



**“El betaglicano  
regula el proceso  
de diferenciación  
de los linfocitos T  
en el timo”**

Pág. 4

Célula dendrítica madura que normalmente es inmunogénica / Cortesía de Gloria Soldavilla

Robin Warren, y el hallazgo de  
*Helicobacter pylori*

Pág. 6

Premio Nacional de la Juventud 2012  
para alumno del doctorado en Ciencias  
Biomédicas

Pág. 8



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 García**

Editor Científico

**Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez**

Reportera

**Keninseb García Rojo**

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Ofinas: 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 17, número 09. 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 couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 30 de septiembre 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:

[http://www.biomedicas.unam.mx/buscar\\_noticias/gaceta\\_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@biomedicas.unam.mx](mailto: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. Ni el Instituto ni la Gaceta Biomédicas recomiendan ni avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

# Contenido

SEPTIEMBRE, 2012

Comunidad Biomédica  
Desde la  
Secretaría Técnica

3

"El betaglicano regula  
el proceso de diferenciación de  
los linfocitos T en el timo"  
Estudio publicado en *PLOS ONE*

4

Robin Warren,  
y el hallazgo de  
*Helicobacter pylori*

6

El Premio Nacional  
de la Juventud 2012  
para alumno del doctorado  
en Ciencias Biomédicas

8

Biomédicas participa en  
la Feria de Innovación  
Tecnológica UNAM para la  
Industria Farmacéutica

10

SILANES  
Aplicación del CAD, CAE y CAM en  
el área de Investigación y desarrollo  
de la Industria Biotecnológica

12

Buscan biomarcadores de  
respuesta y resistencia al  
tratamiento neoadyuvante en  
cáncer de mama HER2 positivo

14

¿Usar ARNs  
en lugar de  
anticuerpos?

15

Red Biomédica  
Prezi: crea presentaciones  
originales y dinámicas

16



## 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](mailto:ddu@servidor.unam.mx)

## Desde la Secretaría Técnica



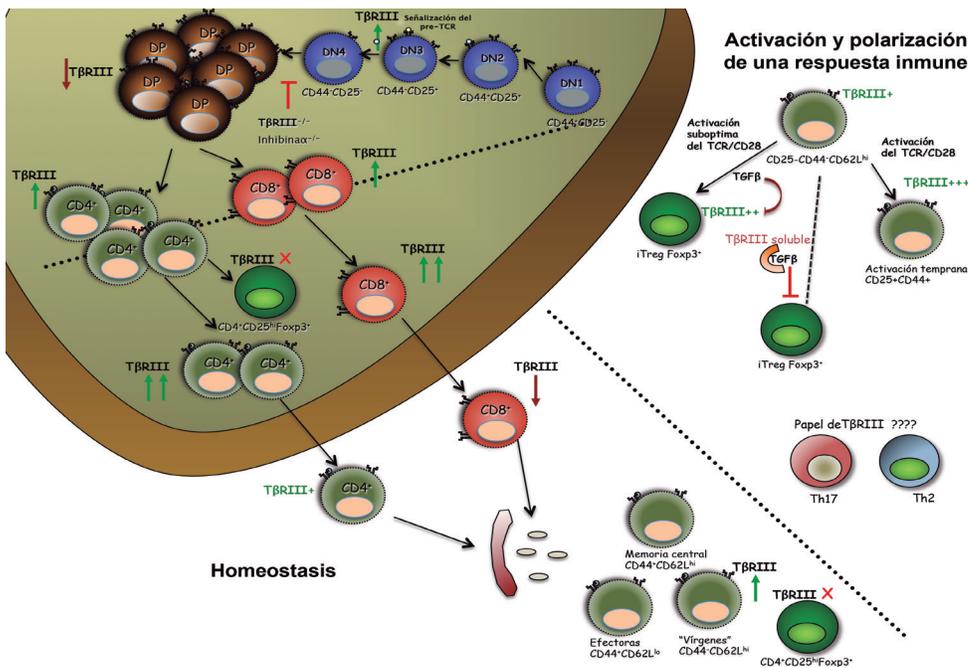
Dr. Gabriel Gutiérrez Ospina

Hace algunos meses fui convocado por la doctora Ostrosky para coordinar las actividades que realiza la Secretaría Técnica del Instituto. Acepté con gusto, aunque confieso también que con un dejo de reticencia debido a que este es el tipo de cargo en el que uno está expuesto al desconocimiento público de la labor bien hecha, pero también al reconocimiento flamígero de aquello que parece no salir bien. De lo que no se percata la opinión pública es que en el balance de lo “bueno y malo”, frecuentemente la balanza se inclina por mucho al extremo de lo bueno, ya que si esto no fuera así, la operación física del Instituto decaería a punto tal que afectaría significativamente la ejecución de las actividades sustantivas del mismo.

En fin, al aceptar el puesto de Secretario Técnico, simplemente se asume el reto y lo que ello lleva asociado, y en mi caso he decidido retomar, con el apoyo y la confianza de Patricia, la labor truncada hace unos años. En los meses anteriores, hemos tomado decisiones y ejecutado una serie de medidas orientadas a mejorar y a hacer más eficientes las labores de apoyo y servicio realizadas por la Secretaría. Sólo por citar algunos ejemplos, la operación administrativa de la Secretaría Técnica ahora es independiente de la del Instituto, si bien es supervisada por la Secretaría Administrativa. Esto agiliza los trámites de solicitud y pago de servicios, además facilita la toma de decisiones financieras que permiten apoyar áreas de desarrollo institucionales (como la adquisición de infraestructura para mejorar el funcionamiento del Bioterio y de Cómputo) que originalmente no son consideradas en el presupuesto asignado a la Secretaría Técnica. Además, dos áreas del Departamento de Servicios Generales y Mantenimiento se transfirieron a la Secretaría Técnica, con ellas, ahora el personal de la Secretaría coordina y monitorea la actividad de los Talleres y de los proveedores externos de servicios, a la vez que vigila y supervisa la ejecución de las actividades de mantenimiento ejecutadas en la infraestructura científica.

La Secretaría Técnica ha retomado sus actividades de coordinación de la operación y desarrollo de las Unidades de Apoyo Institucional. En breve esperamos presentarle a la comunidad un plan que servirá de guía para la reglamentación, planificación y operación unificada de estas unidades. El objetivo es que alcancen un óptimo funcionamiento y sostenibilidad. Así mismo, estamos trabajando en un plan de mantenimiento anual que permita programar todas aquellas actividades orientadas a la conservación de nuestras Instalaciones, considerando el apoyo y la participación del personal administrativo de base. Mientras hacemos estas adecuaciones, hemos seguido atendiendo todas las solicitudes de una diversidad de servicios que llegan por cientos a lo largo del año. Algunas de ellas las resolvemos con prontitud, otras con rezago, rezago que trataremos de ir reduciendo al mínimo con el paso de los meses, ya que la infraestructura del Instituto es inmensa, mientras que el personal de la Secretaría Técnica son sólo doce personas, (siete de la cuales trabajan medio tiempo y uno, mi persona, divide su tiempo entre la Secretaría y el laboratorio ¡el sistema no perdona!).

Quisiera terminar con una reflexión adicional. Vivimos en una Institución, la UNAM, que es generosa. ¿Cómo la ayudamos a crecer y consolidarse? No debemos pensar que con sólo llevar a cabo las actividades de docencia, investigación, extensión y difusión consideradas en nuestros contratos le retribuimos con creces. Tampoco es verdad que al ingresar equipo y financiamiento que costé nuestros gastos de operación, cumplimos con los compromisos adquiridos. A través de nuestros proyectos y de su buena planeación y administración, podríamos cubrir algunos de nuestros gastos para liberar valiosos recursos del limitado presupuesto institucional, los cuales podrían utilizarse para fortalecer la infraestructura del propio Instituto, evitando con ello caer en el individualismo y falta de solidaridad financiera con la que en ocasiones actuamos hacia nuestra máxima casa de estudios. 



# “El betaglicano regula el proceso de diferenciación de los linfocitos T en el timo”

## Estudio publicado en *PLOS ONE*

Estudios realizados en el laboratorio de la doctora Gloria Soldevila, Investigadora Titular del Departamento de Inmunología, han demostrado que betaglicano o receptor tipo III de TGFβ (TβRIII), un correceptor y modulador de la función de los miembros de la superfamilia del TGFβ, tiene un papel en el desarrollo de los linfocitos T. Estos resultados han sido recientemente publicados en la revista *PLOS ONE*<sup>\*</sup>, y son la base de la tesis de doctorado en Ciencias Biomédicas de Germán Alemán.

Durante el seminario “Señales moleculares involucradas en la diferenciación y función de los linfocitos T”, organizado por el Colegio del Personal Académico del IIB, la doctora Soldevila explicó que la superfamilia del TGFβ las incluye los ligandos TGFβ, BMPs y activinas/inhibinas los cuales regulan distintos procesos celulares como la diferenciación celular, proliferación y apoptosis en distintos tipos celulares.

TβRIII es un proteoglicano que había sido considerado como marcador de linaje epitelial, pero que interesantemente se ha encontrado expresado también en células hematopoyéticas, como los timocitos (o linfocitos T en desarrollo). Mediante el uso de ratones deficientes para TβRIII el grupo de la doctora Soldevila demostró que la ausencia de esta molécula induce un retraso en el desarrollo de los timocitos y un incremento en la muerte celular programada (apoptosis) de los timocitos en desarrollo.

Además, estos datos fueron confirmados luego del bloqueo de TβRIII en cultivos de timo fetal, mediante la adición de anticuerpos dirigidos contra el ectodominio de TβRIII. Por lo tanto TβRIII tiene un papel regulador del proceso de maduración de los linfocitos T en el timo protegiendo a los timocitos inmaduros de la apoptosis.

El grupo de la doctora Gloria Soldevila ha investigado, durante los últimos 13 años, las señales moleculares involucradas en el desarrollo y la activación de los linfocitos T;

actualmente se enfoca principalmente al estudio de tres de éstas: el receptor linfocitario CD5, la cinasa de tirosina Jak 3 y la familia de activinas e inhibinas.

El receptor CD5 es un receptor inmunomodulador de la respuesta de los linfocitos T y el grupo de la doctora Soldevila, ha reportado previamente que su presencia es fundamental para la sobrevivencia de los linfocitos T en maduración en el timo (timocitos) y regula el proceso de su selección, incluyendo la generación de células T reguladoras naturales tímicas, las cuales son importantes para el control de las enfermedades autoinmunes.

Para analizar los mecanismos moleculares involucrados en el papel protector de la apoptosis así como su papel como molécula que regula negativamente las señales del receptor del linfocito T (TCR), como parte de los estudios de doctorado de Nelly Roa, utilizaron ratones deficientes para CD5 (CD5ko), así como moléculas recombinantes de CD5 con mutaciones específicas en su región intracitoplásmica. Los datos obtenidos indican que existen regiones en la cola citoplásmica de CD5 que permiten el reclutamiento de la molécula c-Cbl, la cual actúa induciendo la degradación proteasomal de distintas moléculas señaladoras de la vía del TCR, y por lo tanto permite que CD5 actúe como regulador negativo de la señal.

Por otro lado, como parte de los estudios de doctorado de Carlos Mier, están investigando los residuos responsables de la función anti-apoptótica de CD5, utilizando células transfectadas con vectores que contienen mutantes puntuales para residuos en tirosina que son posibles lugares de reclutamiento de la molécula Akt, cuya fosforilación parece ser fundamental para proteger a los timocitos de la apoptosis *in vivo*.

El análisis del ratón CD5, interesantemente mostró su papel en la generación de linfocitos T reguladores naturales (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>) en timo y periferia. Además, se observa la presencia de una subpoblación células T reguladoras Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> que pudiera tratarse de células T reguladoras inducidas en periferia (iTregs). Por ello, se ha iniciado un proyecto en el laboratorio de la doctora Gloria Soldevila como parte de la tesis licenciatura y futura tesis de doctorado Erica Burgueño, para investigar la participación de CD5 en la generación de iTregs con el cual se pretende analizar los mecanismos moleculares a través de los cuales CD5 pudiera favorecer la expansión o sobrevivencia de las iTregs, así como su efecto en la función supresora.

Los distintos proyectos sobre el papel de CD5 se están desarrollando en colaboración con el doctor Francisco Lozano de la Universidad de Barcelona, y el doctor Chander Raman de la University of Alabama en Birmingham.

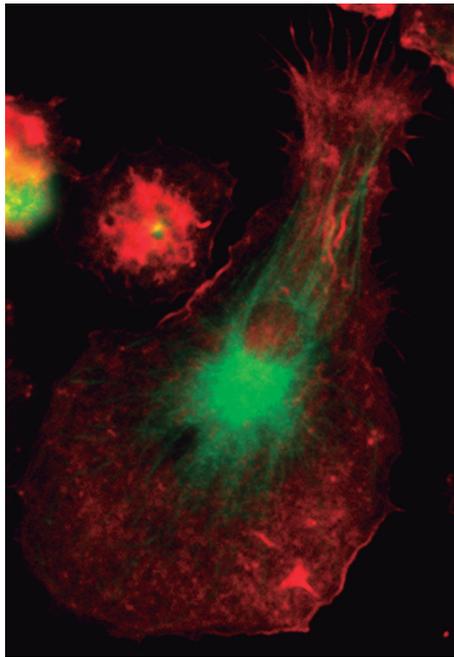
La segunda molécula que se está investigando es la cinasa Jak 3 y su participación migración de los linfocitos T. Los linfocitos T expresan receptores con siete dominios transmembranales (receptores de quimiocinas) los cuales les permiten extravasarse, migrar hacia los nódulos linfáticos o hacia los tejidos en condiciones de homeostasis, así como en procesos inflamatorios.

En los últimos 5 años, el grupo de la doctora Soldevila ha tratado de dilucidar el mecanismo a través del cual Jak3 es indispensable para la respuesta de los linfocitos T a las quimiocinas. Los resultados del trabajo de la estudiante de doctorado Xochitl Ambriz, demuestran que Jak3 participa en el rearrreglo del citoesqueleto de actina en respuesta a las quimiocinas CCL19 y CCL21, puesto que utilizando linfocitos T de ratones Jak3 ko o bien células T inhibidas farmacológicamente con una droga específica (WHI-P131) se inhibe la polimerización de actina y se altera la cinética de fosforilación de la molécula cofilina, que es clave para regular las dinámicas de actina.

Además, en el laboratorio, el doctor Horacio Zamudio, utilizando la transfección de una línea tumoral de linfocitos T (Jurkat) con vectores que codifican para la actina fluorescente (unida a GFP), demostró mediante videomicroscopía, que la inhibición de Jak 3, así como de la GTPasa RhoA, conlleva una inhibición en la migración de los linfocitos T. Mediante microscopía confocal han demostrado que la redistribución de las GTPasas Rho y Rac durante la polarización de las células en respuesta a quimiocinas se encuentra alterada al inhibir farmacológicamente a Jak 3, tanto en linfocitos T murinos como humanos. Esto demuestra que Jak3 regula el citoesqueleto afectando la activación y localización de GTPasas imprescindibles para la migración.

Este proyecto se continuará, con la caracterización detallada de la vía de señalización mediada por CCR7 y dependiente de Jak 3 en respuesta a las quimiocinas CCL19 y CCL21 como parte del trabajo de la estudiante de maestría Berenice Martínez.

Por último, el estudio de las activinas e inhibinas, que constituyen una subfamilia dentro de las superfamilia del TGF $\beta$ , nos



Célula dendrítica estimulada con la quimiocina CCL19, donde se ve la formación de unas extensiones (lamelas) que le permiten a la célula empezar a moverse hacia un gradiente quimiotáctico. En rojo, se tiñe la actina polimerizada marcada con rodamina. En verde se tiñe el citoesqueleto de tubulina con fluoresceína. Cortesía: Gloria Soldevila

ha permitido identificar a estos ligandos como moléculas reguladoras del proceso de diferenciación de los linfocitos T en el timo. Utilizando los ratones deficientes para inhibinas, pudimos demostrar que existe un retraso en la maduración de los timocitos, así como una disminución de la celularidad de timos fetales. Dado que los receptores de activinas se expresan también en el estroma tímico (formado por células dendríticas, epiteliales y macrófagos), el estudiante de doctorado Ebadrel Carbajal ha estudiado el efecto

de la ausencia de inhibinas en el desarrollo y maduración de células dendríticas (DC) tímicas, y la estudiante de doctorado Roxana Olguin estudia las células dendríticas derivadas de médula ósea. De manera interesante, datos preliminares demuestran que las DCs del timo presentan una disminución en la expresión de moléculas del MHC (Complejo Principal de Histocompatibilidad) de Clase II, así como una distribución alterada de células dendríticas CD11c+ en la región medular del timo. Estos datos se correlacionan con datos obtenidos a partir de DCs derivadas de médula ósea, las cuales además de presentar una disminución en su maduración, son incapaces de migrar en respuesta a quimiocinas. Estos datos tienen relevancia en cuanto a la regulación del sistema inmune, puesto que las DCs permiten la presentación de antígenos a los linfocitos T, y el inicio de la respuesta inmune adaptativa, pero al mismo tiempo actúan favoreciendo la tolerancia hacia antígenos propios, tanto a nivel de timo, eliminando clones de timocitos autoreactivos, como induciendo anergia o eliminación de linfocitos T maduros en la periferia en condiciones no inflamatorias. Por último, las DCs también participan en la tolerancia permitiendo la generación de células T reguladoras naturales en el timo, así como de células T reguladoras inducidas en la periferia (tesis de doctorado de Marisol de la Fuente).

\*Aleman-Muench GR, Mendoza V, Stenvers K, Garcia-Zepeda EA, Lopez-Casillas F, Raman C, Soldevila G (2012) Betaglycan (T $\beta$ R11) is expressed in the thymus and regulates T cell development by protecting thymocytes from apoptosis. *PLoS One*;7(8):e44217.



Gloria Soldevila y sus colaboradores

Agradecemos el apoyo de la doctora Gloria Soldevila para la elaboración de esta nota.

# Robin Warren, y el hallazgo de *Helicobacter pylori*

Keninseb García Rojo

En su reciente visita a México, el doctor Robin Warren, Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2005, habló de los trabajos que realizó con Barry Marshall para demostrar que la bacteria *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer de estómago; así como las implicaciones de sus hallazgos en el diagnóstico de la infección y en el tratamiento de los padecimientos asociados.

Al participar en la Semana de la Ciencia y la Innovación 2012, organizada por el Instituto de Ciencia y Tecnología del Distrito Federal (ICyT DF), el doctor Warren señaló que las bacterias del género *Helicobacter* “fueron descritas por un patólogo italiano (Giulio Bizzozero), que tomó especímenes de los animales hace más de 100 años”, sin embargo “la enseñanza médica de aquel entonces decía que las bacterias no vivían en el estómago porque tiene un entorno muy ácido”.

*H. pylori* es una bacteria gramnegativa con forma de espiral que se adhiere al epitelio que recubre la superficie de la mucosa gástrica de los seres humanos. En la mayoría de los casos, se adquiere durante la infancia y, de acuerdo con cifras de la OMS, está presente en aproximadamente la mitad de la población mundial, pero en países en desarrollo puede alcanzar una prevalencia de hasta 70 por ciento.

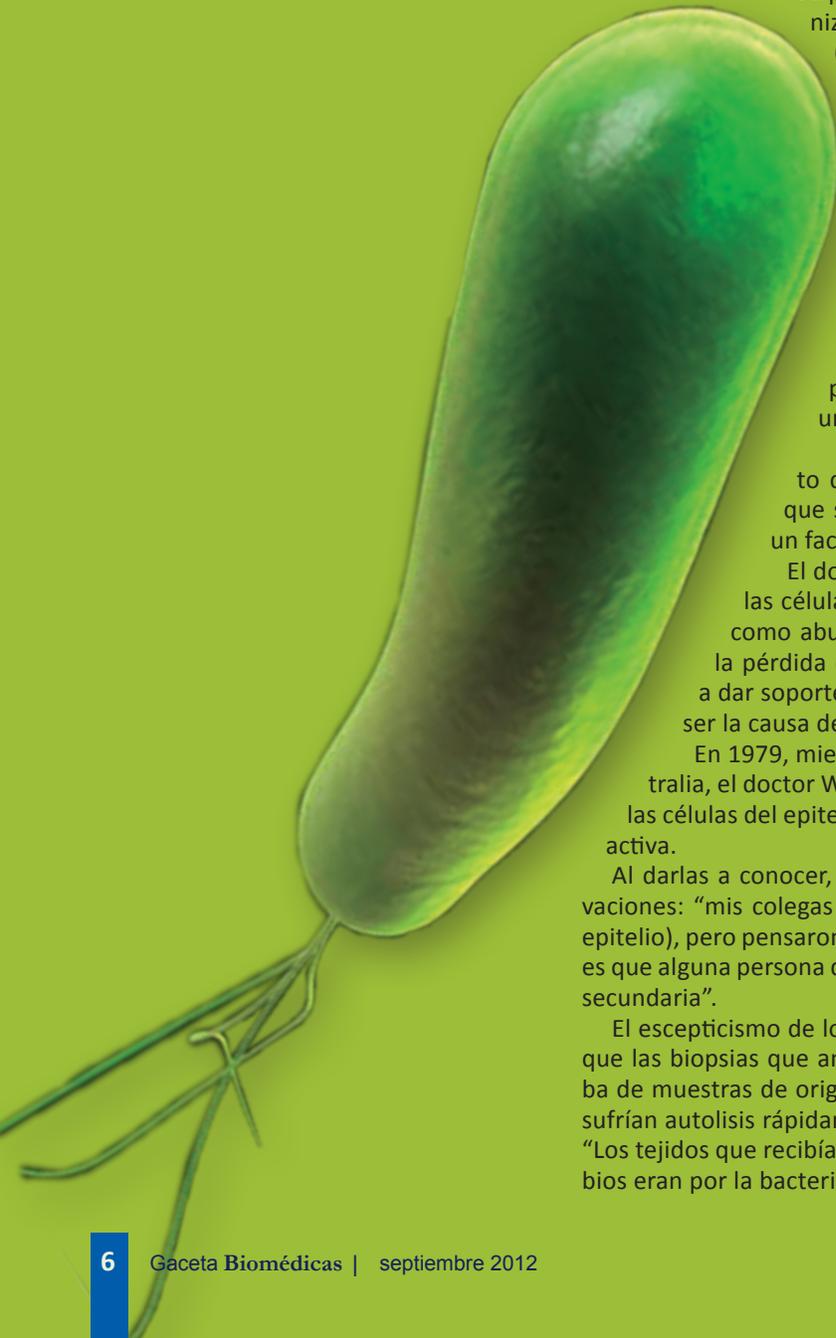
Se trata de una bacteria muy resistente al medio ácido del tracto digestivo, debido a la producción de enzimas como la ureasa, que suele causar una infección asintomática hasta que se presenta un factor que la activa.

El doctor Warren explicó que la infección con *H. pylori* provoca que las células que conforman este tejido pierdan su estructura normal, así como abultamiento del lumen. Otro cambio que se observa —dijo— es la pérdida de las microvellosidades del epitelio gástrico, que contribuyen a dar soporte a las células. Se sospecha que este tipo de alteraciones podría ser la causa de que la mucosa gástrica sea más vulnerable a ulceración.

En 1979, mientras trabajaba como patólogo del Royal Perth Hospital en Australia, el doctor Warren observó la presencia de las bacterias y de alteraciones en las células del epitelio gástrico en biopsias de pacientes que tenían gastritis crónica activa.

Al darlas a conocer, la comunidad médica se mostró escéptica frente a sus observaciones: “mis colegas encontraron que sí existían bacterias ahí (en la superficie del epitelio), pero pensaron que eran sólo en casos aislados (...), lo mejor que pude obtener es que alguna persona dijera que estaban ahí, pero eran solamente por una inflamación secundaria”.

El escepticismo de los médicos —consideró el doctor Warren— se debió en parte a que las biopsias que analizó en su laboratorio eran de mala calidad, porque se trataba de muestras de origen quirúrgico o *post mortem*; las células de la mucosa gástrica sufrían autólisis rápidamente y las bacterias podían observarse por un periodo breve. “Los tejidos que recibía estaban alterados por ulceración y no estaba seguro si los cambios eran por la bacteria o por la ulceración misma”, narró el científico australiano.



## Robin Warren y Barry Marshall

A principios de la década de 1980, el doctor Warren conoció al gastroenterólogo Barry Marshall, quien le proporcionó biopsias de mucosa gástrica aparentemente normal para llevar a cabo un estudio clínico-patológico, en el que se comprobó la presencia de las bacterias y de los cambios en la estructura de las células de dichos tejidos.

Luego llevaron a cabo un estudio en el que incluyeron muestras de 100 pacientes ambulatorios que eran enviados a realizarse gastroscopías de rutina, gracias al cual fue posible establecer un protocolo clínico detallado en el que se relacionaba la presencia de síntomas como el mal aliento con la infección de *H. pylori*.

En este estudio se encontró que más de 65 por ciento de los pacientes estaban infectados con *H. pylori* y un alto número de ellos padecía gastritis. Además, de los 22 pacientes que tenían úlcera gástrica, 18 estaban infectados con la bacteria.

También se encontró que los 13 pacientes que presentaban úlceras duodenales estaban infectados con *H. pylori*. “Esto fue un hallazgo sorprendente, porque al trabajar en patología nunca había escuchado de úlceras duodenales (...) y no esperábamos que la patología duodenal fuera causada por una infección gástrica”.

Además, las biopsias que se analizaron no sólo fueron utilizadas para hacer estudios patológicos, sino que, de forma accidental, sirvieron para realizar los primeros cultivos de *H. pylori*, ya que normalmente las muestras eran desechadas 48 horas después de que se realizaba la biopsia, pero en cierta ocasión algunas de ellas se quedaron por más tiempo en la incubadora durante un par de días festivos. Al analizarlas cuatro o cinco días después, encontraron cultivos positivos de la bacteria.

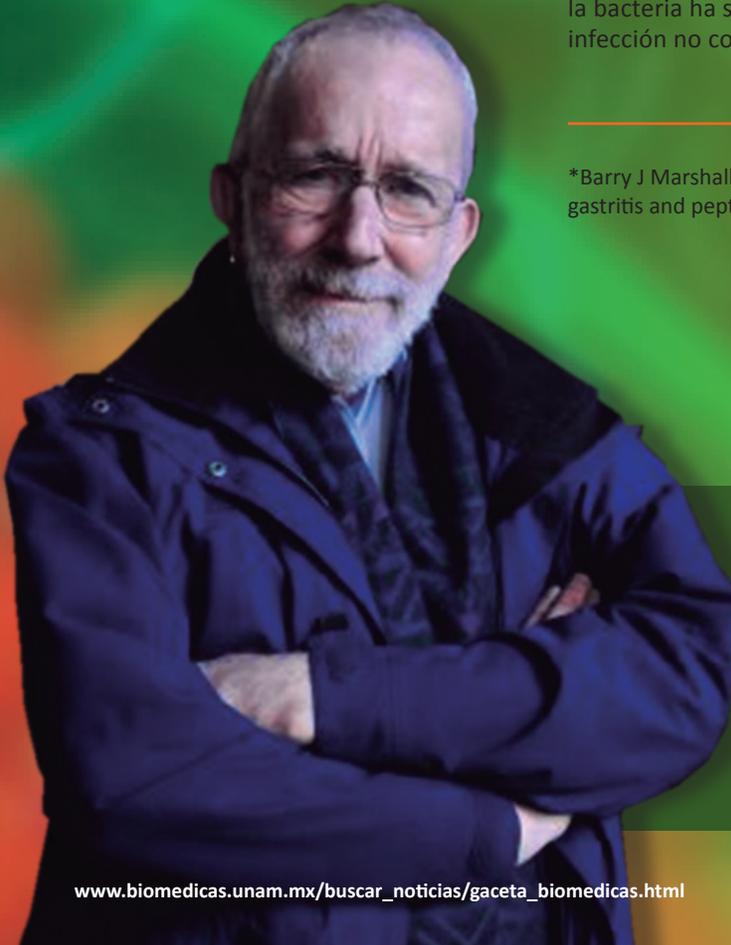
En 1984 fue publicado el artículo de los doctores Warren y Marshall en *The Lancet*\*, en el que daban cuenta de la identificación de una nueva especie de bacterias gramnegativas flageladas, relacionadas con el género *Campylobacter*, que estaban presentes en la mayoría de pacientes con gastritis crónica activa, úlcera duodenal o úlcera gástrica.

A partir del hallazgo, se desarrolló la prueba de aliento CLOtest para el diagnóstico de la infección; así como la terapia triple para su tratamiento, formada por dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones.

El trabajo de los doctores Warren y Marshall demostró que *H. pylori* es un factor importante en la etiología de padecimientos como la gastritis y úlcera gástrica, los cuales sólo habían sido asociados a estrés o alimentos y bebidas irritantes. En años recientes, la bacteria ha sido considerada como un agente carcinógeno biológico tipo I, porque la infección no controlada aumenta el riesgo de cáncer en el estómago. 

---

\*Barry J Marshall and J.Robin Warren. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*, , 1984, 323: 1311–1315.



**El doctor Warren señaló que las bacterias del género *Helicobacter* “fueron descritas por un patólogo italiano (Giulio Bizzozero), que tomó especímenes de los animales hace más de 100 años”**

# El Premio Nacional de la Juventud 2012 para alumno del doctorado en Ciencias Biomédicas



Jonatan Barrera Chimal, alumno de la doctora Norma Bobadilla de la Unidad de Fisiología Molecular del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB), en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, junto a 13 jóvenes más y dos organizaciones, recibió el Premio Nacional de la Juventud 2012, el máximo galardón que otorga el Gobierno Federal para reconocer trayectorias de esfuerzo, superación, creatividad, iniciativa y actos u obras relevantes en beneficio de la sociedad.

En la ceremonia de premiación, el secretario de Educación, doctor José Ángel Córdova Villalobos, dijo que los jóvenes son actores fundamentales en el desarrollo de nuestro país, pues aseguró que pueden aportar las respuestas a los retos que enfrentamos “con su ímpetu, con su compromiso social, con su preocupación por el medio ambiente y con su carácter innovador”.

“Hoy, la voz y la acción plural y multicultural de los jóvenes de México a favor del bien común son no sólo bienvenidas, sino indispensables (...) porque pueden contribuir a “acelerar el crecimiento económico y reducir significativamente la pobreza” declaró.

Por su parte, el director general del Instituto Mexicano de la Juventud (IMJUVE), Miguel Ángel Carreón Sánchez, destacó que hoy, como nunca antes se había reportado, la población infantil y juvenil de México supera los 50 millones de habitantes (casi la mitad de la población), lo que —en su opinión— es una gran oportunidad para aportar soluciones desde cada uno de los campos en los que se desempeñan los jóvenes premiados.

Agregó que el talento de los jóvenes mexicanos puede verse en todos los campos y espacios de participación, -de ahí que somos testigos de la historia que la juventud escribe dejando atrás el “no se puede”. Son los jóvenes que han decidido desarrollar la tecnología médica para que sea accesible a las poblaciones de escasos recursos-

“México confirma en ustedes la esperanza presente de una juventud que se levanta temprano a estudiar, a trabajar para crear y crear, para hacer arte y para ser los mejores portadores, herederos y custodios de la cultura” señaló el titular del IMJUVE.

En representación de los galardonados, Daniel Esteban Gómez Íñiguez indicó que los jóvenes están “trabajando para hacer

frente al futuro tan prometedor que se avecina (...). La juventud no es una edad sino un valor con el que nos despertamos todas las mañanas”.

“Sé que cada uno de los galardonados, con sus distintos proyectos, ha demostrado que no importa el lugar donde estudiamos, el lugar de donde seamos, lo que importa es la capacidad que tenemos de transformar la información que existe en conocimiento y posteriormente ejecutarlo”, declaró.

Por ello, Daniel Gómez, ganador de la distinción de Ingenio Emprendedor en la categoría B y empresario en el ramo de tecnología para la elaboración de biocombustibles, invitó a los jóvenes a “trabajar unidos para llevar a nuestro país no por el camino que más convenga sino por el camino que esta generación está creando”.

El Premio Nacional de la Juventud 2012 se otorga a jóvenes, de entre 12 y 29 años, destacados por sus logros académicos, expresiones artísticas, compromiso social, fortalecimiento a la cultura indígena, protección al ambiente, ingenio emprendedor, acciones a favor de los derechos humanos, discapacidad e integración, por sus aportes a la cultura política y a la democracia o a la ciencia y tecnología.

### Jonatan Barrera Chimal

El alumno del doctorado en Ciencias Biomédicas Jonatan Barrera Chimal, recibió el Premio Nacional de la Juventud 2012 de Ciencia y Tecnología en la categoría B

(18 a 29 años de edad) por haber participado como inventor de un método de diagnóstico para detectar de forma temprana la lesión renal aguda, que está registrado como solicitud de patente ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial y en la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

Asimismo, el premio reconoce su destacada trayectoria académica, en la que sobresale su ingreso a la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB) a la edad de 16 años y, tras graduarse con mención honorífica, actualmente se encuentra en la etapa final del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, bajo la tutoría de la doctora Bobadilla, a los 24 años.

En cuanto a su producción científica durante sus estudios de doctorado, sobresale la publicación de seis artículos de investigación en revistas internacionales de gran circulación (una de ellas con factor de impacto de 10.3 y otra de de 6.6, en ambos artículos aparece como primer autor), así como su participación en congresos internacionales de la Sociedad Americana de Nefrología, de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, así como en los congresos anuales del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas (IMIN).

Por ello, además del Premio Nacional de la Juventud 2012, Jonatan Barrera ha recibido el Premio al Servicio Social “Dr. Gustavo Baz Prada” que otorga la UNAM;

el premio al mejor trabajo de ciencia básica otorgado por el IMIN; al mejor cartel presentado en el Congreso de Carteles “Dr. Lino Díaz de León” del IIB en 2010, y su nombramiento como miembro asociado de la Dra. Norma Bobadilla al directorio de artículos de biología y medicina “Faculty of 1000 Biology, Major Advances, Expert Opinions”, Renal Pharmacology Section, de 2009 a 2012.

Actualmente, Jonatan Barrera participa en cuatro proyectos de investigación. 



Jonatan Barrera y su tutora, Norma Bobadilla  
Fotos: Sonia Oguin



Jonatan Barrera, recibe el premio de manos del doctor José Ángel Córdova Villalobos, secretario de Educación

# Biomédicas participa en la Feria de Innovación Tecnológica UNAM para la Industria Farmacéutica

Keninseb García Rojo

Más de 40 innovaciones tecnológicas, desarrolladas por investigadores de institutos y facultades de la Universidad, fueron presentadas en la primera Feria de Innovación Tecnológica UNAM para la Industria Farmacéutica, entre las que figuran vacunas, fármacos, tratamientos contra el cáncer, métodos de diagnóstico y dispositivos médicos.

La Coordinación de Innovación y Desarrollo de la UNAM organizó este encuentro para fortalecer la vinculación con las empresas, además de acercar a la sociedad los nuevos conocimientos, tecnologías y servicios de alto valor que se producen en la institución.

En sesiones simultáneas, investigadores universitarios presentaron 22 innovaciones; 18 más se expusieron a través de carteles informativos, agrupadas en las categorías de diagnóstico, dispositivos médicos y veterinaria, biotecnología y fármacos. Asimismo, se presentó la oferta de servicios para el desarrollo y formación de capital humano que ofrece la Coordinación de Estudios de Posgrado, la Dirección General de Orientación y Servicios Educativos (DGOSE) y la Coordinación de la Universidad Abierta y Educación a Distancia (CUAED).

El Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) presentó algunas innovaciones desarrolladas en cuatro laboratorios, así como los servicios que ofrecen las Unidades de Bioprocesos y Microscopía.

La doctora Norma Bobadilla, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, presentó un método de diagnóstico para detectar la lesión renal, mediante el uso de la proteína de choque térmico de 72kDa como biomarcador sensible. La doctora Edda Scitutto, del departamento de Inmunología, presentó un método para la producción de antígenos recombinantes útiles en la elaboración de vacunas contra cisticercosis-teniasis, así como el uso del péptido GK-1 como adyuvante de la vacuna contra la influenza y en la elaboración de productos farmacéuticos para aumentar la eficiencia de la respuesta inmune contra antígenos vacunales o patógenos.

En las sesiones de carteles participaron las doctoras Romina Rodríguez Sanoja, de

Biología Molecular y Biotecnología, con el trabajo "DFAd nueva tecnología para la purificación de proteína recombinante, nuevo vehículo para vacunas orales" y la doctora Angélica Zepeda, de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, con "Método y aparato para la detección de ácidos nucleicos mediante el uso de la reflexión interna total de fluorescencia guiada por luz angulada".

Entre las tecnologías desarrolladas en otros institutos y facultades de la Universidad, destacan nuevos péptidos extraídos de veneno de alacrán para uso antibiótico y antiparasitario; el uso de un suplemento de yodo molecular para la prevención y tratamiento de enfermedades de la próstata; una vacuna nasal contra la enfermedad aterosclerótica e hígado graso, y un producto antineoplásico para el tratamiento de cáncer cérvico uterino.

## Apostar por la innovación

En la inauguración de la feria, el presidente de la Comisión de Innovación y Tecnología para la Competitividad de la Confederación de Cámaras Industriales de los Estados Unidos Mexicanos (CONCAMIN), Jesús de la Rosa Ibarra, señaló que "en años pasados, nuestro país ha mantenido avances muy limitados en sus niveles de competitividad. Esto nos habla de la necesidad de desarrollar estrategias para incrementar la productividad de forma sostenida, lo que sin duda implica un mayor énfasis en factores estratégicos como la innovación".

Sergio Ampudia Mello, coordinador de Planeación Estratégica del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI), agregó que "en México no había innovación mexicana propiamente dicha, incluso después de la ley del 94 que nos rige en materia de propiedad industrial; por otro lado, el precio de las moléculas nuevas va en aumento y el desarrollo de los medicamentos es cada vez menor, lo cual genera la necesidad de la innovación de la industria farmacéutica mexicana".

Por su parte, el titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Mikel Arriola, señaló que, en el caso de nuestro país,

es urgente la innovación en la industria farmacéutica, para atender el problema de salud pública a causa de la transición epidemiológica de enfermedades transmisibles a enfermedades crónico degenerativas, que ocurre desde hace unas décadas. "Ello exige a los gobiernos tener flexibilidades para el desarrollo de más y mejores medicamentos, como es el caso de los medicamentos biotecnológicos", señaló Arriola.

Así mismo, De la Rosa Ibarra indicó que "mayores inversiones en innovación requieren la asignación de recursos públicos y privados hacia la educación y capacitación, actividades de investigación y desarrollo, que se vinculen de forma eficiente con el sector productivo".

En ese contexto, De la Rosa dijo que la UNAM desempeña un papel de liderazgo en la consolidación de una entidad que promueva sinergias y apoye proyectos específicos que produzcan resultados concretos a favor de la sociedad. Por ello, celebró la organización de la feria, pues dijo que "ofrece al sector industrial un espacio plural con herramientas y experiencias que permitan fortalecer su capacidad de innovación".

Finalmente, el doctor Sergio Alcocer Martínez de Castro, coordinador de Innovación y Desarrollo, dijo que otro de los objetivos de la feria es fortalecer algunos de los planes de estudio de licenciatura y posgrado de la UNAM con ayuda del sector empresarial: "nos interesa que podamos tener un intercambio mucho más fluido tanto de académicos hacia la industria como de expertos de la industria en la academia y tener un vínculo mucho más fuerte".



Edda Scitutto durante su exposición en la Feria  
Foto: Sonia Oguin

## APLICACIÓN DEL CAD, CAE Y CAM EN EL ÁREA DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE LA INDUSTRIA BIOTECNOLÓGICA Y/O FARMACÉUTICA PARA CONVERTIR UN CONCEPTO O IDEA EN UN PRODUCTO

Vicente Rivera, Gabriel Rosas, Araceli Olguín  
Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.

Debido a los altos costos y la inversión de tiempo que implica el desarrollo de productos biotecnológicos y/o farmacéuticos, y por otro lado la demanda de productos de bajo costo (procesos productivos) y de alta calidad que exigen las agencias reguladoras tanto nacionales como internacionales, han hecho que las áreas de investigación y desarrollo de la industria biotecnológica y/o farmacéutica centren su mirada en el uso de las tecnologías del CAD, CAE y CAM.

El CAD, CAE y CAM son tecnologías capaces de proporcionar asistencia técnica sobre los procesos que involucran el diseño y desarrollo de productos (síntesis y producción de moléculas, equipos de producción, áreas de producción, plantas industriales, suministros de apoyo, etc.)

CAD es el acrónimo "Computer Aided Design" (Diseño Asistido por Computadora). El término CAD se refiere a la tecnología involucrada en el uso de sistemas informáticos para el modelado de productos. Cualquier aplicación que incluya una interfaz gráfica y realice tareas de ingeniería se considera CAD.

CAE es el acrónimo "Computer Aided Engineering" (Ingeniería Asistida por Computadora). El término CAE hace referencia a la tecnología relacionada en el uso de sistemas informáticos para analizar, simular, optimizar y evaluar productos.

CAM es el acrónimo "Computer Aided Manufacturing" (Manufactura Asistida por Computadora). El término CAM se refiere a la tecnología involucrada en el uso de sistemas informáticos para la planificación, gestión, optimización y automatización de las operaciones de los procesos ya sea mediante una interfaz directa o indirecta entre los sistemas informáticos y los procesos.

Para convertir un concepto o idea en un producto se tienen dos etapas:

- Etapa de diseño.
- Etapa de desarrollo.

La etapa de diseño inicia con el modelado del producto aplicando la tecnología del CAD que posteriormente se complementa con la tecnología del CAE para su análisis, simulación, optimización y evaluación. Con la aplicación del CAD y CAE es posible obtener diseños exactos y productivos, ya que estas tecnologías permiten visualizar el comportamiento del diseño y eliminar los errores, sin la necesidad de gastar dinero y tiempo construyendo y evaluando prototipos, ya que los costos de re-ingeniería crecen exponencialmente durante el desarrollo del producto.

Una vez aceptado el diseño del producto se procede a la etapa de desarrollo en la que se planifica y se ejecuta el desarrollo del producto. Durante el desarrollo del producto se realizan supervisiones y controles que implican visualizaciones y flujos de datos. En esta etapa se aplica la tecnología del CAM para optimizar y automatizar las operaciones de los procesos.

Estas son algunas de las aplicaciones del CAD, CAE y CAM, en el área de investigación y desarrollo de la industria biotecnológica y/o farmacéutica:

- Diseño de plantas biotecnológicas y/o farmacéuticas a nivel planta piloto e industrial.
- Diseños de equipos de procesos a nivel planta piloto e industrial.
- Diseño de procesos de síntesis y producción de moléculas.
- Análisis, simulación y optimización de distribución de áreas, equipos de procesos, servicios, equipos auxiliares e instrumentos mediante la visualización de colisiones.
- Análisis, simulación y optimización de flujos de aire, personal, materias primas, productos intermedios, productos finales y desechos mediante la visualización de colisiones.
- Análisis, simulación y optimización de procesos de producción.
- Recorridos virtuales detallados (renderizaciones) de todos los puntos que

componen el producto o sistema.

- Representaciones de prototipos virtuales que garanticen el diseño, desarrollo y producción del producto.
- Balances de materia y energía.
- Planificación y calendarización de procesos de producción.
- Control de procesos mediante sistemas automatizados.

Mediante la aplicación de las tecnologías CAD, CAE y CAM en el área de investigación y desarrollo de la industria biotecnológica y/o farmacéutica es posible:

- Disminuir costos y tiempos de inversión en el diseño y desarrollo de productos.
- Obtener procesos productivos que permitan la obtención de productos de bajo costo y de calidad.

### Bibliografía

**Kunwoo, Lee.** 1999. *Principles of CAD/CAM/CAE systems*. Edit. Addison Wesley.

**Trifkovic, M., Cardoso, S., Sheikhzadeh, M., Rohani, S. y Barghi S.** 2006. *Model assisted design and simulation of a pharmaceutical batch process; manufacturing of clopidogrel bisulfate. Proceedings of the Canadian Design Engineering Network (CDEN) Conference, Toronto, Canada.*

**Petrides, D., Koulouris, A., y Lagonikos, T.** 2002. *The Role of Process Simulation in Pharmaceutical Process Development and Product Commercialization. The Official Journal of International Society for Pharmaceutical Engineering.*

# Buscan biomarcadores de respuesta y resistencia al tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama HER2 positivo

Keninseb García Rojo

Como parte del Programa de Investigación en Cáncer de Mama, que llevan a cabo investigadores del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIB) y del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), la doctora Cynthia Villarreal presentó el protocolo del estudio sobre posibles biomarcadores de respuesta y resistencia al tratamiento neoadyuvante, con trastuzumab y quimioterapia, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, que dirige junto con el doctor José de la Luz Díaz.

Desde el 2006, el cáncer de mama es la primera causa de muerte en mujeres en México y, a menudo la enfermedad se diagnostica en etapas muy avanzadas, lo que impacta de forma negativa en la supervivencia de las pacientes. La investigadora del INCan detalló que de acuerdo con registros del instituto, sólo 5 por ciento de las pacientes con cáncer de mama son diagnosticadas mediante una mamografía de escrutinio; el resto llega a solicitar atención médica porque ellas mismas se detectaron un nódulo o tumoración.

Sobre estos últimos casos, la doctora Villarreal, del Departamento de Oncología Médica de la División de Cáncer de Mama del INCan agregó que “el tiempo transcurrido desde la autodetección al diagnóstico es en promedio de 11 meses; pasa casi 1 año desde que la paciente se detecta anomalías en el seno hasta que inicia tratamiento para el cáncer de mama”.

En cuanto al retraso para recibir el tratamiento oncológico dijo que se debe, principalmente, a la inequidad en el acceso a los servicios médicos, errores médicos en la atención que reciben las pacientes en hospitales de primer y segundo nivel, y al bajo porcentaje de cobertura de los estudios de mamografía, que se ubica alrededor del 19 por ciento.

De acuerdo con un estudio del INCan publicado en la revista *Cancer* en 2011\*, el 65 por ciento de las pacientes con cáncer de mama se detectan en etapas avanzadas de la enfermedad, ya sea con involucro a ganglios o con enfermedad en otros órganos. La edad promedio a la que se diagnostica el cáncer de mama en mujeres de nuestro país es de 50 años, 11 años menos que la edad promedio en Estados Unidos, Europa u otros países como Canadá.

Según el mismo estudio, uno de los subtipos de cáncer de mama más agresivos, el triple negativo (que no tiene sobreexpresión de receptores a estrógeno, progesterona y HER2) tiene una prevalencia de 23 por ciento, cifra que está por arriba de lo que se reporta en otros lugares como Estados Unidos, donde la incidencia es de alrededor de 10 a 15 por ciento. El cáncer de mama triple negativo se ha asociado a riesgo de reincidencia del tumor en la misma zona donde estaba localizado el tumor de origen (recidiva locorregional), una menor supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia específica del cáncer más baja.

## Cáncer de mama HER2 positivo

La doctora Cynthia Villarreal explicó que los tumores de cáncer de mama que presentan una sobreexpresión o amplificación del receptor HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) se caracterizan porque son más invasivos, poseen mayor capacidad de hacer metástasis y de inducir angiogénesis, así como por tener

**La terapia neoadyuvante se utiliza con el fin de reducir el tamaño del tumor para poder operarlo y para hacer cirugías conservadoras en una mayor proporción**



Cynthia Villarreal

más proliferación celular, menos apoptosis (muerte celular programada) y cuando se presenta se asocia a menor supervivencia comparados con los tumores HER2 negativos. Estos tumores representan un 23-25 por ciento de todos los cánceres de mama.

La investigadora del INCan explicó que en este tipo de cáncer de mama, el ligando de la familia de proteínas HER se une al receptor de HER1 y se dimeriza con el receptor de HER2, lo cual fosforila y activa la tirosina cinasa y a su vez las vías de señalización de PI3K/AKT, que confiere mayor supervivencia a la célula maligna, y de RAS/RAF/MAPK, que aumenta la proliferación celular.

Por ello, el tratamiento para este tipo de pacientes se basa en inhibir al receptor, para que “disminuya la proliferación celular, que haya más apoptosis y que finalmente disminuya la probabilidad de recurrencia y de desarrollo de metástasis”, detalló la doctora Villarreal.

Mencionó que la terapia más exitosa que se utiliza hasta ahora en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo consiste en combinar la quimioterapia con el anticuerpo trastuzumab, ya que este anticuerpo, que va dirigido a la porción extracelular del receptor, lo inhibe y activa una cascada inmune que tiene un papel fundamental en la muerte de las células cancerosas, mecanismo que se conoce como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

El tratamiento es efectivo tanto para las pacientes con cáncer de mama HER2 avanzado o metastásico, ya que aumenta significativamente la supervivencia global, como en pacientes con cáncer en etapas más tempranas o que serán operadas, para disminuir la probabilidad de reincidencia del tumor.

Otros tratamientos consisten en el uso de moléculas anti tirosina cinasa, como el lapatinib, que “puede inhibir de forma directa y eficaz la fosforilación y posteriormente la activación del resto de las vías de señalización” que se activan en el cáncer de mama HER2 positivo, mencionó la doctora.

Sin embargo, la doctora Villarreal advirtió que del 60 a 70 por ciento de las pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben el anticuerpo sin combinarlo con quimioterapia, desarrollan resistencia al fármaco, por lo que no se emplea solo en el tratamiento contra el cáncer de mama HER2 positivo. Por otro lado, comentó que en las pacientes con

cáncer de mama HER2 positivo hay una mayor frecuencia de metástasis al sistema nervioso central, debido a la agresividad del padecimiento y a que el trastuzumab no cruza la barrera hematoencefálica.

Por otro lado, en el tratamiento del cáncer temprano o localmente avanzado, el trastuzumab se emplea para disminuir el riesgo de recurrencia y aumentar la supervivencia. En el caso de los tumores donde se emplea quimioterapia neoadyuvante (tratamiento que se utiliza antes de la cirugía del seno para disminuir el tamaño del tumor, sólo el 50 por ciento de las pacientes presentan respuesta patológica completa (ausencia de células tumorales en la mama y/o en la axila después del tratamiento). El otro 50 por ciento no lo hace y (se ha observado que) tienen la misma evolución que si no hubieran recibido trastuzumab”.

Explicó que las posibles causas a dicha resistencia se asocian a la incapacidad del trastuzumab para unirse al receptor debido a “mutaciones o deleciones activas del receptor de HER2, a activación de otras vías complementarias y a que haya otros mecanismos relacionados con la activación del ciclo celular”.

“Una de esas vías es la de PI3K/AKT, que se ha visto que puede haber mutaciones constitutivamente activas de esta particular molécula de PI3K y condicionar que haya resistencia a los tratamientos anti HER2. También se ha visto que en ocasiones hay amplificación o activación de AKT o una pérdida de la expresión del gen PTEN, que es un inhibidor del AKT, y que esto genera resistencia al tratamiento con quimioterapia y trastuzumab”, detalló.

Otra causa posible de resistencia a trastuzumab consiste en la presencia de formas truncadas de HER2, como la P95, ya que en estos casos no se expresa la porción extramembranal del receptor a la que se une el anticuerpo trastuzumab.

Por ello, consideró que hay un amplio campo de investigación sobre la resistencia a trastuzumab en pacientes con cáncer HER2 positivo, para buscar biomarcadores que permitan diseñar terapias dirigidas a alteraciones específicas. Por ejemplo, en el caso de las pacientes que no presentan respuesta patológica

## Desde 2006 el cáncer de mama es la primera causa de muerte de mujeres en México y, a menudo, se diagnostica en etapas muy avanzadas

completa, se puede investigar si tienen mutaciones de PI3K y si está expresado el gen PTEN para utilizar inhibidores específicos de la vía de PI3K o de AKT; también se podría evaluar la expresión de P95 para dar otro tipo de tratamiento, como el lapatinib que inhibe la tirosina quinasa vía intracelular.

### El proyecto

El objetivo del estudio en el que participa la doctora Villarreal consiste en identificar algunas de las proteínas involucradas en la vía de señalización de HER2 como posibles biomarcadores de respuesta o resistencia al tratamiento con quimioterapia y trastuzumab.

Los biomarcadores que se medirán por inmunohistoquímica son HER2, EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), la forma activa de la mutación de PI3K, AKT, PTEN, IGF1R (factor de crecimiento insulínico tipo 1) y HER3. También se hará un análisis de las mutaciones de PI3K y se estudiará la metilación del ADN de las pacientes.

La doctora comentó que se tomarán biopsias de los tumores en tres etapas: al momento del diagnóstico, a la mitad del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y después de la cirugía. Se evaluará la ausencia o presencia de los marcadores a los tres momentos de la biopsia y se comparará su presencia o expresión en los casos que presenten o no respuesta patológica completa. En aquellos casos que tengan tumor residual, al momento de la cirugía, se comparará la expresión de los marcadores al momento del diagnóstico y en el tumor residual.

Las muestras se tomarán de las 300 pacientes del INCan que participarán en los proyectos del Programa de Investigación en Cáncer de Mama, las cuales deben tener diagnóstico de cáncer de mama en etapas de IIB – IIIC y ser candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante. 

\*Lara-Medina, F., Pérez-Sánchez, V., Saavedra-Pérez, D., Blake-Cerda, M., Arce, C., Motola-Kuba, D., Villarreal-Garza, C., González-Angulo, A. M., Bargalló, E., Aguilar, J. L., Mohar, A. and Arrieta, Ó. (2011), Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer*, 117: 3658–3669.

# ¿Usar ARNs en lugar de anticuerpos?

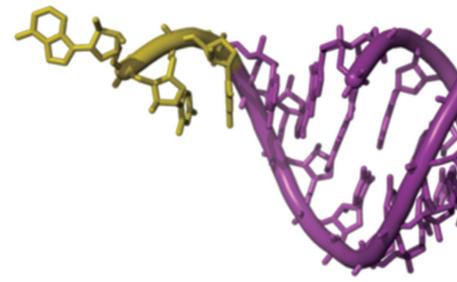


Figura 1. Estructuras secundaria (recuadro) y terciaria de una molécula de ARN.  
FUENTE: Tomado de [http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido\\_ribonucleico](http://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81cido_ribonucleico)

Ignacio Martínez, Departamento de inmunología, IIB

Durante mucho tiempo los anticuerpos específicos, generados en diferentes modelos animales (ratón, conejo, cabra, etc.), han sido la mejor y la única herramienta, si no la única, que ha permitido la identificación y aislamiento de moléculas de interés biomédico (hormonas, receptores celulares, citocinas, etc.). Sin embargo, la generación de anticuerpos específicos es un proceso largo, costoso y en ocasiones enfrenta retos difíciles como un antígeno muy escaso y difícil de obtener.

Otras limitantes en el manejo de anticuerpos son su sensibilidad a los cambios de temperatura y que se desnaturalizan con relativa facilidad, así como la dificultad que se enfrenta cuando la molécula blanco es poco inmunogénica.

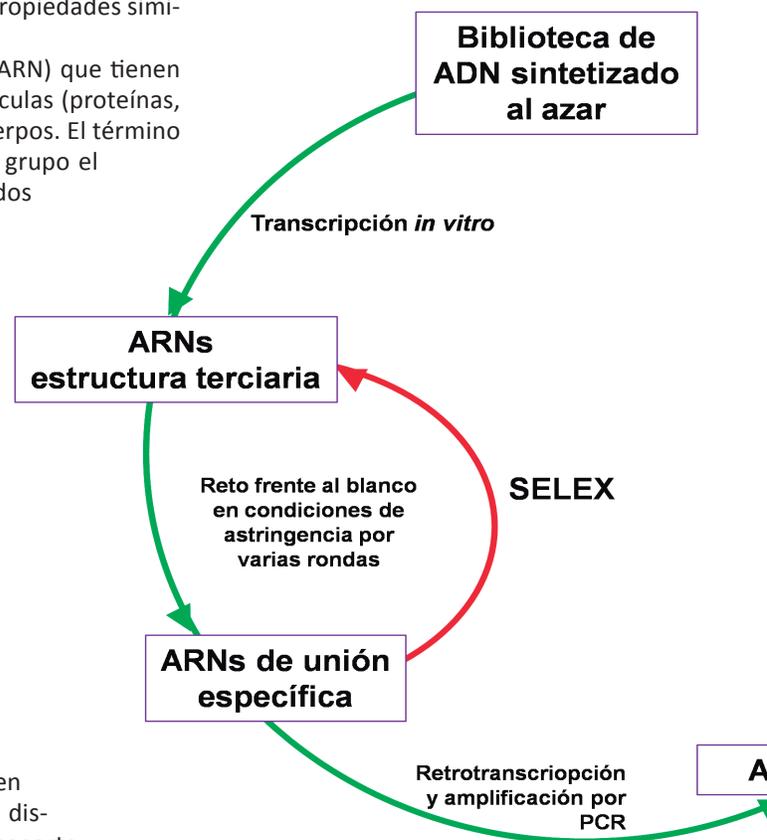
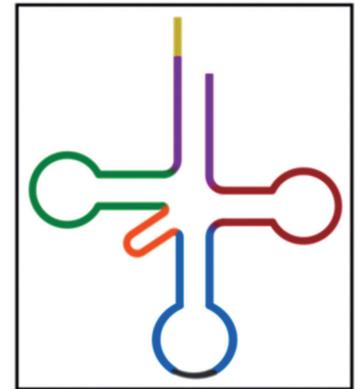
Como alternativa ha surgido el uso de otras moléculas que tienen propiedades similares a los anticuerpos y que presentan menos limitaciones.

Los aptámeros son secuencias cortas de ácidos nucleicos (ADN o ARN) que tienen la capacidad de unirse con gran afinidad y especificidad a otras moléculas (proteínas, azúcares, lípidos, moléculas inorgánicas) de forma similar a los anticuerpos. El término aptámero (del latín *aptus*: apropiado, adecuado) fue acuñado por el grupo del doctor Jack Szostak, en el Hospital General de Massachusetts, Estados Unidos, quienes fueron de los primeros en trabajar con estas moléculas<sup>1</sup>.

La capacidad de los aptámeros para unirse con alta afinidad a sus blancos, está dada por la estructura terciaria que adoptan (Figura 1). Por ello, si bien los aptámeros pueden ser ADN, la mayoría de ellos están hechos de ARN, pues esta molécula tiene una mayor variabilidad en su capacidad para formar estructuras terciarias.

Los aptámeros son generados a partir de una biblioteca de ADN que se transcribe *in vitro* y se seleccionan empleando un sistema en el que se enfrentan a su blanco en diferentes condiciones durante varias rondas de selección (Figura 2). Este proceso es conocido como Evolución Sistemática de Ligandos por Enriquecimiento Exponencial (SELEX, por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>. Las secuencias de ácidos nucleicos que se unen a dicha molécula son clonadas y amplificadas por PCR.

A diferencia de los anticuerpos, los aptámeros se pueden generar para que reconozcan moléculas como toxinas y venenos que harían difícil la producción de anticuerpos en organismos vivos<sup>3</sup>. También pueden modificarse para que sean estables a temperatura ambiente, sin que disminuya su afinidad por el ligando, lo cual facilita su almacenamiento y transporte.





Pueden seleccionarse para que reconozcan a su blanco en una amplia gama de condiciones fisiológicas. El método de selección y amplificación permite un control apropiado de la calidad y evita variaciones entre lotes producidos. Se puede obtener, en un tiempo relativamente corto, varios aptámeros que reconozcan la molécula blanco y que tengan diferentes funciones sobre ella (inactivación, reconocimiento, etc.).

Desde su descubrimiento en 1990 hasta hoy, se ha demostrado su utilidad en diversos campos de investigación básica: para detectar la presencia de patógenos o residuos químicos en alimentos <sup>4-5</sup>, en estudio de algunas moléculas involucradas en procesos neurodegenerativos <sup>6</sup>, en la detección de partículas virales en células malignas <sup>7</sup>, como inactivadores de autoanticuerpos <sup>8</sup>, como herramientas para la captura de células CD4 <sup>9</sup>, y un largo etcétera.

Basta decir que si hacemos una consulta en la base de datos PUBMED, usando la combinación “aptamer and cancer” aparecen 76 referencias sólo en 2012, si la búsqueda se extiende a otros años el número de publicaciones es mayor. La posibilidad de que los aptámeros puedan comercializarse, como se hace actualmente con los anticuerpos, cada vez es más cercana. Un buen ejemplo lo constituye el producto MACUGEN<sup>®</sup>, comercializado por el Laboratorio Pfizer, que está basado en un aptámero que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular y que se utiliza con el consentimiento de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad<sup>10</sup>. En los años próximos podríamos ser testigos del auge de esta herramienta molecular que promete mucho todavía. [f](#)

**A diferencia de los anticuerpos, los aptámeros se pueden generar para que reconozcan moléculas como toxinas y venenos que harían difícil la producción de anticuerpos en organismos vivos.**

#### Referencias

1. **Ellington AD and Szostak JW.** 1990. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 346: 818.
2. **Tuerk C and Gold L.** 1990. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science* 249: 505.
3. **De Grasse JA.** 2012. A single-stranded DNA aptamer that selectively binds to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *PLoS One* 7: e33410.
4. **Maeng JS, et al.** 2012. Rapid detection of food pathogens using RNA aptamers-immobilized slide. *J Nanosci Nanotechnol* 12: 5138.
5. **Jeong S and Rhee Paeng I.** 2012. Sensitivity and selectivity on aptamer-based assay: the determination of tetracycline residue in bovine milk. *Sci W J.* 2012:159456.
6. **Pampalakis G, et al.** 2012. One round of SELEX for the generation of DNA aptamers directed against KLK6. *Biol Chem* 393: 343.
7. **Graham JC and Zarbl H.** 2012. Use of cell-SELEX to generate DNA aptamers as molecular probes of HPV-associated cervical cancer cells. *PLoS One* 7: e36103.
8. **Haberland A, et al.** 2011. Aptamer binding and neutralization of I<sup>2</sup>(1)-adrenoceptor autoantibodies: basics and a vision of its future in cardiomyopathy treatment. *Trends Cardiovasc Med* 21: 177.
9. **Zhou Q, et al.** 2012. Aptamer-containing surfaces for selective capture of CD4 expressing cells. *Langmuir* 28: 12544.
10. **Zampros I, et al.** Antivascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2012: 319728.

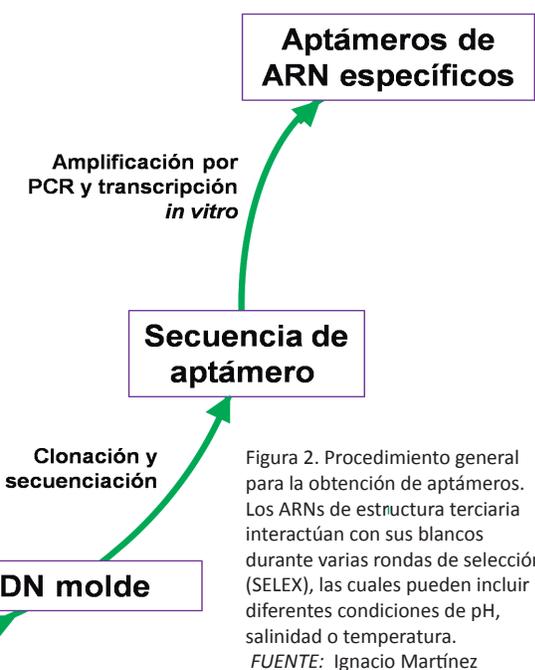


Figura 2. Procedimiento general para la obtención de aptámeros. Los ARNs de estructura terciaria interactúan con sus blancos durante varias rondas de selección (SELEX), las cuales pueden incluir diferentes condiciones de pH, salinidad o temperatura. FUENTE: Ignacio Martínez

## Prezi: crea presentaciones originales y dinámicas

Omar Rangel

Al hablar de presentaciones podemos identificar dos 'corrientes' principales:

**Minimalista:** Es la que utiliza fondos blancos o negros, imágenes impactantes, poco texto, sin animaciones (o las mínimas indispensables) pero con transiciones asombrosas.

**Animada:** Es todo lo contrario a la anterior, las diapositivas están colmadas de información y colorido, utilizan hasta el último rincón para colocar texto, imágenes o videos, agregan animaciones y en ocasiones hasta efectos de sonido.

A pesar de lo opuesto de su composición, ambas tendencias tienen una reproducción *lineal*, es decir, las diapositivas están organizadas en una cinta en la que cuando mucho podremos alterar el orden en el que se presentan.

### ¿Cuál es el concepto de Prezi?

Prezi rompe con el esquema para proponer una presentación *no lineal*, se trata de tener la idea clara de nuestro tema a presentar para así diseñar un *lienzo* (podemos imaginarlo también como un gran cartel), donde organizaremos todas las ideas para posteriormente llevar la atención de la audiencia a una parte específica de este lienzo a través de efectos de *zoom in* y *zoom out* principalmente, imaginemos que tenemos nuestro tema plasmado en un cartel y la forma en la que lo presentaremos es utilizando una cámara de video, este es el efecto que define las presentaciones con Prezi.

### Presentaciones en la nube

Para acceder a Prezi es necesario registrarse, dependiendo del plan que se adquiera (existe un plan gratuito y un plan para sector educativo) tendremos derecho a determinadas funciones y cierta capacidad de almacenamiento, podemos trabajar en línea y reproducir nuestra presentación en cualquier computadora conectada a internet o iPad, también es posible descargar el archivo de presentación y reproducirla sin conexión a Internet o bajar la aplicación de escritorio (disponible para Windows y Mac) y trabajar de manera local. También es posible trabajar de forma colaborativa con las presentaciones en la nube, lo que nos permitirá compartir una presentación con otros usuarios e incluso trabajar simultáneamente en el mismo proyecto.

### ¿Interesante?

Están disponibles tres sencillas guías con las que podremos comenzar a utilizar esta herramienta, con un poco de paciencia e imaginación podremos darle a nuestros proyectos una presentación más dinámica e innovadora. 

Más información:  
<http://prezi.com/>



Fuente: <http://prezi.com/>