil en el tratamiento de enfermedades hepáticas, mientras que el grupo del doctor Jaime Mas ha estudiado una isoforma de la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETPI) que puede ayudar en el tratamiento de enfermedades como la aterosclerosis.

Por otra parte destacó el trabajo del doctor Alejandro Alagón, del Instituto de Biotecnología, quien ha desarrollado y comercializado antivenenos contra picaduras de alacrán, araña y víbora, en colaboración con el Instituto Bioclon de Silanes.

Para finalizar, advirtió que, de continuar con la misma tendencia en cuanto a la inves-

tigación y la participación del gobierno y la industria, México seguirá dependiendo tecnológicamente de otros países, y puso como ejemplo la compra de vacunas contra el virus A (H1N1) a compañías extranjeras tras la emergencia sanitaria en 2009.

En su participación, el doctor Raúl Aguilar Roblero aseguró que la investigación biomédica y clínica en México están desvinculadas, pese a que, por una parte, la Universidad cuenta con los recursos necesarios y a que el Sector Salud también posee las características necesarias para generar oportunidades de desarrollo para la investigación clínica.

Consideró que aunque el PUIS ha cumplido con creces los objetivos para los que fue creado, es necesario desarrollar un nuevo modelo de investigación clínica básica y pidió que el presupuesto que otorga la Coordinación de la Investigación Científica al programa, se asigne como se hacía cuando se creó, y deje de negociarse de “poquito en poquito”; así mismo, se pronunció a favor de otorgar al programa facultades como gestor de financiamiento ante el CONACyT y el Sector Salud, pero sobre todo ante representantes de la industria farmacéutica en el extranjero. 

Keninseb García



DEFENSORÍA DE LOS DERECHOS UNIVERSITARIOS

ACADÉMICOS Y ESTUDIANTES:

La defensoría hace valer sus derechos
Emergencias las 24 h. al teléfono **5528-7481**
Lunes a viernes de 9:00 a 14:00 y de 17:00 a 19:00 h

**Edificio “D” nivel rampa, frente a Universum,
Circuito Exterior, CU, estacionamiento 4**
Teléfonos: **5622-6220 al 22**, fax: **5006-5070**
ddu@servidor.unam.mx

Uso de contraseñas robustas

Quizá la forma más utilizada para autenticarse en un sistema informático¹ está basada en algo con lo que la persona que utiliza la aplicación se identifica (un nombre de usuario y una contraseña) y que tiene el fin de verificar la identidad. Uno de los problemas que se presentan en este tipo de autenticación es que si la contraseña se compromete, se tiene acceso total al sistema en cuestión, y por lo tanto existe la posibilidad de atentar contra la privacidad, la confidencialidad y la disponibilidad de la información.

De acuerdo con un estudio realizado por la empresa SplashData acerca de las 25 contraseñas más utilizadas, es evidente que estas contraseñas son considerablemente débiles y fácilmente predecibles; de dicho estudio se puede concluir que las contraseñas están conformadas únicamente por números; el nombre de usuario y la contraseña es la misma palabra, utilizan nombres de familiares, conocidos o alguna información relacionada al usuario en la contraseña.

Por otra parte, la Universidad del Estado de Wichita de Estados Unidos, en su estudio "Password Security: What Users Know and What They Actually Do"² señala que a pesar de que a los usuarios de servicios en línea les preocupa la protección y la seguridad de la información, no utilizan contraseñas fuertes en términos de seguridad. Es por ello que el estudio se centra principalmente en evaluar las prácticas de creación y almacenamiento de contraseñas. En cuanto a los datos importantes que arrojó el estudio, realizado con 315 encuestados, destacan los siguientes:

*El 35 por ciento usaban menos de 8 caracteres en su contraseña.

*El 75 por ciento contaba con contraseñas de uso frecuente.

*Los usuarios no cambian su contraseña en promedio 2 años y medio.

*El 87.5 por ciento sólo utiliza **L e t r a s** minúsculas.

*El 56.5 por ciento combina números.

*El 55 por ciento utiliza información relacionada con ellos mismos.

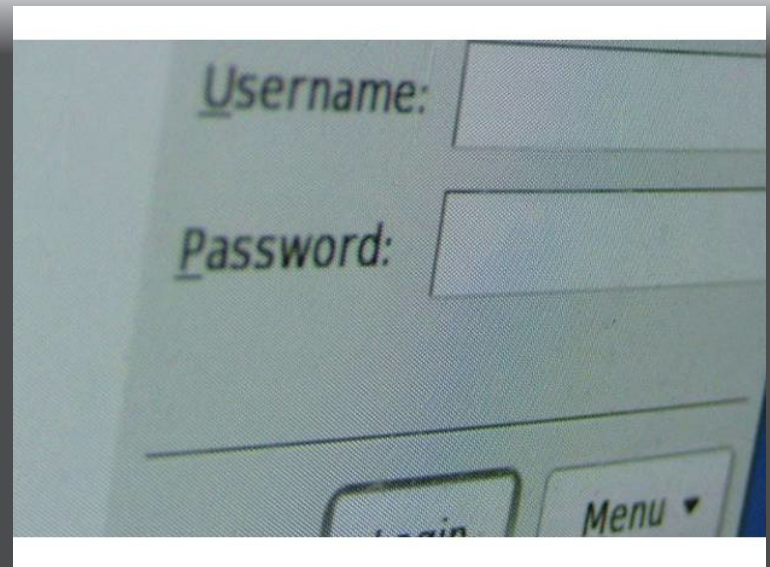
*El 54.6 por ciento recicla la contraseña para todos los servicios.

Para que una contraseña pueda considerarse segura, la firma de seguridad ESET recomienda seguir los siguientes consejos para su creación:

1) Su longitud sea de más de seis caracteres (preferentemente, más de ocho).
2) Posea al menos dos tipos de los siguientes caracteres (recomendable, tres):

- letras en minúsculas (de la a a la z)
- letras en mayúsculas (de la A a la Z)
- números (del 0 al 9)
- caracteres especiales (por ejemplo: !, \$, #, o %)

Para finalizar, es necesario puntualizar que tener en cuenta las recomendaciones anteriores junto con una buena política de



Fuente: http://www.belt.es/noticiasmdb/home2_noticias.asp?id=13217

cambio de contraseñas, minimizará el riesgo de una posible intrusión y/o ser víctima de suplantación de identidad, propagación de código malicioso, envío de corre no deseado, etc.

En caso de tener alguna duda en la generación de contraseñas robustas, la Subdirección de Seguridad de la UNAM pone a su disposición el siguiente enlace <http://www.seguridad.unam.mx/usuario-casero/eduteca/main.dsc?id=185>, con el fin de orientar al usuario en la creación de la misma. ¶

1) Entiéndase por sistema informático un programa o un sistema operativo que se ejecuta en la computadora o en Internet.

2) <http://psychology.wichita.edu/surl/usability-news/81/Passwords.asp>

David Rico
Departamento de Cómputo