



Julio
de 2018

Gaceta Biomédicas



Año 23 Número 7
ISSN 1607-6788

Graduación de la generación 42 de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica

Pág. 3



Cromosomas y salud

Pág. 6

Inmunoterapia duradera
en cáncer de mama

Pág. 11



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 Olguin 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 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 23, número 7. 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 julio de 2018 en los talleres de Impresionesresp, 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 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

AÑO 23 NÚMERO 7 JULIO, 2018

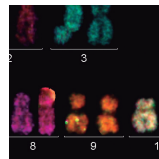
3

GRADUACIÓN DE LA
GENERACIÓN 42
DE LA LICENCIATURA
EN INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA BÁSICA



6

CROMOSOMAS
Y SALUD



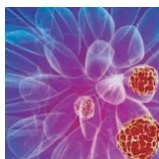
8

PRODUCCIÓN
Y REGULACIÓN
DE BIOFÁRMACOS



11

INMUNOTERAPIA
DURADERA
EN CÁNCER DE MAMA



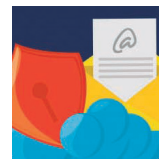
14

OTORGAN PATENTE A
DISPOSITIVO DE
BACTERIAS LÁCTICAS
INMOVILIZADAS
DESARROLLADO
EN EL IIB



16

CRITERIOS A
CONSIDERAR
PARA LA
PRESERVACIÓN DE
ARCHIVOS DIGITALES



EN PORTADA



Alumnos de la generación 42 de la LIBB:
Julián Bryce Uriarte Ortiz, Juan Carlos
Gómora García, Lizbeth Airais Bolaños
Castro, Julia Carrasco Zanini Sánchez y
Carlos Ricardo Martínez Gómez.

Foto: Isabel Román

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

Graduación de la generación 42 de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica

Keninseb García



Los doctores Alejandro Zentella, Margarita Cabrera, Patricia Ostrosky, Soledad Funes y Rafael Camacho durante la ceremonia.

Los alumnos Lizbeth Airais Bolaños Castro, Julia Carrasco Zanini Sánchez, Juan Carlos Gómora García, Carlos Ricardo Martínez Gómez y Julián Bryce Uriarte Ortiz, integrantes de la generación 42 de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB), celebraron el término de su plan de estudios en una ceremonia encabezada por las autoridades de los Institutos de Investigaciones Biomédicas (IIB) y Fisiología Celular, así como de la Facultad de Medicina.

En el Auditorio “Alfonso Escobar Izquierdo”, la doctora Patricia Ostrosky, directora del IIB, afirmó que la formación que recibieron los integrantes de la generación 42 de la LIBB es un sello de garantía que los distingue como gente excepcional y señaló que todavía les queda un amplio camino por seguir, en el que aspirarán a cosechar frutos importantes.

En representación del doctor Félix Recillas, director del Instituto de Fisiología Celular, la doctora Soledad Funes, coordinadora de Enseñanza, dijo que para los investigadores que participan como tutores de la licenciatura, la llegada de los estudiantes de la LIBB durante las rotaciones semestrales a sus respectivos laboratorios representa una mirada fresca que llena de energía los espacios de trabajo, pues la constante agudeza inquisitiva que poseen contribuye a mejorar sus investigaciones.

A nombre del doctor Germán Fajardo, director de la Facultad de Medicina, la doctora Margarita Cabrera, coordinadora

de Ciencias Básicas, afirmó que para las familias, tutores y las entidades universitarias que participan en la LIBB es un orgullo contar con alumnos destacados, que, como ellos, egresan con una formación de primera que les garantizará el éxito absoluto en su quehacer de investigación.

Por su parte, el doctor Rafael Camacho, coordinador de la LIBB, dirigió un mensaje a los alumnos en el que reflexionó sobre el significado de la tradición, la cual, dijo, no significa costumbre, inmutabilidad o irreflexión, sino que “se refiere a entregar, dar de mano en mano”.

La “tradición en ciencia adquiere un significado de trascendencia porque se trata del conocimiento que pasa de mano en mano. Pero el conocimiento no puede ser inmutable; cambia, se incrementa, se transforma en cada mano que lo recibe, por lo que la tradición científica es viva y refleja el cambio acumulado de generación en generación”, afirmó.

El coordinador de la LIBB dijo a los integrantes de la generación 42 que ellos “son esas nuevas manos en la tradición. Acepten, disfruten, honren la responsabilidad de lo que reciben. Transformen y hagan viva dicha tradición”.

En representación del grupo académico que conforma la LIBB, el doctor Alejandro Zentella, profesor de la licenciatura e

Continúa pág. 4>





Carlos Ricardo Martínez Gómez

investigador del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB, mencionó que la carrera es “un experimento único en todo el mundo, una conformación de la comunidad universitaria e investigadora en el área biomédica que busca identificar individuos que quieran dedicarse a esta profesión lo más jóvenes posible e insertarlos en este medio”.

Comparó el proceso de aprendizaje en la LIBB con el que ocurría en los gremios durante la Edad Media, el cual se basaba en la observación por parte de los jóvenes aprendices del trabajo que realizaban

maestros como los herreros. “Nuestro sistema de educación tutorial no ha cambiado en nada: tenemos materias, pero lo importante no se aprende en los salones de clase, se aprende observando operar al herrero, o en este caso al investigador”.

Afirmó que los alumnos de la LIBB aprenden a construir “edificios teóricos” y modelos de la realidad, asistiendo a seminarios y pláticas o mediante la lectura de artículos científicos, lo cual les permite integrarse al diálogo de la comunidad científica y contribuir a llenar los huecos de los modelos o incluso ponerlos a prueba.

En representación de los alumnos de la generación 42 de la LIBB, Julián Bryce Uriarte destacó la alta exigencia académica de la licenciatura y agradeció a los asistentes su presencia, el apoyo y las experiencias que les proporcionaron a lo largo de cuatro años.

Finalmente deseó a sus compañeros paz interior, para sentirse seguros de las decisiones que tomen; que la verdad y la honestidad sea la guía de sus aportaciones científicas, y felicidad para disfrutar lo que hagan en su vida. 

Fotografías: Keninseb García e Isabel Román





INSTITUTO DE INVESTIGACIONES
BIOMÉDICAS

12

FERIA DE PROVEEDORES 2018

La exposición de equipos,
materiales y consumibles
para la Comunidad Científica

28 y 29 Septiembre

Entrada Libre

Explanada del Instituto de Investigaciones Biomédicas
3er circuito exterior a un costado del Jardín Botánico

Informes: Lic. Guillermo Alvarado García.
Teléfono: 5622-8915
Correo: memoag@comunidad.unam.mx



Cromosomas y salud

Sara Frías

Nuestro genoma está organizado en moléculas de DNA asociadas a histonas y a proteínas de otro tipo (no histónicas), formando un conjunto de cromosomas característico de la especie, conocido como cariotipo. El cariotipo no es simplemente el vehículo de la secuencia de bases del DNA, es más bien todo un sistema genómico que establece el orden de los genes a lo largo de un cromosoma individual y entre los diferentes cromosomas; determina una red genómica en un núcleo tridimensional con territorios cromosómicos, y asegura la herencia y funcionalidad del sistema lineal y topológico de información. Si el cariotipo cambia en número o estructura cromosómica, se pierde el balance del número de copias de determinados *loci* y la relación topológica entre genes y otras secuencias dentro de los núcleos organizados en 3D. Por eso los cambios en el cariotipo generalmente se relacionan con alteraciones en la fisiología de la célula que los porta.

En el ser humano, las alteraciones tipo aneuploidías, que cambian el número de 46 cromosomas, son esencialmente letales *in utero*; sólo algunas condiciones como las trisomías de los cromosomas sexuales X o Y y de los autosomas 13, 18 y 21, así como la monosomía X, pueden alcanzar a sobrevivir hasta el nacimiento, pero aun en estas alteraciones, 90 por ciento o más se abortan. Con las alteraciones cromosómicas estructurales ocurre algo similar si cambia el número de copias de los segmentos cromosómicos alterados. Estos cambios alteran el funcionamiento del genoma y se manifiestan como síndromes con múltiples malformaciones congénitas y la mayoría de las veces con discapacidad intelectual.

En la Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas localizada en el

Instituto Nacional de Pediatría, estudiamos pacientes con alteraciones cromosómicas numéricas, como excepciones a la regla de letalidad *in utero*. Se ha propuesto que los pacientes que llegan a nacer deben tener una segunda línea celular no alterada, o sea que presentan mosaicismo; de acuerdo con nuestros resultados el porcentaje de mosaicos entre los abortos con trisomías 13, 18, 21 y monosomía X es similar al porcentaje que presentan los nacidos vivos con la misma alteración; de acuerdo con nuestros hallazgos, el presentar una segunda línea con número normal de cromosomas no es la explicación al hecho de que hayan logrado sobrevivir hasta el nacimiento. Actualmente estamos buscando variaciones pequeñas en el número de copias (CNVs por sus siglas en inglés) mediante microarreglos de alta densidad, para determinar si cambios de este tipo pueden explicar el por qué estos pacientes lograron sobrevivir. Es posible que ciertos CNVs en el cromosoma afectado o en cualquier otra parte del genoma, le permitan a un feto aneuploide tener oportunidad de vivir hasta llegar a nacer y en algunos casos hasta llegar a la edad adulta, como ocurre en la trisomía 21 o la monosomía del cromosoma sexual X.

Por otra parte, sabemos que a diferencia de otras moléculas celulares, el DNA no puede reemplazarse, de manera que desde el cigoto se entabla una carrera entre el daño que se genera en su DNA y su repara-



Cromosomas humanos normales.



ción, para conservar la homeostasis celular. Existen fuentes de daño al DNA endógenas, como las especies reactivas de oxígeno, la replicación del DNA y la desmetilación de bases; de manera exógena está la radiación solar, la contaminación ambiental, los hábitos personales como el tabaquismo o el consumo de bebidas y sustancias genotóxicas y algunos tratamientos médicos.

En un organismo adulto encontramos que el genoma de todas sus células es extremadamente similar al del cigoto, a pesar de haber pasado por miles de millones de replications y de estar expuesto a múltiples agresiones; esta estabilidad genómica se debe a los mecanismos de mantenimiento del DNA que tienen las células eucariontes. Se estima que una célula humana presenta entre 10^4 a 10^5 lesiones en el genoma por día, que si no se reparan o se reparan mal, pueden dar lugar a mutaciones estables y acumulables.

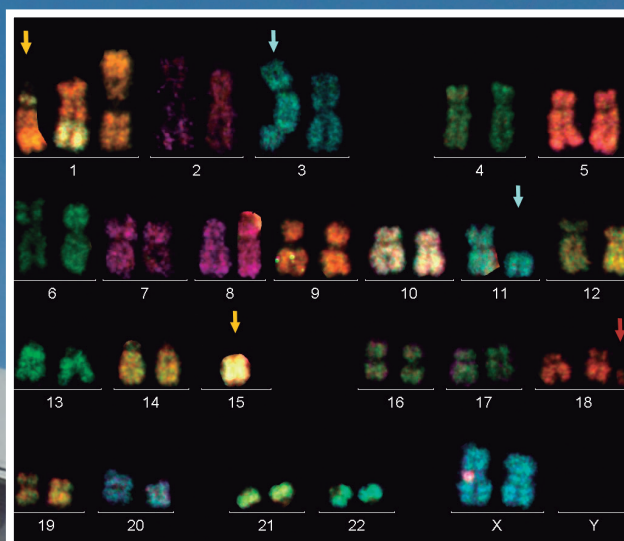
Las lesiones que se presentan en el DNA dependen de la fuente de origen; ejemplos de daño pueden ser las alteraciones químicas o modificaciones en el apareamiento de las bases A-T, C-G, también las rupturas del DNA en una cadena o en ambas y la generación de uniones covalentes entre las hebras complementarias (ICL por sus siglas en inglés). Cada tipo de daño genera una “respuesta de daño al DNA” o DDR, que es una red compleja de interacciones de productos de genes que responden al daño y que puede detectarlo y repararlo; si la DDR falla, en un individuo normal la célula no reparada puede tomar el cami-

no de la senescencia o de la apoptosis; sin embargo, si cualquiera de los genes de la DDR no es funcional por mutación, puede tener como consecuencia la generación de un síndrome de inestabilidad genómica; éstos son pacientes con un fenotipo que incluye malformaciones congénitas, envejecimiento prematuro y alta predisposición al cáncer.

En la Unidad estudiamos estos pacientes y en especial a los que cursan con Anemia de Fanconi (AF), cuyo daño basal se encuentra en la falla de genes que intervienen en la DDR ante lesiones del DNA del tipo ICLs. Gracias a este trabajo, el INP es centro de referencia nacional para el diagnóstico de la AF, y desarrollamos investigación clínica y básica en esta enfermedad. En colaboración con los grupos de los doctores Patricia Ostrosky y Luis Mendoza, hemos encontrado que los pacientes con AF son extremadamente sensibles a la hidroxiurea, sustancia que se usa en el tratamiento de otras anemias pero que en la AF puede ser dañina; también hemos desarrollado modelos booleanos que nos han permitido encontrar respuestas sobre cómo se toma la decisión celular de sobrevivir o morir, y propusimos las células AF utilizan la vía del “*checkpoint recovery*” y, en especial una

fosfatasa llamada WIP1, para escapar de la muerte y sobrevivir con alto daño genómico.

Todos estos hallazgos se han logrado con la participación de diversos estudiantes de posgrado. Benilde García de Teresa ha hecho aportaciones notables en el estudio de la clínica de pacientes con AF. Otros estudiantes han obtenido diversos reconocimientos a su trabajo, como Silvia Sánchez y Consuelo Salas, el Premio a las mejores tesis por la Sociedad Mexicana de Genética; el Premio Márquez Mórter, concedido en 2001 a Bertha Molina y en 2012 a Alfredo Rodríguez, quien obtuvo también el Premio a la mejor tesis de maestría 2013 de los Institutos Nacionales de Salud; Sandra Ramos, primer lugar del Foro INP 2014 y en 2015, 2016 y 2018 premio a los mejores tres trabajos del Foro INP. También, en colaboración con los doctores Leda Torres, Luis Mendoza y Horacio Merchant, trabajamos sobre la diferenciación sexual en el humano, estudio que mereció un premio en la Reunión de Instituciones de Investigación Pediátrica. De esta manera, juntos los investigadores y alumnos de las Unidades Periféricas y de los *campus* CU del IIB, trabajamos líneas de investigación sólidas y productivas. [1](#)



Cariotipo con M-FISH:
Se observan alteraciones estructurales complejas. Las flechas de color indican los cromosomas implicados en cada translocación.



Inauguración del evento por los doctores Mauricio Trujillo, Adriana Valdez, Guillermo Funes, Patricia Ostrosky, Augusto Bondani y Alfonso López

Producción y regulación de biofármacos

Sonia Olguin

Con el objetivo de incentivar la comunicación, interacción y discusión multidisciplinaria de expertos en biofarmacéuticos, biotecnología, empresarios, academia y personal de la agencia regulatoria COFEPRIS, así como para fortalecer y ampliar el conocimiento del panorama actual de los procesos biotecnológicos en México, se realizó por segunda ocasión el Simposio de Producción y Regulación de Biofármacos en el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

El comité organizador, formado por los doctores Adriana Valdez, Mauricio Trujillo y los maestros en ciencias Carlos Goshi Bando y Ramsés Gamboa Suasnavart del IIB, así como por los doctores Alfonso López, Augusto Bondani y Sergio Valentini, diseñó un programa que abordara el análisis de temas relacionados con el diseño, el desarrollo, la producción, la caracterización y la regulación de productos biotecnológicos.

El evento contó con la participación de expertos académicos, profesionales de la industria y la agencia federal COFEPRIS, así como de estudiantes. Debido al carácter multidisciplinario que reviste la producción de biotecnológicos, el simposio incluyó a

biólogos moleculares, ingenieros de bioprocesos y de purificación, bioquímicos y administradores responsables de la regulación sanitaria.

Se contó con la presencia de la doctora Patricia Ostrosky, directora del Instituto de Investigaciones Biomédicas y del ingeniero Guillermo Funes, Presidente de la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, quienes en compañía de los organizadores del Congreso, dieron la bienvenida a los participantes.

La primera conferencia plenaria, "Opportunities for modification of glycan structures at various stages during a bioprocess", fue impartida por el doctor Michael Butler, director científico del National Institute of Bioprocessing Research & Training (NI-BRT), quien explicó que la heterogeneidad de las proteínas recombinantes, particularmente su glicosilación, puede afectar la eficacia biológica y clínica de los productos biofarmacéuticos. Mencionó que durante el bioproceso es posible controlar la glicosilación, ya que con ingeniería genética de las células productoras se puede modificar la actividad de las enzimas encargadas de glicosilar; además, los componentes críticos de los medios de cultivo pueden

producir perfiles de glicanos específicos y también se puede planear su remodelación enzimática durante el procesamiento para producir las glicoformas deseadas.

La segunda conferencia plenaria fue dictada por el doctor Tonatiuh Ramírez, director del Instituto de Biotecnología de la UNAM, quien habló de la biotecnología en México y su impacto en el campo de la medicina, principalmente a través de la generación de productos terapéuticos basados en proteínas recombinantes. Informó que existen más de 250 productos de este tipo que generan ventas por más de 150 millones de dólares a nivel mundial. Agregó que el vencimiento de patentes y la introducción de medicamentos biotecnológicos biocomparables generan un nuevo panorama de oportunidades para las empresas mexicanas.

En la sesión de estrategias de cultivo y bioprocesos, la doctora Adriana Valdez presentó una estrategia recientemente usada por su grupo para aumentar la producción de proteínas recombinantes terapéuticas mediante el sistema de células de ovario de hámster chino (CHO). Se trata de la disminución de la temperatura en cultivos inicialmente crecidos a 37°C y cambiada a

30° C durante la fase de crecimiento; con ello dijo, se expande el periodo de cultivo y se aumenta la productividad en diferentes líneas celulares CHO, lo que reduce el costo del proceso, que actualmente resulta muy alto.

Por su parte, la doctora Claudia Altamirano, de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Chile, comentó que la industria biofarmacéutica con el enfoque de desarrollar estrategias para incrementar la producción de proteínas recombinantes y disminuir sus costos, analiza el uso de sustratos alternativos, la hipotermia leve y las modificaciones genéticas (ingeniería de las células hospederas). Esto con la idea de superar las limitaciones creadas por la acumulación de amonio y lactato, compuestos que contribuyen a la limitación del crecimiento celular, el desencadenamiento de procesos apoptóticos y la pérdida de calidad de la proteína recombinante producida en células CHO.

Posteriormente, el doctor Mauricio Trujillo, jefe de la Unidad de bioprocesos del Instituto de Investigaciones Biomédicas, abordó las implicaciones de las condiciones de cultivo en la producción de proteínas recombinantes en dos modelos bacterianos, *Escherichia coli* y *Streptomyces lividans*. Informó que las condiciones del proceso definen la producción y características de la proteína recombinante; plegamiento y formación de cuerpos de inclusión en el caso de *E. coli* y glicosilación en *S. lividans*.

La sesión de biotecnológicos se inició con la participación de la doctora Laura Palomares del Instituto de Biotecnología de la UNAM, quien discutió sobre diferentes efectos causados por las condiciones de cultivo y ambientales (velocidad de crecimiento, tiempo de cultivo y otras variables fisicoquímicas), sobre la calidad (referido como la variación en sus glicosilaciones) de un anticuerpo monoclonal producido en células CHO.

Posteriormente, el doctor James Brooks, director de Investigación y Desarrollo de BD Bioscience, y el ingeniero Mario Novoa Belman, gerente de Tecnología de Fermentación de Sartorius, hablaron sobre la me-

jora de los procesos a través de la eficiente selección de clones celulares y el uso de cultivos apropiados en el caso del primero, y del uso de nuevas herramientas para el desarrollo experimental y el análisis multivariado en el caso del segundo. Por su parte, el doctor Néstor Pérez, gerente de Investigación y Desarrollo de Probiomed, S.A. de C.V., expuso el proceso de producción de una vacuna termoestable contra la fiebre tifoidea, con la cual busca lograr su distribución en zonas de difícil acceso y evitar el uso de jeringas.

El doctor James Piret, de la University of British Columbia, presentó un dispositivo acústico para la separación de células que actúa como un filtro no contaminante mediante el uso de las fuerzas generadas por ondas estacionarias ultrasónicas. También mostró los beneficios de la aplicación en línea de la espectroscopía Raman para monitorear el desarrollo celular, asegurando la calidad durante la fabricación de células para terapia.

Otro aspecto abordado en la sesión de biotecnológicos fue la caracterización y el control de impurezas en la fabricación de la eritropoyetina humana recombinante. El doctor Filiberto Rodríguez, de Janssen-Cilag, dijo que actualmente se discute el establecimiento de controles para las impurezas encontradas rutinariamente en su fabricación para eliminarlas o reducirlas significativamente. Por su parte el doctor Eduardo Ortí, director científico de AMEGA Biotech en Argentina, presentó el desarrollo de biosimilares en ese país ejemplificado con el desarrollo de un biosimilar del etanercept. Más adelante, el doctor Francisco Kuri Breña, director de Nuevos desarrollos en Landsteiner Scientific, habló sobre los elementos clave en la transferencia de tecnología de la industria biofarmacéutica, subrayando el papel de la formación de recursos humanos.

La sección de Purificación y Caracterización de Biomoléculas estuvo compuesta por cinco ponencias. La primera fue impartida por el doctor Ricardo Martín Castro, encargado del Laboratorio Nacional para la Producción y Análisis de Moléculas y Me-



Doctor Michael Butler



Doctor Tonatihu Ramírez

dicamentos Biotecnológicos del Instituto de Biotecnología, quien habló de la importancia de los atributos de calidad y la caracterización de medicamentos biotecnológicos. Mencionó que para el caso de los biocomparables deben realizarse estudios de comparabilidad y usarse varias herramientas para demostrar alta similitud en estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.

El doctor Sergio Román, del Instituto de Medicina Genómica, explicó que durante la caracterización de proteínas, biofármacos o en la caracterización de enfermedades se requiere de nuevas metodologías que permitan obtener información sobre la secuencia lineal de péptidos, para lo cual la espectrometría de masas es una herramienta versátil y de alto rendimiento. Por su parte, el doctor Alfredo Torres del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, mostró la funcionalidad de una plataforma experimental para el desarrollo de inhibidores bacterianos dirigidos contra la ribonucleasa P (compuesto ribonucleoproteico esencial encargado del procesamiento de los tRNAs). Además, relató el uso de equipos como el interferómetro de bio-capa para caracterizar afinidad y unión entre proteínas, entre otros.

Posteriormente, el doctor TJ Jing de Biosensing Instrument Inc., mostró una técnica que integra la microscopía óptica y la espectroscopía por resonancia de plasmones superficiales que permite visualizar la estructura celular y simultáneamente medir las interacciones moleculares de proteínas de membrana *in vitro* y en tiempo real. Además, el doctor Deckar

Continúa pág. 10>



Los doctores Tonatihu Ramírez, James Piret, Eduardo Ortí, Filiberto Rodríguez y Francisco Kuri.

Rojas, de SCIEX, presentó diversas opciones de hardware y software de uso en espectrometría de masas para las caracterizaciones completas de los productos biotecnológicos.

En el apartado de ensayos clínicos, la doctora Ana Rosa Muñoz, de la Facultad de Química, explicó que para que los medicamentos biocomparables puedan comercializarse deben cubrir satisfactoriamente las evaluaciones preclínicas y clínicas; por ello los estudios *in vitro* (realizados en cultivos celulares convencionales o en modelos celulares 3D) e *in vivo* (en modelos animales) son fundamentales. Posteriormente, la doctora Helgi Helene Jung, de la misma facultad, comentó que es importante considerar que los biofármacos presentan propiedades fisicoquímicas específicas que limitan su absorción o distribución en el organismo; en este contexto presentó los principales mecanismos de biodistribución y excreción de medicamentos biotecnológicos, así como el potencial de interacción con otros modelos.

La doctora María Eugenia Vargas, jefa del Servicio de Inmunología Clínica del Centro Médico Nacional "20 de No-

viembre", abordó el tema de los efectos adversos en productos biotecnológicos. Consideró que la evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos biotecnológicos es competencia de los médicos que los administran, pero también de los fabricantes, por lo que la indicación terapéutica debe hacerse alta responsabilidad y criterio. Por su parte, la doctora Mireya López, responsable del Centro Institucional de Farmacovigilancia del Instituto de Cancerología, dio una perspectiva histórica de la farmacovigilancia en México, la cual definió como "el acompañamiento continuo de un medicamento mientras éste se encuentre disponible para su uso". Informó que el primer instrumento regulatorio fue la NOM-220-SSA1-2002, que entró en vigor en 2004, y que se trabaja en el mejoramiento continuo de la farmacovigilancia.

Así fue como durante dos días se dio una interacción directa entre los sectores implicados en el campo de los biofármacos que sin duda redituará en la mejora de los procesos de producción y regulación, así como en incentivar nuevas vocaciones en el área. 



Doctora Laura Palomares

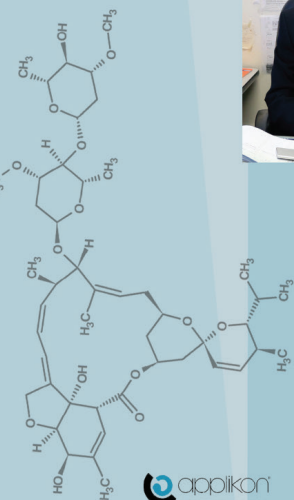


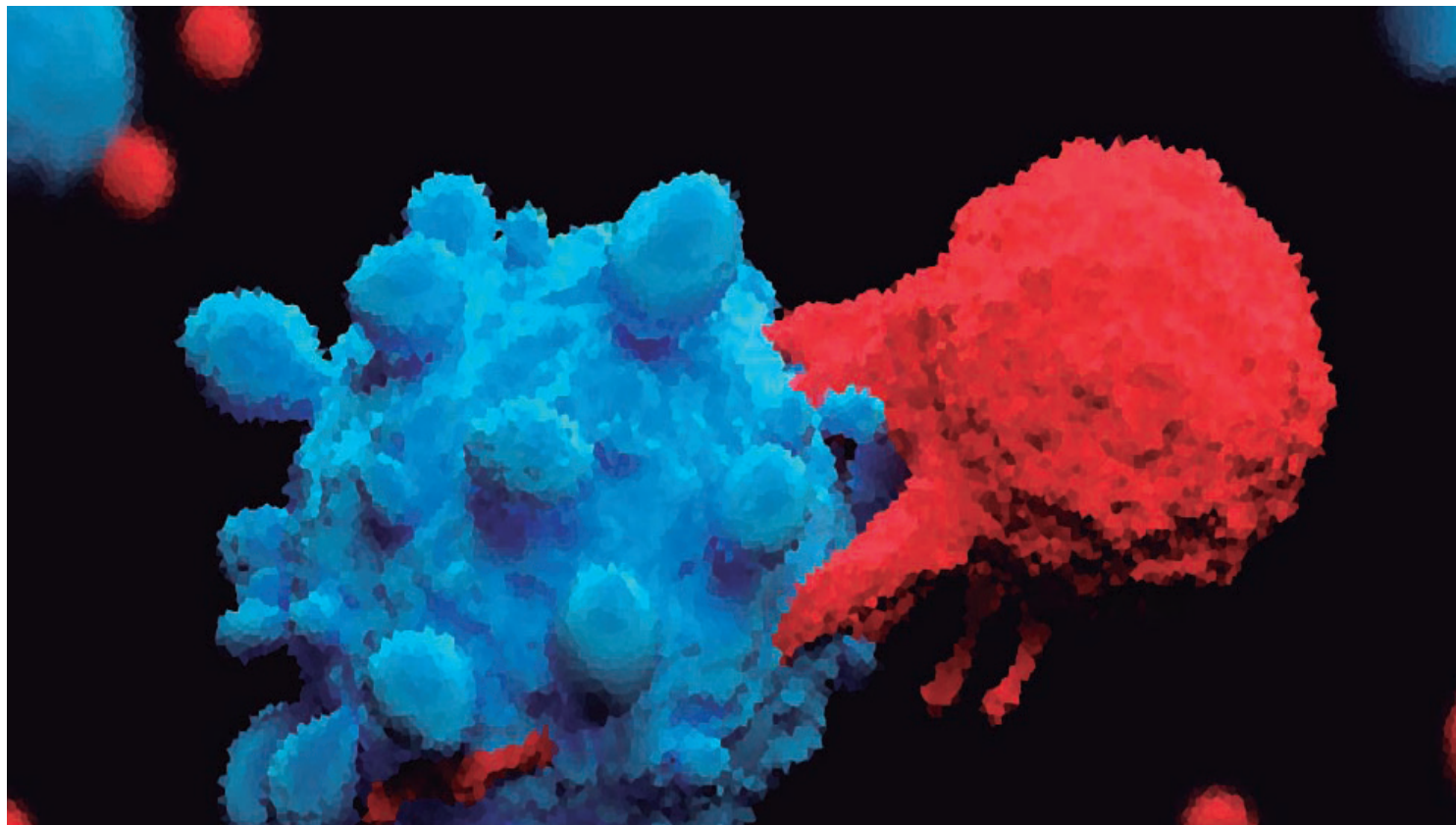
Simposio Natural Products and Drugs Discovery

Septiembre 14 y 15 de 2018

Para celebrar el 40 aniversario
del Laboratorio de Microbiología Industrial
y el 50 aniversario de actividad profesional del
Dr. Sergio Sánchez Esquivel

Auditorio: Alfonso Escobar Izquierdo
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Ciudad Universitaria, CDMX
9:00 am





Inmunoterapia duradera en cáncer de mama basada en el reconocimiento de mutaciones somáticas

Dr. Alejandro Zentella
Dra. Mayte Cervantes
Programa Institucional de Cáncer de Mama y
Departamento de Medicina Genómica
y Toxicología Ambiental del IIB

Una gran interrogante en el tratamiento del cáncer ha sido entender por qué ninguna de las dos ramas del sistema inmune, la innata y la adaptativa, no destruyen el tumor de los pacientes con cáncer. Dado que las células tumorales expresan proteínas o carbohidratos diferentes a los que normalmente expresa el tejido en el que se originan, el sistema inmune es capaz de reconocer estas estructuras y eliminar a las células tumorales. Sin embargo, durante su micro-evolución, el tumor logra atenuar la respuesta gracias a la activación de mecanismos inhibitorios que finalmente se establecen en forma permanente. Esto quiere decir que el sistema inmune posee células denominadas “linfocitos T” que pueden reconocer las estructuras moleculares particulares del tumor, pero en lugar de activarse y desencadenar una respuesta citotóxica contra el tumor, la reprime.

Este cambio de activación de la respuesta citotóxica a represión de la misma, depende en gran medida de la expresión de co-receptores en la superficie de es-

Continúa pág. 12>

tos linfocitos T que han infiltrado el tumor (TILs por sus siglas en inglés). El estudio de la tolerancia inmunológica en los últimos años reveló la existencia de dos tipos de co-receptores: i) co-receptores de activación como el CD28o el 4-1BB y ii) co-receptores de inhibición como PD1 y CTLA-4. Este hallazgo condujo al desarrollo de anticuerpos neutralizantes dirigidos contra los co-receptores PD1 (pembrolizumab) y CTLA-4 (Ipilimumab), que al bloquear la supresión debieran permitir la reactivación del sistema inmune. Estos anticuerpos han mostrado ser útiles en algunas formas de cáncer como melanomas, cáncer de pulmón y cáncer de vejiga.

Una inmunoterapia alternativa radica en obtener los TILs y aislarlos para seleccionar aquellos que pueden reconocer específicamente a las proteínas particulares del tumor; estas variantes protéicas se denominan neo-antígenos tumorales. Una vez identificados, estos linfocitos se modifican para poder estimularlos en forma genérica para ser reintroducidos al paciente. Esta segunda estrategia se denomina “inmunoterapia adoptiva”. Hasta ahora parecía que sólo pacientes con formas de cáncer con características particulares eran candidatos para recibir inmunoterapia: i) muchas mutaciones (alta carga mutacional con más de 10 mutaciones por mega base), ii) inestabilidad de micro-satélites (secuencias repetidas en el DNA con alteraciones) y iii) que en el tumor haya células con expresión de los receptores inhibidores como PD1.

En junio de 2018 el grupo del doctor Steven A. Rosenberg publicó en la revista *Nature Medicine* (24:724-730; doi: 10.1038/s41591-018-0040-8) el reporte de una paciente de 49 años con cáncer de mama del tipo más frecuente, de-

nominado luminal A, que expresa receptores a las hormonas femeninas estrógenos y progesterona. La paciente mostraba seis crecimientos tumorales, uno subcutáneo, dos en las axilas, tres en el hígado y uno detrás del esternón. Además, en una biopsia de las masas tumorales se encontró la expresión del co-receptor inhibitorio PD1. Ya que esta paciente no respondió a diferentes esquemas de tratamiento estándar, fue incluida en un protocolo experimental en el que se incluyen pacientes que no presentan las características típicas para recibir inmunoterapia.

Al secuenciar el genoma codificante de la paciente se identificaron 62 mutaciones que podrían generar

nuevas variantes proteicas que podrían despertar una respuesta en los linfocitos T. El doctor Nikolaos Zacharakis, experto en biología molecular y miembro del equipo de trabajo, utilizó una biblioteca de pequeñas secuencias de proteínas y de construcciones moleculares para tamizar a la población de linfocitos T de la paciente. En un primer análisis de los linfocitos infiltrados en el tumor y a través de un proceso de análisis masivo se logró identificar a dos poblaciones de linfocitos T que reconocían en forma específica dos diferentes proteínas con mutaciones puntuales con el cambio de un solo aminoácido. Más aún, estos dos cambios puntuales se identificaron entre las 62 mutaciones que aparecieron al secuenciar el genoma del tumor, y al estimular a los linfocitos T específicos para estos cambios con los péptidos sintéticos se pudo documentar que los linfocitos T podían activarse. La paciente fue sometida al esquema de tratamiento descrito en la figura 1.

El esquema incluyó inmunosupresores como la ciclofosfamida y la fludarabina, y una dosis de pembrolizumab, el anticuerpo que neutraliza al receptor



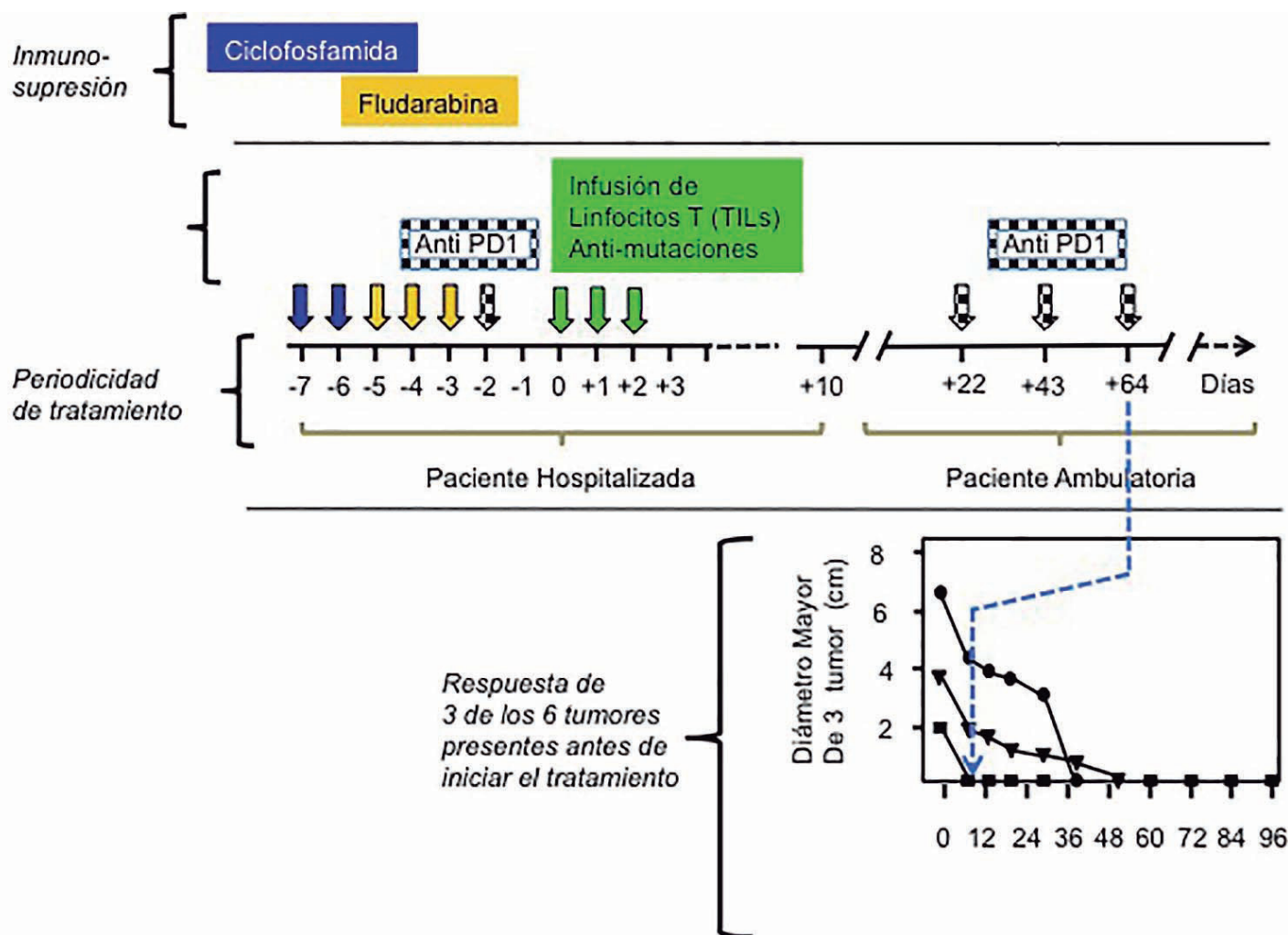


Figura 1. Modificada de la figura 2 de:
Zacharakis N et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med.* 2018 Jun; 24(6):724-730
doi: 10.1038/s41591-018-0040-8

inhibidor PD1. Dos días después la paciente recibió tres infusiones de sus TILs por sus siglas en inglés después de haberlas enriquecido con los linfocitos T que reconocían a las dos proteínas mutadas, por tres días consecutivos. El tratamiento con el anticuerpo neutralizante se repitió 22, 43 y 64 días después. Para la sexta semana las masas tumorales habían disminuido, y para la semana 52 todas habían desaparecido. Durante esta etapa tardía del tratamiento se identificaron linfocitos T capaces de reconocer otras dos proteínas mutadas, diferentes de las dos identificadas inicialmente. El grupo de investigación repitió el mismo esque-

ma de selección y re-infusión pero ahora dirigido contra estas dos proteínas. Un año después del tratamiento inicial, la paciente no mostraba signos de cáncer y parecía estar curada, siguiendo así hasta ahora.

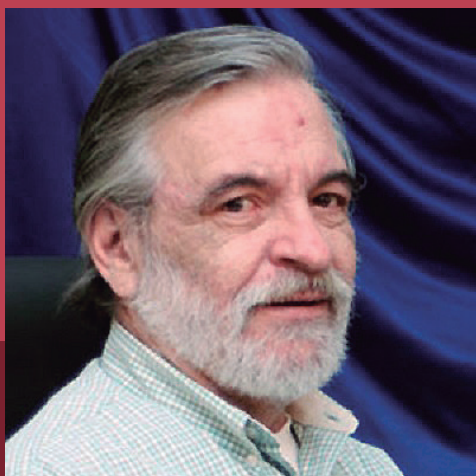
Con esta paciente se demostró que aún tumores con relativamente pocas mutaciones y sin inestabilidad microsatelital pueden responder a esquemas de inmunoterapia. Sigue siendo controversial cómo funcionaron las tres intervenciones de inmunoterapia: i) inmunosupresión con ciclofosfamida y la fludarabina, ii) el bloqueo de los co-receptores inhibitorios PD1 y iii) la terapia adoptiva inyectando linfocitos

T contra cuatro proteínas mutadas del tumor.

Es importante resaltar que la paciente recibió intervenciones de quimioterapia, pero aún queda la duda sobre si su aparente curación es resultado de la combinación de ésta con la inmunoterapia o sólo una de ellas es responsable del notable avance. Si bien la respuesta será dada por futuros estudios, la evolución de esta paciente sugiere que la inmunoterapia sigue ganando terreno, que los criterios que hasta ahora limitan su aplicación deberán revisarse y que más pacientes podrán beneficiarse con esta nueva terapia contra el cáncer. [\[1\]](#)

Otorgan patente a dispositivo de bacterias lácticas inmovilizadas desarrollado en el IIB

Sonia Olguín



Doctor Pablo Pérez Gavilán

El Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial otorgó, después de seis años de trámites y evaluaciones, la patente denominada “Dispositivo de bacterias lácticas inmovilizadas en un soporte sólido para la producción de una bebida tipo yogurt”, a la invención desarrollada por el doctor Pablo Pérez Gavilán, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, una patente es un derecho exclusivo que se concede sobre una invención (producto o proceso) que ofrece una manera de hacer algo o una nueva solución técnica a un problema.

Para que una patente sea otorgada, la invención debe satisfacer numerosas condiciones, entre ellas presentar un elemento de novedad, que implique una actividad inventiva o “no evidente”, es decir; que no podría ser deducida por una persona de nivel medio del mismo ámbito técnico; debe ser susceptible de aplicación industrial y que la materia objeto de la invención se considere patentable.

La invención realizada por el doctor Pérez Gavilán es un dispositivo de bacterias lácticas inmovilizadas (en un soporte sólido, junto con otros nutrientes) que al entrar en contacto con leche de alta calidad la convierte, en un periodo de 24 a 36 horas, en un producto tipo yogurt para beber, dependiendo de la temperatura a la que se almacene. Estudios posteriores indicaron que leches pasteurizadas, enteras, semi descremadas, ultra pasteurizadas y en polvo de diferentes marcas pueden ser utilizadas también.

Es posible endulzar y saborizar al gusto el producto obtenido; además, cuando el usuario reactiva las bacterias al introducir el dispositivo en la leche, se garantiza el consumo de bacterias lácticas metabólicamente activas y en cantidad suficiente para obtener los efectos beneficios de los probióticos. El doctor Pérez Gavilán explicó en entrevista que los probióticos son suplementos alimenticios microbianos usados por sus efectos benéficos para la prevención y el tratamiento de diarreas infecciosas y otros padecimientos.

Agregó que en el tratamiento de la intolerancia a la lactosa se piensa que el efecto benéfico puede deberse a que con las bacterias productoras de ácido láctico presentes en el yogurt se incrementan la actividad de la lactasa (β -galactosidasa) en el intestino delgado.

Dijo que en la prevención y el tratamiento de diarreas infecciosas, las bacterias probióticas pueden incrementar el nivel de inmunoglobulinas específicas en contra de antígenos, creando un mecanismo de defensa inmune que acompaña el efecto antidiarreico.

A estas bacterias se les ha relacionado también con la modulación del sistema inmune por considerar que incrementan la actividad fagocítica de monocitos y granulocitos, así como los niveles de células secretoras de anticuerpos.

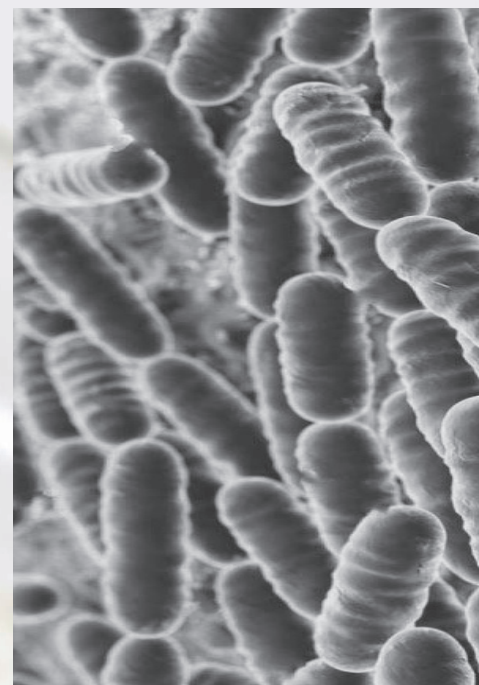
Mencionó que la información que respalda los efectos benéficos de los probióticos en la salud humana, indica que éstos son atribuibles a las bacterias lácticas vivas, metabólicamente activas y capaces de reproducirse; sin embargo, desde su producción hasta su consumo, las bacterias lácticas sufren manipulaciones que afectan las condiciones óptimas para su conservación. Por ello, reiteró, que es importante que los productos garanticen no sólo la existencia de dichas bacterias, sino que

las contengan en una cantidad adecuada y metabólicamente activas.

“El dispositivo que desarrollamos garantiza que las bacterias *Lactococcus lactis* estén vivas al momento de tomar la bebida, para que el consumidor pueda tener los beneficios antes mencionados”, aseveró Pérez Gavilán. También informó que realizaron una evaluación del dispositivo entre consumidores, de ella resultó que el olor, el sabor y la apariencia de las leches fermentadas resultantes tienen una aceptabilidad entre buena y muy buena.

Otra ventaja es que se comparó un dispositivo recién fabricado con otro almacenado por 120 días en refrigeración y no se registraron diferencias, por lo que tiene larga vida de anaquel. El doctor Pérez Gavilán y su grupo han desarrollado todo el proceso, que abarcó desde la selección de la bacteria y su crecimiento, la impregnación y el secado del soporte sólido hasta el empaquetado y almacenamiento. Ahora se buscará colaborar con una empresa para la comercialización del dispositivo. [f](#)

El olor, el sabor y la apariencia de las leches fermentadas resultantes tienen una aceptabilidad entre buena y muy buena



Criterios a considerar para la preservación de archivos digitales

Omar Rangel
Sección de Cómputo, IIB UNAM

Con el tiempo, los medios de almacenamiento de la información, incluidos los medios en línea o “nubes”, han aumentado su capacidad y reducido sus costos, de forma que los usuarios de tecnología hemos adoptado al menos una forma de almacenamiento para “preservar” nuestra información más preciada. Pero ¿realmente la estamos preservando o sólo estamos almacenándola?

Al **almacenar** la información estamos conservándola, cuidando su permanencia en un medio de almacenamiento; la **preservación** abarca además un conjunto de acciones que aseguran el acceso a la información en su máxima integridad a pesar del paso del tiempo. La diferencia es más clara cuando miramos un poco al pasado; podemos tener un disco flexible (*diskette*) donde guardamos hace más de una década un documento muy valioso que almacenamos en formato PDF “en caso de que algo le sucediera al documento original”, por ejemplo un testamento, unas escrituras, una patente, etc. El disco estaba perfectamente guardado, y el archivo seguramente se encontrará íntegro. El primer problema al que nos enfrentaríamos hoy es *¿cómo leo ese disco?* Y el siguiente es *¿cómo abro ese archivo, cómo lo visualizo?*

Podemos mencionar tres acciones básicas para la preservación digital. El primer paso es la **renovación de información**, que consiste en la actualización periódica del medio de

almacenamiento para garantizar la recuperación de los archivos digitales a través del tiempo. Posteriormente se debe considerar la **migración** de los archivos digitales, que consiste en actualizar el formato en el que se almacena la información; esto garantiza que el archivo sea legible a través del tiempo aun cuando el formato elegido para la preservación sea estándar. El tercer punto propuesto es la **copia de seguridad** del archivo digital; el número de copias se determinará de acuerdo con la importancia y delicadeza de la información. En este punto es necesario aplicar las buenas prácticas establecidas para la generación y conservación de respaldos.

Existe otra técnica, menos recomendada, que es la **preservación tecnológica**. Esta técnica consiste en mantener un ambiente operativo, incluyendo software y hardware, donde los archivos digitales son perfectamente legibles y funcionales. La desventaja de esta técnica es que con el tiempo se llega a un punto donde el costo de mantenimiento y el riesgo de falla de estos entornos operativos es muy alto e insostenible.

Es importante ponderar la información que se desea preservar, ya que los procedimientos y las herramientas necesarias para ello resultan altamente costosos en la actualidad; sin embargo, para fines personales podemos valernos de herramientas y buenas prácticas relativamente simples para preservar nuestra información más valiosa. 

Más información <https://ndsa.org/>

