



SEPTIEMBRE
DE 2016

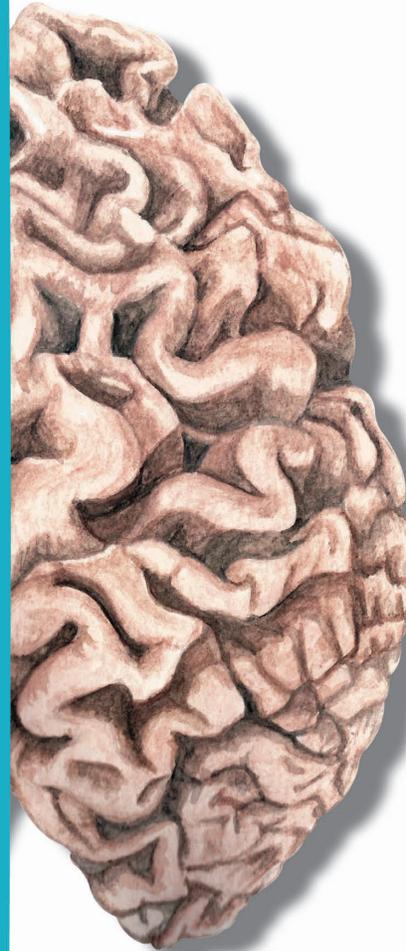
Gaceta Biomédicas



Año 21 Número 9
ISSN 1607-6788

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Cerebro normal



Cerebro con Alzheimer



Ilustración: Octavio Jiménez

Identifican alteraciones en miRNAs relacionadas con la evolución de la enfermedad de Alzheimer

Pág. 6

In Memoriam
Eduardo García Zepeda

Pág. 3

Efecto de la exposición gestacional a arsénico en el aprendizaje y la memoria

Pág. 8



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de
la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Patricia Ostrosky Shejet



Directora y Editora

Lic. Sonia Olguin García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Corrector de Estilo

Juan Francisco Rodríguez

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. 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 21, número 9. 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 29 de septiembre de 2016 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

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. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

Contenido

SEPTIEMBRE, 2016

IN MEMORIAM
Eduardo García Zepeda

3

Identifican alteraciones en miRNAs relacionadas con la evolución de la enfermedad de Alzheimer

6

Efecto de la exposición gestacional a arsénico en el aprendizaje y la memoria

8

Monocitos y células T CD8+ conspiran a favor del riesgo cardiovascular en la infección por VIH

10

Descubrimiento de un fármaco contra enfermedad de Chagas, leishmaniasis y enfermedad del sueño

12

La inflamación en patologías infecciosas y no infecciosas

14

Red Biomédica
Bienvenidos al mundo MAKER

16

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR:



O a través de este enlace:

[www.biomedicas.unam.mx/
buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)

Defensoría de los Derechos Universitarios

Estamos para atenderte, orientarte e intervenir a favor de los derechos universitarios, de estudiantes y personal académico.

www.ddu.unam.mx
ddu@unam.mx

Teléfonos: 5622-6220 y 21, 5528-7481
Lunes a Viernes
9:00 a 15:00 y de 17:00 a 20:00

A close-up portrait of a man with dark hair and glasses, wearing a blue and white checkered shirt. He has his hands clasped in front of his face, resting his chin on them. The background is slightly blurred, showing what appears to be a kitchen or breakroom with stainless steel containers on a counter.

In Memoriam *Eduardo García Zepeda*

Alejandro Zentella Dehesa

Nuestro colega y amigo el doctor Eduardo Alberto García nació el 18 de septiembre de 1961 en la Ciudad de Toluca, Estado de México. El 24 de agosto de 2016 falleció después de una valiente lucha de 4 años contra una enfermedad neoplásica.

continúa página 4 >



Estudió la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma del Estado México, en la misma ciudad de Toluca. De 1982 a 1987 fue alumno del doctor Federico Goodsaid en el Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM (IIBO). Ahí obtuvo el grado de licenciatura en 1983 y en 1987 el de Maestría en Investigación Biomédica Básica de la UNAM. Realizó su doctorado bajo la supervisión del doctor D. P. McManus apoyado por el Conacyt, inicialmente en el Imperial College de Londres y luego en Australia, en el Queensland Institute of Medical Research, Brisbane en 1993.

Realizó 3 estancias posdoctorales: la primera en Departamento de Inmunología de la Escuela de Medicina de Yale bajo la dirección del doctor R. Flavell; la segunda en el Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina de Harvard bajo la dirección de los doctores J. L. Patterson y R. Husson;

y la tercera estancia posdoctoral en la Unidad de Enfermedades Infecciosas, Massachusetts General Hospital, de la Harvard Medical School bajo la dirección del doctor A. D. Luster. Esta última estancia lo llevó a participar en el descubrimiento de las quimiocinas, realizando importantes contribuciones que fueron publicadas en las revistas *Nature Medicine*, *Nature* y *Journal of Experimental Medicine*, entre otras.

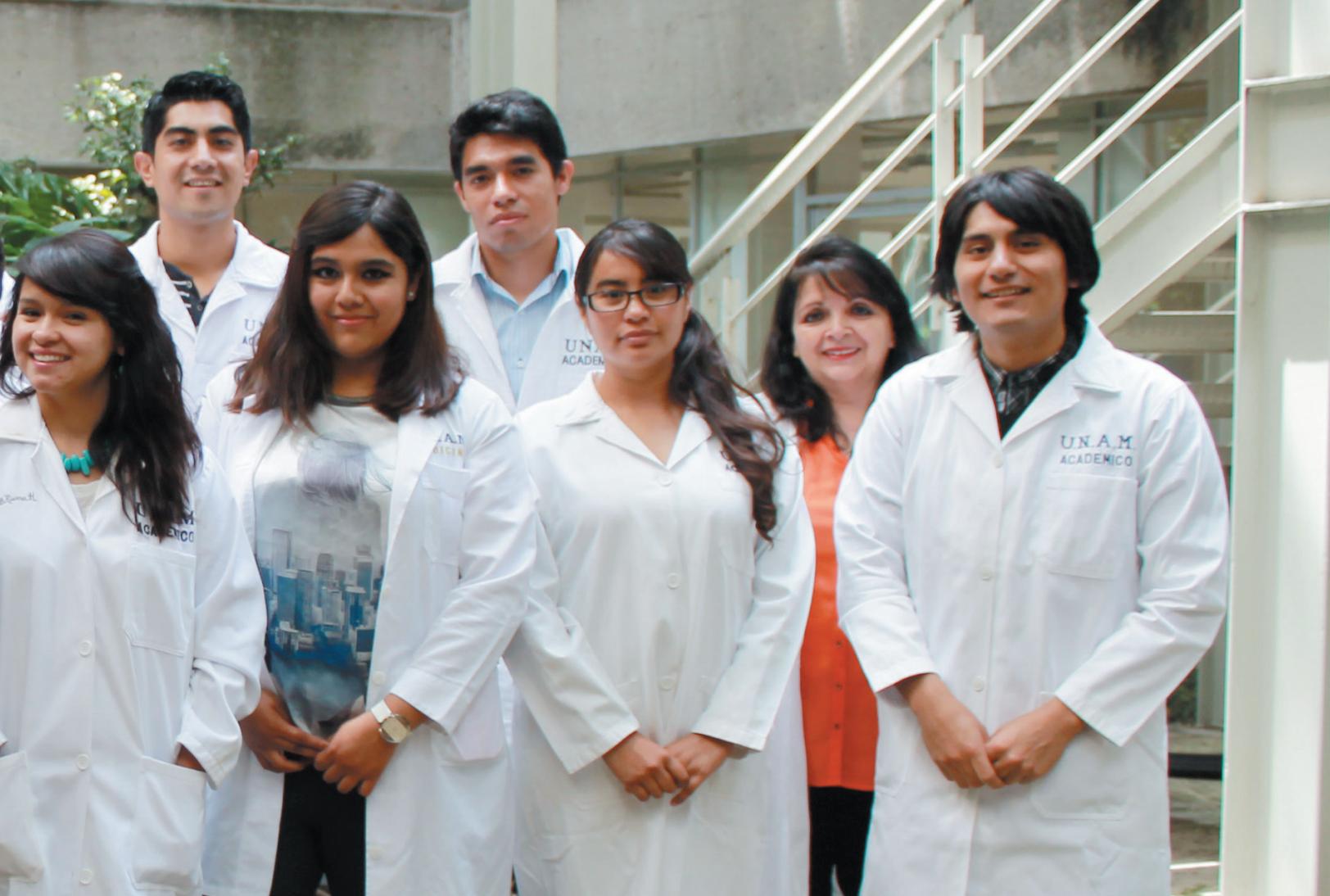
A su regreso a México se integró como Investigador Titular del Departamento de Inmunología del IIBO de la UNAM en marzo de 1999. Fue miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel II, y participó como evaluador en distintos Comités. Su laboratorio se convirtió en el laboratorio de referencia en el estudio de quimiocinas y sus funciones bactericidas, reguladoras de la inflamación y más recientemente de su papel en el desarrollo de cáncer.

Fue co-fundador del Programa de Cáncer de Mama del IIBO y desarrolló modelos experimentales que relaciona-

ban a quimiocinas al efecto promotor de la inflamación en el desarrollo del cáncer así como en la metástasis empleando modelos murinos. En esta última etapa se adhirió a la hipótesis que postula que el micro-ambiente inflamatorio asociado al tumor es un elemento central en la progresión tumoral y se dedicó a aportar evidencia experimental en apoyo a esta idea, en particular al papel de las quimiocinas y sus receptores.

Recientemente, fue galardonado con el premio Pfizer 2013, para llevar a cabo sus investigaciones en el área del cáncer de mama. Además, este proyecto, junto con su esposa la doctora Gloria Soldevilla consiguió un apoyo de Fronteras de la Ciencia del CONACYT, que actualmente se desarrolla en nuestro Instituto.

Fue siempre un participante activo y propositivo en diversas Comisiones, Comités y Mesas Directivas. De esta manera aportó su entusiasmo a actividades institucionales como: la Comisión de Docencia del IIBO, la Organización del Con-



greso de Carteles Dr. Lino Díaz De León, coordinación de los Seminarios del Departamento de Inmunología y la Comisión de Microscopia Del IIBO.

Su trabajo y compromiso le ganaron la confianza del cuerpo académico del IIBO y así fue electo primero como integrante de la Mesa Directiva del Colegio del Personal Académico del Instituto de Investigaciones Biomédicas y más adelante fue electo como Presidente del mismo Colegio. Su compromiso y sus contribuciones a la vida académica de la Sociedad Mexicana de Inmunología (SMI) hicieron que este año fuera electo Presidente de la SMI.

Tuvo siempre una fuerte afición por el beisbol (Boston Red Sox) un gran conocimiento de los buenos vinos y una inclinación permanente por la literatura, y en particular por la escritura de ensayos y novelas. Esta afición le permitió desarrollar un discurso científico claro y directo empleando un vocabulario preciso y en ocasiones infrecuente en la escritura científica. Comunicó los resultados de

su trabajo científico en 62 artículos de investigación en revistas internacionales indexadas con más de 3700 citas en la literatura científica. Además escribió 5 capítulos de libros y 5 artículos de divulgación.

Estuvo siempre comprometido con la formación de jóvenes interesados en la investigación, dirigiendo 14 tesis de licenciatura, 6 tesis de maestría y 8 tesis de doctorado. También dirigió 6 estancias posdoctorales en su laboratorio. Siempre insistió en inculcar a sus estudiantes integridad y rigor científico, con el objetivo crear investigadores de excelencia para impulsar la ciencia en México. Promovió la colaboración entre colegas, ayudando de manera desinteresada a solucionar problemas a todos los investigadores que se acercaban a su laboratorio.

El doctor Eduardo Alberto García Zepeda fue un hombre ejemplar, comprometido con su vocación y con su familia integrada por su esposa Gloria y su hijo Albert; un motor de la vida académica

de nuestro instituto y de la SMI, y un gran maestro y amigo. Honremos su memoria recordando e imitando su entusiasmo e intensidad en la labor científica que se desarrolla en el IIBO. 



Identifican en miRNAs alteraciones relacionadas con la evolución de la enfermedad de Alzheimer

Keninseb García Rojo

La acumulación de placas compuestas por agregados de péptido β -amiloide y la formación de marañas neurofibrilares de proteína Tau son los elementos mejor caracterizados en la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, se sabe que hay otros eventos, como la inflamación crónica o la pérdida sináptica, que preceden a los anteriores y que podrían estar regulados por miRNAs, por lo que se ha planteado que éstos podrían emplearse como biomarcadores para el diagnóstico temprano o para predecir la progresión del padecimiento.

Un estudio, dirigido por la doctora Angélica Zepeda y en el que participaron la doctora Clorinda Arias, del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas, e investigadores del Instituto de Fisiología Celular¹, muestra que es posible detectar cambios en el contenido de miRNAs plasmáticos y que los cambios se asocian con la evolución de los marcadores de la enfermedad de Alzheimer en un modelo de ratones transgénicos.

En entrevista, la doctora Angélica Zepeda comentó que el diagnóstico actual de la enfermedad de Alzheimer se basa en la detección de alteraciones características a través del líquido cefalorraquídeo, que es un procedimiento invasivo, o mediante tomografía por emisión de positrones y el compuesto B de Pittsburgh, al que no todas las personas con el padecimiento tienen acceso; la única manera de confirmar el diagnóstico es a través de análisis del tejido después de la muerte del paciente. Por ello, resulta importante desarrollar métodos no invasivos que permitan analizar modificaciones moleculares asociadas con el desarrollo de la enfermedad.

La investigadora explicó que los miRNAs son moléculas que se unen al ARN mensajero y producen su silenciamiento o su degradación y con ello inducen o evitan la traducción de ciertas proteínas; en el cerebro podrían regular la traducción de algunas que son necesarias para la plasticidad sináptica.

Además, debido a que pueden viajar por el torrente sanguíneo a todo el sistema nervioso y mantenerse biológicamente intactos porque se transportan en vesículas llamadas exosomas, la investigadora y sus colegas se interesaron en estudiar el contenido de miRNAs plasmáticos como posibles biomarcadores de alteraciones del proceso celular en etapas tempranas de la enfermedad de Alzheimer.

“Uno de los eventos más tempranos y más claros de la enfermedad de Alzheimer es la pérdida sináptica. Es muy importante analizar cómo están las proteínas que permiten el mantenimiento sináptico o la plasticidad sináptica para poder abordar los posibles eventos de neurodegeneración, porque así es como empieza la patología”, apuntó la doctora Zepeda.

Para identificar diferencias en los niveles de miRNAs circulantes, el grupo realizó un estudio en un modelo experimental en ratones, en el que midieron en plasma las variaciones de 84 miRNAs de interés que ya se habían asociado con el desarrollo de diferentes patologías neurodegenerativas. Los cuatro grupos de ratones estuvieron



Doctora Angélica Zepeda



conformados por jóvenes y viejos de tipo silvestre, y animales transgénicos de esas dos mismas edades, llamados 3xTg-AD, que constituyen un modelo para la enfermedad Alzheimer y presentan tres mutaciones que ocasionan pérdida sináptica, agregación de la proteína β -amiloide e hiperfosforilación de la proteína Tau.

En los experimentos no se encontraron diferencias en los niveles de miRNAs circulantes entre los grupos de animales jóvenes (de dos a tres meses de edad), pero sí se observaron diferencias importantes entre los animales jóvenes y viejos (de 14 a 15 meses), tanto del tipo silvestre como transgénicos.

De acuerdo con la doctora Zepeda, los resultados indican que “el envejecimiento mismo produce alteraciones en los niveles de miRNAs que nos hablan de las modificaciones del envejecimiento a nivel molecular”.

Por otra parte, se identificaron modificaciones en los niveles de ciertos miRNAs en los animales viejos de tipo silvestre y transgénicos, principalmente en estos últimos, que indicarían que la evolución de la enfermedad depende de la edad y no de la presencia y expresión de los genes mutados.

Algunos de los miRNAs que tuvieron variaciones en el modelo de la doctora Zepeda y sus colegas podrían ser específicos del envejecimiento patológico, debido a que ya se habían relacionado

con el desarrollo de Alzheimer en otros estudios. Entre ellos, por ejemplo, se detectó una disminución en el contenido de miRNAs que regulan la respuesta inflamatoria en los ratones viejos 3xTg-AD y una disminución en grupos de miRNAs que podría regular los niveles de la enzima responsable de hacer el corte que da lugar a formación de fragmentos de proteína β -amiloide. Algunos otros miRNAs, cuyos niveles se encontraron alterados están asociados con la modulación de la plasticidad sináptica morfológica y funcional, lo cual “podría estar inhibiendo algunos eventos asociados a ella que no permiten una comunicación adecuada entre las neuronas”.

La doctora Zepeda consideró que por las ventanas de tiempo que se utilizaron en este estudio no fue posible detectar alteraciones tempranas en los niveles de los miRNAs, pero sí fue posible detectarlas cuando ya se han establecido las características del padecimiento, por lo cual los resultados del trabajo podrían contribuir a conformar un panorama de las moléculas que podrían estar afectadas en la progresión de la enfermedad.

Añadió que es probable que al incluir individuos de edades intermedias a las que se usaron en el estudio pudieran detectar alteraciones, aun cuando la patología no se haya desarrollado propiamente ni hubiera disfunciones neurológicas, lo que permitiría identificar las secuen-

cias de ARN mensajero que podrían ser silenciadas o degradadas por los miRNAs y dar lugar a la enfermedad.

De acuerdo con los autores del estudio, “los resultados arrojan luz sobre modificaciones moleculares sutiles asociadas al envejecimiento patológico y abren nuevos espacios para el estudio del papel de los miRNAs particulares que circulan en la evolución de la enfermedad de Alzheimer”. [1](#)

1) Garza-Manero S, Arias C, Bermúdez-Rattoni F, Vaca L, Zepeda A. (2015) Identification of age- and disease-related alterations in circulating miRNAs in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci.* 19; 9:53



Efecto de la exposición gestacional a arsénico en el aprendizaje y la memoria

Geraldine Castro y Sonia Olguin

La exposición a arsénico tiene diferentes efectos sobre el sistema nervioso, entre los que destacan alteraciones en el transporte, en la liberación y recaptura de glutamato, los cuales podrían ser responsables de la disminución de la capacidad para inducir el fenómeno de potenciación postsináptica (LTP), que está involucrado en los procesos de memoria y aprendizaje, declaró Janikua Nelson Mora, estudiante de doctorado en el laboratorio de la doctora María Eugenia Gonsbatt del Departamento de Medicina Genómica del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO).

Al dictar el seminario “Efecto de la exposición gestacional a arsénico en el aprendizaje y la memoria”, Nelson Mora comentó que el arsénico es un metaloide distribuido ampliamente en la corteza terrestre, y su principal forma de consumo en los seres humanos es el agua contaminada. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido que el agua para consumo no debería contener más de 10 partes por billón (ppb) de arsénico; sin embargo, en muchas regiones, dijo, como en México, hay zonas en donde la concentración es mayor.

En México, dijo, se ha verificado que en las zonas de la Comarca Lagunera las concentraciones de arsénico sobrepasan por mucho lo recomendado por la OMS para el consumo humano, lo mismo ocurre en Zimapán, Hidalgo y en Los Altos de Jalisco, así como en otras regiones de nuestro país.

La exposición crónica a arsénico tiene diferentes efectos sobre la salud, por ejemplo anemia, enfermedades respiratorias, dermatológicas y cardiovasculares, y en los adultos cáncer de piel, vejiga y pulmones. También se le ha relacionado con el síndrome metabólico y la diabetes, así como con alteraciones en el desarrollo, los desórdenes neurológicos y problemas cognitivos en niños y en adultos.

Los efectos sobre el sistema nervioso, dependerán del periodo de exposición y de la concentración a la que los individuos estén expuestos. Entre los síntomas más comunes se encuentran el dolor de cabeza, vértigo, neuropatías periféricas, disminución en la conducción de los potenciales de acción sensorial, desórdenes del sueño, incremento en la probabilidad de evento vascular cerebral, irritabilidad y falta de concentración.

Mencionó diversos estudios que evidencian la exposición gestacional a arsénico porque se ha demostrado la presencia de este metaloide en el recién nacido, lo que indica que el arsénico puede cruzar la barrera placentaria dejando expuesto al organismo en desarrollo, y en esta etapa el sistema nervioso central es más vulnerable.

Agregó que otros estudios han demostrado el efecto del arsénico en la infancia. En San Luis Potosí, por ejemplo se observó una disminución en la memoria a largo plazo, en la comprensión verbal y en el IQ después de la exposición a arsénico en niños de entre seis y nueve años, y se han encontrado resultados similares en diferentes lugares del mundo donde se registra una disminución en las capacidades cognitivas de los individuos.

Señaló que los efectos que se han observado en poblaciones humanas son

El arsénico es un metaloide que está distribuido ampliamente en la corteza terrestre, y la principal forma de consumo para los seres humanos es a través del agua contaminada

comparables con estudios realizados en modelos animales. Un ejemplo de ello es la exposición gestacional a arsénico en modelos murinos, la cual produce daños sobre todo en el hipocampo y en las tareas que dependen de esta estructura, lo que puede constatarse mediante pruebas de comportamientos como el laberinto acuático de Morris.

Explicó que el hipocampo se ha relacionado estrechamente con los procesos de memoria y aprendizaje. Los estudios realizados en un modelo murino sugieren que la exposición gestacional a arsénico inorgánico, (simulando lo que sucede en poblaciones humanas) afectan los niveles de glutatión, el principal antioxidante de las células del sistema nervioso central, así como la liberación y transporte de glutamato el neurotransmisor que participa en la LTP.

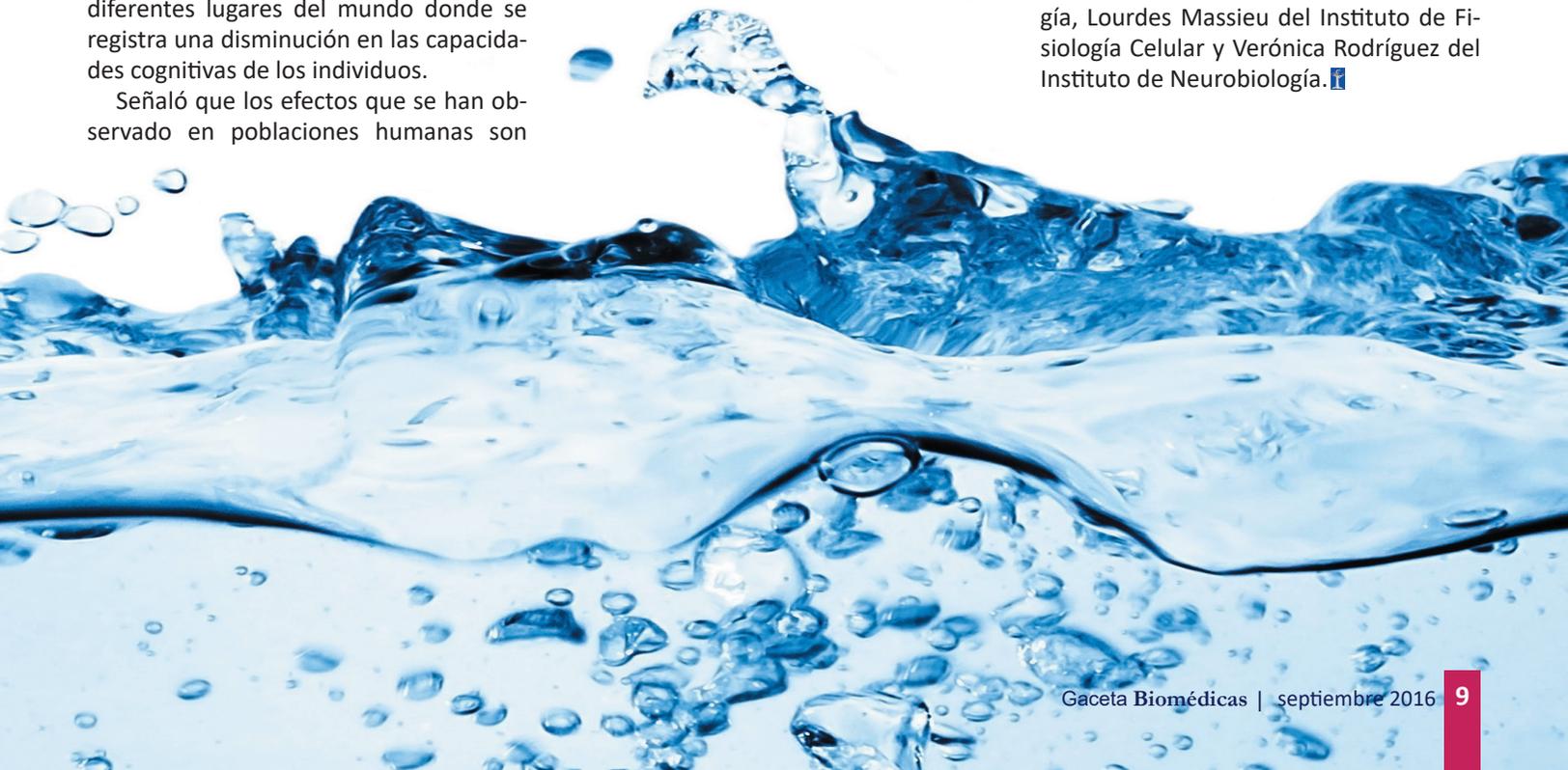
El glutamato, subyace a los procesos moleculares que podrían dar origen a los procesos de inducción, memoria y aprendizaje en el hipocampo.

El arsénico es metabolizado en el cerebro, lo que induce la disminución del glu-

tación y por lo tanto el incremento de la maquinaria de síntesis, entre ellas la actividad de un transportador que intercambia cisteína por glutamato. Si la actividad aumenta, entonces también podría haber como consecuencia un aumento en la concentración de glutamato extracelular que conducirá así a diferentes patologías, causando excitotoxicidad que afecta la expresión de los receptores de glutamato AMPA y NMDA.

La ponente explicó que, en conjunto, los elementos mencionados anteriormente podrían ser responsables de la disminución del fenómeno de LTP que subyace a los procesos de memoria y aprendizaje, pues en sus experimentos, los animales expuestos a arsénico muestran deficiencia para completar pruebas referentes a los procesos de memoria y aprendizaje, como el laberinto acuático de Morris.

Este trabajo es la continuación de un estudio iniciado por Lucio Ramos Chávez y se realiza en colaboración con las doctoras Angélica Zepeda de nuestro instituto, Martha Escobar de la Facultad de Psicología, Lourdes Massieu del Instituto de Fisiología Celular y Verónica Rodríguez del Instituto de Neurobiología. 



Monocitos y células T CD8+ conspiran a favor del riesgo cardiovascular en la infección por VIH

Keninseb García y Edmundo Lamoyi

Las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo alto de desarrollar padecimientos cardiovasculares debido a la presencia de un ambiente inflamatorio y procoagulante, en el que intervienen subgrupos de monocitos y células T CD8+, explicó el doctor Michael Lederman, investigador y codirector de la Unidad de Ensayos Clínicos en SIDA, de Case Western Reserve University en Cleveland, Ohio.

En el seminario del Departamento de Inmunología del IIB titulado “Monocytes and CD8 T cells conspire to drive vascular disease risk in HIV infection”, el investigador mencionó que varios marcadores relacionados con la inflamación y la coagulación, como IL-6, IL-10, factor de necrosis tumoral (TNF), dímero D y CD14 soluble, presentan niveles altos en la sangre de personas infectadas por el VIH que no han recibido tratamiento, y esta situación persiste aún después de que éste se inicia de forma efectiva.

Además, la inflamación y la coagulación en la infección por VIH podrían ser favorecidas por la presencia de varios mediadores de la activación inmune, como la producción residual del virus, desórdenes metabólicos asociados, coinfecciones prevalentes como la de citomegalovirus, expresión elevada de citocinas proinflamatorias, y exposición a productos microbianos liberados a la circulación del tracto gastrointestinal dañado.

Explicó que en las personas con VIH, la inflamación y la coagulación promueven el riesgo cardiovascular a través de un mecanismo que consiste en la acumulación de monocitos y células T CD8+ en el endotelio vascular, en donde además de ocasionar daño, forman una placa de depósitos de grasa en la pared arterial y desencadenan una patología vascular.

Al hablar de las evidencias que sugieren que los monocitos promueven el riesgo cardiovascular en la infección por VIH tratada y no tratada, el doctor Lederman mencionó que estas células tienen la capacidad de producir marcadores inflamatorios como IL-6, TNF, IL-18, IL-1b e IL-10 en respuesta a la exposición a productos microbianos, a lípidos oxidados y a CD14, y también expresan interferón.

En su superficie expresan una proteína llamada factor tisular que forma un complejo con el factor VII para iniciar la cascada de coagulación por la vía extrínseca. Se ha observado que cuando los monocitos son estimulados por productos microbianos expresan el factor de forma abundante.

El grupo del doctor Lederman encontró que en la infección por VIH la cantidad de células de las subpoblaciones de monocitos inflamatorios y vigilantes (*del inglés patrolling monocytes*) se incrementa.



Doctor Michael Lederman

También encontraron que los monocitos expresan el receptor de fractalquina (CX-3CR1), lo cual les permite acumularse en el endotelio vascular, además de que producen en abundancia el factor tisular procoagulante, que también presentan las personas no infectadas que padecen síndromes coronarios agudos.

En cuanto al papel que desempeñan las células T CD8+ en el riesgo cardiovascular de las personas infectadas con VIH, comentó que la cantidad de estas células se incrementa dramáticamente cuando las personas adquieren la infección y, aunque disminuye mínimamente durante el primer año de la terapia antirretroviral, se mantiene así por años.

El investigador comentó que la proliferación de las células T CD8+ en las personas infectadas por el virus puede ser hasta ocho veces mayor que la de otras poblaciones celulares, por lo que se preguntaron qué es lo que hace que se eleve tanto el número de dichas células.

En su laboratorio encontraron que la cantidad de células T CD8 se mantiene elevada por muchos años sólo en las personas infectadas con VIH que habían recibido tratamiento y tenían coinfección con citomegalovirus.

Para averiguar si la expansión era promovida por antígenos o por mecanismos inespecíficos, expusieron las células a una variedad de citocinas que se sabía podían promover su expansión, y encontraron que la interleucina 15 (IL-15) promovía la activación inespecífica de las células T CD8+.

El fenotipo proliferativo de las células T CD8+ es inducido por la exposición a IL-15 que se expresa en grandes cantidades en los ganglios linfáticos, explicó el doctor Lederman.

El ponente añadió que la expansión de las células T CD8+ está relacionada con la formación de la placa aterosclerótica en las personas con VIH, pues se ha encontrado que las células que expresan el receptor de fractalquina están relativamente expandidas y expresan además el receptor activado por proteasa (PAR-1); este receptor es activado por la enzima trombina, la cual forma parte de la cascada de coagulación.

Con base en estas evidencias, el grupo del doctor Lederman construyó un modelo que explica el papel de los monocitos y las células T CD8+ en el riesgo cardiovascular, según el cual los monocitos se encuentran en el endotelio y expresan el receptor de fractalquina; alrededor de ellos, en los vasos sanguíneos, circulan lípidos oxidados y lipopolisacáridos bacterianos que los activan y hacen que expresen el factor tisular. Éste último activa la cascada de coagulación donde se forma la trombina, que actúa sobre el receptor PAR-1 y desencadena la actividad citotóxica de las células T CD8+, provocando daño al endotelio y facilitando la entrada de otras células y la formación de coágulos. 



Descubrimiento de un fármaco contra enfermedad de Chagas, leishmaniasis y enfermedad del sueño

Dra. Bertha Espinoza y M. en C. Ignacio Martínez
Departamento de Inmunología

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana es una enfermedad producida por el protozoo parásito *Trypanosoma cruzi*; la Organización Mundial de la Salud calcula que aproximadamente 10 millones de personas se encuentran infectadas y que cerca de 80 millones pueden estar en riesgo de contraer la infección. Hace algunos años se creía que esta enfermedad se encontraba limitada al continente americano, del Río Bravo a la Patagonia, pero recientemente se reportaron casos en Europa, Oceanía y el Lejano Oriente, debido básicamente a la migración de personas infectadas desde Latinoamérica.

Para el tratamiento de tripanosomiasis americana se cuenta con dos agentes terapéuticos: benznidazol y nifurtimox, cuya eficacia depende del momento en que son administrados (en la fase aguda de la infección o en la crónica), de la sensibilidad de la cepa del parásito infectante y de la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios que ambos compuestos producen en él. En términos generales

podemos decir que ambos tienen una eficacia muy limitada, y por ello constantemente se buscan alternativas terapéuticas mediante el uso de compuestos de origen natural y/o sintetizados *ex profeso*. Casos similares presentan la leishmaniasis (producida por *Leishmania sp*) y la enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana (producida por *Trypanosoma brucei*), que junto con la enfermedad de Chagas afectan a más de 20 millones de personas y causan la muerte de más de 50 000 personas anualmente.

Estas enfermedades son consideradas enfermedades olvidadas, aquellas que afectan a las poblaciones más pobres y que, por lo tanto, no interesan a las

grandes compañías farmacéuticas. Por ello, es poco frecuente que estas últimas inviertan recursos para el desarrollo de nuevos fármacos, ya que no lo consideran un negocio rentable. Por esta razón, ha causado tanta expectación un artículo recientemente aparecido en la revista *Nature*¹, que describe las investigaciones que condujeron al diseño de un grupo de fármacos con buena actividad contra los parásitos cinetoplastidos causantes de la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis y la enfermedad del sueño.

El trabajo muestra lo que puede hacer un grupo multidisciplinario de investigadores quienes recibieron apoyo del Wellcome Trust, de los National Institutes of Health de los Estados Unidos y de la farmacéutica Novartis.

En el artículo citado se investigó la capacidad de tres millones de compuestos de bajo peso molecular para reducir el crecimiento de alguno de los tres parásitos y seleccionaron aquellos que eran efectivos a bajas concentraciones y al menos cinco veces más específicos para los parásitos que para células de mamíferos.

La organización Mundial de la Salud calcula que aproximadamente 10 millones de personas se encuentran infectadas y que cerca de 80 millones pueden estar en riesgo de contraer la infección

De ellos, un derivado del azabenzoxazole nombrado GNF5343 fue el que mostró mayor actividad contra *Leishmania* y *T. brucei*. En una segunda ronda de experimentos también demostró tener un efecto sobre el crecimiento de *T. cruzi*. Así se encontró un solo fármaco con actividad contra los tres parásitos, un hecho poco frecuente en este campo de investigación. Para optimizar el compuesto anterior se diseñaron y sintetizaron cerca de 3000 compuestos con mejor biodisponibilidad y potencia en la inhibición del crecimiento parasitario, dando como resultado el compuesto GNF6702 que mostró una potencia 400 veces mayor que GNF5343.

En el trabajo se informa cómo encontraron que estos compuestos pueden inhibir la reproducción intracelular de *Leishmania sp* y de *T. cruzi* y, más importante aún, cómo se reducen las cargas parasitarias en experimentos preclínicos en ratones, tanto a nivel sanguíneo como en diversos órganos.

Posteriormente, y como principal mérito del trabajo, lo cual le valió ser publicado en esta prestigiada revista, se describe cómo los investigadores lograron identificar la molécula blanco del fármaco. Vale la pena resaltar que dicho resultado se obtuvo mediante un trabajo que integró técnicas de cultivo celular, biología molecular, bioquímica y análisis computacional. Los autores describen cómo generaron dos cepas de *T. cruzi* resistentes al fármaco a través de subcultivos del parásito bajo presión selectiva con el compuesto, durante un año completo. Utilizando técnicas de secuenciación masiva identificaron mutaciones, varias de ellas en la subunidad beta 4 del proteosoma (órgano importante en la degradación de proteínas). Demostraron además que su compuesto tiene un efecto sobre la actividad tipo quimotripsina del proteosoma de los tripanosomátidos y, a partir de ese punto, argumentan que este sistema fisiológico, presente en los tres parásitos, puede ser un buen blanco terapéutico para el diseño de nuevos fármacos más potentes.

Hay que decir que este compuesto puede ser una buena alternativa para el tratamiento de tres enfermedades consideradas desatendidas, pero hace falta ajustar las dosis efectivas, cuidando que no sean tan altas para producir citotoxicidad en células de mamíferos. Además, los mismos autores comentan que dado el poco apoyo económico para desarrollar fármacos para estas enfermedades, es una buena noticia contar con un posible fármaco contra los tres cinetoplástidos estudiados. Nosotros agregaríamos que también son buenas nuevas los trabajos multidisciplinarios, que permiten no sólo encontrar nuevos fármacos, sino también iniciar estudios preclínicos e identificar los blancos terapéuticos de fármacos promisorios. Sólo con trabajo de grupos multidisciplinarios se puede avanzar en estos campos, tan necesarios para el mejoramiento de la salud en amplios grupos poblacionales, afectados por enfermedades infecciosas que cobran la vida de millones de seres humanos en el mundo. 

1) Khare, S. et al. (2016). Proteasome inhibition for treatment of leishmaniasis, Chagas disease and sleeping sickness. *Nature* 537:229-233.



Trypanosoma brucei

Imagen:https://en.wikipedia.org/wiki/Trypanosoma_brucei

La inflamación en patologías infecciosas y no infecciosas

Sonia Olguin

En la mesa coordinada por el doctor Raúl Mancilla Jiménez, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, se abordó a la inflamación desde diferentes áreas de investigación para dar a conocer su influencia en diversos procesos patológicos.

El doctor Sergio Iván Valdés Ferrer Investigador del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCNSZ), expuso su trabajo de investigación sobre la inflamación persistente en sobrevivientes a sepsis grave.

Definió la sepsis como una enfermedad crónica que genera inflamación persistente; en Estados Unidos, dijo, hay un millón de nuevos casos cada año, y entre 60 y 70 por ciento de ellos sobreviven a la primera etapa; 60 por ciento de estos pacientes está incapacitado para las actividades de su vida cotidiana, tienen una pésima calidad de vida, alta morbilidad cardiovascular y una inflamación persistente de la cual se conoce poco.

Con el objetivo de estudiar los efectos de la sepsis a largo plazo, ha monitoreado en ratones sépticos los niveles de marcadores de inflamación y encontró que los únicos que estaban elevados y posteriormente disminuyen fueron los de IL-6, que es altamente inflamatoria y CXL1, mientras que los valores de HMGB1 (calificado como posible mediador de inflamación a largo plazo, entre 36 y 80 horas) tenían un pico inicial y después descendían, de modo que los valores se elevaban hasta la segunda semana y permanecían así hasta por ocho semanas.

En su ponencia "Inflamación y Sepsis", el doctor Valdés Ferrer explicó que el suministrar HMGB1 recombinante a ratones sanos por 3 ó 4 semanas fue suficiente para inducir esplenomegalia, activación de las células esplénicas y leucocitosis que son marcadores de sepsis, por lo que se considera que HMGB1 es suficiente para inducir un fenotipo inflamatorio persistente.

Al inyectar un anticuerpo monoclonal anti-HMGB1 a estos ratones después del periodo agudo de sepsis, éstos se comportan prácticamente de manera idéntica a los ratones sanos.

El doctor Valdés Ferrer dijo que los pacientes con sepsis en terapia intensiva padecen anemia inflamatoria; aunque tengan niveles normales de hemoglobina al llegar al hospital, éstos cambian rápidamente cuando se presenta la sepsis. En modelos animales de sepsis también se presenta una caída rápida en la concentración de hemoglobina, que persiste hasta el día 28, explicó.

Evaluaron la eritropoyesis en el bazo de ratones sépticos, y observaron que tenían muchas células en fases tempranas, mientras que en los ratones sanos prácticamente no había eritropoyesis esplénica porque no es necesaria.

Dado que se pensaba que HMGB1 era un mediador de inflamación, consideraron necesario investigar si podía causar anemia. Para ello inyectaron HMGB1 recombinante a ratones sanos y fue suficiente para inducir anemia. Al hacer lo opuesto, inyectar anti-HMGB1 a ratones sépticos, la concentración de hemoglobina fue mucho mayor a la de los ratones sépticos control, mientras que los ratones sépticos a los que se les inyectó el anticuerpo monoclonal contra HMGB1 normalizaron sus niveles de hemoglobina, a pesar de que se les inyectó entre el día 9 y el 11, cuando los ratones ya estaban anémicos.

Al suministrar HMGB1 en células hematopoyéticas humanas del cordón umbilical, se producen cambios en la hemoglobinización de manera dosis-dependiente de HMGB1. Cuando se cultivan estas células en un medio semisólido con dosis crecientes de HMGB1 hay una caída en la calidad de la hemoglobina y en el número de colonias que se forman.

Esto sugiere que HMGB1 está bloqueando la eritropoyesis tardía a través de un

bloqueo del receptor CXCR4. Mencionó que la supresión de CXCR4 en ratones de cuatro meses fue letal, pues hubo una caída rápida en el volumen de células rojas, en hemoglobina y en el hematocrito, lo que sugiere que HMGB1 bloquea la señalización a través de CXCR4 y eso causa la anemia.

El ponente concluyó que HMGB1 tiene un papel crítico a largo plazo en casos de sepsis con fenotipo proinflamatorio persistente, tanto en ratones como en humanos. Se presume que HMGB1 mantiene una inflamación persistente a través de señalización vía TLR4, y también interfiere en la eritropoyesis, mediado por un efecto sobre CXCR4.

Hizo énfasis en que HMGB1 es una molécula que puede señalar a partir de varios receptores conocidos, entre ellos TLR2, TLR4, TLR9 y CXCR4, por lo que es probable que ésta no sea la única vía que cause inflamación a largo plazo, y que éstas tampoco sean las únicas vías de daño a largo plazo.

Por su parte, la doctora Gabriela Meneses Ruiz, del grupo de la investigación de la doctora Edda Scitutto, habló sobre los avances en el desarrollo de nuevas estrategias para el control de la neuroinflamación. Explicó que el sistema nervioso central tiene como célula inmune residente a la microglía, que es responsable de detectar los daños y desencadenar una respuesta neuroinflamatoria, en la que secreta un conjunto de moléculas efectoras que activarán las demás células para mantener la homeostasis y la salud del tejido.

"Se ha descrito que todas las células son capaces de liberar estos moduladores inflamatorios, y pueden tener un papel dual, tanto de neuroprotección como de neuroliberación", mencionó. Si el proceso neuroinflamatorio se resuelve en un tiempo corto, se da una regulación del sistema, pero si no es así, se desencadena una mayor activación de las células y, el microambiente se vuelve muy reactivo, causando neurodegeneración, explicó.

Agregó que la interacción que se da entre microglía, astrocitos y neuronas es muy importante para el desarrollo del proceso neuroinflamatorio, ya que el cerebro constantemente está detectando el estado periférico en el que se encuentra. Cuando hay una inflamación exacerbada en la periferia, el organismo trata de compensar esa inflamación mediante la liberación de glucocorticoides (moléculas que se secretan en la corteza de las glándulas suprarrenales), y

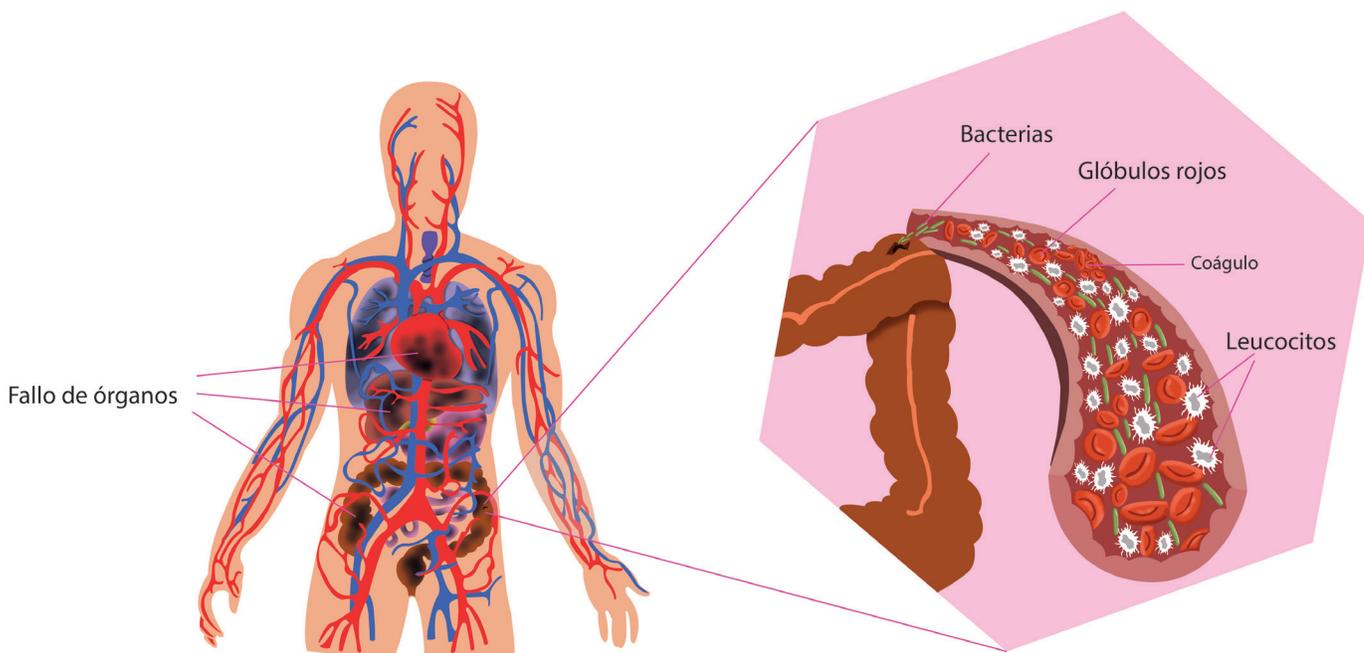


Ilustración: Dafne Torres

de la acetilcolina, que van a frenar la respuesta inflamatoria.

Se sabe que la neuroinflamación es un factor relevante para el progreso de las enfermedades neurodegenerativas, y exacerba su sintomatología y los daños. Actualmente hay tratamientos antiinflamatorios para el control de la inflamación aguda, pero no hay tratamiento para la neuroinflamación crónica, dado que los antiinflamatorios se administran por vía sistémica (ya sea de manera oral o intravenosa) y sólo alrededor de 0.03 por ciento de lo que se administra periféricamente llega al sistema nervioso central, haciendo necesaria la administración de altas dosis de antiinflamatorios, que no es posible dar debido a los numerosos efectos secundarios que éstos provocan.

Por lo anterior, el grupo de la doctora Edda Sciuotto se propuso desarrollar nuevas estrategias para el control de la neuroinflamación, y la alternativa que proponen es la estimulación eléctrica al nervio vago, el cual inerva órganos torácicos y abdominales; además está implicado en la regulación de la frecuencia cardiovascular y respiratoria, la actividad gastrointestinal y en las funciones inmune y endocrina.

La ponente informó que el estímulo del nervio vago llega al nervio ciático, y como respuesta a esto se secreta el primer neurotransmisor de la vía colinérgica, que es la acetilcolina, la cual es detectada por los receptores nicotínicos expresados por sus células inmunes como los macrófagos. Esta molécula frena la respuesta inflamatoria a través de dos vías. La primera es evitando la traslocación al núcleo del factor NFκB y la segunda vía a través de la vía JAK2, y STAT

3, para evitar la síntesis de mediadores pro inflamatorios.

Actualmente, dijo, esta disponible un tratamiento para pacientes con epilepsia refractaria, que consiste en la estimulación eléctrica del nervio vago. Este tratamiento se realiza mundialmente y tiene buenos resultados para reducir la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas. Este procedimiento quirúrgico está autorizado para uso humano desde 1997, y consiste en el anclaje de tres bobinas y un generador de impulsos subcutáneos en el pectoral, que envía el impulso eléctrico al nervio vago. Teniendo este tratamiento como referencia, la doctora Meneses desarrolló un modelo murino de estimulación vagal con ayuda y asesoría de la veterinaria Georgina Díaz, que consiste en colocar dos electrodos de plata a nivel de las cervicales en el nervio vago, que salen por la parte dorsal del ratón. Cinco días después de la cirugía, observaron la disminución drástica de los parámetros inflamatorios por la cirugía.

En colaboración con el doctor Sergio Quintana del Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico (CCADET), se desarrolló un aparato con el cual puede modularse el ancho y frecuencia de los impulsos que se envían. Este dispositivo se utilizó para evaluar el efecto de la estimulación vagal en ratones a los que se indujo neuroinflamación mediante la administración de 5 mg de lipopolisacárido (LPS) por kg de peso por vía intraperitoneal. Para medir el efecto anti-inflamatorio, tres días después de la administración del LPS evaluaron las citocinas pro-inflamatorias tanto en suero como en bazo. Como se había reportado

por diferentes grupos de investigación, la administración de LPS aumentó los niveles de las citocinas pro-inflamatorias que fueron significativamente reducidas a los niveles basales en los animales tratados con estimulación vagal. En este estudio los autores demostraron por primera vez en el mundo que la estimulación eléctrica del nervio vago es capaz de controlar efectivamente la activación de la microglía y el aumento de las citocinas pro-inflamatorias centrales. El estado de activación de la microglía se evaluó utilizando citometría de flujo y en colaboración con la doctora Gohar Gevorgyan y Gonzalo Acero por inmunoelectrotransferencia.

El efecto anti-neuroinflamatorio se caracterizó también utilizando inmunofluorescencia, en la que notoriamente se observó la activación de la microglía con el tratamiento de LPS y la reducción a niveles basales después de la estimulación eléctrica.

Los resultados de estos experimentos indican que “encontramos que la estimulación eléctrica al nervio vago controla no sólo la inflamación sistémica sino también componentes de la neuroinflamación, y señala a este procedimiento como una nueva estrategia terapéutica para el control del proceso neuroinflamatorio que puede estar asociado a muchas enfermedades”, concluyó la doctora Meneses.

Esta nueva estrategia anti-neuroinflamatoria se está actualmente evaluando en el modelo experimental de Parkinson murino en colaboración con la doctora Esperanza García del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. [f](#)

Bienvenidos al Mundo

MAKER

David Rico
Sección de Cómputo del IIB

En este mundo globalizado donde los países abren sus fronteras al comercio exterior y se realiza un intercambio no solo económico sino político, social y cultural se han absorbido formas de pensar y patrones de compra de otros países, llevándonos a establecer una sociedad de consumo.

Actualmente la sociedad de consumo se ha caracterizado por adquirir bienes y servicios que no son estrictamente necesarios, es decir, una vez satisfechas las necesidades básicas pensamos en adquirir productos que anteriormente solo las personas con un alto poder adquisitivo lo podían hacer; lo anterior nos ha llevado a cambiar los hábitos de consumo, anteriormente se adquirían bienes y servicios necesarios pero ahora se estila que compremos por aparentar y por tener, trayendo consecuencias adversas al medio ambiente por el desecho masivo de cosas que consideramos inútiles.

En respuesta al consumismo que vivimos hoy en día se ha creado el movimien-

to *maker* con la ideología de DIY acrónimo de *hágalo usted mismo* (Do it yourself en inglés), el objetivo de esta corriente radica en promover el trabajo en equipo, generar conocimiento comunitario y desfavorecer el individualismo.

Considerando que los seres humanos nos hemos caracterizado por adaptar el entorno a nuestras necesidades a lo largo de la historia, la decisión de unirnos a un grupo de esta índole radica en explotar nuestra capacidad inventiva, ser constantes en llevar a cabo nuestro proyecto, aprender y colaborar.

La piedra angular de este proyecto es poner en funcionamiento nuestra capacidad creativa, si nos remontamos a algunas décadas atrás Steve Jobs creó la primera computadora Apple en un garaje gracias a su mente creativa y su capacidad de crear algo innovador aunado a su constancia por materializar su sueño.

Por otro lado, para crear necesitamos saber y entender el tema en el que nos vamos involucrar, así que un requisito importante para crear implica que nuestro conocimiento se actualice constantemente considerando que sobre lo

aprendido es necesario trabajar. Existen en internet algunas comunidades makers que cuentan con múltiples recursos que pueden ayudarnos a desarrollar o enriquecer el conocimiento en algún tema en particular, solo es cuestión de abrir el navegador, buscar si existe alguna comunidad DIY y en caso de que no encontremos algún grupo maker relacionado a nuestro tema tenemos la oportunidad de crearlo.

Finalmente una de las piezas fundamentales del movimiento es que tengamos la disposición de colaborar y/o compartir, una idea que no estamos dispuestos a compartir tiene la posibilidad de no persistir y en este sentido lo mejor es que nuestro proyecto esté a disposición de la comunidad para que sea posible mejorarlo y que sirva como un antecedente para la generación de conocimiento nuevo. 

Fuente: <http://www.youngmarketing.co/la-cultura-del-maker-movement-y-como-esta-cambiando-el-mundo/>

