



# Gaceta Biomédicas



Abril de 2019 Año 24 Número 4 ISSN 1607-6788

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

## El calcitriol en el cáncer de mama

Pág. 3

*In Memoriam*

Pág. 8

La ciencia de datos  
en México

Pág. 12



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora

Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera

Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas. Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. 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 24, número 4. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 30 de abril de 2019 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](http://www.biomedicas.unam.mx/buscar_noticias/gaceta_biomedicas.html)

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@biomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@biomedicas.unam.mx)

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

# CONTENIDO

AÑO 24 NÚMERO 4 ABRIL, 2019

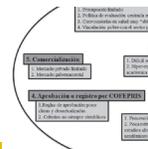
3

EL CALCITRIOL EN EL CÁNCER DE MAMA



6

BARRERAS PARA LA INNOVACIÓN FARMACÉUTICA NACIONAL



8

In Memoriam



9

XIII CURSO INSTITUCIONAL DE MICROSCOPIA ÓPTICA



10

ESTUDIO DE LOS EFECTOS GENÉTICOS Y METABÓLICOS DEL DÉFICIT ENERGÉTICO CAUSADO POR LA DEFICIENCIA DE NUTRIENTES



12

LA CIENCIA DE DATOS EN MÉXICO



Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



O a través de este enlace:

<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>

## 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](http://www.ddu.unam.mx)  
[ddu@unam.mx](mailto: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



# El calcitriol en el cáncer de mama

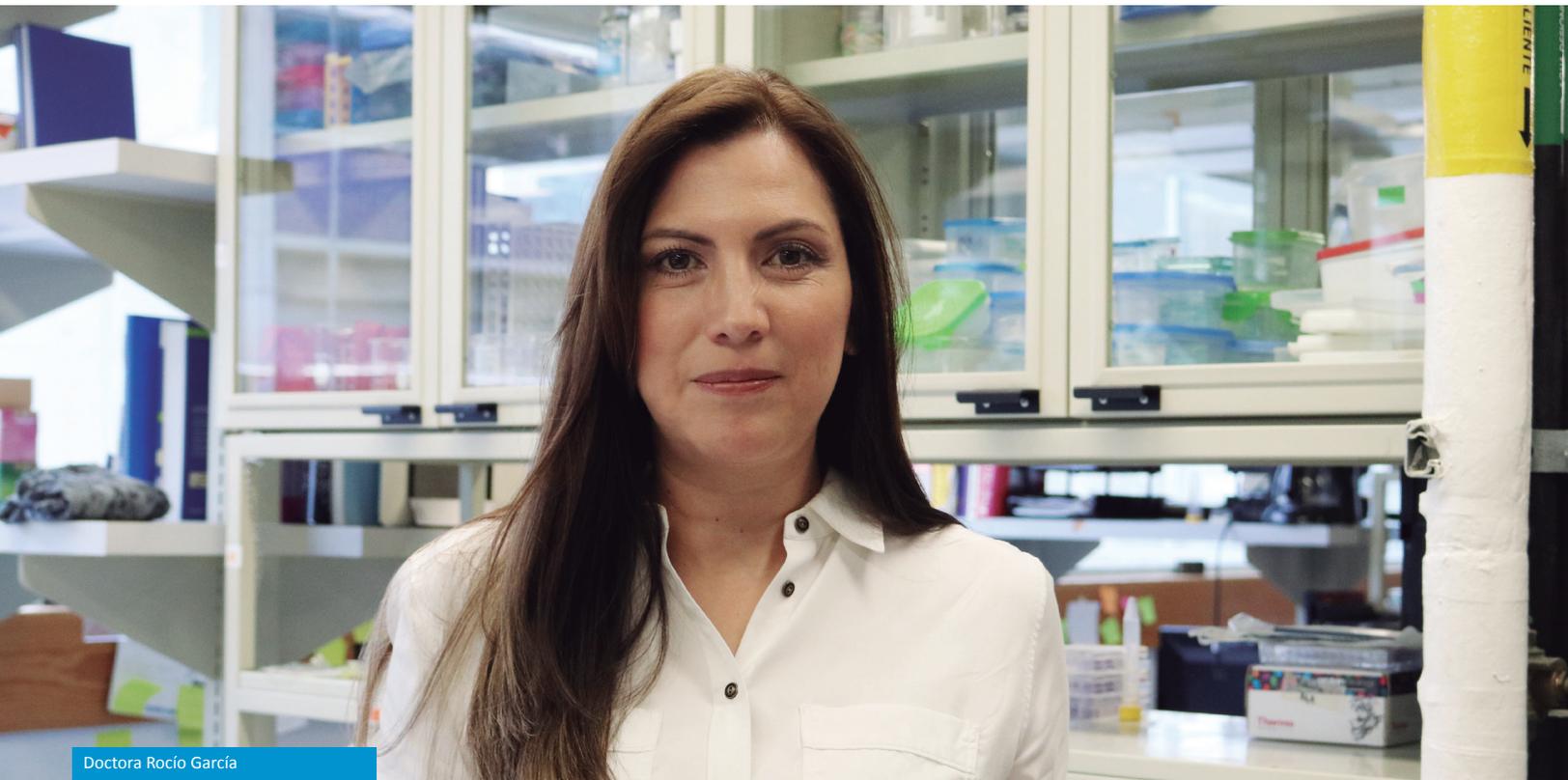
Keninseb García

**El grupo de la doctora Rocío García Becerra, del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, ha encontrado que la administración de antiestrógenos y calcitriol podría ser una nueva estrategia para mejorar el pronóstico de vida de los pacientes con cáncer de mama que tienen tumores sin receptor de estrógenos (conocidos como ER negativo), pues este tratamiento combinado permite la inducción de receptores de estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) funcionales y restaura la respuesta a los antiestrógenos.**

En el seminario departamental, la investigadora mencionó que en México, como a nivel mundial, la neoplasia maligna que ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad es el cáncer de mama, y el pronóstico y el tratamiento de los pacientes que lo padecen se define con base en la clasificación de los tumores, que toma en cuenta sus características clínicas, histológicas y moleculares.

Desde el punto de vista molecular, los tumores de cáncer de mama se dividen principalmente en dos grupos, dependiendo de la ausencia o presencia del ER. Los que expresan el receptor representan 70 por ciento del total de los tumores mamarios y su tratamiento consiste en una terapia antiestrogénica, basada en tamoxifeno y fulvestrant, que se ha asociado con el incremento de la supervivencia libre de la enfermedad y mejor pronóstico.

Continúa pág. 4>



Doctora Rocío García

Por otra parte, dentro del grupo de los que no expresan el ER, se encuentran los tipos HER2 positivo y triple negativo (que no expresan el receptor de estrógeno, de progesterona ni el HER), que representan cerca de 30 por ciento de los tumores mamarios y se consideran de fenotipo agresivo, metastásico y con mal pronóstico.

Indicó que más de 50 por ciento de las pacientes con cáncer de mama ER positivo pueden desarrollar resistencia a la terapia antiestrogénica por la pérdida de la expresión del receptor en tumores recurrentes o metastásicos, debido a la activación de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la expresión alterada de microRNAs específicos o por mecanismos epigenéticos.

Sin embargo, mencionó que se ha demostrado que el tratamiento con el inhibidor de la ADN metiltransferasa (DNMT), 5-aza-2'-desoxicitidina (AZA) o con el inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC), tricotostatina A (TSA) permite restaurar la expresión del ER, lo cual indica que el cáncer de mama ER negativo podría ser revertido con fines terapéuticos.

De acuerdo con la ponente, entre los factores que contribuyen a la incidencia y progresión del cáncer de mama ER negativo se encuentra la deficiencia de la vitamina D, pues diversos estudios epidemiológicos han mostrado que existe una asociación entre los niveles bajos del metabolito activo de la vitamina, que es el calcitriol, y la alta incidencia de tumores que no expresan el ER; además se ha observado que los ratones que no expresan el receptor de la

vitamina D son más propensos a desarrollar tumores mamarios sin receptores de estrógenos y de progesterona luego de ser expuestos a un carcinógeno.

Detalló que la mayoría de las acciones del calcitriol son mediadas a través de la activación del receptor de la vitamina D, que regula la transcripción de genes relacionados con mecanismos antiproliferativos.

La investigadora mencionó un estudio en el que se demostró que el tratamiento con calcitriol en células de cáncer de mama ER negativo incrementó significativamente la unión de los estrógenos a proteínas específicas, que podrían ser probablemente receptores de estrógenos.

---

## La mayoría de las acciones del calcitriol son mediadas a través de la activación del receptor de la vitamina D

---

Por ello, el grupo de la doctora García Becerra se interesó en averiguar si el calcitriol era capaz de inducir ER funcionales y restaurar los efectos antiproliferativos de los antiestrógenos en cultivos de células de pacientes de cáncer de mama ER negativo que presentaban el receptor de la vitamina D.

Los investigadores encontraron que las células que fueron tratadas con calcitriol incrementaron significativamente la expresión del ARN mensajero (ARNm) del ER $\alpha$ , efecto que se observó en diferentes líneas celulares de cáncer de mama ER negativo, como los subtipos HER2 positivo y triple negativo; mientras que en una línea celular que es ER positiva el tratamiento con calcitriol reguló a la baja la expresión génica del receptor.

También encontraron que para que se indujera la expresión del ARNm del ER $\alpha$  era necesaria la presencia del receptor de la vitamina D; es decir, que el calcitriol inducía la expresión génica del ER por un mecanismo dependiente del receptor de la vitamina D.

Para determinar la funcionalidad del ER inducido por el calcitriol, en células tratadas con estradiol, un antiestrógeno y la combinación de ambos, analizaron la actividad transcripcional del receptor, utilizando un ensayo del gen reportero de la luciferasa, y observaron que en ausencia de calcitriol no se detectó actividad transcripcional mediada por el estradiol. Sin embargo, en aquellas células que habían recibido un tratamiento previo con calcitriol, el estradiol incrementaba significativamente la actividad de la luciferasa, efecto que fue inhibido con un antiestrógeno.

También se preguntaron si la expresión del gen de la prolactina podía ser inducida por el estrógeno, y encontraron que solamente en las células que fueron pretratadas con calcitriol, el estradiol incrementaba significativamente la expresión del gen.

De acuerdo con la ponente “estos resultados indican que el estradiol se une al receptor de estrógenos inducido y que este complejo hormona-receptor interactúa con los elementos de respuesta a estrógenos en el promotor de prolactina y así induce su transcripción”, por lo cual los integrantes de su grupo concluyeron que el calcitriol es capaz de inducir ER $\alpha$  transcripcionalmente activos.



A continuación estudiaron el mecanismo de acción por el que el calcitriol induce la expresión de ER en las células de cáncer de mama sin ER, mediante el análisis de expresión génica y proteica del receptor de estrógenos, en células que fueron tratadas con calcitriol y los moduladores epigenéticos TSA y AZA.

Encontraron que el calcitriol, TSA y AZA incrementaban significativamente la expresión génica y proteica del receptor de estrógenos y que el efecto aumentaba significativamente cuando las células eran tratadas con una combinación del calcitriol con los moduladores epigenéticos. Además, evaluaron los efectos del calcitriol sobre la actividad de las enzimas epigenéticas, DNMT y HDAC y encontraron que el calcitriol y los tratamientos combinados redujeron significativamente la actividad total de DNMT y HDAC.

De acuerdo con la investigadora, estos resultados indican que el calcitriol podría regular la expresión del receptor de estrógenos a través de cambios epigenéticos, debido a la disminución de la actividad de la ADN metiltransferasa y de la histona deacetilasa, que modifican la estructura de la cromatina.

Posteriormente, mediante análisis *in silico* encontraron que el receptor de la vitamina D puede interactuar con elementos de respuesta a la vitamina D localizados en el promotor del ER $\alpha$ .

Además comprobaron que los ER inducidos en las células de cáncer de mama tenían la capacidad de restaurar los efectos antiproliferativos de los antiestrógenos y al evaluar el efecto del antiestrógeno fulvestrant (o ICI 182780) en la expresión de los genes CCND1 y EAG1, relacionados con la progresión tumoral, encontraron que el

antiestrógeno disminuía la expresión de ambos genes sólo en las células de cáncer de mama que habían sido tratadas con calcitriol, y que este podría ser uno de los mecanismos por los que el fulvestrant lleva a cabo sus efectos inhibitorios en las células de cáncer de mama en las que se inducen ER funcionales.

Asimismo, se interesaron en averiguar si el restablecimiento de los efectos antitumorales de los antiestrógenos que observaron en los estudios *in vitro* se producía en un modelo *in vivo* de cáncer de mama, en el que trasplantaron células de cáncer ER negativo a ratones inmunodeficientes, que fueron tratados con calcitriol y posteriormente con fulvestrant.

En los xenotrasplantes de los ratones encontraron que el tratamiento con calcitriol incrementaba significativamente la expresión génica del ER $\alpha$ , también observaron que la combinación de calcitriol y fulvestrant disminuyó la actividad metabólica tumoral indicando el restablecimiento del efecto antitumoral de la terapia antiestrogénica. Además, la administración del antiestrógeno disminuía la expresión de los genes CCND1 y EAG1 en tejidos tumorales de ratones.

De acuerdo con la investigadora, los resultados de sus experimentos indican que cuando el calcitriol se une al receptor de la vitamina D puede producir eventos epigenéticos en las células de cáncer de mama sin ER disminuyendo la ADN metiltransferasa y la histona deacetilasa, lo cual modifica la estructura de la cromatina y permite la interacción directa del receptor de la vitamina D, que se une con elementos de respuesta en la región promotora del ER $\alpha$  y así induce ER $\alpha$  funcionales y consecuentemente restaura la respuesta a la terapia antiestrogénica. 

# Barreras para la innovación farmacéutica nacional

Dr. Alfonso Dueñas González  
Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas  
en el Instituto Nacional de Cancerología

La industria farmacéutica en México representa el segundo mercado de drogas más grande de América Latina y ocupa el puesto 12 en el mundo.<sup>1</sup> El tamaño del mercado podría ser una gran oportunidad para tener una industria farmacéutica nacional sólida y competitiva, sin embargo, este no es el caso. La industria farmacéutica mexicana es altamente dependiente del exterior como resultado de la implementación de una política económica neoliberal en México, lo que ha llevado al desmantelamiento de las cadenas de producción de las industrias en general. Esto se refleja en el hecho de que el suministro nacional de medicamentos innovadores (farmacoquímicos y biotecnológicos) sea de importación; y para fines prácticos, todos los medicamentos de fabricación nacional son genéricos, y además, casi 90 por ciento de las materias primas utilizadas para su fabricación también son de importación.<sup>2</sup>

En relación al cáncer, en los últimos 20 años se han desarrollado hasta su comercialización alrededor de 70 medicamentos innovadores a nivel mundial.<sup>3</sup> Ninguno de ellos desarrollado en México, con excepción de un medicamento antitumoral que contiene dos drogas existentes indicadas para enfermedades no malignas. Es decir, un desarrollo de reposicionamiento ya aprobado por la COFEPRIS.

En general, podemos dividir en 5 fases el desarrollo farmacéutico desde la idea hasta la comercialización. Estas fases son: 1) Descubrimiento en el laboratorio, 2) Estudios preclínicos bajo estándares de "buenas prácticas de laboratorio" (GLP), 3) Estudios clínicos, 4) Registro o aprobación y 5) Comercialización. En la figura 1 se enumeran algunas de las barreras en cada fase. Las barreras descritas comienzan en la fase de descubrimiento en el laboratorio y terminan con la comercialización del fármaco innovador.

Durante los últimos 40 años, en nuestro país, el producto interno bruto (PIB) dedicado a investigación y desarrollo no ha superado la barrera de 0.5 por ciento a pesar de la fuerte demanda de la comunidad de investigación para lograr 1 por ciento como mínimo. Sin embargo, es importante notar que los recursos económicos son necesarios, pero no suficientes para desencadenar la innovación. Más allá del discurso, es igualmente importante un compromiso muy fuerte que integre esfuerzos concurrentes del gobierno, el sector privado, las instituciones académicas y las de salud. Además, es necesario contar con una autoridad reguladora de la salud eficiente y altamente orientada a la ciencia, que no solo trabaje para mejorar el marco regulatorio para facilitar de manera oportuna la entrada de nuevas entidades moleculares de la industria extranjera, sino también, que esta autoridad inicie un programa para eliminar muchas de las barreras que enfrentan la academia nacional y la industria farmacéutica local para desencade-

nar la innovación farmacéutica. Algunas recomendaciones que podrían ayudar a derribar estas barreras incluyen, pero no se limitan a:

## 1. Incrementar el presupuesto para la investigación.

Este problema no es imposible de resolver a pesar de que el presupuesto para 2019 para ciencia y tecnología tuvo una reducción. La nueva titular de CONACyT ha prometido cortar gastos innecesarios y optimizar el uso de los fondos.

## 2. Mejorar la evaluación del investigador.

Crear un programa integral de evaluación en donde también se tome en cuenta el impacto cualitativo de la investigación para fomentar un ambiente de investigación "me first" en lugar de "me too" que favorezca la innovación.

## 3. Creación de laboratorios GLP.

Iniciar un programa con fondos públicos y privados para aumentar el número de laboratorios GLP. La autoridad regulatoria requiere que los estudios preclínicos (toxicidad, farmacología, etc.) sean de esta calidad para poder aprobar el uso de las nuevas entidades farmacológicas o nuevas combinaciones de fármacos para su uso en humanos bajo ensayos clínicos.

## 4. Reorganización profunda de la autoridad reguladora (COFEPRIS).

Estos cambios deben incluir pero no limitarse a: a) reducir los tiempos de aprobación de los ensayos clínicos y b) adoptar políticas similares a aquellas adoptadas por la FDA para acelerar la revisión de medicamentos y procesos de aprobación. Algunos de estos ejemplos son: *Priority Review*, *Breakthrough Therapy*, *Accelerated Approval* y *Fast Track*. En otras palabras, COFEPRIS debe crear un ambiente para fomentar la innovación farmacéutica nacional. Así como ha sido exitosa para acelerar la aprobación de nuevas terapias provenientes del extranjero, así debe serlo en el acompañamiento y aprobación de nuevas terapias de origen nacional.

## 5. Facilitar la investigación clínica.

Es crucial derribar esta barrera. La infraestructura nacional actual en investigación se dedica principalmente a realizar ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 patrocinadas por la industria farmacéutica trasnacional. Esto no es malo, sin embargo, las instituciones nacionales de salud y hospitales de alta especialidad por lo menos, deberían apoyar también la investigación clínica nacional a través de algunos mecanismos como: a) imponer costos diferenciales entre los ensayos clínicos para desarrollos nacionales y los desarrollos de las grandes compañías trasnaciona-

les; b) fondear con sus recursos para investigación, la cobertura de seguro de responsabilidad por daños potenciales a los pacientes en ensayos clínicos de investigación académica; y c) crear las contrapartes de las “CROs” (Contract Research Organizations), es decir que haya “AROs” (Academic Research Organizations). Estas entidades son las encargadas de la dirección y conducción de los estudios clínicos; las primeras son privadas y las segundas serían públicas y propias de cada institución de salud.

**6. Compromiso del gobierno para adquirir los productos de la innovación doméstica o nacional.** El gobierno debe comprometerse a adquirir el producto de la innovación doméstica siempre que sea registrado para cualquier indicación por la autoridad reguladora.

México puede decidir quedarse como un fabricante de medicamentos de bajo valor o desarrollarse como un innovador por derecho propio. El último camino conducirá a un crecimiento económico más rápido y más sostenible, empleos altamente calificados y nuevos medicamentos. La mayoría de las partes del rompecabezas están en su lugar, por lo tanto, corresponde a la generación actual de formuladores de políticas completarlo. 

---

1. Diagnóstico Sectorial farmacéutico. ProMexico Inversión y Comercio. <http://www.promexico.gob.mx/documentos/diagnosticos-sectoriales/farmacaceutico.pdf>
2. Statista—the Statistics Portal. Value of pharmaceutical imports into Mexico from 2009 to 2016 (in billion U.S. dollars). <https://www.statista.com/statistics/628883/pharmaceutical-importvalue-of-mexico/>.
3. Duenas-Gonzalez A, Gonzalez-Fierro A. (2019) Barriers for Pharmaceutical Innovation With Focus in Cancer Drugs, the Case of Mexico. *Ther Innov Regul Sci*. 2168479019839015. doi:10.1177/2168479019839015.

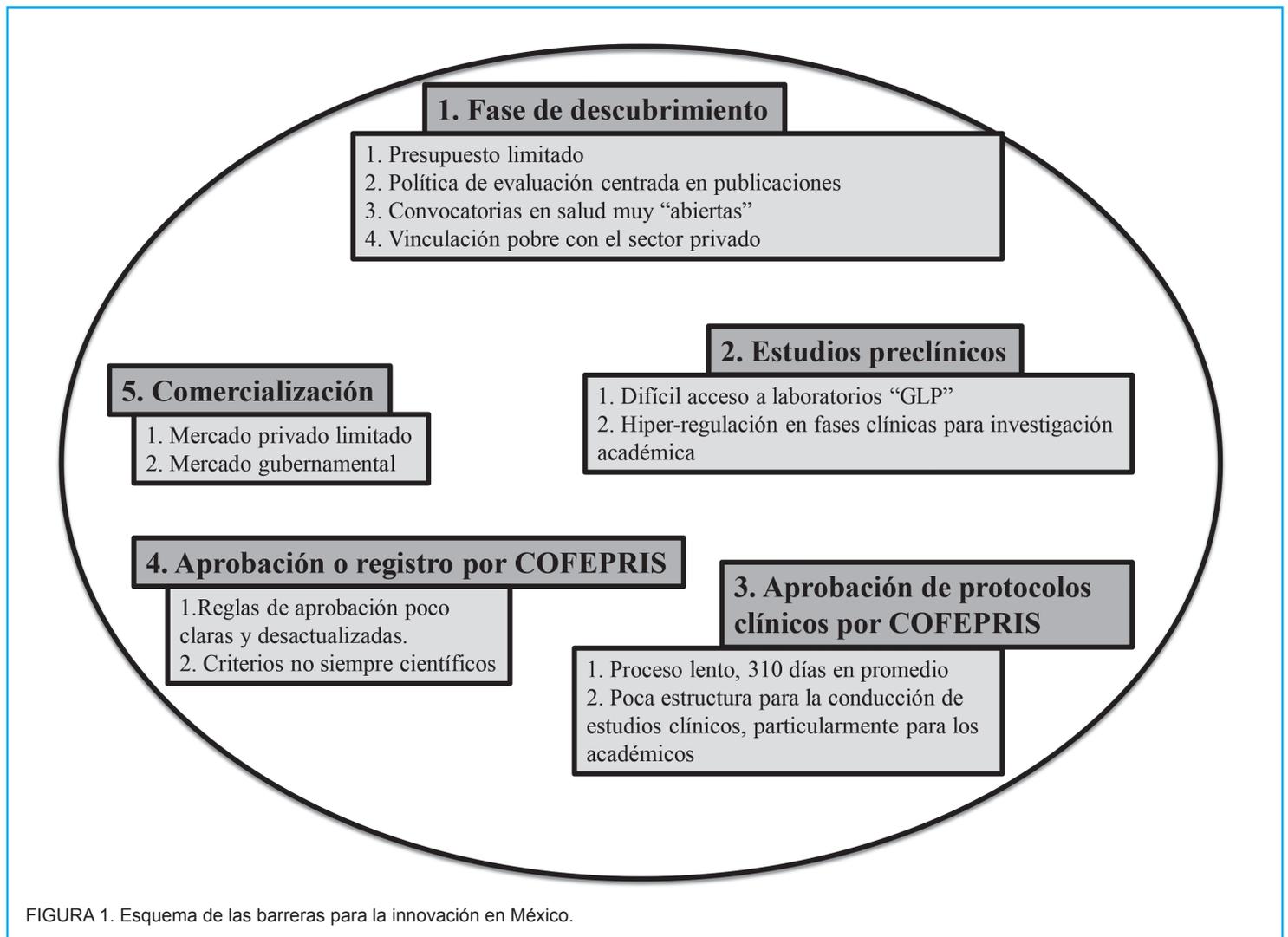


FIGURA 1. Esquema de las barreras para la innovación en México.

# In Memoriam



## Larissa Adler-Lomnitz

Paris, Francia 1932-Ciudad de México 13 de abril de 2019

Larissa Lomnitz fue una brillante antropóloga, pionera en el estudio de las redes sociales y de la importancia de la confianza para la economía y la política, enfocándose en grupos sociales "modernos", tales como las clases medias chilenas, los científicos y profesionistas mexicanos, así como una familia empresarial mexicana. Realizó sus estudios de licenciatura en Antropología Social en la Universidad de California en Berkeley, y sus estudios de doctorado en la Universidad Iberoamericana de la Ciudad de México (1974). Sus aportaciones a la antropología le valieron la obtención de numerosas distinciones y reconocimientos, entre los que destacan el haber sido electa miembro de la American Academy of Arts and Sciences, Investigadora Emérita del Sistema Nacional de Investigadores, Premio Universidad Nacional e Investigadora Emérita del Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y de Sistemas de la UNAM, entre muchos otros.

Vista así, su destacada trayectoria poco habla de la intensa relación que tuvo Larissa con la comunidad Biomédica de la UNAM. Por eso quiero resaltar la importancia de su participación en los primeros años de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica, cuando junto con Jacqueline Fortes, realizó un estudio de este recién creado programa de estudio con el fin de determinar cómo eran las relaciones entre los maestros y alumnos en la creación de la nueva

identidad como científicos. Este estudio se basó en una serie de entrevistas a los alumnos de las primeras generaciones de la licenciatura y a los fundadores de esta innovadora carrera y fue publicado en 1991 por la editorial Siglo XXI con el título "La Formación del Científico en México: Adquiriendo una Nueva Identidad". Fueron unos años de intensa interacción que resultaron en el establecimiento de amistades que duraron toda la vida. Además, años después su hijo Alberto cursó esta licenciatura, aunque se ha desempeñado de manera muy brillante como director de teatro.

En mi caso, además de participar en las entrevistas, tuve la oportunidad de convivir estrechamente con Larissa durante muchos años. Fue una amiga muy cercana de mis padres, de manera especial de mi mamá. Es coautora del libro de memorias de mi padre al que entrevistó de manera regular durante los años en los que fue rector de la UNAM. Además, el amor de Larissa por la música me permitió compartir en muchas ocasiones los conciertos de la OFUNAM con ella.

Por todo ello quiero expresar en estas breves líneas el reconocimiento y agradecimiento de la comunidad del Instituto de Investigaciones Biomédicas a Larissa Lomnitz.

**Dra. Gloria Soberón**



## Adhemar Liquitaya

Ciudad de México 1985 - 2019

El martes 16 de abril fue un día triste; perdimos al mismo tiempo a un estudiante brillante y motivado, así como a un compañero alegre y lleno de energía. Adhemar Liquitaya ingresó a nuestro Instituto como estudiante de la Maestría en Ciencias Bioquímicas en el semestre 2010-1 con la doctora Angélica Zepeda, y posteriormente al doctorado del mismo programa en el semestre 2013-2 en mi grupo de investigación. Durante su estancia en mi laboratorio infirió y estudió la red de regulación que controla la diferenciación de las células NK, logrando publicar sus resultados en un artículo de investigación, el cual abre con la siguiente frase: "Las células NK son parte de la inmunidad celular y constituye la principal barrera de defensa contra células cancerosas [...] en los mamíferos". Desafortunadamente él perdió su batalla personal contra dicha enfermedad, por lo cual dejó inconclusa su tesis doctoral. Sin embargo, Adhemar logró lo que todos los científicos aspiramos a dejar como legado, la generación de conocimiento. Pero más importante que eso, dejó como persona un recuerdo imborrable en todos quienes lo conocimos y podemos dar testimonio de la gran calidad de ser humano que fue. Descanse en paz.

**Dr. Luis Mendoza**

# XIII Curso Institucional de Microscopía Óptica



## Keninseb García

La Unidad de Microscopía del Instituto de Investigaciones Biomédicas llevó a cabo la XIII edición del Curso Institucional de Microscopía Óptica en el mes de abril, con el objetivo de fortalecer los conocimientos de estudiantes, técnicos académicos, investigadores y profesionales del área de ciencias biomédicas en la microscopía óptica aplicada a sistemas biológicos.

Se denomina microscopía óptica al conjunto de técnicas ópticas, mecánicas, electrónicas e informáticas para la observación, cuantificación e inferencia de estructuras, como células, bacterias, virus, proteínas y moléculas, o procesos biológicos que no pueden ser observados en detalle a simple vista, en una escala que va de los micrómetros a los nanómetros y angstroms.

El temario del curso, que se adapta año con año a las necesidades de los asistentes, incluyó los principios básicos de la microscopía de campo claro, fluorescencia, confocal, súper-resolución y estereología; así como herramientas informáticas para la adquisición, visualización y análisis de imágenes digitales, y la difusión de técnicas ópticas novedosas, los cuales fueron abordados en varias sesiones teóricas. En su parte práctica, se conformaron catorce grupos de cinco asistentes que pudieron reforzar los conocimientos teóricos del curso directamente en los equipos con los que cuenta la Unidad.

Este año, las sesiones teóricas estuvieron a cargo de los doctores Miguel Tapia, responsable de la Unidad del Instituto, Julieta Mendoza, del Instituto Nacional de Pediatría; Ruth Rincón, del Instituto de Fisiología Celular, y José Serrano de Nikon Instruments.

Además del curso anual de microscopía, la Unidad ofrece acceso a equipos de microscopía básica y avanzada, como los microscopios confocales Nikon A1R+

STORM y Zeiss LMS 5 Pascal, Olympus BX51-WI acoplado a unidad de disco giratorio (DSU), Olympus IX71 invertido con fluorescencia y contraste de fase, Nikon Labophot 2 y Nikon Optiphot 2; equipos dedicados a estereología y reconstrucción asistida, así como asesoría para el análisis y edición de imágenes obtenidas por microscopía de campo claro, fluorescencia y confocal a través de distintos programas de acceso libre. [f](#)



# Estudio de los efectos genéticos y metabólicos del déficit energético causado por la deficiencia de nutrientes

Keninseb García

Como parte de su tesis de doctorado en Ciencias Biológicas, Alain Hernández, técnico académico del laboratorio del doctor Antonio Velázquez del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, ha encontrado que la deficiencia de nutrientes esenciales en la dieta, como la biotina, produce un déficit energético que tiene efectos a nivel genético y del metabolismo, los cuales son regulados por la cinasa activada por monofosfato de adenina (AMPK, por sus siglas en inglés).

En el seminario del departamento de Biología Molecular y Biotecnología mencionó que cuando la célula cuenta con nutrientes esenciales, como la biotina, para

llevar a cabo la oxidación de nutrientes, la maquinaria celular funciona correctamente y puede producir ATP, pero en el laboratorio del doctor Velázquez se han preguntado qué ocurre en la célula cuando falta alguno de estos nutrimentos esenciales.

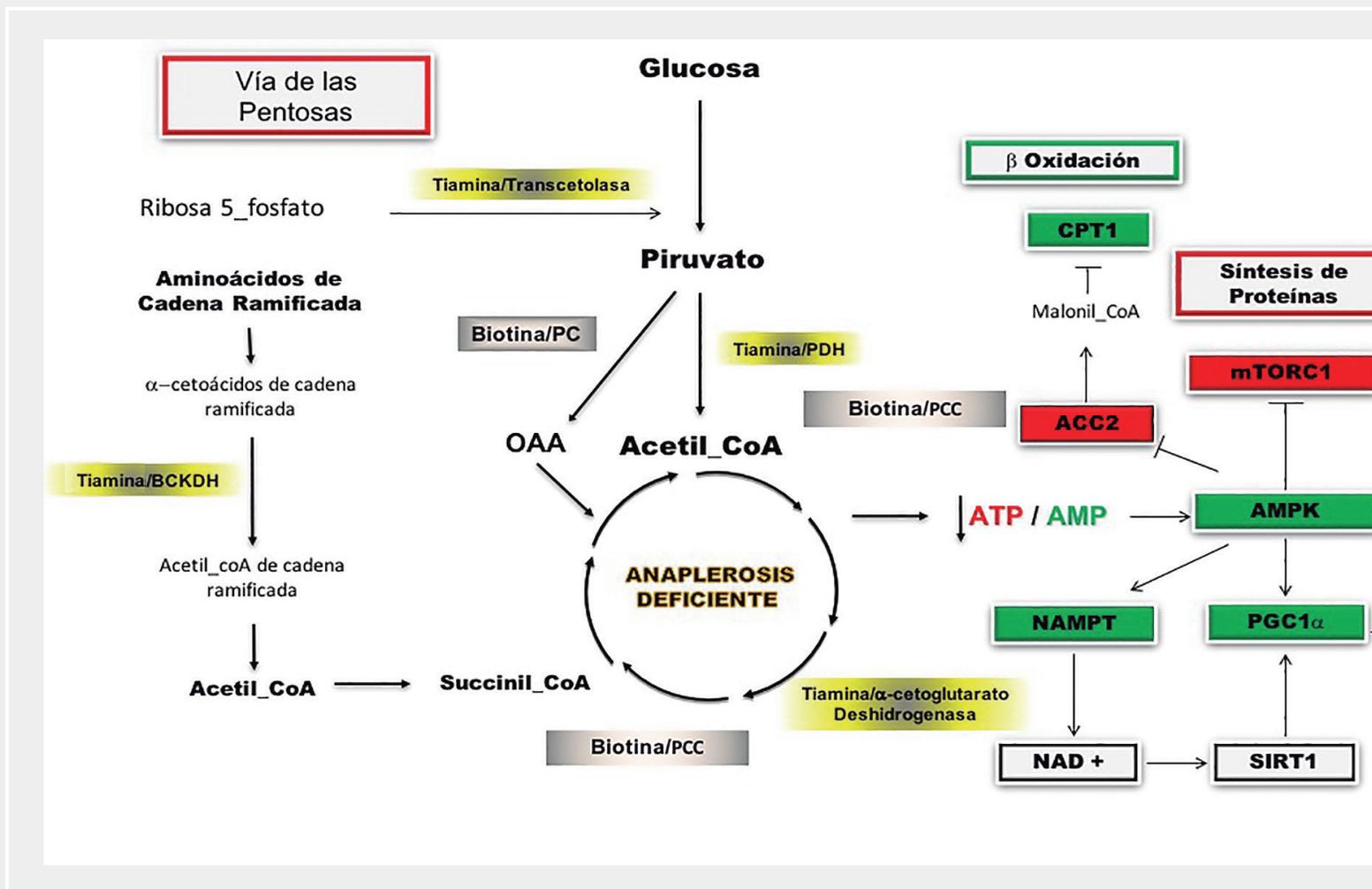
Explicó que la biotina es una vitamina del grupo B que activa a las enzimas carboxilasas, uniéndose a ellas por medio de la holocarboxilasa sintetasa, y que este grupo de enzimas participa en la síntesis y oxidación de ácidos grasos, catabolismo de aminoácidos, e incluso en la gluconeogénesis.

El investigador señaló que las células requieren niveles muy bajos de biotina para funcionar correctamente y ésta puede ser reutilizada, con ayuda de la enzima biotini-

dasa que se encarga de liberarla para unirse nuevamente a las carboxilasas por medio de la holocarboxilasa sintetasa, y participar en la anaplerosis del ciclo de Krebs o en el metabolismo de lípidos y aminoácidos, a fin de proveer de sustratos para generar energía.

Dado el importante papel metabólico de la biotina, en el laboratorio del doctor Velázquez se interesaron desde hace unos años en estudiar qué ocurre en la célula cuando falta un nutrimento esencial como este.

En 2011 el grupo del investigador encontró que la privación de biotina provocaba un déficit energético que alteraba la expresión de genes que participan en el metabolismo



de lípidos, carbohidratos, betaoxidación ( $\beta$ -oxidación) y en la vía de la insulina y se postuló que posiblemente dichos cambios eran regulados por la AMPK.

De acuerdo con los investigadores, el déficit energético causado por la deficiencia de biotina era resultado del daño mitocondrial por la acumulación de compuestos como el acil-CoA, que es tóxico para la célula, lo cual afectaba la biogénesis mitocondrial y aumentaba la mitofagia.

Posteriormente encontraron que los efectos genéticos de la deficiencia de tiamina eran similares a los que habían observado en la deficiencia de biotina y que tenían implicaciones en los desórdenes energéticos.

A partir de estos resultados, Alain Hernández se preguntó en su trabajo doctoral si realmente el déficit energético a través de la activación de la AMPK era lo que estaba causando dichos efectos y para averiguarlo se propuso analizar, en cultivos de células HEPG2 y en cultivos primarios de hepatocitos de animales a los que se les produjo deficiencia de biotina sometiéndolos a una

dieta enriquecida con clara de huevo crudo, cuáles son los mecanismos por los que la deficiencia de biotina cambia la expresión de genes del metabolismo de los ácidos grasos.

En el modelo de células HEPG2 comprobó que la deficiencia de biotina provocaba un estado de déficit energético y a partir del quinto día de cultivo ocurría un cambio drástico en la relación AMP/ATP, ya que los valores de ATP disminuían, mientras que los de AMP aumentaban; también encontró que el valor de la carga energética disminuía indicando un nivel de daño muy severo. Por otra parte, al estudiar la activación de la AMPK encontró que a los siete días estaba más activa; explicó que ésta es el sensor energético por excelencia porque cuando se activa, los procesos metabólicos que consumen energía disminuyen y los que la generan aumentan.

En el cultivo primario de hepatocitos de rata, también observó que la relación AMP/ATP incrementaba considerablemente, la carga energética disminuía considerablemente y se activaba la AMPK.

## La biotina es una vitamina del grupo B que activa a las enzimas carboxilasas

Además, encontró que la deficiencia de biotina provocaba, tanto en las células HEPG2 como en hepatocitos, una disminución en la expresión del gen FASN, relacionado con la biosíntesis de ácidos grasos, y un aumento en la expresión del gen CPT11, que estaría provocando que se sintetizaran menos lípidos y se oxidaran más. Estos mismos efectos se observaron a nivel de las proteínas correspondientes y se revertían cuando se administraba biotina.

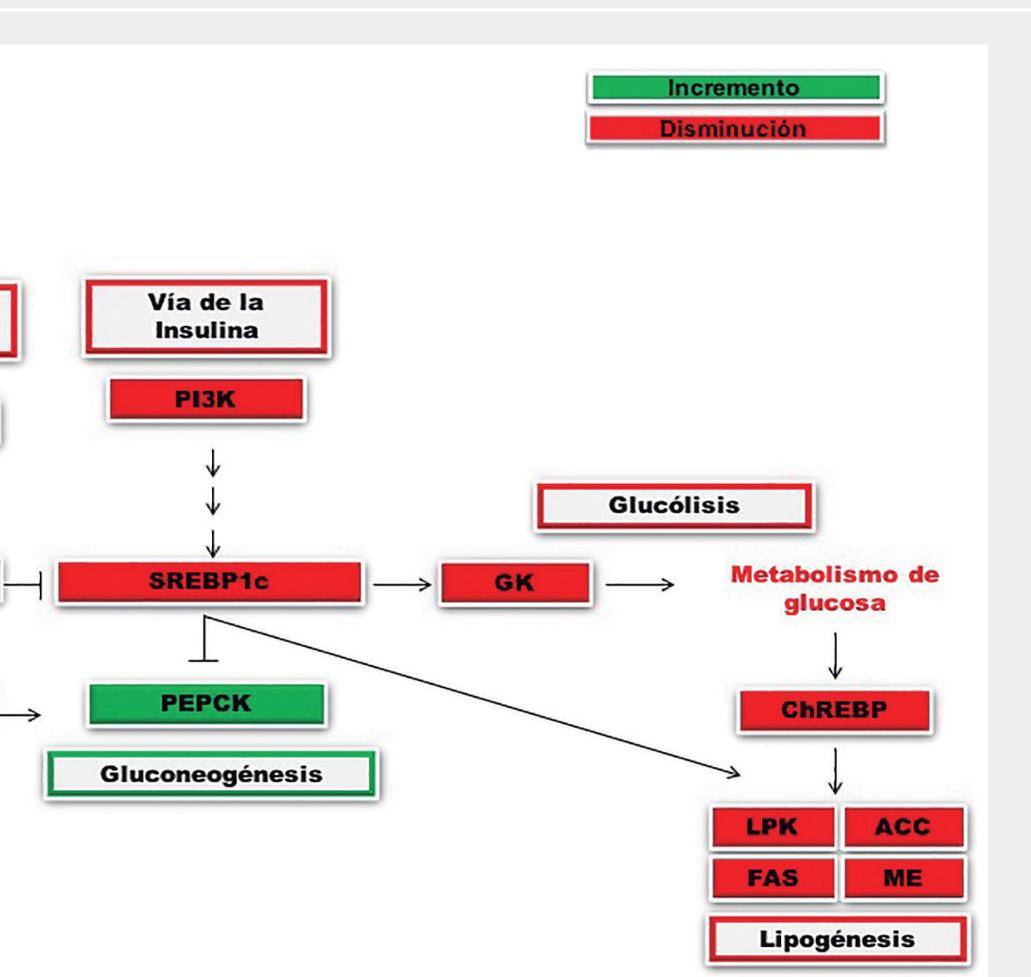
Para poner a prueba que la AMPK estaba participando en la regulación de dichos genes, utilizó un compuesto específico para activar a la proteína y observó una disminución de la expresión del gen FASN, y un aumento la de CPT1 en células control, y por otro lado, al inhibir la AMPK con otro compuesto, se revertía el efecto de la deficiencia de biotina.

Posteriormente, con la ayuda de un RNA interferente dirigido contra las dos subunidades catalíticas de la AMPK, se comprobó que la AMPK tiene un papel fundamental en la regulación de la expresión de los genes del metabolismo de lípidos.

Además, encontró que en la deficiencia de biotina se ve afectado el metabolismo a nivel de síntesis y oxidación de ácidos grasos, pues observó que la carnitina, que en condiciones normales debería unirse a los ácidos grasos para que puedan atravesar fácilmente la membrana mitocondrial y ser oxidados, se estaba utilizando para la detoxificación de las mitocondrias.

Por otra parte, observó que cuando se activaba a la AMPK disminuía la síntesis de ácidos, pero aumentaba cuando se inhibía a la cinasa; en cuanto a la oxidación de ácidos grasos, esta aumentaba cuando se activaba la AMPK y disminuía al inhibirla.

Por ello afirmó que estos resultados confirmaban que la deficiencia de biotina tiene efectos a nivel genético, de las proteínas y del metabolismo, pero faltaba averiguar si la AMPK actuaba sobre algunos factores transcripcionales y a través de ellos modulaba la expresión de los genes y encontró que en la privación de biotina la AMPK aumentaba la forma de fosforilación del factor transcripcional SREBP-1c y disminuía su translocación al núcleo, lo cual podría ser un indicio de que está regulando a los factores transcripcionales. [i](#)



En la actualidad la oferta académica relacionada con las tecnologías de información se ha enfocado en formar recursos humanos que sean capaces de resolver problemas mediante herramientas computacionales, incorporando en sus programas de estudio algunas materias tecnológicas, pero también se ha generado un sesgo en el campo del conocimiento relacionado con el estudio de los datos a gran escala.

Mucho se ha hablado de tecnologías como Big Data<sup>1</sup> y el internet de las cosas,<sup>2</sup> pero... ¿qué profesionalista será el encargado de dominar éstas? De acuerdo a la oferta académica de la UNAM, los informáticos tienen una formación apegada a resolver problemas de ámbito organizacional; los ingenieros en computación son formados para diseñar modelos computacionales; el ingeniero en sistemas computacionales se enfoca en la innovación de sistemas de cómputo en general y ciencias de la computación al igual que matemáticas aplicadas de la computación tienen un enfoque de investigación; hasta este punto parecería que analizar los datos puede ser una tarea sencilla que cualquiera de los perfiles anteriores pudiera realizar; sin embargo, se dice que en un futuro las bases de datos serán enormes y se requiere un cierto grado de especialización para manipular grandes cantidades de datos que serán generados por todos los dispositivos conectados a internet. A raíz de lo anterior el pleno del Consejo Universitario aprobó la Licenciatura en Ciencia de Datos que estará enfocada en diseñar modelos que realicen acciones en grandes cantidades de datos; con ello la Universidad fortalece su compromiso para formar recursos humanos de acuerdo a las necesidades del país.

Para entender la importancia de esta nueva opción académica utilizaremos el modelo DICS (datos, información, conocimiento y sabiduría), el cual representa en forma de triángulo la interacción conceptual de los datos dividida en cuatro niveles:

**Nivel 1 Datos.** Representa algo que no tiene significado, por ejemplo "el cielo azul", le falta un contexto para tomar alguna decisión.

**Nivel 2 Información.** Es el resultado de darle un contexto claro a los datos, por ejemplo, "cuando se puede ver claramente el cielo azul hay menor índice de contaminación".

**Nivel 3 Conocimiento.** Tiene que ver con el dominio de un tema en particular y puede darse de forma explícita a través de los libros, artículos, etc., y de manera tácita a partir de nuestras experiencias.

**Nivel 4 Sabiduría.** Es la adaptación de nuestro conocimiento para resolver situaciones nuevas.



Fuente: <http://ciclogioomedicina.blogspot.com/2016/04/modelo-dics.html>

De acuerdo con la figura, podemos observar que la parte inferior de la pirámide es más amplia porque precisamente la obtención de datos es trivial y conforme va subiendo de nivel el área disminuye; en cuanto a la toma de decisiones, es claro que podemos realizarla desde el nivel de información hacia arriba, dado que el contexto permitirá conocer mejor un problema e identificar posibles soluciones.

Ahora bien, ¿qué es lo que hace un científico de datos? En términos generales, un profesionalista de esta área da significado a los datos (números, imágenes, textos) del primer nivel de la pirámide del modelo DICS mediante algunos modelos matemáticos

y tecnología. Solo para ejemplificar lo anterior citaremos un ejemplo de aplicación en el área de la biomedicina: "En 2009, un grupo de ingenieros aseguró que era posible determinar los patrones y ritmos de diseminación de la influenza y gripe estacional de forma instantánea mediante el análisis de los datos introducidos por millones de internautas en el buscador de Google. La clave era detectar las palabras usualmente tecleadas por quien comienza a sentir los síntomas de tal enfermedad y luego establecer la localización geográfica de dichas solicitudes de información".<sup>3</sup>

Entonces, ¿qué es lo que viene en el futuro? Se dice que la ciencia de datos será un área del conocimiento muy atractiva por todo lo que se puede generar con ella.

1. Tecnología que trabaja con gran cantidad de datos.
2. Escenario en el que varias cosas pueden conectarse y comunicarse entre sí.
3. <http://www.unamglobal.unam.mx/?p=65431>

