



Gaceta Biomédicas



Diciembre de 2019 Año 24 Número 12 ISSN 1607-6788



Interacciones entre el metabolismo del NAD^+ y la regulación transcripcional

Página 3

10 | Premio Aida
Weiss
edición 2019

14 | Día Mundial
de la lucha
contra el SIDA



Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de
la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB

Dr. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora

Mtra. Sonia Olguín García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera

Keniseb 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 24, número 12. 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 de imprimir el 31 de diciembre de 2019 en Litográfica Ingramex, S.A. de C. V., Centeno 162 - 2 Col. Valle del Sur Iztapalapa 09810, 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@iibiomedicas.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 12 DICIEMBRE, 2019

EL LABORATORIO NACIONAL DE CITOMETRÍA DE FLUJO DEL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS- UNAM
INVITA A LA:

CENA DE GALA

Para la recaudación de fondos destinados a inmunofenotipos gratuitos
para niños de escasos recursos con leucemia.

15 DE NOVIEMBRE 2019 | 7 PM |

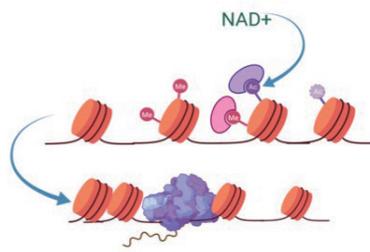
3

Un análisis,
una esperanza



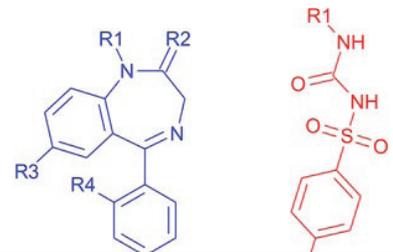
5

Premio Aida Weiss
edición 2019



7

Interacciones entre
el metabolismo del NAD⁺
y la regulación transcripcional



10

Una nueva estrategia en el
descubrimiento de fármacos:
identificación de series de análogos
en bibliotecas químicas



12

El ejercicio
y el sistema inmune



14

Día Mundial
de la Lucha contra el Sida



16

Día mundial de la informática,
más allá de los unos y ceros

Consulta ediciones anteriores
usando nuestro código QR



"Un análisis, una esperanza"

Sonia Olguin

El Laboratorio Nacional de Citometría de Flujo (LABNALCIT) organizó una cena de gala con el objetivo de recaudar fondos para la realización de diagnósticos oportunos y certeros para reducir la mortalidad de los niños de bajos recursos con leucemia y darles un mejor futuro.

La leucemia es el tipo de cáncer más común en la población infantil mexicana con un incremento anual estimado de más de 7000 casos. A nivel mundial, la sobrevivencia de los pacientes con leucemia es mayor a 90 por ciento; sin embargo, en México la sobrevivencia de los pacientes se estima en menos de 50 por ciento debido a diagnósticos tardíos y/o inadecuados, falta de seguimiento adecuado de la enfermedad durante el tratamiento y después de la remisión, y a la falta de recursos tecnológicos.

Durante el evento, la doctora Gloria Soldevila, directora del LABNALCIT, agradeció a las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas, colegas y empresas que hicieron posible por segunda vez una cena de gala con fines benéficos.

Informó que el LABNALCIT es un laboratorio de investigación fundado en 2015 con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), que tuvo como institución asociada a la Universidad Benito Juárez de Oaxaca. En 2016 estrenó sus actuales instalaciones con el apoyo del entonces director de la Facultad de Medicina, el doctor Enrique Graue, la doctora Patricia Ostrosky, la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) representada por los doctores Carlos Arámburo y William Lee, otras instituciones como el Instituto de Fisiología Celular dirigido por la doctora Marcia Hiriart y el Instituto Nacional de Cancerología a través del doctor Luis Herrera, con la donación de un citómetro, y la segunda institución

asociada de incorporación más reciente que es la Universidad de Chihuahua representada por el doctor Pavel Espino Solís.

Durante 2018 el LABNALCIT obtuvo el certificado ISO 9001:2015 en investigación, docencia y servicios, así como el certificado de la Red Internacional de Organismos de Certificación (IQnet) y el Sello de Calidad UNAM con el apoyo de la CIC, a través de la Coordinación de Gestión de la Calidad de la Investigación a cargo de la doctora Flor Mónica Alcántara.

Sobre cómo el LABNALCIT inició sus labores sociales, la doctora Soldevila mencionó que durante los cursos sobre inmunofenotipos de leucemias realizados en colaboración con la doctora Rosana Pelayo se concientizaron de que esta enfermedad era un grave problema de salud en México, ya que 50 por ciento de niños diagnosticados muere por leucemia debido a que se requiere hacer estudios complejos con herramientas de citometría de flujo que permiten identificar específicamente el tipo de leucemia que tiene el niño, lo cual es fundamental para elegir el tratamiento oportuno y específico, porque de no hacerlo se puede causar su muerte con un tratamiento erróneo aunque esté diagnosticado, y lamentablemente pocas familias tienen acceso a fenotipos completos para identificar el tipo de leucemia.

La principal tarea del LABNALCIT es hacer análisis de citometría de flujo para apoyar la investigación, pero desde 2018 se interesó en hacer una acción social en la que "como académicos y como UNAM nos volcamos a la sociedad para retribuirles lo que nos han dado", declaró Soldevila. De esta manera, iniciaron la estandarización de las metodologías necesarias para ofrecer el apoyo al diagnóstico gratuito para niños con pocos recursos, para

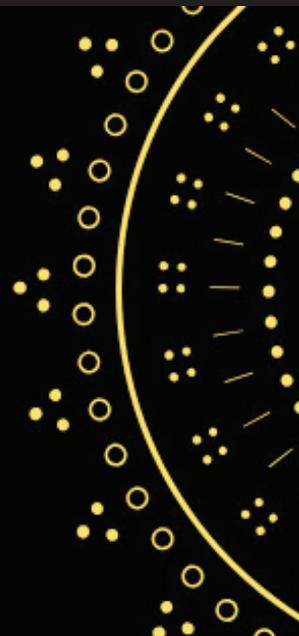
EL LABORATORIO NACIONAL DE CITOMETRÍA DE FLUJO DEL
INSTITUTO DEL INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS- UNAM
INVITA A LA:

CENA DE GALA

Para la recaudación de fondos destinados a inmunofenotipos gratuitos
para niños de escasos recursos con leucemia.

15 DE NOVIEMBRE 2019 | 7 PM |
PALACIO DE LA AUTONOMÍA, CENTRO HISTÓRICO, CDMX

- labnalcit@ibiomedicas.unam.mx



lo cual se organizó la primer cena de gala con el fin de conseguir los fondos debido a que son estudios que requieren reactivos y equipos muy costosos. Con recursos de la CIC, del CONACyT y de la cena lograron poner en marcha la metodología completa que se certificó por la ISO 9001, y han realizado el diagnóstico a 12 personas de manera gratuita. Informó que con la recaudación de la reciente cena podrán realizar 50 fenotipos gratuitos a niños de bajos recursos con leucemia, por lo que continuarán con esta iniciativa a la que han titulado "Un análisis, una esperanza", para organizar diversos eventos (cenas de gala, carreras, bailes y desayunos) para continuar con esta labor social.

Finalmente agradeció al equipo que conforma el LABNALCIT: a la coordinadora general, la doctora Andrea Bedoya; a la coordinadora de Docencia e Investigación, la doctora Roxana Olguin; al Maestro en Ciencias, Carlos Castellanos, coordinador de Operaciones; al coordinador de Servicios a la Clínica, maestro Erick Espindola, quien junto con la maestra Anai Fuentes, validaron y certificaron los inmunofenotipos. 



Los integrantes del LABNALCIT en el evento de recaudación de fondos.

Fotografía: Joel Olguin



Alfredo Amador y Marcela Lizano
Fotografía: Keninseb García

Premio Aida Weiss edición 2019

Sonia Olguin

La Universidad Nacional Autónoma de México a través del Programa Universitario de Investigación en Salud y la familia Weiss entregaron el Premio Aida Weiss edición 2019 en el área de oncología, cuyos objetivos son reconocer la trayectoria científica de profesionistas cuyas contribuciones hayan generado impacto en la ciencia y en la población, estimular el desarrollo del trabajo de investigación original e incentivar el desarrollo de investigación en salud en el posgrado; así como favorecer a las agrupaciones o sociedades civiles cuyos programas respondan a la problemática de salud de la población mexicana.

Debido al alto nivel de los candidatos, el jurado del Premio declaró un empate en la categoría de trayectoria científica entre el doctor Héctor de Jesús Mayani Viveros del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano

del Seguro Social (CMNSXXI del IMSS) y el doctor Óscar Gerardo Arrieta Rodríguez del Instituto Nacional de Cancerología.

En la categoría trabajo de investigación, el ganador fue el estudio titulado "A randomized, phase II study of metformin plus tyrosine kinase inhibitors (TKI) compared to TKI alone in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung adenocarcinoma" cuya investigadora principal es la doctora Norma Yanet Hernández Pedro, investigadora en Ciencias y coordinadora del Laboratorio de Medicina Personalizada en el Instituto Nacional de Cancerología.

En la categoría de tesis de posgrado, la ganadora fue la titulada "Caracterización de la respuesta inmunológica de linfocitos TCD8+ contra la proteína E1 del Virus de Papiloma Humano tipo 18", realizada por Alfredo Amador Molina del Doctorado en

Ciencias Bioquímicas en la Unidad Periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM con sede en el Instituto Nacional de Cancerología, bajo la dirección tutorial de la doctora Marcela Lizano Soberón, investigadora titular en el Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIB.

En la categoría trabajo, estudio o programa realizado por la sociedad civil, también se declaró un empate entre el Programa de Navegación de Pacientes con Cáncer Metastásico "Te Acompañamos" de la Fundación para la Salud y Educación Salvador Zubirán, coordinado por la doctora Yanin Chávarri Guerra, y el programa "Esperanza Viva" de Navegación de Pacientes de la Asociación "Respirando con valor, para pacientes con cáncer de pulmón y familiares" coordinado por la licenciada Mirna Patricia Mondragón Celis.

El Premio Aida Weiss tiene como uno de sus objetivos reconocer la trayectoria científica de profesionistas cuyas contribuciones hayan generado impacto en la ciencia y en la población

Durante la ceremonia de premiación, el doctor Samuel Ponce de León, coordinador del Programa Universitario de Investigación en Salud de la UNAM (PUIS), parafraseando al doctor Ignacio Chávez declaró que “mientras no construyamos nuestra investigación seremos los eternos olvidados en el mundo científico e incapaces de resolver nuestros problemas de acuerdo a nuestra propia realidad”. Mencionó que estamos inmersos en un momento de transición en todas las áreas, y la ciencia pasa por momentos complicados “hay cortedad de miras y magros recursos, de esa forma montar una convocatoria como lo hacemos cada año junto con la familia Weiss para celebrar la creación del conocimiento científico es un acontecimiento extraordinario”.

Al tomar la palabra, el doctor Julio Solano, secretario académico de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) subrayó que el PUIS surgió como respuesta a los retos planteados por los principales problemas de salud en México, y una de sus actividades más importantes es estimular la investigación con un creciente número de premios; este premio, dijo, ha brindando apoyo a la investigación en salud en México y en particular en la Universidad.

El maestro Daniel Weiss nieto de Aida Weiss, quien a los 54 años perdió la vida después de luchar contra el cáncer de mama, explicó que para honrar su memoria y tratar de evitar su terrible destino para otras mujeres, su abuelo León Weiss, su papá y sus tíos decidieron crear estos premios que no solo buscan compensar y fomentar la investigación de vanguardia contra el cáncer en México, sino también tiene el objetivo de reconocer a la UNAM por todo lo que hace por la educación y la ciencia en este país, y reconocer al PUIS por hacer que este premio tenga un gran impacto gracias a su visibilidad y prestigio.

Trabajo de investigación galardonado

El proyecto de la doctora Norma Hernández Pedro consistió en adicionar metformina al tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con la mutación en el gen EGFR. Mencionó que el objetivo de combinar los tratamientos es incrementar la supervivencia de los pacientes.

La doctora Hernández Pedro explicó que se trató de un estudio clínico aleatorizado fase 2 en el que participaron 169 pacientes en estadios avanzados de cáncer de pulmón, la mayoría de ellas no fumadoras pero sí con exposición al humo de leña. El estudio tuvo 2 brazos, uno en un tratamiento con tirosina-cinasa más placebo y el otro con tirosina-cinasa más metformina, con la idea

de reposicionar los medicamentos que se sabe que tienen una acción sobre las células tumorales, como la metformina que es un regulador del metabolismo de estas células, ya que se conoce que utilizan la energía para procesos como el crecimiento, la migración, la alteración del microambiente tumoral para que les ayude a sobrevivir a la quimioterapia, hacerse resistentes y migrar hacia otros sitios.

Comprobaron que la metformina tiene un efecto sobre las líneas tumorales, los inhibidores tienen un fuerte efecto sobre los pacientes que tienen alguna mutación, además, con los TKIs la media de supervivencia es alrededor de año y medio; sin embargo, con el tratamiento lograron incrementar casi en 2 años la supervivencia de estos pacientes.

Ahora el grupo de investigación busca apoyo económico para hacer un estudio fase 3 multicéntrico, porque los inhibidores de tirosina-cinasa son extremadamente caros y los pacientes no tienen la posibilidad de pagar este tipo de medicamentos.

Tesis premiada

En entrevista para *Gaceta Biomédicas*, el doctor Alfredo Amador dijo que en su tesis abordó dos grandes problemáticas: "La inexistencia de vacunas terapéuticas contra el virus del papiloma humano (VPH), y que las vacunas comerciales que previenen la infección, no protegen contra todos los tipos virales". Así buscó probar la inmunogenicidad de E1, una de las proteínas del VPH; en ratones indujo una respuesta inmune para ver si esa respuesta, inducida por inmunización con E1 y un adyuvante, era capaz de disminuir el tamaño de tumores que expresaban a E1, tanto en un modelo profiláctico como en un modelo terapéutico, y además observar la reacción cruzada que esta respuesta pudiera tener contra otros tipos virales.

Explicó que la proteína E1 es la más conservada del VPH, y comprobó que confiere una protección de amplio espectro contra otras proteínas de otros tipos virales de VPH, y que con el adyuvante que usó es capaz de inducir una fuerte respuesta terapéutica en ratones que ya tienen en curso tumor con VPH.

En el modelo terapéutico vieron que al inmunizar con la proteína E1 del tipo 18 del VPH protege contra otros tipos virales de alto riesgo.

Héctor Mayani

Es biólogo egresado de la Facultad de Ciencias con maestría en ciencias en el área de Biología Celular; así como el Doctorado en Biomedicina por la Universidad Nacional Autónoma de México; realizó una estancia en la Universidad Alberta en Canadá. Actualmente es investigador titular D, desde el año 2000 dirige la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Ha hecho estudios diversos en el sistema hematopoyético con énfasis en las células troncales enfocado a la leucemia, una de las 10 neoplasias más comunes en adultos, y a partir de los estudios de laboratorio ha sido pionero en demostrar alteraciones celulares en el microambiente hematopoyético de pacientes con leucemia mieloide aguda.

Logró la creación del banco de células de sangre del cordón umbilical del IMSS en 2005 y actualmente tiene almacenadas más de 1200 unidades.

Óscar Arrieta

Egresado de la UNAM, cuyo interés por la ciencia inició desde sus estudios en la Escuela Nacional Preparatoria. Obtuvo por la UNAM, dos especialidades en medicina interna y en oncología médica, así como la Maestría en Ciencias con sede en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.

Actualmente es médico investigador en ciencias médicas adscrito al departamento de oncología médica, subdirección de medicina interna; jefe del laboratorio de oncología experimental y coordinador de la clínica de cáncer de pulmón y tumores de tórax.

Durante 22 años ha sido profesor de pregrado y posgrado, ahora es titular del curso de alta especialidad en la Facultad de Medicina de la UNAM. Su línea de investigación ha sido la oncología torácica; diseña, conduce y coordina proyectos de investigación básica, clínica y traslacional para la detección de diferentes mutaciones como carcinoma de pulmón y tacto clínico. 

Lorena Aguilar
Fotografía: Keninseb García

Interacciones entre el metabolismo del NAD⁺ y la regulación transcripcional

Keninseb García y Lorena Aguilar

La doctora Lorena Aguilar Arnal y su grupo en el departamento de Biología Celular y Fisiología del Instituto de Investigaciones Biomédicas estudian los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes de la maquinaria del reloj biológico a través de su interacción con el metabolismo del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) y han encontrado en modelos experimentales que las oscilaciones cíclicas de NAD⁺ que se alteran con una dieta alta en grasas pueden ser restablecidas mediante una intervención farmacéutica en horarios específicos.

En el Seminario titulado “Interacciones entre el metabolismo del NAD⁺ y la regulación transcripcional”, la doctora Lorena Aguilar, explicó que los ritmos circadianos son ritmos de 24 horas que ocurren en los procesos metabólicos, fisiológicos y bioquímicos de la mayoría de los organismos y se sincronizan diariamente con el entorno a través de señales específicas, principalmente la luz.

Agregó que el ritmo circadiano más conocido es el de sueño-vigilia, pero también se han identificado ritmos circadianos fisiológicos en la temperatura, la presión corporal, la eficiencia muscular, los movimientos intestinales y a nivel bioquímico en la secreción de hormonas, como la insulina, leptina, ghrelina y glucagón que aparecen con una ritmicidad periódica a lo largo del día.

De acuerdo con la investigadora, en los humanos, la luz del sol en las primeras horas del día es captada por las células ganglionares localizadas en la base de la retina, que tienen un fotopigmento, llamado melanopsina, que capta el espectro de onda azul de la luz; estas neuronas proyectan la información fótica al núcleo supraquiasmático, donde se encuentra el reloj central.

El reloj biológico central sincroniza la actividad de los relojes periféricos con una periodicidad de 24 horas, a través de señales neurales, humorales y hormonales. La sincronía perfecta entre el sistema jerárquico de osciladores impone la ritmicidad a la actividad sueño-vigilia, la termorregulación, el consumo de alimentos y el metabolismo.

A nivel molecular el reloj está integrado por los factores de transcripción llamados BMAL y CLOCK, que dimerizan y se unen a elementos del genoma que regulan la expresión de genes, como *Period* (*Per1*, *Per2* y *Per3*) y criptocromo (*Cry1* y *Cry2*), que son los represores de la propia maquinaria molecular del reloj.

La ponente explicó que los genes BMAL y CLOCK se unen a las secuencias reguladoras llamadas cajas E para iniciar la transcripción de los genes *Per* y *Cry*, los mensajeros son traducidos a proteínas en el citoplasma y se forma un complejo

represor, denominado complejo *Period*, que a través de unas cascadas de modificaciones postraduccionales se transloca al interior del núcleo y cuando se encuentra en concentraciones adecuadas, secuestra al activador para detener la transcripción; por un mecanismo que depende del proteasoma se produce el relevo de los represores en el núcleo y cuando ya no existen los represores, los activadores quedan libres para volver a unirse otra vez a las cajas E e iniciar un nuevo ciclo de transcripción.

Dijo que de esta manera se inducen ciclos de expresión de genes de 24 horas en múltiples aspectos del transcriptoma, y que de este puede surgir un proteasoma circadiano, así como un metaboloma circadiano, debido a que muchas de las proteínas que oscilan son enzimas que actúan en las rutas biosintéticas de múltiples metabolitos que aparecen cada cierto tiempo en el organismo.

Generar los ciclos de transcripción de genes de 24 horas —apuntó— requiere de una gran plasticidad del genoma y para ello diversos mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, remodelación de la cromatina, ARNs no codificantes y modificaciones postraduccionales de las histonas, cooperan con la maquinaria del reloj para imponer los ritmos de

Continúa pág. 8 >

transcripción de genes de manera tejida específica.

Explicó que existen algunas modificaciones postraduccionales de las histonas, que consisten en la introducción covalente de pequeños grupos químicos acetilo, metilo, fosforilación o ubiquitinación, que pueden dar funcionalidad al genoma. Las enzimas escritoras son las encargadas de catalizar dichas modificaciones químicas, las borradoras revierten la modificación y las lectoras dan funcionalidad a la región en la que se encuentra la marca epigenética.

La investigadora mencionó que hace unos años se encontró que la proteína sirtuina 1 (SIRT1) es una de las enzimas borradoras que eliminan marcas epigenéticas como la acetilación, para ayudar al reloj circadiano a imponer los ciclos de transcripción. La actividad de esta proteína está acoplada a la hidrólisis del NAD⁺: cuando hay altos niveles de NAD⁺, SIRT1 elimina residuos acetilo y cuando hay bajos niveles no puede ejercer su función.

Además SIRT1 tiene implicaciones muy importantes a nivel fisiológico, pues se ha visto que su activación ejerce un efecto protector sobre ciertos tejidos, por ejemplo, mediante la desacetilación de factores de transcripción como NF-κB y los factores FOXO puede conferir cierta neuroprotección a múltiples áreas del cerebro; en el hígado puede modular el metabolismo lipídico y favorecer la oxidación de ácidos grasos mediante la desacetilación de PGC-1α o PPARα; en el tejido adiposo blanco puede inhibir la lipogénesis y movilizar los lípidos para ser utilizados por el hígado como fuente de energía cuando desacetila PPARγ, mientras que en el músculo eleva la sensibilidad a la insulina.

Sobre el origen del NAD⁺ intracelular, la investigadora explicó que puede provenir de la dieta, de una ruta biosintética de *novo* y principalmente de una ruta de rescate y reciclaje que controla las cantidades de NAD⁺ intracelular y que está controlada por el reloj biológico; esta ruta de rescate es activada por el reloj molecular que promueve la expresión de la enzima limitante NAMPT, quien media la conversión de NAM (nicotinamida) en NAD⁺, el cual activa a la desacetilasa SIRT1, quien a su vez reprime la transcripción del gen *Nampt*, y de esta manera ocurre una interacción entre el metabolismo del NAD⁺ y la remodelación epigenética mediada por el reloj.

Indicó que con ayuda de modelos de ratones mutantes de la maquinaria del reloj, como CLOCK y BMAL, se han obtenido evidencias a nivel genético de la interrelación entre los ritmos circadianos y el metabolismo, pues se ha observado

que estos animales presentan problemas metabólicos como hiperlipidemia o hiperglicemia por insulinemia, o que la alimentación con una dieta rica en grasas provoca una disrupción en el funcionamiento de la maquinaria molecular del reloj y ocurre un corrimiento de la acrofase de unas 4 horas, lo cual conlleva efectos en la expresión cíclica de otros genes metabólicos o genes controlados por el reloj y también desaparecen las oscilaciones normales de metabolitos tan importantes como la leptina, la glucosa y la insulina.

También se ha encontrado que la dieta rica en grasas elimina las oscilaciones del NAD⁺, probablemente debido a que por alguna señalización que produce este tipo de dieta, la maquinaria del reloj no puede unirse al promotor de *Nampt* y por lo tanto la enzima deja de oscilar. Por otra parte se ha encontrado recientemente que al incrementar constitutivamente los niveles de NAD⁺ se obtiene protección contra la obesidad inducida por la dieta y contra el daño hepático.

Sin embargo, señaló que a pesar de estas evidencias, no se le ha dado suficiente importancia a los ritmos circadianos del NAD⁺ y para entender la función de dichas oscilaciones, su grupo desarrolló un modelo de animales obesos alimentados con una dieta alta en grasas que recibe una intervención farmacológica en horarios específicos, conocida como cronoterapia, con la intención de elevar los niveles de NAD⁺ sólo a la hora en la que deberían estar elevados en condiciones normales, que es antes del periodo de actividad del animal, así como cronoterapia inversa para elevar los niveles de NAD⁺ en el momento en que no deberían estar elevados. Observaron que la cronoterapia administrada cuando los niveles de NAD⁺ deberían elevarse logró restaurar las oscilaciones circadianas y que conforme avanzaba el tratamiento se mejoraba el fenotipo metabólico de ratones con obesidad inducida por la dieta.

Además observaron que el tratamiento inducía una expresión diferencial de los genes característicos de la dieta control y de otros característicos de la dieta rica en grasas entre el día y la noche, así como de un conjunto de genes específicos en los animales.

Para saber con más detalle cuáles eran los mediadores de la reprogramación metabólica observada tras la cronoterapia, los integrantes del grupo de la doctora Aguilar llevaron a cabo un análisis de transcriptoma completo para identificar los genes que están diferencialmente expresados en el día y la noche. Compararon los genes que se expresan diferencialmente en la dieta

control y en la dieta rica en grasas, y entre los animales obesos con y sin tratamiento con cronoterapia, e identificaron un grupo de 181 genes durante el periodo diurno y 118 en el periodo nocturno.

Cuando analizaron el grupo de genes diferencialmente expresado durante el día observaron que la mayor parte de ellos en la dieta control tenían un nivel de expresión bajo mientras que en la dieta rica en grasas se sobreexpresaban, y el tratamiento lograba restaurar los niveles de expresión de los genes a las condiciones control; también observaron algo similar en los genes que diferencialmente expresados durante la noche.

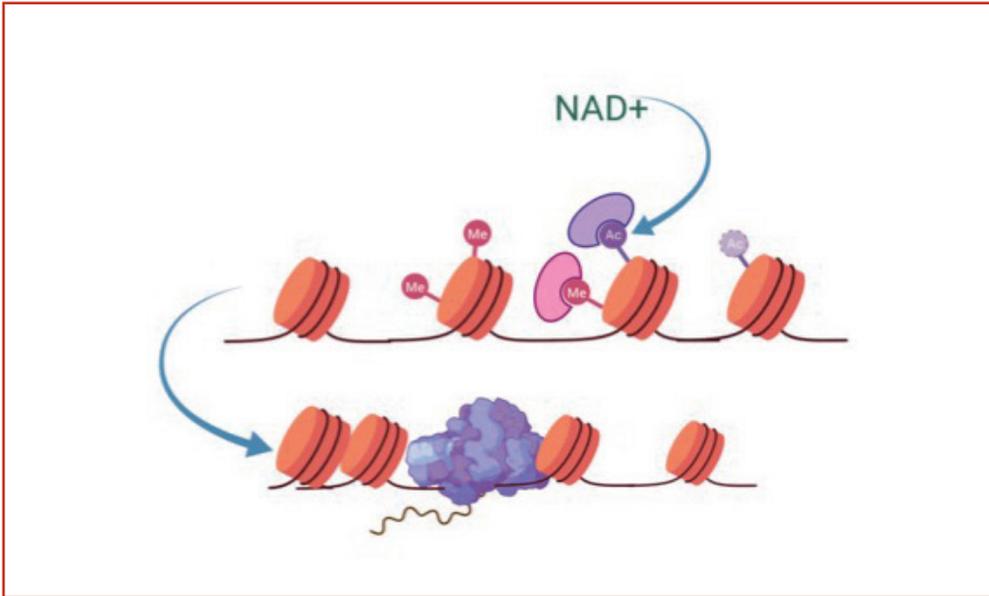
Con base en esto, los integrantes del grupo de la doctora Aguilar Arnal han considerado que los genes que recuperan sus niveles de expresión son responsables de restaurar muchas de las propiedades fisiológicas que se restauran a través de la cronoterapia.

Posteriormente mediante un análisis de procesos biológicos observaron que la mayoría de los genes cuya expresión se restaura durante el día participan en procesos de regulación de la respuesta inmune adaptativa e innata, y que los animales tratados con cronoterapia no presentaban inflamación inducida por la dieta en el hígado, lo cual indica que el tratamiento lograba eliminar aspectos relacionados con ella.

Además, en el día identificaron genes relacionados con serie de procesos biológicos que tienen que ver con la respuesta de estímulos mediante cascadas de señalización intracelular que median fosforilaciones diversas y también observaron una cierta reorganización de las rutas del metabolismo hepático de lípidos, así como rutas relacionadas con el desarrollo de diabetes y cáncer, entre ellos el carcinoma hepatocelular.

Las rutas restauradas durante la noche, que es cuando se alimentan los animales, correspondían a procesos metabólicos que tienen que ver con el metabolismo de lípidos.

En cuanto a los factores transcripcionales maestros reguladores del programa de expresión de genes relacionados con el metabolismo de lípidos, como PPARγ que regula un programa de transcripción asociado a la lipogénesis y se sobreexpresa en los animales alimentados con una dieta alta en grasas, observaron que en los animales que recibieron cronoterapia había una disminución constitutiva de los niveles de PPARγ en comparación con los animales obesos, que podría explicar la reorganización de las rutas de biosíntesis



de lípidos. Cuando se dio cronoterapia en el mismo modelo animal, pero a la hora inversa, ésta no era tan eficaz en restaurar la tolerancia a la glucosa, aunque sí mejoraban los niveles de glucosa circulantes.

La doctora Aguilar mencionó que a partir de estas evidencias su grupo ha considerado que probablemente el reloj molecular determine la acción de NAD^+ a distintas horas del día y para probarlo utilizaron un anticuerpo que reconoce a BMAL cuando está fosforilado; este componente de la maquinaria del reloj presenta hiperfosforilación al inicio del periodo activo y en los animales alimentados con la dieta obesogénica puede observarse la ritmicidad, pero hay un avance de fases en la hiperfosforilación de aproximadamente unas 4 horas.

Por otra parte, cuando estos experimentos se realizan en animales tratados con cronoterapia inversa se observa que hay un desfase en la hiperfosforilación de entre 12 y 16 horas, lo cual indica que NAD^+ es un posible sincronizador de la maquinaria del reloj y por tanto la administración de medicamentos que potencien la biosíntesis de NAD^+ no tiene el mismo efecto si se da al final del periodo activo, porque podría ser menos eficaz.

Para saber cuál es el efecto de NAD^+ en la transcripción, los integrantes del grupo de la doctora Aguilar han empleado un modelo de diferenciación adipogénica de células troncales mesenquimales, que da lugar a adipocitos funcionales con sensibilidad a la insulina y acumulación de lípidos.

Las células del modelo fueron tratadas con NAD^+ durante la diferenciación, con un inhibidor de SIRT1, que es una

molécula consumidora de NAD^+ , asociada clásicamente como el efector de los niveles de NAD^+ , y con FK866, que es un inhibidor específico de NAMPT y disminuye completamente los niveles de NAD^+ intracelular.

Con el tratamiento con NAD^+ observaron que las células mesenquimales diferenciadas a adipocitos ya comienzan a presentar acumulación lipídica a partir del día 4 de diferenciación y al día 8 presentan mucha más acumulación lipídica, los otros tratamientos se comportan de manera similar en cuanto a la diferenciación adipogénica normal hasta el día 8, pero a partir de este día las células tratadas con NAD^+ apagan totalmente el programa de expresión lipídica o de fomento de la lipogénesis y al final de la diferenciación se observa que las células tratadas con el inhibidor de SIRT1 no son capaces de inducir adipogénesis y las células tratadas con el inhibidor de NAMPT son las más eficaces para iniciar el programa de expresión lipogénica.

Esto se debe, dijo, a que las células tratadas con NAD^+ presentan una firma transcripcional específica distinta del resto, pues al día 8 las células tratadas con el inhibidor de SIRT1 no presentan muchas diferencias respecto a las no tratadas, las tratadas con el inhibidor de NAMPT presentan alrededor de 680 genes que están diferencialmente expresados, pero hay hasta 4 mil 270 genes que están diferencialmente expresados en las células tratadas con NAD^+ .

Agregó que esto podría deberse a que cuando se tratan las células con NAD^+ aparecen dos rutas que son la firma característica del tratamiento, que es el silenciamiento de genes que participan en la producción de genes ribosomales y la sobreexpresión de genes que participan en el procesamiento de proteínas del retículo endoplasmático y la activación de la vía que detecta proteínas que están plegadas de manera aberrante.

Dijo que recientemente se dio a conocer que hay un mecanismo molecular mediado por SIRT1 que se activa cuando hay bajos niveles de glucosa y silencia la transcripción de ADNs ribosomales mediados por polimerasa 1.

Con base en esto midieron los niveles de energía de las células del modelo y encontraron que aquellas tratadas con NAD^+ arrestan su metabolismo a un estado de quiescencia, que les impide seguir expresando el proceso de expresión lipídica; sin embargo, esto plantea algunas incongruencias, pues elevados niveles de NAD^+ inhiben la adipogénesis, bajos niveles de NAD^+ la fomentan y bajos niveles de SIRT1 también inhiben la adipogénesis, pero SIRT1 requiere de NAD^+ . Esto podría estar relacionado con una de las limitantes de este estudio que consiste en que se utilizan fármacos que podrían tener una farmacodinámica que no está completamente descrita.

Para tratar de eliminar ese efecto su grupo ha generado mediante la técnica de CRISPR-Cas9 células troncales embrionarias humanas que tienen una delección en el exón 4 de los dos alelos de SIRT1, para estudiar qué es lo que hace SIRT1 en la diferenciación de distintos linajes, como el dopaminérgico y quizá poder estudiar más a fondo las conexiones entre metabolismo, identidad celular y epigenética.

Como mensaje final afirmó que en el contexto de la medicina de precisión no se ha dado la suficiente importancia a la necesidad de entender en qué momento del ciclo circadiano se encuentran los pacientes, averiguar cuál es el mejor momento para administrar un fármaco y así mejorar las dosis y su eficiencia, y por lo tanto es necesario comenzar a implementar este tipo de conceptos en la clínica. [1](#)

Una nueva estrategia en el descubrimiento de fármacos: identificación de series de análogos en bibliotecas químicas

J. Jesús Naveja

Departamento de Físicoquímica, Instituto de Química, UNAM.

Plan de Estudios Combinados en Medicina (PECEM), Facultad de Medicina, UNAM.



Jesús Naveja
Fotografía: Sonia Olguin

Posiblemente el lector haya escuchado que un amigo o familiar suyo toma una benzodiazepina (p. ej., clonazepam) para dormir o una sulfonilurea (p. ej., glibenclamida) como tratamiento contra la diabetes mellitus. Tanto las benzodiazepinas como las sulfonilureas son familias de moléculas, las cuales comparten un esqueleto o núcleo base y tienen funciones biológicas similares (Figura 1).

¿Por qué se desarrollan series de moléculas parecidas, si todas tienen la misma actividad? Normalmente, el proceso preclínico para el desarrollo de un nuevo fármaco requiere, en primera instancia, identificar una molécula que tenga un efecto farmacológico deseado; posteriormente, se plantean diferentes adiciones o sustituciones químicas, con la finalidad de encontrar moléculas análogas más potentes o con mejores propiedades fisicoquímicas que favorezcan el perfil de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la molécula. En el mejor de los casos, al crear análogos se podrá discernir la parte de la molécula

responsable de la actividad deseada (núcleo base) de aquellas decoraciones que pueden tener un efecto en otras de sus propiedades y que pueden ser sustituidas sin perder la actividad.

En el caso de la familia de las benzodiazepinas, si bien todas ejercen su efecto sensibilizando al receptor del neurotransmisor GABA, los diferentes análogos tienen distintos tiempos de vida media en el organismo, por lo que la aplicación clínica no es la misma para todos: algunos se utilizan como ansiolíticos e inductores del sueño, y otros en el tratamiento de las crisis convulsivas.

Análisis de ensayos de alto rendimiento y bibliotecas grandes de moléculas

En el contexto de los ensayos biológicos masivos (también llamados de alto rendimiento), actualmente se pueden probar en un experimento cientos de miles de moléculas en algunas semanas. Una parte de esta información (sobre todo la que se obtiene por fondos públicos) es publicada en repositorios de acceso libre, y se concatena y complementa con los datos de pruebas químicas en otros laboratorios del mundo. El resultado es que existe una gran cantidad de información acerca de la actividad química de millones de moléculas aisladas.

Una limitación importante de este tipo de información es la dificultad para estimar el grado de confiabilidad con la que se anota una actividad biológica; incluso más cuando los datos provienen de ensayos masivos, donde parcialmente se sacrifica el rigor metodológico a favor de aumentar la eficiencia del ensayo. Por eso los compuestos que dan un buen resultado en este tipo de ensayos comúnmente son sujetos a un análisis confirmatorio.

Se han aplicado diversos análisis estadísticos o de inteligencia artificial a los datos experimentales provenientes de pruebas de bibliotecas grandes de moléculas. Una de las estrategias de análisis más comunes para este tipo de

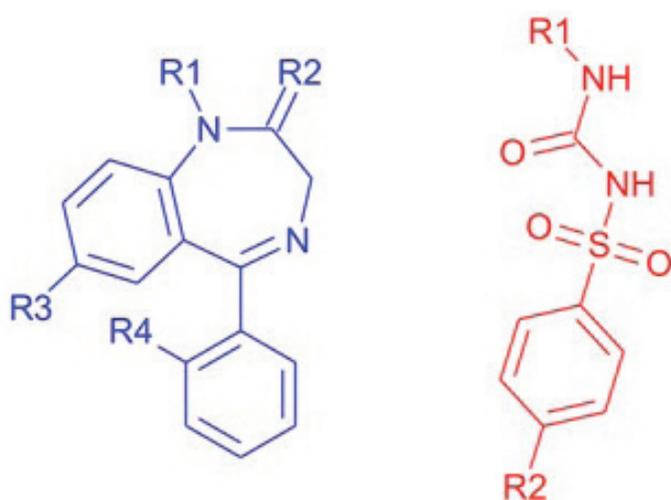


Figura 1. Núcleos base de las benzodiazepinas (en rojo) y de las sulfonilureas (en azul), las «R» marcan los sitios de sustitución, donde los diferentes análogos se diferencian químicamente.

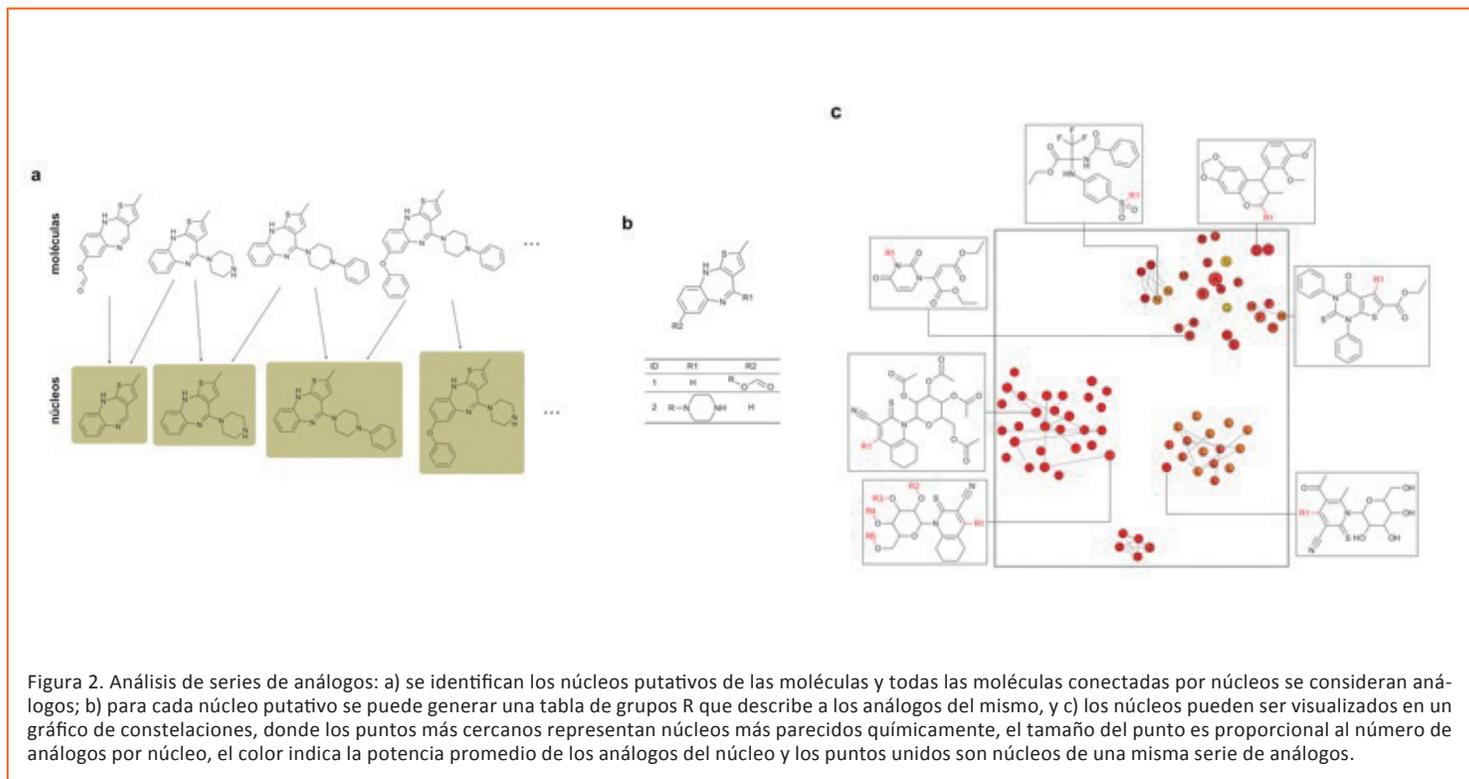


Figura 2. Análisis de series de análogos: a) se identifican los núcleos putativos de las moléculas y todas las moléculas conectadas por núcleos se consideran análogos; b) para cada núcleo putativo se puede generar una tabla de grupos R que describe a los análogos del mismo, y c) los núcleos pueden ser visualizados en un gráfico de constelaciones, donde los puntos más cercanos representan núcleos más parecidos químicamente, el tamaño del punto es proporcional al número de análogos por núcleo, el color indica la potencia promedio de los análogos del núcleo y los puntos unidos son núcleos de una misma serie de análogos.

datos consiste en agrupar las moléculas por sus similitudes químicas, considerando propiedades fisicoquímicas, el parecido en las estructuras químicas, etcétera; así se pueden identificar las moléculas más parecidas, según los criterios que se hayan considerado. El último paso sería encontrar grupos de moléculas que muestren un efecto positivo en el ensayo biológico, y tratar de encontrar la razón.

Identificación automática de series de análogos

La mayoría de las técnicas de agrupamiento de moléculas no están precisamente diseñadas para encontrar análogos químicos, sino simplemente «moléculas parecidas», lo cual puede resultar ser subjetivo. Además, se tiene que establecer un umbral para determinar qué tan parecidas deben ser dos moléculas para considerarlas del mismo grupo. En consecuencia, los grupos que resultan no son siempre fáciles de interpretar desde la perspectiva de la química farmacéutica.

Por esta razón, se ha desarrollado una estrategia enfocada en descubrir análogos químicos que utiliza ciertas reglas químicas para encontrar los posibles precursores de una molécula en cuestión, que se denominan «núcleos base putativos» o «núcleos putativos». De esta forma, todas las moléculas que se puedan anotar con los mismos núcleos putativos se pueden

considerar análogas, y tienen en común una parte importante de su estructura química e incluso de sus actividades biológicas (Figura 2).

El principal atractivo del análisis por series de análogos es la posibilidad de evitar falsos positivos, porque se evalúa un conjunto de moléculas que tienen un resultado individual en la prueba biológica. Las series con una proporción elevada de análogos activos se vuelven más interesantes, ya que posiblemente se trata de una familia de moléculas relacionada con el efecto biológico bajo estudio.

Los análisis de series de análogos pueden facilitar la identificación de familias de moléculas con actividades interesantes, a partir de ensayos de alto rendimiento. Actualmente, esta nueva estrategia se está aplicando en al menos dos proyectos de investigación y desarrollo: a) en la búsqueda de compuestos anticancerígenos selectivos y b) como análisis auxiliar en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad antidiabética.¹⁴

Agradecimiento

Al doctor José L. Medina-Franco, quien fue mi tutor del doctorado y con quien aprendí y trabajé en los proyectos de series de análogos por primera vez; además, él revisó (y dio sus opiniones acerca de) este escrito.

Referencias

- Bajorath J. Integration of virtual and high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:882–894. doi:10.1038/nrd941
- Bleicher K, Böhm H, Müller K et al. Hit and lead generation: beyond high-throughput screening. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2: 369–3780. doi:10.1038/nrd1086
- Naveja JJ, Pílon-Jiménez BA, Bajorath J, Medina-Franco JL. A general approach for retrosynthetic molecular core analysis. *J Cheminform.* 2019;11(1):61. doi:10.1186/s13321-019-0380-5
- Naveja JJ, Medina-Franco JL. Finding constellations in chemical space through core analysis. *Front Chem.* 2019;7:510. doi:10.3389/fchem.2019.00510

El ejercicio y el sistema Inmune

Sonia Olguín

La realización de ejercicio produce efectos contrastantes en la salud dependiendo de la intensidad con la que se realiza. Por ello el doctor Jorge Morales Montor, investigador del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas y sus colaboradores, estudiaron el efecto que un régimen de ejercicio (ejercicio crónico / moderado / aeróbico) tiene sobre la producción y función de los diferentes subconjuntos de células inmunes, presentándose este paradigma de ejercitación como uno de los más populares en la actualidad.

En el artículo "Chronic exercise modulates the cellular immunity and its cannabinoid receptors expression" publicado en la revista *PlosOne*¹, reportaron que el ejercicio produce un cambio significativo en algunas subpoblaciones de linfocitos (células CD4+, Tγδ y CD45 RA+) y un aumento en la expresión de los receptores de cannabinoides en esas mismas células lo que tiene implicaciones potencialmente funcionales en el sistema inmune.

La composición adecuada del sistema inmune (SI) y su función correcta le permitirán superar activamente los desafíos que de otro modo comprometerían la salud del organismo, como infecciones, enfermedades autoinmunes, cáncer, etc. A este respecto, se ha reconocido que la práctica regular del ejercicio confiere beneficios al

sistema inmune, lo que ha llevado a su implementación como una terapia alternativa o complementaria contra las enfermedades metabólicas e incluso para el tratamiento del cáncer; sin embargo, los datos sobre los cambios inducidos por el ejercicio en las subpoblaciones celulares del SI y su función, parecen ser controvertidos. La idea clásica sobre tales cambios sugería que eran los modelos de ejercicio moderado/crónico los promotores de un SI mejorado, mientras que los modelos agudos o de alta intensidad los responsables de repercutir negativamente en su función, no obstante, una visión más moderna pone en tela de juicio tal aseveración, resaltando la importancia de continuar investigando, sobre todo las alteraciones que se pueden producir a largo plazo.

Morales Montor y colaboradores explican que se han documentado algunas vías moleculares que se ven afectadas por el ejercicio y que poseen un potencial inmunorregulador, estas van desde variaciones en los sustratos de energía hasta la activación de vías de señalización con relevancia inmunorreguladora directa, tales como: la liberación de IL-6 por el músculo esquelético, liberación de hormonas del estrés, catecolaminas y neurotransmisores por el sistema simpático y para-simpático, entre otros. Por lo tanto, para contribuir a una mayor comprensión de estos efectos, decidieron evaluar el sistema cannabínérgico

(CBS), dada la evidencia de un aumento sutil de anandamida (molécula que actúa como un agonista de los receptores CB1 y CB2) después de breves períodos de ejercicio aeróbico y su mantenimiento hasta varios minutos después de la conclusión de la actividad física. Además, ambos receptores están ampliamente distribuidos en células y órganos del SI y su activación, de forma sinérgica o independiente, es capaz de producir cambios en la función de las células inmunes, por lo que su expresión proporciona información relevante sobre el estado del sistema inmune.

El objetivo de su estudio fue explorar los cambios a largo plazo que produce el ejercicio crónico (EC) en la proporción de esplenocitos de la inmunidad adaptativa e innata, y evaluar los efectos que tiene sobre su función (mediante la realización de pruebas de proliferación y prueba de citotoxicidad con esplenocitos totales *in vitro*), así como la determinación de la expresión de los receptores cannabinoideos (CBR) en estas células.

El estudio fue realizado en ratas Wistar machos entrenadas (corrían cinco veces por semana durante un período de 10 semanas, a intensidad moderada en una rueda motorizada) y comparadas con grupos control (que no realizaron ejercicio). Este estudio arrojó como primer resultado que el ejercicio crónico moderado afecta los parámetros de composición corporal,



pero no la ingestión total de alimentos o agua. Encontrando un aumento significativo de peso en los animales correspondientes a ambos grupos control con respecto al grupo de animales ejercitados. Consecuentemente, durante la extracción de muestras experimentales, se percibió una diferencia observable en la acumulación de grasa entre los grupos experimentales, los animales que realizaron la actividad física tenían menor cantidad de grasa visceral.

El segundo resultado fue que el ejercicio crónico moderado altera la composición de las subpoblaciones de esplenocitos. Dado que la distribución de células inmunes es un parámetro que proporciona información sobre deficiencias o alteraciones del SI, evaluaron varias subpoblaciones celulares del sistema inmune innato y adaptativo en el bazo de ratas. Tanto células NK (CD161 +) como macrófagos (CD11b +) mantuvieron su composición estable entre los grupos experimentales. En cuanto a las células de la respuesta inmune adaptativa se observó una disminución en la proporción de linfocitos T cooperadores y en linfocitos B del grupo que realizó el ejercicio en comparación con los grupos control sedentario y control de rueda; considerando tales cambios como un efecto del EC. Por otro lado, los linfocitos $T\gamma\delta$ mostraron un aumento en el grupo ejercitado en comparación con los grupos sedentario y control de rueda, que es también un cambio atribuible al entrenamiento. Cabe destacar que los linfocitos T totales (CD3 +) tampoco mostraron cambios entre los grupos experimentales.

También evaluaron si el EC promovía cambios en la expresión de los CBR en esplenocitos debido a que ésta varía según la activación o el perfil inflamatorio de las células del SI; con respecto a aquellas células pertenecientes a la inmunidad innata, células NK (CD161 +) y los macrófagos no presentaron cambios atribuibles al ejercicio. Únicamente se observó una disminución en la expresión de CB2 en las células NK de los grupos EXE y TC en comparación con SED. Por parte de la respuesta inmune adaptativa, los linfocitos T cooperadores (células CD4 +) presentaron un aumento en la expresión de CB1 en animales del grupo EXE en comparación con ambos grupos de control SED y TC, mientras que no se observaron diferencias en CB2. Se observó un fenómeno similar en la subpo-

blación $T\gamma\delta$ de animales EXE, que mostró una mayor expresión de CB1 en comparación con los grupos SED y TC, sin cambios en la expresión de CB2. Los linfocitos B también mostraron un aumento en su expresión de CB2 atribuible a la actividad física. La expresión de CBR no varió en las subpoblaciones de linfocitos T (CD3 +) y linfocitos T citotóxicos cuando se compararon los grupos experimentales.

Por otro lado, la capacidad proliferativa y la actividad citotóxica se han probado antes para evaluar el grado de competencia del sistema inmunitario de un sujeto, por lo que realizaron pruebas *in vitro* en las que observaron que el EC mejora la capacidad proliferativa pero no la actividad citotóxica de los esplenocitos totales. Hallazgo importante que complementado con los descubrimientos de la disminución en las poblaciones linfocíticas, y su aumento en la expresión de los CBR, nos sugieren una mayor eficiencia del SI en aquellos animales ejercitados, en donde una menor cantidad de células pero más reactivas, igualan la capacidad de un sistema más robusto pero menos activo. Más investigación a respecto de este tema será necesaria para poner a prueba y confirmar esta hipótesis.

Por último, los niveles de corticosterona en el suero sanguíneo de los animales de los diferentes grupos fue analizado, pues se considera un marcador de estrés confiable. El resultado fue que el ejercicio crónico no alteró el nivel de corticosterona en aquellos animales ejercitados.

Finalmente, este estudio proporciona información relevante sobre los cambios provocados en el SI por una forma de ejercicio elegida por una gran proporción de la sociedad hoy en día y contribuye a la descripción de los mecanismos subyacentes que median tales efectos. 

1. Valencia-Sánchez S, Nava-Castro KE, Palacios-Arreola MI, Prospéro-García O, Morales-Montor J, Drucker-Colín R (2019) Chronic exercise modulates the cellular immunity and its cannabinoid receptors expression. *PLoS ONE* 14(11): e0220542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220542>



Día Mundial de la Lucha contra el Sida

Keninseb García

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una de las más importantes a nivel mundial debido al número de personas infectadas, pero aún no se cuenta con una cura definitiva. En el marco del Día Mundial de la Lucha contra el sida, la doctora Leonor Huerta Hernández, del Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, describió dos de las líneas de investigación que se desarrollan en su laboratorio; la primera consiste en estudiar la respuesta inmune por anticuerpos y la segunda se relaciona con la persistencia del virus en linfocitos T en reposo. Las investigaciones buscan obtener mayor información sobre el proceso a través del cual el virus infecta a la célula hospedera y se replica dentro de ella.

La doctora Leonor Huerta mencionó que en 2018 alrededor de 44 millones de personas tenían la infección por el VIH y de ellos poco más de la mitad tenía en ese año acceso a la terapia antirretroviral. La terapia permite tener una calidad de vida aceptable, aunque sus efectos colaterales deben ser atendidos.

Dijo que actualmente el padecimiento sólo se considera mortal cuando las personas no tienen acceso al tratamiento, pues si se sigue el protocolo de manera adecuada y vigilada por personal médico se puede tener una esperanza de vida prácticamente igual que una persona sin la infección.

La infección por el VIH mina las defensas naturales de nuestro organismo contra agentes patógenos. Sin embargo, si el individuo se apega al tratamiento, su sistema inmune puede permanecer activo. En este caso la infección se vuelve crónica, ya que el tratamiento abate los niveles de replicación del virus pero no lo elimina completamente. Si el tratamiento se interrumpe, aunque sea de una manera breve, el virus puede reaparecer a niveles que podrían dañar al organismo y, peor aún, dar origen a mutantes resistentes a los medicamentos. La doctora Huerta explicó que los medicamentos antirretrovirales que proporciona actualmente el sistema de salud pública en nuestro país son la opción más apropiada de tratamiento, ya que efectivamente tienen la capacidad de bloquear la función de proteínas del virus

que son clave en su ciclo de vida. La toma del tratamiento debe ser ininterrumpida por las razones mencionadas antes.

En entrevista la investigadora explicó que una de las razones por las que aún no se cuenta con una cura que elimine definitivamente al virus tiene que ver con el tipo de células que infecta: los linfocitos T CD4, que son esenciales para que la respuesta inmune funcione adecuadamente.

Indicó que en la respuesta inmune contra el VIH, los linfocitos T CD4 se activan y con ello se acelera su metabolismo, se dividen rápidamente y producen una gran cantidad de proteínas. Esto activa al VIH residente en estas células, el cual aprovecha la maquinaria celular para producir más copias de sí mismo; es decir, que la respuesta inmune que nos debería de proteger contra el virus le sirve a este para multiplicarse.

#DÍAMUNDIALSIDA 

**¡HABLA
CONMIGO
abiertamente!**

Esto también ha dificultado el desarrollo de vacunas, pues al activar la respuesta inmune se generan condiciones favorables para que el virus se multiplique e infecte a más células T CD4. Otro factor que complica el control del virus por la respuesta inmune es la capacidad de este para mutar. Las mutaciones le permiten al virus modificar sus componentes y de este modo evadir la acción de anticuerpos y células que deberían bloquearlo.

La investigadora explicó que en los linfocitos T CD4 existen moléculas que el virus utiliza para entrar a las células, principalmente las conocidas como CD4, CXCR4 y CCR5. Una vez que el virus contacta a estos receptores se produce la fusión de las membranas del virus y de la célula, un proceso que permite el ingreso del material genético viral al interior del linfocito. Además de estos receptores clásicos, hay otras moléculas celulares que contribuyen a mejorar el proceso de fusión de membranas.

La doctora Huerta y sus colaboradores están interesados en establecer el papel que juegan otras proteínas de la membrana de los linfocitos en la infección por el VIH y averiguar si anticuerpos contra proteínas del huésped pueden contribuir a contener la infección. Recientemente, los investigadores analizaron muestras de sangre de 38 individuos infectados por VIH, y mostraron que el suero de los pacientes contiene anticuerpos que reconocen moléculas de la superficie de los linfocitos. Estos anticuerpos no se encontraron en el suero de 30 individuos sanos, por lo que su presencia es propia de la infección. Los investigadores observaron que este tipo de anticuerpos contribuye a inhibir la fusión de membranas celulares inducida por proteínas del VIH. Además, encontraron que su nivel en el suero se relaciona de manera inversa con la carga viral en la sangre del paciente, es decir que a más anticuerpos contra la membrana del linfocito hay menos carga viral. La doctora Huerta propone que estos anticuerpos podrían ser parte de una respuesta inmune capaz de bloquear la entrada del virus a las células.

Actualmente el grupo ha propuesto investigar cuáles son las proteínas específicas implicadas en la inducción de auto-anticuerpos que inhiban al virus. Los resultados de este trabajo muestran que no solo son los anticuerpos contra el virus pueden participar en la respuesta inmune, sino también los

anticuerpos contra las propias células. La investigadora explicó que este conocimiento es relevante para conocer mejor la respuesta del individuo durante la infección natural.

Con respecto a otra línea de investigación, la doctora Huerta mencionó que los virus que persisten a pesar del tratamiento antirretroviral pueden mantenerse dentro de linfocitos T CD4 que no están activados, es decir, en linfocitos en reposo. Mencionó que el estudio de la persistencia del virus en las células de individuos infectados es complejo debido a las diversas alteraciones que presentan estas células y a la diversidad del virus. Por ello, la doctora Huerta y sus colaboradores proponen un modelo que utiliza el cultivo *in vitro* de linfocitos en reposo provenientes de donadores sanos. Los cultivos se llevan a cabo en ausencia de suero fetal bovino, el cual podría enmascarar los efectos de moléculas que podrían activar a las células y al virus, las cuales se pretende investigar. En el grupo se ha mostrado que en estas condiciones de cultivo las células son estables y mantienen su capacidad de activarse. Las células son mantenidas en cultivo durante tiempos largos, permitiéndoles tener control sobre las condiciones en que pueden ser infectadas por el virus. 

PREVENCIÓN DEL VIH

SI ERES
VIH-



SI ERES
VIH+

USO DE CONDONES Y LUBRICANTES



Usar condones de manera consistente y correcta, y con lubricante, reduce hasta un 94% la transmisión del VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

USO DE CONDONES Y LUBRICANTES



Usar condones de manera consistente y correcta, y con lubricante, reduce hasta un 94% la transmisión del VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

PRUEBAS DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL



Al hacerte pruebas regularmente y tratarte reduce la posibilidad de contraer el VIH.

PRUEBAS DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL



Al hacerte pruebas regularmente y tratarte reduce la posibilidad de transmitir el VIH.

PREP



La profilaxis preexposición (PrEP) usada diariamente por una persona con alto riesgo de contraer el VIH previene la infección.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL



Una persona que vive con el VIH y que toma correctamente los medicamentos antirretrovirales no transmite el virus a otras personas.

PEP



La profilaxis posterior a la exposición (PEP) al VIH se utiliza en emergencia para prevenir la infección hasta 72 horas después de tener relaciones sexuales consentidas de alto riesgo u otra exposición potencial.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL



Mantenerse en tratamiento es la clave para una vida saludable y duradera y para no transmitir el VIH a otras personas.



Es necesario que los gobiernos faciliten las condiciones para que todas las personas tengan acceso a todos los servicios de prevención y tratamiento del VIH recomendados por la OMS, libres de estigma y discriminación.

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud

ONUSIDA



unicef



Día de la informática, más allá de los unos y ceros

David Rico
Sección de Cómputo, IIB UNAM

Las computadoras al igual que nosotros los humanos tienen un lenguaje que utilizan internamente para realizar las instrucciones que le indicamos, ese lenguaje se conoce como binario y consta únicamente de dos números: el cero y el uno.

¿Cómo es que nace este lenguaje?, este estándar de procesamiento interno de las computadoras surge a partir de su diseño e implementación en circuitos electrónicos, éstos tienen la capacidad de manejar dos estados: encendido y apagado que corresponden al uno y cero respectivamente. Inicialmente la capacidad de procesamiento de las computadoras era limitada, aunado a que su diseño era básico; entonces la dificultad de programar esos equipos en lenguaje binario era relativamente "trivial".

Ahora bien, para cuantificar la dificultad de escribir un sistema operativo Windows vigente en lenguaje binario podríamos considerar las siguientes afirmaciones:

- Necesitaríamos escribir 20 Gb de ceros y unos aproximadamente para equipos recientes (64 bits) y 16 Gb para equipos antiguos (16 bits).
- Para imprimir ese programa necesitaríamos un pliego de papel de algunos kilómetros, y
- Teniendo en cuenta que un programa demoraba semanas para instalarse en la computadora ENIAC, podríamos afirmar que instalar un sistema operativo Windows nos llevaría años.

Con los datos anteriores podemos ver que la programación en lenguaje binario o máquina era un proceso sumamente costoso, considerando principalmente que el procesamiento era lento

y la ejecución de los programas requería gran atención por parte de los operadores en las primeras computadoras.

Teniendo en cuenta el panorama anterior académicos del mundo trabajaron para hacer del cómputo un proceso más eficiente, tanto físicamente (hardware) disminuyendo su tamaño como lógicamente (software), mejorando las herramientas de programación. Un acontecimiento importante se dio a finales de la primera generación de computadoras y es justamente cuando aparece el primer compilador creado por la matemática Grace Murray Hopper; ¿qué es un compilador? es un programa que traduce instrucciones computacionales estructuradas en lenguaje humano al lenguaje binario que hablan las computadoras; en un principio no fue lo que se esperaba pero definitivamente marcó un hito en la historia de la computación.

Para rendir homenaje a la disciplina que permite el tratamiento automático de la información en las organizaciones, se eligió el 9 de diciembre como el "Día Mundial de la Informática" y fue elegida la fecha como homenaje a Grace Murray Hopper, considerada una pionera del cómputo y una de las principales aportadoras en el área.

A manera de conclusión debemos tener en cuenta que vivimos en un mundo donde la informática es uno de los ejes principales en el funcionamiento de las organizaciones, pero también es una realidad que las herramientas tecnológicas independientemente de su avance dependen de los procesos internos de las mismas organizaciones, es decir, un proceso deficiente conllevará a una automatización de la misma forma. ■

DÍA mundial de la informática

