



Enero
de 2018

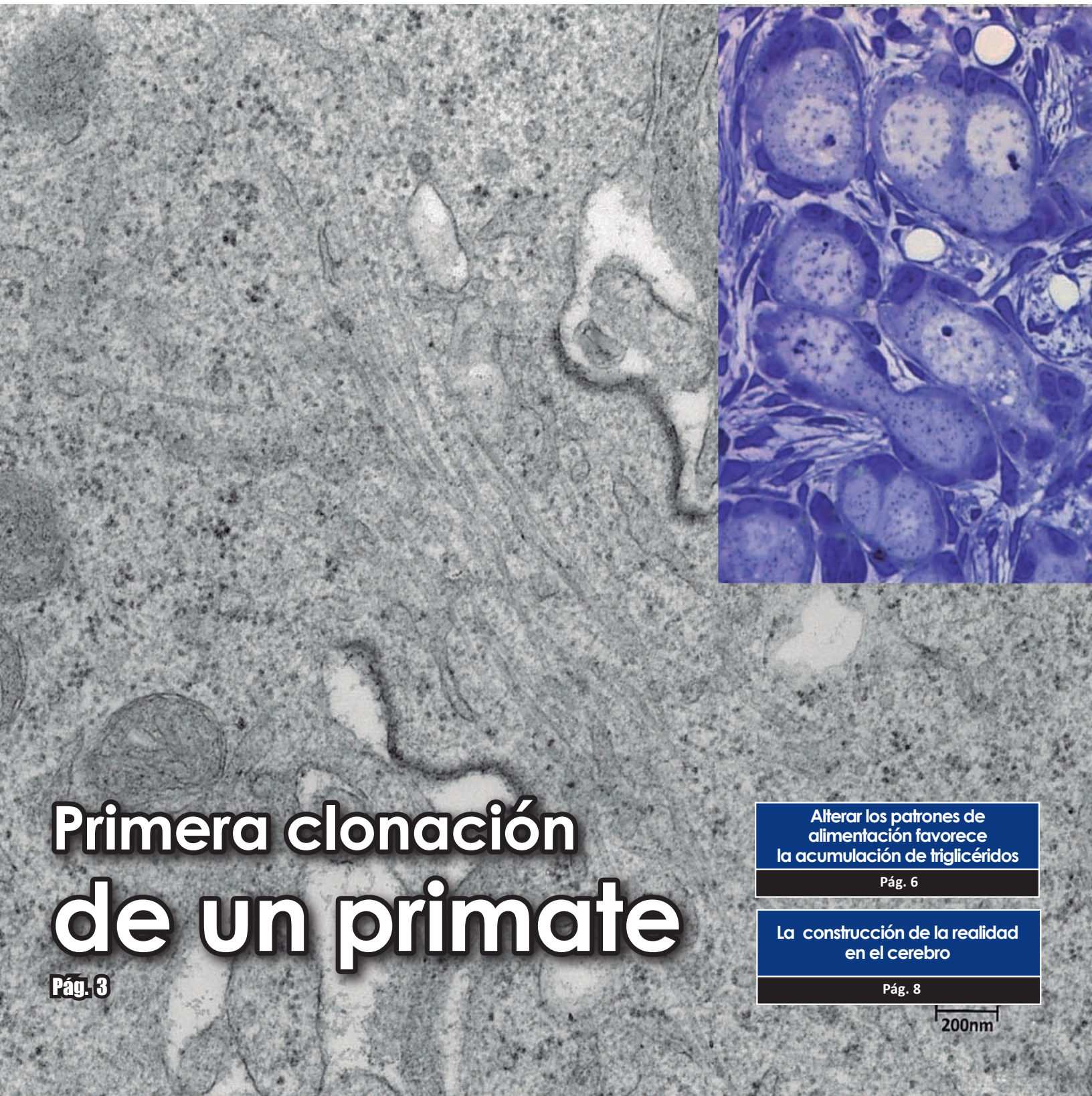
Gaceta Biomédicas

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM



UNAM
La Universidad
de la Nación

Año 23 Número 1
ISSN 1607-6788



Primera clonación de un primate

Pág. 3

Alterar los patrones de
alimentación favorece
la acumulación de triglicéridos

Pág. 6

La construcción de la realidad
en el cerebro

Pág. 8

200nm



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomeli 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 Olguín García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Corrección 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 Olguín 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 23, número 1. 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. Tiraje de 5 mil ejemplares en papel couché de 130g, impresión Offset. Este número se terminó de imprimir el 31 de enero de 2018 en los talleres de Impresionesrep, S. A. de C. V. Anastasio Bustamante No. 5, Col. Los Reyes, C. P. 08620. Delegación Iztacalco. Ciudad de México.

Información disponible en:

http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html

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

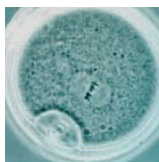
Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas** recomiendan o avalan los productos, medicamentos y marcas mencionados.

CONTENIDO

AÑO 23 NÚMERO 1 ENERO, 2018

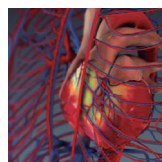
3

PRIMERA CLONACIÓN
DE UN PRIMATE



6

ALTERAR LOS PATRONES
DE ALIMENTACIÓN
FAVORECE LA
ACUMULACIÓN DE
TRIGLICÉRIDOS EN SANGRE



8

LA CONSTRUCCIÓN
DE LA REALIDAD
EN EL CEREBRO



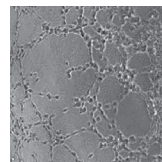
10

HGF,
MODULADOR MAESTRO
DEL ESTADO REDOX
CELULAR EN DISTINTAS
ENFERMEDADES



12

ANÁLISIS DEL EFECTO
PRO ANGIOGÉNICO DE
EXOSOMAS DE CULTIVOS 2D
Y 3D DE LÍNEAS CELULARES
DE CÁNCER DE MAMA



14

FIESTA
DE LAS CIENCIAS
Y LAS HUMANIDADES

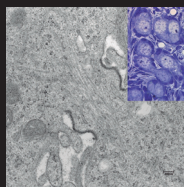


16

MELTDOWN Y SPECTRE,
LAS VULNERABILIDADES
DE SEGURIDAD
INFORMÁTICA



EN PORTADA



En azul se muestra una imagen de ovocitos al inicio de la folículo-genesis. En blanco y negro esta una micrografía electrónica de dos ovocitos intercomunicados tomado de la misma muestra. Son de ovarios perinatales de conejo.

Dr. Horacio Merchant

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

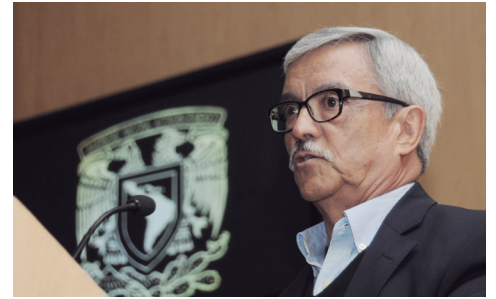
Estamos para atenderte, orientarte e intervenir a favor de los derechos universitarios, de estudiantes y personal académico.

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

Primera clonación de un primate

Dr. Horacio Merchant Larios
Investigador Emérito del IIB



A pesar de las optimistas expectativas derivadas de la clonación de Dolly (Wilmut et al., 1996), los avances en la clonación han sido mucho más lentos que lo esperado. Han transcurrido veinte años, en los que se han clonado 23 especies de mamíferos (ratones, vacas, cerdos, ratas, perros, gatos, etc.). Sin embargo, a pesar de varios intentos, recién se llevó a término el nacimiento de cuatro primates, nuestros parientes filogenéticos más cercanos. Un equipo de once investigadores del Instituto de Neurociencias en Shanghái, China, desarrolló un protocolo para la reconstrucción de cigotos empleando como modelo al mono cangrejero *Macaca fascicularis* (Liu y cols., 2018). Como suele ocurrir en la biología del desarrollo, la diversidad entre especies hace difícil la aplicación de un determinado protocolo diseñado para una especie a las demás. Por otra parte, también es necesario el avance del conocimiento básico sobre los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de la expresión del genoma al inicio del desarrollo embrionario.

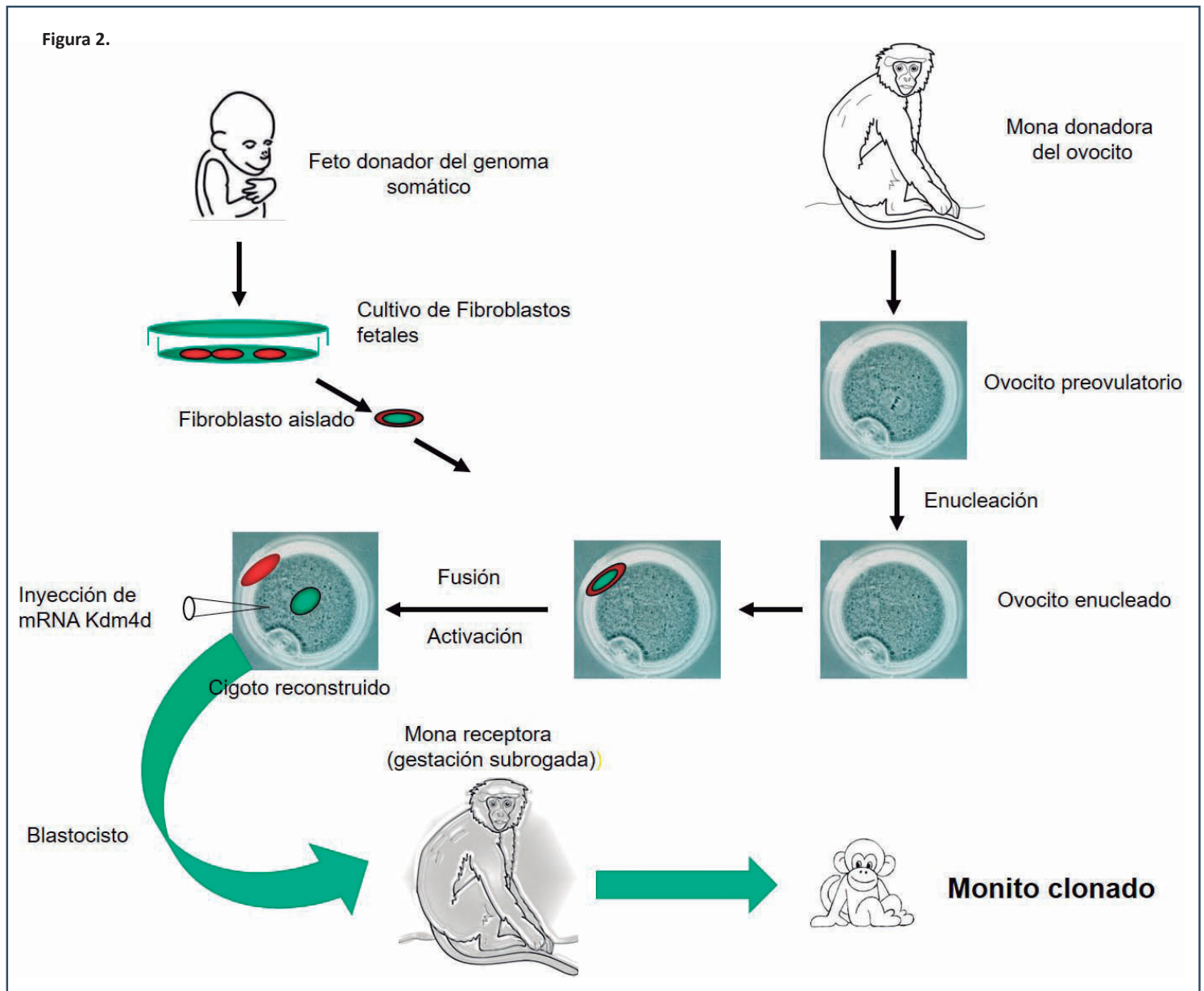
Durante el desarrollo del cigoto, los factores que regulan la expresión genética están en el citoplasma del ovocito. Después de fusionarse los pronúcleos del espermatozoide y el ovocito, se forma el núcleo del cigoto con los complementos cromosómicos paterno y materno, respectivamente. A partir de ese momento se inicia el proceso de segmentación, consistente en la subdivisión del citoplasma del ovocito por mitosis atípicas, en las que las células son cada vez más pequeñas (blastómeros) hasta alcanzar su tamaño definitivo en la etapa de mórula. Después, el embrión se transforma en blastocisto, aumentando su tamaño principalmente por la formación de una cavidad (el blastocele). Aquí aparecen los dos primeros tipos celulares característicos de los mamíferos placentados: la masa celular interna y el trofoblasto. La primera contiene las células precursoras del embrión y las membranas extraembrionarias, y la segunda, con células altamente diferenciadas, formará parte de la placenta (Fig. 1).

Continúa pág. 4>



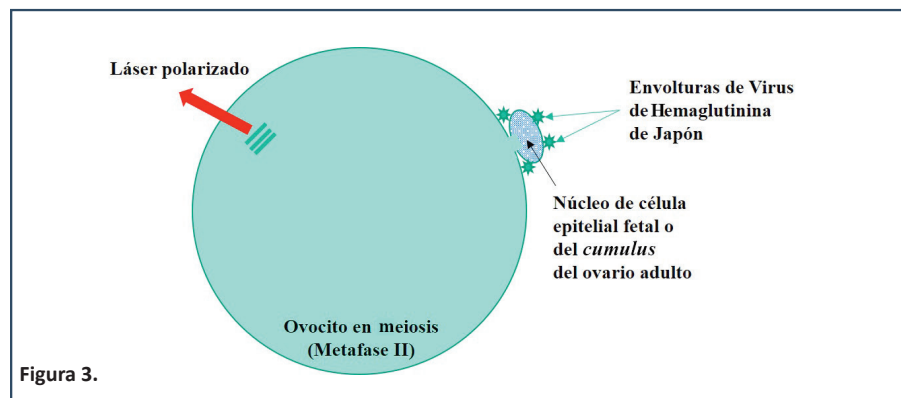
En contraste con el núcleo del cigoto fertilizado, para la clonación, el núcleo del cigoto procede de una célula somática fusionada con el ovocito. Se trata entonces de un cigoto “reconstruido” por el procedimiento de transferencia nuclear de una célula somática (SCNT, por sus siglas en inglés). Aunque el citoplasma del ovocito contiene los factores requeridos para regular la expresión del genoma del cigoto fertilizado, el estado de la cromatina del núcleo somático trasplantado requiere ser “reprogramado”.

El procedimiento experimental empleado por Liu y cols. se resume en la figura 2. Se cultivaron células somáticas (fibroblastos fetales o células foliculares del ovario de una mona adulta) y se aisló una de ellas como donadora del núcleo. El ovocito receptor, del que se había eliminado el material genético, fue tomado de una segunda mona donadora del citoplasma. A continuación, el cigoto “reconstruido” fue activado con varios factores que facilitaron el desarrollo *in vitro* hasta la etapa de blastocisto y fueron trasplantados al útero de una tercera mona, donde el embrión clonado continuó su desarrollo hasta el nacimiento.

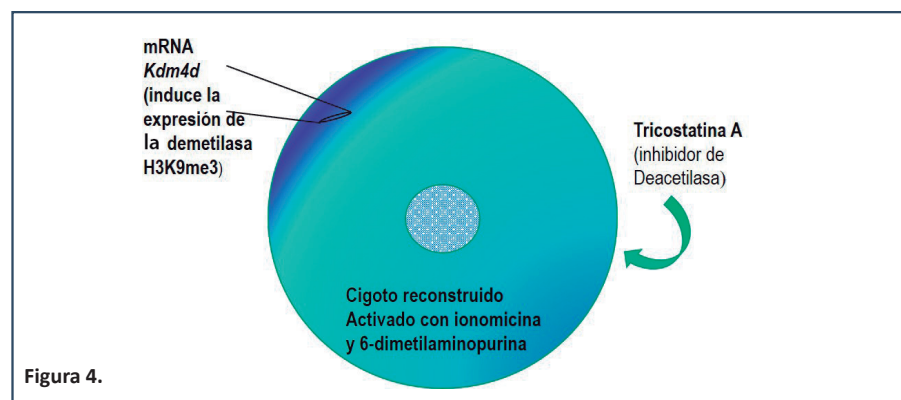


Han transcurrido 20 años en los que se han clonado 23 especies de mamíferos

Para la reconstrucción del cigoto emplearon envolturas virales que facilitan la fusión de la membrana plasmática del ovocito con la envoltura nuclear de la célula somática, atenuando el daño invasivo de la micropipeta. La extracción de los cromosomas metafásicos se realizó con una micropipeta automática dirigida con rayo láser polarizado (Fig. 3).



Como activadores se emplearon ionomicina y 6-dimetilaminopurina agregados al medio de cultivo. Un avance innovador de la actual técnica de clonación fue el uso de factores que actúan a nivel epigenético. El cigoto reconstruido se trató con tricostatina-A, un inhibidor de la enzima acetilasa y la microinyección de mRNA Kdm4d, cuya acción es inducir la expresión de la enzima desmetilasa de H3K9me3 (Fig. 4).



Aunque el mecanismo molecular específico que llevó a la “reprogramación” del genoma somático en el contexto del ovocito aún es desconocido, es evidente que las modificaciones epigenéticas aumentan la eficiencia de la técnica de manera significativa. Es probable que la modificación de las regiones resistentes a la reprogramación (RRR) en la cromatina facilite la expresión de genes de pluripotencia del núcleo trasplantado.

Hay una clara correlación entre la edad de los donadores del núcleo somático y la supervivencia posnatal de los monitos clonados. Con los fibroblastos fetales se preñaron siete hembras receptoras de 21 transferencias de blastocistos reconstruidos. Con las células del *cumulus* de ovarios adultos se preñaron 22 de 42 transferencias. Sin embargo, de los cuatro monos nacidos, los dos que aún están vivos corresponden a los portadores del núcleo somático de fibroblastos fetales. Los dos portadores del núcleo de células foliculares de la hembra adulta murieron poco tiempo después del nacimiento.

Los monitos clonados son gemelos idénticos, ya que contienen el genoma nuclear de la mona donadora del núcleo somático y el genoma mitocondrial del ovocito de la hembra receptora. Aunque es evidente que todavía falta conocer el mecanismo involucrado en la reprogramación del núcleo somático, los autores proponen continuar el esfuerzo para mejorar la eficiencia de su técnica. El empleo de primates clonados como modelos animales permitirá avanzar en el conocimiento de padecimientos genéticos en humanos y probar tratamientos terapéuticos potenciales.

Referencias

Liu Z. *et al.*, Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer, Cell (2018), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.01.020>
 Wilmut, I., Schnieke, AE., McWhir, J y Campbell. (1997). Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells. *Nature* 385, 810-813.

Alterar los patrones de alimentación favorece la acumulación de triglicéridos en sangre e incrementa los riesgos de eventos cardiovasculares

Keninseb García

El grupo del doctor Ruud Buijs investigó cuál es el efecto de la comida ingerida en los periodos normales de reposo sobre la acumulación de triglicéridos. Observaron que el incremento de triglicéridos en la sangre es mayor cuando se ingiere alimento en la fase que debería ser de reposo que cuando se come en el periodo de actividad. Debido a que estas variaciones son controladas por el núcleo supraquiasmático, el reloj biológico, este tipo de alteración de los patrones de actividad y alimentación especialmente cuando se repite regularmente, podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de hiperlipidemia y de enfermedades cardiovasculares.

En un estudio publicado recientemente¹, los investigadores del Departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas encontraron que el núcleo supraquiasmático, que se ubica en la base del hipotálamo y es la región encargada de regular el ritmo circadiano de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad, tiene un papel importante en la variación de los niveles de lípidos presentes en sangre después de comer a diferentes horas del día; estas diferencias

no se presentan cuando se remueve dicha estructura cerebral y no dependen de la energía utilizada en la actividad locomotora.

En el artículo, los investigadores señalan que el metabolismo energético en los humanos sigue un patrón diurno que es regulado por el núcleo supraquiasmático, por lo que las interrupciones de la regulación circadiana, como el comer en la fase del día que debería estar destinada al descanso, se han relacionado con obesidad y alteraciones metabólicas.

Además, diversos estudios han revelado que existe relación entre las concentraciones de triglicéridos en la sangre después de la ingestión de alimentos con la incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que se considera que dichos niveles son un buen marcador del riesgo de enfermedad cardiovascular.

Por ello, las personas que modifican sus rutinas de alimentación, actividad y descanso, como aquellas que trabajan de noche, experimentan frecuentemente *jet lag* o permanecen despiertos hasta tarde, pueden alterar su reloj biológico y en consecuencia tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Los integrantes del grupo del doctor Buijs realizaron experimentos en los que alimentaron con grasa a ratas Wistar intactas y a otras que tenían lesiones bilaterales en el núcleo supraquiasmático al inicio del periodo de oscuridad (que es la fase de actividad para ellas) o después del

inicio del periodo de luz (que es cuando se mantienen en reposo) y posteriormente midieron sus niveles de triglicéridos en el plasma.

Hallaron bajas concentraciones de triglicéridos en la sangre de los animales cuando eran alimentados poco después de iniciada la fase de actividad, a diferencia de los altos niveles que encontraron en los animales que recibieron alimento en la fase de reposo.

Los investigadores pensaron que estas variaciones en la concentración de los triglicéridos durante el día y la noche se debían a cambios en la fisiología del intestino, pero no encontraron diferencias en la tasa de secreción intestinal de triglicéridos durante ambos momentos.

Sin embargo, encontraron que el músculo esquelético y el tejido adiposo pardo tenían un alto consumo de lípidos en el periodo de actividad, lo cual causaba la rápida eliminación de los triglicéridos en la circulación sanguínea.

En el artículo, los investigadores explican que la hidrólisis de triglicéridos en los animales que recibieron alimentos grasos en el periodo de actividad estaba relacionada directamente con una mayor actividad de la lipasa, que es la enzima encargada de la eliminación de los triglicéridos de la circulación y tiene su máxima concentración en las primeras horas de la fase activa.

También mencionan que estas diferencias no fueron provocadas por una sobreexpresión del gen de la lipasa, pues no se encontraron cambios importantes al respecto; por ello midieron la expresión de los genes de las proteínas involucradas en el metabolismo de las lipoproteínas y en el consumo de ácidos grasos, pero tampoco observaron cambios significativos en la expresión de estos genes en la fase activa y en la de reposo, ni en los animales que tenían lesiones bilaterales en el núcleo supraquiasmático; sin embar-



go, sí encontraron variaciones en el gen *Reve-erba*.

De acuerdo con los investigadores, el gen *Reve-erba* podría tener un papel importante en la integración de los ritmos circadianos y el metabolismo, pues relaciona redes circadianas y termogénicas a través de la regulación del tejido adiposo pardo. También se ha observado que los roedores que no expresan este gen tienen desregulado el metabolismo lipídico.

Por ello han propuesto que los cambios en la captura de triglicéridos por el tejido adiposo pardo durante el día y la noche son propiciados por un mecanismo mediado por el gen *Reve-erba*, pero aún no se conoce cómo modula la actividad de la lipasa o la hidrólisis de los triglicéridos.

Por otra parte, se sabe que la actividad física intensa puede aumentar la actividad de la lipasa en el músculo esquelético. Los investigadores se preguntaron si los cambios en la actividad física durante el día y la noche podrían influir en el consumo de triglicé-

ridos, pero encontraron que dichos cambios no son dependientes de la actividad que se realiza en uno u otro momento del día.

También observaron que la hidrólisis de triglicéridos es independiente de los estímulos de luz que perciben los animales, aunque ésta es la señal más importante para la activación y sincronización del núcleo supraquiasmático.

Los investigadores concluyen en el artículo que las variaciones en el metabolismo de los triglicéridos que tienen lugar durante el día y la noche podrían explicar el alto riesgo de enfermedades cardiovasculares que presentan los trabajadores nocturnos que modifican sus patrones normales de alimentación. [f](#)

Referencias

- 1) Moran-Ramos S, Guerrero-Vargas NN, Mendez-Hernandez R, Basualdo MDC, Escobar C, Buijs RM. (2017) The suprachiasmatic nucleus drives day-night variations in postprandial triglyceride uptake into skeletal muscle and brown adipose tissue. *Exp Physiol*; 102(12):1584-1595.

El núcleo supraquiasmático es la región encargada de regular el ritmo circadiano de acuerdo con el ciclo de luz-oscuridad, y tiene un papel importante en la variación de los niveles de lípidos presentes en sangre.



La construcción de la realidad en el cerebro

Sonia Olguin

Por sus aportes al avance de las neurociencias, el doctor Ranulfo Romo Trujillo, del Instituto de Fisiología Celular, recibió el doctorado *Honoris Causa* de la Universidad Autónoma de México.

Por más de 28 años el doctor Ranulfo Romo ha tratado de entender cómo el mundo externo se presenta en el cerebro y cómo esta representación da pie a funciones complejas como la sensación, la percepción, la memoria y la toma de decisiones.

En su ponencia “La construcción de la realidad en el cerebro”, el doctor Romo explicó que cuando un individuo está observando un objeto, éste es captado por la retina y existen varias rutas por las cuales la información llega a la parte posterior del cerebro (corteza visual); ahí todos los atributos del objeto (color, tamaño, forma, movimiento, textura) son construidos por la actividad de las neuronas. Aclaró que se tienen algunas pistas de cómo ocurre eso, pero se desconoce qué tipo de computaciones neurales tienen que ocurrir en el cerebro para generar una imagen única, porque no sólo es una representación instantánea del objeto, sino que puede provocar emociones y encender los centros relacionados con las emociones y sensaciones como el apetito, el placer, etc.

Comentó que en la década de 1980, en la Universidad Johns Hopkins, su colega Ken Johnson, diseñó un aparato con letras en relieve; así, estas letras eran estímulos complejos al tacto con el objetivo de saber cómo se “veían” en la actividad de los axones, ya que hay una transformación, debido a que el mecanorreceptor cutáneo transforma la energía mecánica en energía eléctrica, que es la que recibe el cerebro para construir su propia realidad.

Explicó que Ken Johnson quería saber qué pasaba en la corteza cerebral, donde comienza el procesamiento de alto orden que nos permite generar nuestras percepciones, tener conocimiento, me-

morias, etc., pero obviamente por cuestiones éticas no se pueden registrar las neuronas directamente de la corteza somatosensorial del humano; por ello utilizó primates subhumanos, cuya corteza sensorial es idéntica a la del humano.

Lo que vio Ken Johnson estimulando los dedos del macaco, dijo, fue que las representaciones no son siempre tan nítidas como se ven al momento en que la información llega a los nervios, por ello las llamó representaciones cuasi-isomórficas; esto significa que se van transformando en un código mucho más abstracto, que muy probablemente es el que usa nuestro cerebro para almacenar la información, porque sería imposible que estas representaciones pudieran guardarse tal cual en el cerebro, ya que se necesitaría mucho espacio.

Al inicio de la década de 1990, el doctor Romo diseñó con su grupo de investigación un robot con motores conseguidos en la NASA, que tenían absoluto control del desplazamiento, y una punta de prueba que se mueve sobre el campo receptor de las neuronas (en la yema de los dedos). Así encontraron la explicación a las representaciones cuasi-isomórficas de Ken Johnson; éstas tenían un sustrato muy elemental: dependían de la dirección y la velocidad del estímulo; es decir, la representación se vuelve mucho más robusta en función de cómo se desplaza la yema de los dedos en la superficie. Así, determinaron que 50 milímetros por segundo es la condición óptima que utilizarían para adquirir información en sus experimentos.

En 1991, en el Instituto de Fisiología Celular y con apoyo del Instituto Médico Howard Hughes, Romo montó su laboratorio y empezó a trabajar con el primate *Macaca mulatta* como modelo. Entrenó a los monos para que supieran usar la información desde etapas tempranas, memorizarla y discriminarla, y con técnicas no invasivas que permiten visualizar las zonas del cerebro que están activas duran-

te determinada función (al registrar mediante microelectrodos los campos electromagnéticos), el doctor Romo empezó a registrar “el lenguaje de las neuronas, que no es otra cosa que ceros y unos, un lenguaje digital que puede introducirse a las computadoras para ser interpretado”, mencionó.

El experimento consistía en tocar la piel de los dedos de los monos (sentados en una silla especialmente diseñada para ellos) de manera apropiada, en la que se aseguraban de que las variables físicas de los estímulos que aplicaban pudieran repetirse muchas veces durante una sesión de entrenamiento o una sesión experimental. Entrenaron a los monos para que, sin poder escuchar ni ver, permanecieran con su mano hacia arriba como si estuvieran esperando recibir algo, y le daban toquitos, activando solamente algunos receptores cutáneos. Cuando el estímulo cesaba, daban otro estímulo y se pedía al mono que indicara, apretando un interruptor, cuál de ellos era mayor; si el animal acertaba recibía como recompensa gotas de jugo de manzana.

Observaron que las neuronas se encendían cuando daban la recompensa al animal, y ese descubrimiento, considera Romo, tiene implicaciones profundas para la vida, porque nadie hace nada si no recibe una recompensa.

El doctor Romo explicó que 98 por ciento de las respuestas de los monos fueron buenas cuando la diferencia entre los estímulos era grande; por ejemplo, el primer estímulo de 20 Hz y el segundo de 30; pero se dificultaba cuando los estímulos son más parecidos (20 y 21 Hz); en estos casos tenían 0.5 de probabilidad de acertar; es decir, adivinaban.

De esta manera, el grupo de investigación pudo tener una estimación de la capacidad discriminatoria del animal, la cual fue comparada con la del doctor Romo, y resultó que no diferían mucho, lo que los llevó a pensar que probablemente el aparato neural que permite esta

capacidad discriminatoria es el mismo en el mono y el humano.

Posteriormente, el doctor Romo quiso saber qué pasaba con la información una vez que el estímulo termina y se representa en las áreas sensoriales. Explicó que en la corteza somatosensorial puede mapearse la información que viene de diferentes partes del cuerpo, por lo que si se estimula un trocito de piel, se pueden conocer las rutas por donde va la información. Con base en esto y mediante una serie de microelectrodos, pudieron observar qué pasa en las neuronas cuando el mono está ejecutando la tarea (discriminando entre un estímulo y otro). “Las neuronas representan en sus disparos los eventos del estímulo; entonces, cuando el estímulo es de menor frecuencia los intervalos se hacen más grandes, ahí empieza la construcción de la realidad, al ver que la información sensorial del mundo externo está representada en los disparos de las neuronas”, mencionó.

A las distancias entre los brotes de actividad de los estímulos les llamaron tiempo 1 y tiempo 2, y sugirieron que si el tiempo 1 es mayor que el tiempo 2, la frecuencia del segundo estímulo tenía que ser mayor, y cuando cotejaron la actividad neuronal usando esta métrica era prácticamente idéntica; así comprobaron que el código neural se ajusta perfectamente a la curva psicométrica.

Para probar lo anterior y ver si las neuronas son excitables, además de estimular los dedos del mono para verlos en la corteza cerebral, sustituyeron uno de los estímulos por “chispitas eléctricas” directamente en el circuito neural. Cuando se obtuvieron las curvas psicométricas sustituyendo el segundo, observaron que eran prácticamente indistinguibles de las conductas discriminatorias obtenidas con ambos estímulos en la piel de los dedos. Con estos resultados, el doctor Romo consideró que así se podía manipular al código neural de estas percepciones, y que la información que es representada en esa zona del cerebro es útil para generar toda la conducta del animal, que tiene que ver con la sensación, la percepción, la memoria y la toma de decisiones. Comentó además que este experimento dio pie a las neuroprótesis, porque si una función puede decodificarse en la actividad de las neuronas, puede hacerse el experimento inverso.

Posteriormente se interesó en saber dónde y en qué forma queda la información generada por el estímulo. Explicó que tan pronto se acaba el estímulo, se

acaba la actividad de las neuronas de la corteza somatosensorial primaria; terminando el estímulo hay una pequeña inercia en la corteza somatosensorial secundaria codificando la variable de lo que pasó antes, pero en la corteza prefrontal las neuronas quedan latentes, codificando en su actividad el parámetro del estímulo, y por definición, dijo el ponente, es memoria de trabajo. Pero en la corteza prefrontal medial, implicada en la generación de movimientos voluntarios, las neuronas están calladas en el periodo de memorización, y milisegundos antes de que llegue el segundo estímulo, se presenta el mismo parámetro físico del estímulo anterior. Con eso pudieron ver cómo los circuitos trabajan a diferentes tiempos, es decir, cómo se va moviendo la información desde la entrada al nervio y cómo se van construyendo circuitos cerebrales que tienen que ver con la retención de la información, lo que indica que los circuitos trabajan a diferentes tiempos y unen su esfuerzo para pasarse la codificación de la información, de modo que no tenemos un centro de la memoria, sino muchos circuitos que hacen exactamente lo mismo. Esto llevó a Romo y a su equipo a pensar que se trata de una red de memoria.

El doctor Romo suponía que para que el animal supiera cuál estímulo era mayor, debía guardar en la memoria el primero y en algún lugar del cerebro realizar la comparación, y para investigar esto estudió una neurona (que está delante de la primera estación de trabajo) y que sirvió para ver que hay una transformación de la representación del estímulo; las neuronas se vuelven amorfas, simplemente varían su tasa de disparo en función de la cantidad el estímulo. Eso es muy interesante, porque hay una transformación de esa representación paramétrica en otro código.

En la misma zona donde están estas neuronas sensoriales empezaron a ver que la neurona sigue respondiendo durante los estímulos, pero lo hace mucho más cuando el animal está pensando y responde que es menor que el primero. La primera hipótesis que tuvieron sobre por qué pasaba lo anterior fue que tal vez la historia previa estaba afectando la respuesta, y la segunda hipótesis fue que estaban descubriendo neuronas de direccionalidad en esta zona del cerebro, que tiene que ver con el

movimiento medial o lateral. Al analizar los datos notaron que se trataba de una neurona de comparación, que combina información del pasado y del presente. El investigador explicó que cuando la neurona está respondiendo al segundo estímulo, se está acordando de la información del primero; después, comienza a combinarla con la del segundo.

Por último, el doctor Romo explicó que sus aportaciones son el resultado de análisis puntiformes de muchas neuronas, una por una, relacionadas con la conducta y con diferentes componentes de la tarea, pero para conocer cómo interactúan entre sí han monitoreado varias simultáneamente, porque piensa que esto se debe a enlaces temporales entre los circuitos cerebrales que pueden ser muy importantes para entender los mecanismos de la conciencia, por lo menos del mono, porque están conscientes y haciendo uso de la información.

Se trata, dijo, de neuronas que vienen de distintas áreas corticales que son registradas simultáneamente; su meta es descubrir el enlace, dado que ya sabe cómo se representa la información, ahora quiere conocer el enlace temporal. [f](#)



HGF, modulador maestro del estado redox celular en distintas enfermedades

Keninseb García

El estrés oxidante es un mecanismo de daño que se presenta en diferentes órganos y por diferentes tipos de agresión. El grupo de la doctora Concepción Gutiérrez, de la Unidad de Investigación UNAM/INCAR, ha encontrado que el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) puede regular el estado redox de las células y controlar el daño en órganos como el hígado, páncreas y pulmón.

De acuerdo con la investigadora, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en pequeñas cantidades tiene efectos en la regulación génica, porque activa diferentes vías de señalización relacionadas con respuestas celulares importantes; si se incrementa, hay sistemas que pueden compensarlo, pero cuando fallan los sistemas antioxidantes puede generarse estrés oxidante y conducir a la célula a inflamación y apoptosis, o incluso a la muerte celular por necrosis si el incremento es aún mayor.

La doctora Gutiérrez explicó que el mecanismo por el cual el estrés oxidante produce daño está muy generalizado y siempre se presenta a nivel celular; no se trata de una respuesta órgano-específica.

En el seminario titulado "HGF modulador maestro del estado Redox celular. Implicación en distintas enfermedades", la investigadora mencionó que este factor de crecimiento y su receptor único c-Met, que es una cinasa de tirosina, desempeñan múltiples funciones biológicas que varían dependiendo del contexto celular, pues están involucrados en la proliferación, reparación, migración, diferenciación, sobrevivencia y regulación del estado redox.

La doctora Gutiérrez comentó que cuando el HGF se une a su receptor, éste se dimeriza, se autofosforila y recluta proteínas reguladoras; dependiendo del contexto celular puede activar la vía de STAT e incrementar la proliferación, la sobrevivencia por la vía de PI3K/Akt, o

regular el ciclo celular por la vía de las MAPK.

Mencionó que para entender el papel del HGF, se intentó producir ratones *knock-out* para el receptor c-Met, pero éstos no fueron viables, por lo que se diseñó otro ratón transgénico que codifica el gen del receptor c-Met en hepatocitos pero que no es funcional, y se ha visto que este ratón presenta defectos en el ciclo celular, reparación deficiente, fagocitosis deficiente, alteraciones en el citoesqueleto de actina y una susceptibilidad muy alta a la apoptosis.

El grupo de la doctora Gutiérrez encontró que los hepatocitos de estos ratones *knock-out* presentaban una alta concentración de especies reactivas de oxígeno y, en consecuencia, de estrés oxidante; al indagar cuál podría ser su origen encontraron que la generación de las ROS no se realizaba por vía mitocondrial, a pesar de que las mitocondrias producen una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno debido a la función que desempeñan. Por ello utilizaron inhibidores de otras de las principales fuentes de generación de ROS, como DPI y AEBSP para la NADPH oxidasa, alopurinol para la xantina oxidasa, 1400 W para la óxido nítrico sintasa inducible e indometacina para las COX, y descubrieron que las especies reactivas sólo se abatían al inhibir la NADPH oxidasa.

La ponente explicó que la NADPH oxidasa es un complejo enzimático que está en la membrana. Cuando llega el estímulo, las proteínas reguladoras se fosforilan, se activan, se unen al complejo activado y empiezan a producir especies reactivas de oxígeno.

En un modelo animal en el que se aplicó un tratamiento con HGF, los integrantes del grupo de la doctora Gutiérrez encontraron que la actividad de la NADPH oxidasa iba incrementando inmediatamente después de recibir el tratamiento y alcanzaba su valor máximo a los 30

minutos; posteriormente comenzaba a disminuir y alcanzaba niveles inferiores a los basales a las 24 horas.

Este efecto estaba relacionado con la producción de ROS, la cual se incrementaba significativamente con el tratamiento y se mantenía hasta los 30 minutos posteriores, pero comenzaba a decrecer alrededor de una hora después; es decir que la generación de ROS inducida por HGF era mediada por la actividad de la NADPH oxidasa.

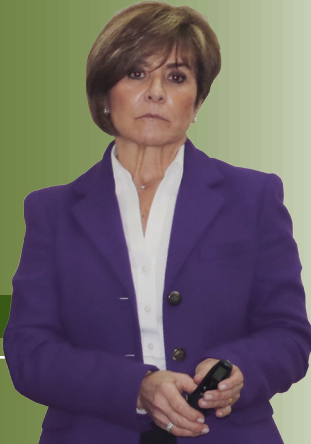
Propusieron que la regulación de la NADPH oxidasa podría activar vías de supervivencia y encontraron que el factor de transcripción Nrf2 estaba activado cuando se aplicaba el tratamiento con HGF.

El pretratamiento con un inhibidor de PKC y de la NADPH oxidasa anulaba la activación de Nrf2 inducida por HGF, lo cual indicaba que la vía de señalización de HGF/c-Met utiliza ambas proteínas para activar al factor de transcripción.

Después se determinó la presencia de enzimas que dependen de la activación de Nrf2, como NQ01, γ -GCS, y se vio que el tratamiento con HGF incrementaba dichas enzimas a medida que pasaba el tiempo.

También se propusieron confirmar el efecto protector del HGF, y para ello se trató a los hepatocitos con el factor de crecimiento durante 12 horas y posteriormente se les administró antimicina A, que es un inhibidor de la cadena respiratoria, para producir un incremento en los niveles de ROS, y observaron que el HGF protegió a las células del efecto de la antimicina y aumentó su viabilidad en más de 80 por ciento.

Por otra parte, sobre la disminución de la actividad de la NADPH oxidasa que se había observado en la segunda fase hacia las 24 horas después del tratamiento, el grupo de la doctora Gutiérrez planteó que podría haber un efecto transcripcional sobre los componentes de la NADPH



Doctora Concepción Gutiérrez

oxidasa provocada por el HGF.

Para probarlo midieron la expresión de los componentes de la NADPH oxidasa NOX2, NOX4, p22, p67 y p47 y encontraron que HGF inducía un decremento en la expresión de algunos de ellos como NOX2, NOX4, p22 y p67.

Para saber cuál es la importancia a nivel fisiológico de la represión de esas subunidades de la NADPH oxidasa, indujeron la generación de ROS en hepatocitos tratados con el factor de crecimiento TGF β , que utiliza la NADPH oxidasa para inducir efectos citotóxicos.

Se observó que una hora después del tratamiento con TGF β se incrementaban de 2 a 8 veces los niveles de ROS, y a las 3 horas de 2 a 7 veces, y regresaron al estado basal en la etapa final de la incubación, mientras que el pretratamiento con HGF logró revertir el efecto del TGF β y elevó la viabilidad celular hasta en 94 por ciento.

Más recientemente encontraron que en esta segunda fase de regulación el receptor c-Met secuestra a p22 para evitar la activación de la NADPH oxidasa, y que esta interacción ocurre de manera extracelular.

Con estos experimentos, la doctora Gutiérrez y sus colaboradores probaron que el HGF y su receptor c-Met regulan a la NADPH oxidasa mediante un mecanismo dual, que la activa y provoca la generación de ROS, las cuales a su vez activan una respuesta protectora mediada por Nrf2, y éste en la segunda fase provoca una represión transcripcional de algunos componentes de la NADPH oxidasa que suprime la producción de ROS inducida por TGF β y mejora la viabilidad de las células.

Implicación en varias patologías

Los integrantes del grupo de la doctora Gutiérrez han estudiado además el papel del HGF en diferentes patologías. Una de ellas es la enfermedad hepática

alcohólica, para la cual desarrollaron un modelo *in vitro* con células de hígado VL-17A, transfectadas con el citocromo P450 2E1 (Cyp2E1), que biotransforma el alcohol por la vía de la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH).

Las células de esta línea fueron tratadas con HGF por 12 horas y posteriormente expuestas a etanol y se evaluaron algunos parámetros del estrés oxidante. Encontraron que el etanol indujo la formación de peróxido y daño oxidante, pero dicho daño se previno a través del tratamiento con HGF, que indujo la expresión de enzimas antioxidantes a través de un mecanismo impulsado por la señalización de NF- κ B y PI3K/Akt.

En otro modelo de carcinogénesis inducida por dietilnitrosamina (DEN) en ratones *knockout* para c-Met observaron que estos animales eran más susceptibles a desarrollar tumores después de la inyección, pues presentaban mayor incidencia de tumores, tamaño y multiplicidad de focos; después de los cinco meses encontraron que había una alteración del estado redox, pues la lipoperoxidación se incrementaba.

La investigadora agregó que aunque en los animales *knockout* se incrementaba la producción de enzimas antioxidantes, persistía el estrés oxidante y se incrementaba la proteína de choque térmico 70 (Hsp70), al restablecer el balance redox mediante N-acetilcisteína (NAC) lograron revertir el fenotipo agresivo en cuanto al área de la lesión y el número de focos, lo cual demuestra que el estrés oxidante desempeña un papel importante en la progresión del daño en los animales *knockout*.

También han estudiado el papel del HGF contra el daño al hígado inducido por rifampicina e isoniazida para tratar la infección de *Mycobacterium tuberculosis*, pues estos fármacos producen estrés oxidante, lo cual los hace hepatotóxicos y en ocasiones los pacientes

se ven obligados a suspender el tratamiento.

En un modelo de ratones con y sin infección con *M. tuberculosis*, encontraron que el HGF prevenía el daño producido por la isoniazida y rifampicina, porque elimina la producción de ROS, inducía la expresión de proteínas citoprotectoras, reducía la apoptosis y las unidades formadoras de colonias en los animales infectados.

En pancreatitis aguda inducida por ceruleína observaron que al tratar a los animales con HGF disminuía la cantidad de ROS, inducía la activación de enzimas antioxidantes y ejercía un efecto antiapoptótico.

Consideró que por su efecto protector en estas patologías, el HGF/c-Met, podría ser un blanco prometedor para el tratamiento del daño causado por el estrés oxidante en diferentes órganos, entre los cuales también podría estar el corazón.

La doctora Gutiérrez mencionó que durante el desarrollo el HGF/c-Met participan en la proliferación y diferenciación de los cardiomiocitos; mientras que en la etapa adulta controlan la homeostasis y previenen el estrés oxidante.

Agregó que de acuerdo con estudios del grupo de la doctora Simona Gallo, del departamento de Oncología de la Universidad de Turín, el HGF en el corazón dañado tiene efectos cardioprotectores, porque promueve la sobrevivencia mediante la disminución de la apoptosis y la autofagia de los cardiomiocitos, el incremento de la angiogénesis y la disminución de la fibrosis; promueve la respuesta antiinflamatoria e inmunomoduladora y la regeneración porque activa las células progenitoras del corazón.

Asimismo, dijo que se han realizado estudios en los que se ha comprobado en modelos animales e *in vitro* el papel de HGF en la regeneración de las células del corazón; por ejemplo, se ha observado que en el infarto agudo al miocardio se incrementa la secreción de HGF, o que bloqueando la actividad del HGF endógeno el área de necrosis se incrementa y aumenta la muerte de los cardiomiocitos.

Otros estudios han mostrado que cuando se administra HGF en el área del infarto mejora la función cardíaca y el tratamiento con células mesenquimales progenitoras con HGF repara el área necrótica en el infarto al miocardio.



Análisis del efecto pro angiogénico de exosomas de cultivos 2D y 3D de líneas celulares de cáncer de mama

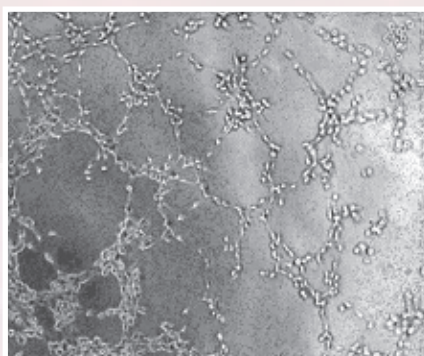
Investigación ganadora del Departamento de Inmunología en la categoría de posgrado en el XX Congreso de Carteles “Dr. Lino Díaz de León”.

El cáncer de mama (CaMa) es la neoplasia más frecuente en el mundo y en nuestro país es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres; en éste como en otros tumores sólidos se conoce que la angiogénesis (proceso fisiológico en el que se estimula tanto la reparación como la formación de vasos sanguíneos) favorece la progresión de la enfermedad, porque el tumor se nutre mediante los vasos sanguíneos, y tiene en ellos una vía de migración e invasión a órganos distales. Sin embargo, aún no se comprenden totalmente los mecanismos involucrados, pues a pesar de que existen fármacos que bloquean la vía de angiogénesis (anti-VEGF), algunos pacientes son resistentes al bloqueo, lo que indica la existencia de vías alternas.

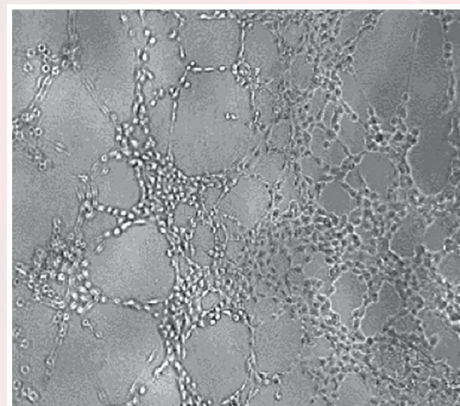
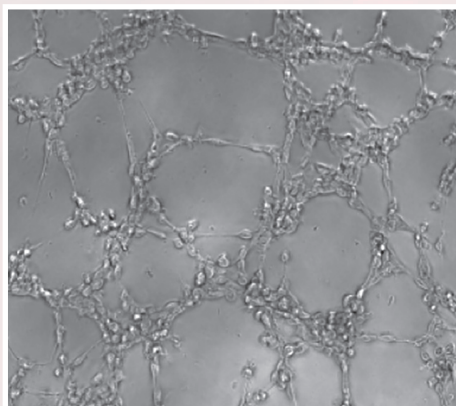
Recientemente se describió que los exosomas (microvesículas) secretados por células tumorales, tanto en neoplasias como en trastornos sanguíneos, tienen efecto angiogénico, pero aún no se han explorado completamente las condiciones que modulan este fenómeno; por ello, el grupo de la doctora Gloria Solde-

2D

3D



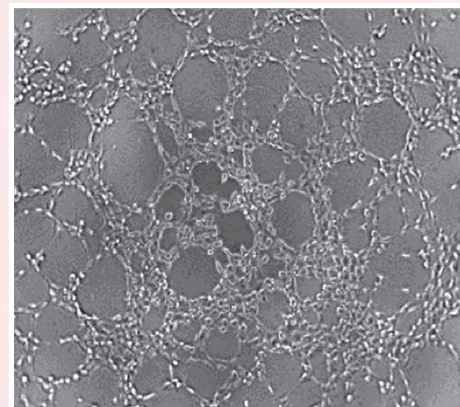
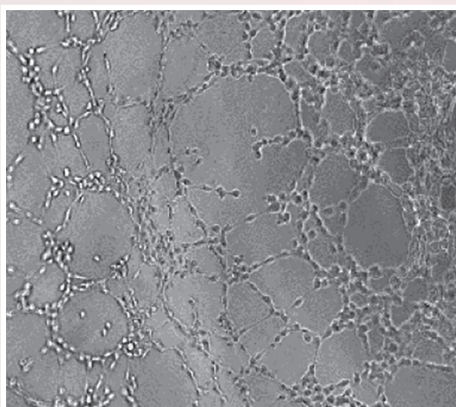
MCF-7



CONTROL POSITIVO 1



MDA-MB-468



CONTROL NEGATIVO

Ensayo de angiogénesis.

A. Control Positivo (VEGF), Control Negativo (sulforano). B. Se presentan los co-cultivos a la misma proporción de células HUEVEC/exosomas de cada línea tumoral en cultivos 2D y 3D. Los exosomas de línea metastásica presentan más inducción de angiogénesis.

vila y en particular los alumnos Alberto Chinney y Scarlett Ortega Chávez han propuesto un modelo para estudiar el efecto proangiogénico de exosomas de cultivos 2D y 3D de células de CaMa con diferente grado de malignidad.

En el estudio se realizaron ensayos funcionales de exosomas para la inducción de angiogénesis con células HUVEC (células endoteliales humanas de cordón umbilical). Utilizaron dos líneas celulares de CaMa humano: una no-metastásica (MCF-7) y otra metastásica (MDA-MB-468). Ambas líneas se cultivaron, y se ultracentrifugaron los sobrenadantes de cultivo celular en 2D y 3D; posteriormente se caracterizaron los exosomas por microscopía electrónica de transmisión (MET) y análisis de se-

guimiento de nanopartículas (Nanoparticle Tracking Analysis, NTA) este último se usa para cuantificar nanopartículas. Posteriormente se cocultivaron los exosomas obtenidos con células HUVEC.

De acuerdo con la concentración de exosomas determinada en el NTA y el número de células HUVEC a cultivar decidieron usar dos concentraciones de exosomas. Los exosomas provenientes de cultivos 3D mostraron mayor efecto pro-angiogénico respecto a los 2D y el control positivo, además, este efecto depende de la concentración de exosomas.

En este trabajo se concluyó que los exosomas provenientes de líneas tumorales tienen efecto angiogénico dependiendo de la concentración, del subtipo celular de origen y de la forma

de cultivo. Los exosomas provenientes de cultivos 3D de línea metastásica mostraron mayor efecto proangiogénico.

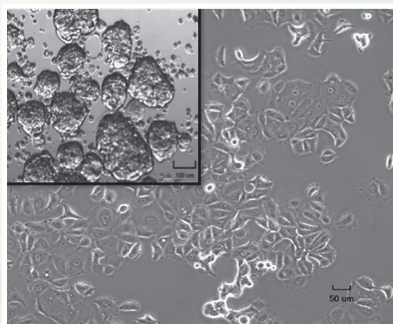
Otros grupos de trabajo demuestran la funcionalidad de exosomas obtenidos de cultivos 2D, los purifican químicamente o cuantifican por concentración de proteína; en contraste, este grupo de investigación evita usar precipitantes que dañen el exosoma con el cultivo 3D, y se cuantificó de acuerdo con el número de partículas y volumen para tener resultados más comparativos.

Explican que está aún pendiente determinar los mecanismos involucrados en el efecto pro angiogénico de exosomas, y explorar cómo influye el cultivo celular en 3D en la funcionalidad del exosoma. [1](#)

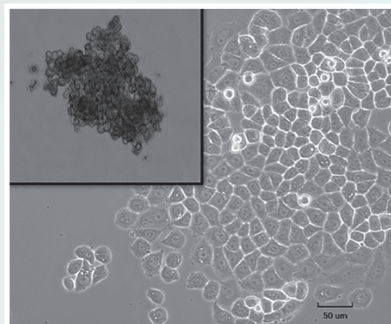
CULTIVOS

No Metastásica MCF-7

A

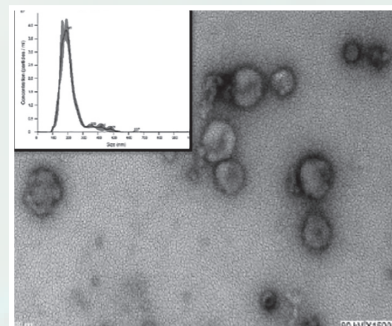
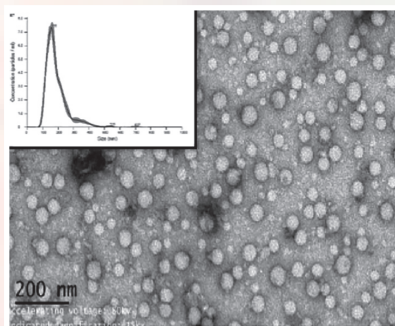


Metastásica MDA-MB-468



EXOSOMAS

B



Cultivos y exosomas.

A. Cultivos 2D de MCF7 y MDA-MB-468; Cultivos 3D (sub cuadros) 10x.

B. Microscopía Electrónica de exosomas de sobrenadante de cultivos 3D; Cuantificación de exosomas por análisis de seguimiento de nanopartículas (subcuadros).

Biomédicas en la Fiesta de las Ciencias y las Humanidades

Sonia Olguin

Con el objetivo de colaborar en la construcción de una cultura científica y trabajar en pro de la comunicación de la ciencia, el Instituto de Investigaciones Biomédicas participó por cuarto año consecutivo en la Fiesta de las Ciencias y las Humanidades 2017.

Este foro fue creado por la Dirección General de Divulgación de la Ciencia de la UNAM para que los institutos, centros y programas de la UNAM, tengan contacto con estudiantes de bachillerato y licenciatura y con público interesado en los proyectos de investigación desarrollados en nuestra Máxima Casa de Estudios.

El público se ha ido diversificando de tal manera que el rango de edad de los asistentes se amplía y se reciben cada vez más familias enteras interesadas en la oferta científica, poniendo en duda la frase tan trillada "La ciencia no vende".

Con actividades como charlas, talleres, experimentos, obras de teatro científico, exposiciones, ralis y conciertos, la Fiesta

de las Ciencias y Humanidades atiende anualmente a más de 30 mil personas en su sede de Ciudad Universitaria.

En esta ocasión, el Instituto de Investigaciones Biomédicas a través del Departamento y Difusión, participó con diversas actividades como las conferencias "¿Qué esconde el ADN de las bacterias?" Impartida por el maestro Omar Jiménez Rodríguez y la conferencia "Probióticos - ¿algo que necesitamos?" dictada por la doctora Corina Diana Ceapa, ambos integrantes del grupo de investigación del doctor Sergio Sánchez del IIB.

Además, los alumnos Greta I. Reynoso, Sara Restrepo, David Iván Jiménez, Ilse Carmona, Itaitzi Olivar, Giroschi Bando, Alejandra Barrón, Jesús Ruiz, Daniel Juárez, Sandra Guerrero, Ramsés García y Daniel Cabrera de los grupos de los doctores Adriana Valdés y Mauricio Trujillo, mostraron a los asistentes el trabajo de

investigación de la Unidad de Bioprocesos; así como el funcionamiento y utilidad de un biorreactor para el escalamiento de procesos.

Así mismo, el doctor Miguel Tapia, responsable de la Unidad de Microscopía interactuó con los visitantes a quienes les explicó los principios físicos del funcionamiento del microscopio y les mostró la utilidad de esta herramienta para el desarrollo de diversas líneas de investigación.

La Coordinación de Enseñanza, a través de los alumnos Cecilia Gómez Inclán, Erick Arroyo, Gisselle Campos y Luis Rodrigo Moreno presentó a la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica al público interesado.

El departamento de Prensa y Difusión coordinó la participación del Instituto y presentó diversas líneas de investigación mediante material gráfico y concursos, así como videos sobre la historia y la misión de la dependencia. En esta ocasión se abordó de manera didáctica el tema de las diferencias entre los virus y las bacterias mediante un juego que resultó atractivo para el público. 





BIOMÉDICAS



Instituto de Ciencias Físicas

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

SAFETY
IS PART OF
SCIENCE

SAFETY
IS PART OF
SCIENCE



Meltdown y Spectre, las vulnerabilidades de seguridad informática que provienen de un error en el diseño de hardware

Omar Rangel Rivera.
Sección de Cómputo

El 2018 inicia con un parteaguas para la seguridad informática en cuanto a vulnerabilidades se refiere, en el diseño del corazón de la computadora, el procesador. Las fallas fueron descubiertas desde junio de 2017 por varios equipos de investigación en seguridad informática, entre ellos los expertos de Google Project Zero, de la firma de seguridad Cyberus, y de universidades, como las de Pensilvania, Maryland y Graz.

Sin embargo, fue hasta la primer semana de 2018 que los fabricantes reconocieron la falla y publicaron los primeros “parches” para intentar resolver el problema.

Lo alarmante de estas fallas es que se trata de un error en el diseño de casi todos los procesadores fabricados desde 1995, y las primeras soluciones que se han publicado disminuyen hasta en 30 por ciento el rendimiento de los equipos.

El primero en descubrirse fue *Meltdown*, representado por un escudo deritiéndose, ya que literalmente rompe el aislamiento fundamental que existe entre el sistema operativo y las aplicaciones instaladas en él. Hasta el momento sólo se ha comprobado que afecta a equipos con procesadores Intel, principalmente computadoras personales y a la infraestructura que soporta a la “nube”. Actualmente ya existen parches de *software* que protegen a los equipos de los ataques *Meltdown*.

En el caso de *Spectre*, representado por un simpático fantasma, el problema se complica. Este tipo de ataque se aprovecha de una función básica de los procesadores llamada “ejecución especulativa”, diseñada para ahorrar tiempo “especulando” opciones probables en el flujo de ejecución de los programas.

En resumen, podemos entender la importancia de estas vulnerabilidades de la forma siguiente: *Meltdown* permite que un atacante pueda tener acceso a los procesos del sistema operativo como los servicios, leer zonas de memoria reservadas donde podría robar información sensible como contraseñas o llaves criptográficas (firmas electrónicas por ejemplo) y ejecutar código malicioso en general.

Spectre por su parte, vulnera la comunicación entre aplicaciones y permite acceder a la memoria caché de todas las aplicaciones que se encuentren en ejecución simultáneamente. Es una vulnerabilidad más difícil de explotar pero igualmente difícil de mitigar.

Las acciones a seguir mientras los expertos encuentran una solución definitiva son muy simples y se pueden resumir en dos:

1. **Mantener actualizado el sistema operativo, el parche para *Meltdown* ya se encuentra en los paquetes de actualización.**
2. **Instalar software proveniente exclusivamente de fuentes confiables.**

Más información: <https://meltdownattack.com/>

