



# Gaceta Biomédicas



Junio de 2019 Año 24 Número 6 ISSN 1607-6788

Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

## Primer estudio masivo de secuenciación de exomas de población mexicana

Pág. 8

El Cerebro  
y la Neuroinmunoendocrinología

Pág. 3

El Papel de la Microbiota Intestinal  
en la Esclerosis Múltiple

Pág. 10



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 Olguin 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 6. 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 junio 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: Mtra. Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@biomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@biomedicas.unam.mx)

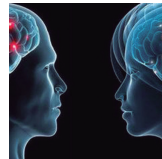
Las opiniones expresadas en los artículos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente el punto de vista de la Institución. Prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio impreso o electrónico, sin previa autorización. Ni el Instituto ni la **Gaceta Biomédicas**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

# CONTENIDO

AÑO 24 NÚMERO 6 JUNIO, 2019

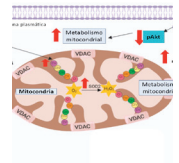
3

EL CEREBRO Y LA NEUROINMUNOENDOCRINOLOGÍA



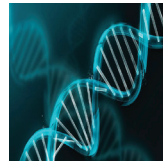
6

DIFERENCIAS EN EL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO ENTRE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO, POSITIVO Y NEGATIVO AL VPH



8

PRIMER ESTUDIO MASIVO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMAS DE POBLACIÓN MEXICANA



10

EL PAPEL DE LA MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

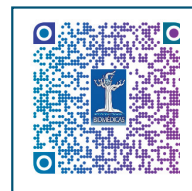


12

EL LENGUAJE DE PROGRAMACIÓN PYTHON Y LA CIENCIA



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 Cerebro y la Neuroinmunoendocrinología



Sonia Olguin

La pregunta de cómo se relacionan el sistema inmune, el sistema nervioso central y el sistema endócrino en las enfermedades cerebrales fue abordada por diversos expertos especialistas en el Simposio "El Cerebro y la Neuroinmunoendocrinología", organizado por el doctor Jorge Morales Montor, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas.

En este simposio organizado como parte de las actividades de la Sociedad Mexicana de Neuroinmunoendocrinología, participó la doctora Erika Estrada Camarena, del Laboratorio de Neuropsicofarmacología del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", quien explicó que durante la perimenopausia las mujeres tienen mayor riesgo de presentar un cuadro depresivo y/o ansioso. En un modelo animal de menopausia, la doctora observó que los animales desarrollan una condición semejante a la del síndrome metabólico en humanos al ser alimentados con una "dieta de cafetería" (con alto contenido calórico), la cual les produce ansiedad y signos de neuroinflamación moderada en el hipocampo, así como hiperglicemia y dislipidemia.

Al administrarle a los animales AE-PG (extracto acuoso de la granada cuyo nombre científico es *Punica granatum*) observó que se previene el desarrollo de algunos signos del síndrome metabólico y de neuroinflamación. La investigadora considera que el mecanismo de acción del AE-PG para prevenir la neuroinflamación y la ansiedad podría ser a través de la activación del receptor PPAR $\gamma$ /Mas en el hipocampo. Estos hallazgos indican que el extracto de granada podría tener efectos benéficos sobre el control de la glicemia y la sensibilidad a la insulina, además de contribuir a disminuir la neuroinflamación y la ansiedad en la menopausia.

Por su parte, el doctor Rogelio Hernández Pando del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ), habló de las implicaciones inmunopatológicas, conductuales y cognitivas de la neuroinflamación producida por

tuberculosis pulmonar experimental. Explicó que la respuesta inflamatoria crónica periférica (ocasionada por cáncer y enfermedades neurodegenerativas, infecciosas y autoinmunes) daña los procesos de memoria, aprendizaje, plasticidad neuronal y neurogénesis, debido a niveles elevados de las citocinas proinflamatorias IL 1, IL 6 y TNF $\alpha$ , lo que se manifiesta en daño neuronal y psicológico.

Mencionó que se ha reportado que 47.3 por ciento de los pacientes con enfermedad pulmonar producida por *Mycobacterium tuberculosis* padecen también ansiedad y depresión, lo cual no es únicamente un factor de tipo psicológico, sino que la neuroinflamación causada por la infección, está relacionada con estas alteraciones conductuales.

El doctor Hernández Pando y sus colaboradores realizan estudios en los que evalúan las posibilidades de usar diferentes fármacos antiinflamatorios para evitar la neuroinflamación. Empezaron sus estudios con glucocorticoides que son potentes antiinflamatorios pero tienen muchos efectos secundarios a diferentes niveles, sobre todo cuando se administran sistémicamente, por lo que propusieron su administración por vía intranasal para que sean conducidos por el nervio olfatorio y lleguen a nivel central sin que tengan distribución sistémica. A ratones Balb/c infectados por *M. tuberculosis* les administraron dexametasona en tres dosis diferentes (alta, media y baja). El resultado fue que ningún animal murió, pero la dosis alta (2.5 mg por kilogramo) incrementó significativamente la carga bacilar durante la fase progresiva, mientras que las dosis media y baja (0.25 y 0.05 mg) redujeron la canti-

dad de bacterias, mostrando que los glucocorticoides pueden ser proinflamatorios o antiinflamatorios dependiendo de la dosis y de la vías de administración. Cuando la dexametasona se administra en pequeñas dosis promueve receptores tipo Toll y además produce fundamentalmente una activación del receptor tipo 1 para glucocorticoides; en consecuencia tiene un efecto fundamentalmente proinflamatorio, que causa una disminución significativa de bacterias. La dexametasona resultó tan beneficiosa que no sólo la usaron para evitar la neuroinflamación, sino para curar la enfermedad utilizándola en combinación con antibióticos para acortar el tratamiento.

Posteriormente, el doctor José Ramón Eguibar, director general de Investigación de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, en su ponencia "Ansiedad y la Depresión: Flagelos en el Siglo XXI", abordó la relación que han encontrado entre el bostezo y la resiliencia a la ansiedad y la depresión. Explicó que su grupo se ha dedicado a conocer los mecanismos neurofisiológicos que regulan el bostezo. Esta conducta se caracteriza por una profunda inspiración seguida de una expiración forzada y corta, al mismo tiempo todos los músculos del cuerpo se contraen intensamente incluyendo aquellos alrededor de los ojos. Mencionó que el bostezo cumple una función termorreguladora en la cabeza y además presentó su modelo de ratas con alto (HY) y bajo bostezo (LY), siendo las primeras resilientes a la ansiedad y las segundas muy ansiosas. Adicionalmente, midió la depresión en ambos grupos de ratas y encontró que las LY se deprimen más que las HY aunque sean expuestas al mismo estresor, la prueba de nado forzado.

Por su parte, el doctor Jesús Ramírez Bermúdez del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en su ponencia "El Problema Cerebro-Mente: Lecciones desde la Clínica Neuropsiquiátrica" habló de la intersección entre la neurología y la psiquiatría ejemplificándola con un caso clínico caracterizado por fenómenos neurológicos como encefalitis viral por herpes y por sín-



Doctora Erika Estrada Camarena

tomas psiquiátricos como la agresividad, síntomas depresivos, ansiedad, alucinaciones y catatonía, por lo que es un fenómeno de interdisciplina en la neuropsiquiatría, que es la intersección entre la neurología de la conducta (estudio de problemas de conducta asociada con problemas estructurales del sistema nervioso) y la psiquiatría biológica (estudio neurocientífico de pacientes con trastornos mentales), y también se relaciona estrechamente con la neuropsicología que es una rama de la psicología.

Mencionó que los pacientes con encefalitis viral cursan con muchos fenómenos psiquiátricos como alteraciones de la memoria, agresividad, agitación, alucinaciones; y desde la perspectiva de la neuroquímica cursan con anormalidades del metabolismo de la dopamina que produce alucinaciones. Explicó que la encefalitis límbica autoinmune por anticuerpos anti-NMDA (de N-metil-D-aspartato), es una entidad neuropsiquiátrica mediada por anticuerpos contra antígenos intracelulares, receptores sinápticos o canales iónicos, pero su presentación es eminentemente psiquiátrica; es decir, es una entidad que tiene una presentación psiquiátrica, una base neurológica y un tratamiento inmunológico (plasmaféresis), la cual representa un paradigma emergente que se sitúa en la frontera entre la neurología y la psiquiatría, de manera que se trata de una herramienta conceptual para entender la relación entre cerebro y mente mediante una enfermedad. Informó que 40 por ciento de estos pacientes son atendidos en psiquiatría por los síntomas, donde frecuentemente reciben medicamentos antipsicóticos con los

que empeoran y cursan con anormalidades de la función autonómica e incluso con una falla grave del sistema nervioso autónomo.

La doctora Karla Sánchez Huerta del Instituto Nacional de Pediatría mostró los efectos biológicos de las hormonas tiroideas en el cerebro, evaluando cómo este último se modifica conforme las hormonas tiroideas se modifican tanto en la periferia como a nivel del sistema nervioso central (SNC). Explicó que se sabía de la interacción del sistema endócrino tiroideo y el SNC desde hace mucho tiempo cuando se observó que los hijos de madres hipotiroideas presentaban discapacidad intelectual severa y se intuyó que estas hormonas eran necesarias para el neurodesarrollo. Ahora ya se conocen muchos de los mecanismos en los que las hormonas participan en el neurodesarrollo y los más importantes tienen que ver con la etapa postmitótica, participando en la mielinización, en la diferenciación celular y en los procesos de migración.

La doctora Sánchez se interesó en el estudio de los efectos de las hormonas tiroideas en el cerebro adulto, y mencionó que tanto el Asta de Ammón como el giro dentado presentan bastantes alteraciones en condiciones de hipotiroidismo y sus evidencias experimentales muestran que las hormonas tiroideas tienen efectos biológicos en el hipocampo del individuo adulto y que a nivel funcional, tienen un efecto muy importante en el encéfalo adulto en el proceso de neurogénesis para conservar las poblaciones celulares que han salido del ciclo celular; modulan la latencia de los potenciales de campo a través de su efecto termogénico, preservan la población de neuronas

piramidales de esta región y favorecen la neurotransmisión glutamatérgica.

Por su parte, la doctora Edda Sciutto del Instituto de Investigaciones Biomédicas habló de los costos y beneficios de la neuroinflamación e informó que este es un fenómeno fundamental para sobrevivir porque controla fenómenos infecciosos, el desarrollo de tumores y permite reparar tejidos, pero también tiene costos porque la respuesta inflamatoria puede generar daño. Mencionó que cualquier neuropatología tiene un componente inflamatorio difícil de controlar porque eso implica el uso de sustancias que tienen efectos colaterales importantes que pueden ocasionar la muerte del paciente. Los glucocorticoides son los antiinflamatorios más efectivos; sin embargo, cuando son administrados por vía periférica sólo un porcentaje muy bajo llega al SNC por lo que se requieren dosis muy altas con efectos negativos importantes, lo que limita su uso en forma crónica.

El grupo de la doctora Edda Sciutto identificó dos estrategias para el control de la neuroinflamación, la primera fue la estimulación del nervio vago que se ha demostrado que tiene actividad antiinflamatoria a nivel sistémico y el uso de glucocorticoides por vía intranasal, la cual es el contacto directo del medio ambiente con el SNC, a través del nervio olfatorio, lo que permite lograr mayor concentración central y poder reducir las dosis y aumentar la eficiencia. Esta estrategia ya fue probada en un modelo de sepsis donde se aplicó dexametasona, resultando más efectiva para controlar la neuroinflamación que por vía endovenosa. Basados en estos resultados lo han usado en distintos modelos experimentales de esclerosis múltiple (encefalitis autoinmune) administrando metilprednisolona por vía intranasal, la cual también resultó eficaz. Ahora iniciarán un protocolo clínico para esclerosis múltiple en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" y también seguirán estudiando el evento cerebral vascular isquémico.

"El Cerebro Adicto" fue la ponencia dictada por el doctor Alberto Salazar Juárez del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Explicó que al consumir droga, en el cerebro aumenta la liberación de dopamina y cambia su morfología en corto tiempo y constantemente, por lo que los sujetos con patología de abuso de la sustancia van a desarrollar otras patologías psiquiátricas debido a que los contactos neuronales son otros, porque lo que no debería estar conectado ahora lo está. Mencionó que la terapéutica en las adicciones es muy compleja y multi-



Doctor Rogelio Hernández Pando

disciplinaria porque al cambiar el cerebro también cambia el sistema inmune, incluso se sabe que algunas drogas generan inmunodepresión.

El doctor Salazar hizo referencia al trabajo realizado en su laboratorio para el desarrollo de un monoconjugado que va a impedir que la droga cruce la barrera hematoencefálica, llegue al cerebro y lleve a cabo sus efectos, y así poder aplicar otro tipo de terapias como las conductuales o farmacológicas.

La doctora Nimbe Torres y Torres del INCMNSZ y la doctora Claudia Pérez del CINVSTAV Zacatenco trataron el tema del impacto de los alimentos en el eje intestino-cerebro. La doctora Torres abordó la importancia que tienen los nutrimentos y la microbiota y comentó sobre sus estudios de alimentos funcionales, los cuales además de aportar un valor nutricional proveen beneficios específicos sobre la salud o reducen el riesgo de enfermedades crónicas. Comentó sobre su interés en alimentos altos en fibra soluble como la zanahoria, el aguacate, el ajo, la cebolla, los nopales, los frijoles, el plátano verde y la jícama. Explicó las funciones de los microorganismos en la nutrición como son: la degradación de hidratos de carbono complejos no digeribles, la producción de ácidos grasos de cadena corta, la síntesis de vitaminas y su función protectora (porque previenen el establecimiento de microorganismos patógenos) y trófica (porque modula la diferenciación y proliferación celular del epitelio del intestino).

También abordó el papel de la microbiota intestinal en el señalamiento de eventos

bioquímicos entre el tracto gastrointestinal y el SNC, y cómo los cambios en la alimentación son responsables de hasta 57 por ciento de la variación estructural de la microbiota intestinal; como ejemplo mencionó que cuando se consumen dietas altas en grasa y azúcares en exceso se puede provocar un desequilibrio en la microbiota (disbiosis) que ocasiona una inflamación de bajo grado no sólo en el intestino sino en otros órganos como el cerebro, y puede ocasionar neuroinflamación, mientras que el consumo de frutas y verduras, ácidos grasos omega 3 y omega 6 disminuye tanto el desequilibrio en la microbiota como la inflamación.

La doctora Torres estudió algunos alimentos, principalmente el nopal, que tiene ácidos fenólicos, flavonoides, vitamina A, vitamina C, fibra soluble, mucílago, la pectina, y polifenoles como la quercetina, la isorramnetina y el canferol que tienen un efecto muy importante en la microbiota intestinal. En un estudio en humanos pudo observar que la administración de 50 gramos de nopal disminuye las concentraciones de glucosa y de insulina, y también del péptido gastrointestinal GIP que se secreta en el intestino y es el responsable de regular la secreción de insulina.

La doctora Claudia Pérez, por su parte, se refirió a cómo la microbiota se modifica en pacientes con deterioro cognitivo leve y mostró sus estudios del impacto que tienen los nutrimentos en el cerebro.

El doctor Lenin Pavón, del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, mencionó que de acuerdo con la OMS, la depresión es una emergencia mundial de salud, y entre 35 y 85 por ciento de

los pacientes afectados no reciben atención médica ni un adecuado manejo de la enfermedad por los estigmas; además de las ideas que los médicos tienen, como el pensar que la depresión es un padecimiento sólo de tipo psiquiátrico, ya que se ignora que tiene componentes hormonales, nerviosos e inmunológicos, por lo que su tratamiento integral involucra el estudio de la interacción neuroinmunoendocrino-lógica y los factores ambientales como los elementos nutricionales y el microbioma que también pueden generar afectaciones en estos sistemas.

El doctor Pavón explicó que la interacción neuroinmunoendocrino-lógica está fundamentada y dada por la comunicación constante, permanente y bidireccional entre los mediadores solubles del sistema nervioso, el endócrino y el inmunológico, por lo que existen receptores para estas moléculas en todas las células; es decir, las neuronas, las células glandulares y los leucocitos tienen receptores para hormonas, neurotransmisores y citocinas, de modo tal que las variaciones en cualquiera de estos sistemas afectan también el funcionamiento de los dos restantes, y en el paciente deprimido esta desregulación se puede ver claramente.

Mencionó que cuando estamos sometidos de manera crónica a un estímulo estresante tenemos inflamación de bajo grado o inflamación estéril porque no hay un elemento infeccioso o una lesión que lo esté causando, sino que es producto de la interpretación que hace el individuo del entorno.

El doctor Pavón y sus colaboradores realizaron un seguimiento durante 52 semanas a pacientes con diagnóstico de depresión mayor en el que administraron un tratamiento con antidepresivos a un grupo de pacientes, y a otro grupo lo trataron con un antidepresivo y un inmunomodulador; observaron que en la semana 20 en el segundo grupo disminuyeron 50 por ciento los niveles de cortisol en orina de 24 horas, lo que indujo una mejoría sostenida durante las 32 semanas restantes del estudio, en todos los parámetros moleculares evaluados; mientras que en el primer grupo, el antidepresivo sólo logró disminuir 30 por ciento los niveles de cortisol en orina de 24 horas, en la semana 52, por lo que sugieren que para el manejo de la depresión es una buena estrategia manejar un antidepresivo más un inmunomodulador para controlar los fenómenos alterados de neurotransmisión, inflamación y hormonales, para generar una restauración más eficiente de la condición del paciente. [f](#)

# Diferencias en el comportamiento biológico del cáncer de cabeza y cuello, positivo y negativo al virus del papiloma humano

Marcela Lizano Soberón  
Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer  
del Instituto de Investigaciones Biomédicas en el Instituto Nacional de Cancerología

La infección persistente con el virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervicouterino, aunque también se asocia con el desarrollo de algunos otros tumores de la región anogenital, así como de cabeza y cuello. La infección con el VPH es muy frecuente; sin embargo, en la mayoría de los casos ocurre de forma transitoria sin generar problemas en la salud. Sólo en un pequeño porcentaje de las personas infectadas, la infección persiste y provoca alteraciones celulares que conducen al desarrollo de cáncer<sup>1</sup>.

Cerca de 40 tipos del VPH pueden infectar la región anogenital, de los cuales, los tipos virales de alto riesgo oncogénico 16 y 18 son los más frecuentes; por lo tanto, las vacunas profilácticas actuales incluyen antígenos contra proteínas de estos tipos virales.

Actualmente se conocen diversos mecanismos por los cuales los VPH de alto riesgo pueden promover la carcinogénesis a través de numerosas interacciones, principalmente de las oncoproteínas virales E6 y E7, con proteínas celulares involucradas en el control del ciclo celular, apoptosis, proliferación celular, procesos de reparación del DNA y respuesta inmune. En conjunto, estos efectos virales pueden provocar la persistencia de la infección y la proliferación de células con mutaciones, lo que favorece la transformación maligna<sup>2</sup>.

Por otro lado, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCC) es la sexta causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo. Este tipo de cáncer incluye distintos subsitios anatómicos tales como: cavidad nasal, oral, orofaríngea, hipofaríngea, laringe y glándulas salivales<sup>3</sup>. En general, el desarrollo de CCC se ha asociado con el tabaquismo, consumo de alcohol y a una higiene bucal deficiente; sin embargo, la infección principalmente con los VPH 16 y 18 ha surgido como un nuevo factor de riesgo, en particular para el cáncer de orofaríngea<sup>4</sup> y probablemente para un porcentaje de cáncer de cavidad oral<sup>5</sup>. Recientemente, el CCC ha adquirido gran importancia debido a que estudios epidemiológicos

identifican que su incidencia va en aumento, particularmente en población joven<sup>4,6</sup>, esto atribuido a un aumento en la prevalencia de infecciones con el VPH.

El CCC presenta un alto grado de heterogeneidad, con diferente pronóstico para cada subgrupo de tumores; sin embargo, se ha observado que la mayoría de los pacientes que son positivos al VPH tienen una mejor respuesta al tratamiento con radiación, comparada con la respuesta de los tumores que no tienen VPH<sup>7</sup>. Por lo tanto, parecería que los procesos causantes del cáncer, promovidos por el VPH, podrían ser los mismos que ahora promuevan una buena respuesta a la radiación.

Es importante resaltar que, dentro del grupo de tumores positivos al VPH, 20 por ciento no sigue el mismo comportamiento, pues no responde adecuadamente a la radiación. Esto nos ha motivado a estudiar los mecanismos de respuesta al tratamiento con el fin de identificar biomarcadores pronósticos y blancos terapéuticos.


Por ejemplo, se conoce que en los tumores de CCC negativos al VPH se produce la reprogramación del metabolismo energético, promoviendo el metabolismo de los lípidos y el efecto Warburg (en el que la glucosa es metabolizada a ácido láctico sin utilizar la fosforilación oxidativa, aun en presencia de oxígeno), en comparación con los CCC positivos al VPH, que presentan fosforilación oxidativa aumentada y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno. Esta diferencia metabólica en CCC VPH nega-

tivo, aunada a una mejor capacidad en la reparación del DNA podría repercutir en su mala respuesta a radiación ionizante, promoviendo la radiorresistencia<sup>8</sup>.

Dado que se desconocen los mecanismos por los cuales las oncoproteínas de VPH afectan el metabolismo mitocondrial, en nuestro grupo nos interesó determinar el efecto de E6 en un modelo de líneas celulares de CCC, con el fin de esclarecer su posible participación en la radiosensibilización. En nuestros estudios hemos observado que las proteínas E6 de los VPH 16 y 18 presentan diferentes comportamientos de acuerdo con el contexto celular. En particular, en el modelo de líneas celulares de CCC, E6 aumenta el metabolismo mitocondrial, lo que se asocia al incremento en las subunidades proteicas de los complejos mitocondriales I, II, III, IV de la cadena de transporte de electrones y de la ATPasa; además de un aumento significativo en el canal aniónico dependiente de voltaje (VDAC) y una disminución de los niveles de pAkt, cuya inhibición está asociada a la inducción del metabolismo mitocondrial. Además observamos que, aunque E6 induce el metabolismo mitocondrial, también genera el desacoplamiento mitocondrial, por lo que no se observó el incremento esperado en los niveles de ATP, lo cual a su vez se asoció con un aumento en las especies reactivas de oxígeno, estrés oxidante y daño al DNA<sup>9</sup>. Estos resultados sugieren que las oncoproteínas E6 del VPH 16 y 18 son inductoras del metabolismo y desacoplamiento mitocondrial, de estrés oxidante y daño

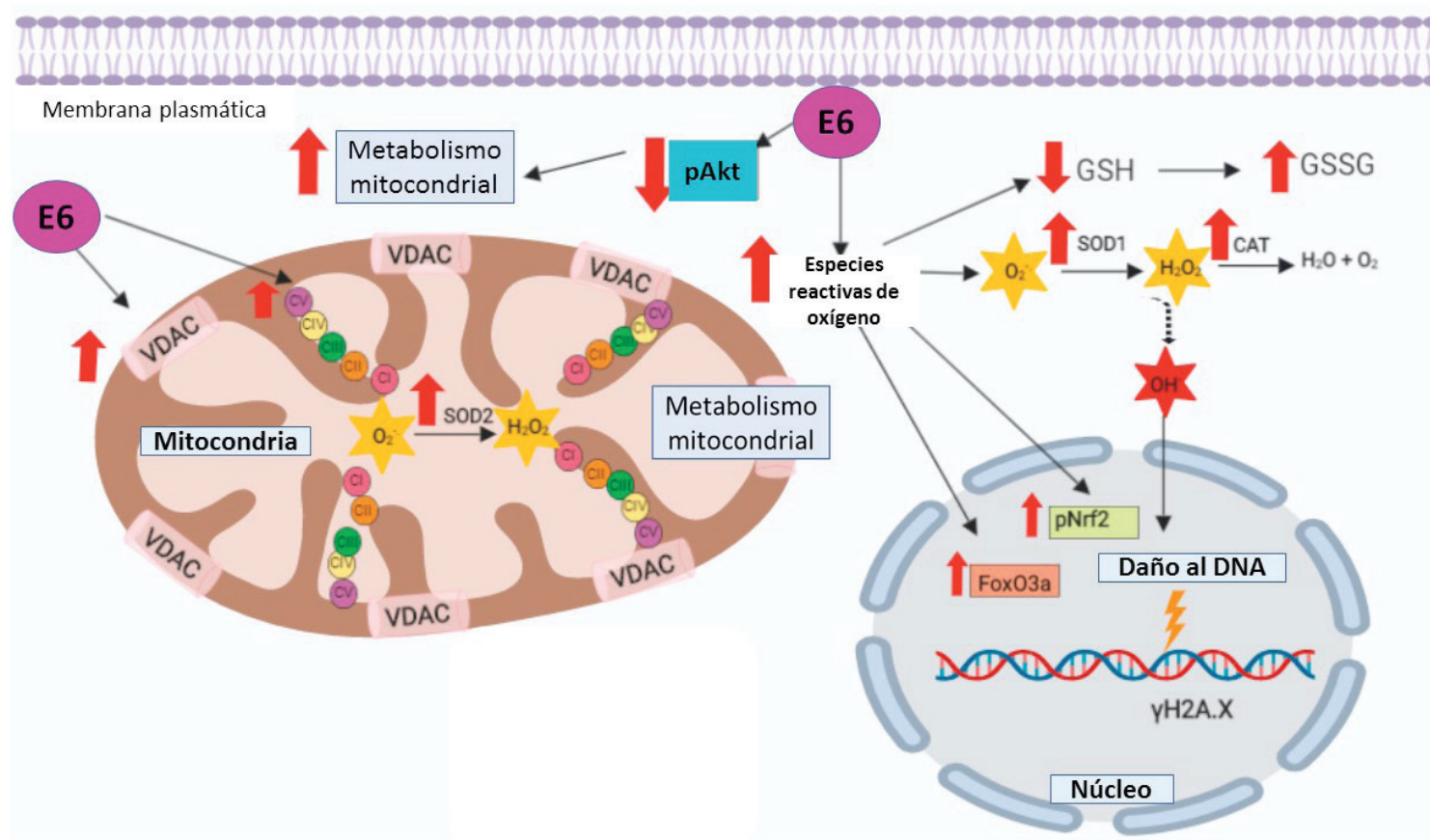
al DNA en células de cáncer de cabeza y cuello, lo que puede estar relacionado con las diferencias reportadas en el comportamiento biológico entre tumores positivos y negativos al VPH. La figura 1 esquematiza estos resultados.

Con este tipo de estudios se muestra que el VPH puede tener efectos biológicos específicos que dependen del contexto celular de los distintos tumores en los que se encuentre asociado. Entender estos efectos podría ayudar a predecir el desenlace clínico de los pacientes y apoyar en la búsqueda de alternativas terapéuticas más eficientes.

Agradecemos al Instituto de Investigaciones Biomédicas, al PAPIIT-UNAM (IN206214) y al Instituto Nacional de Cancerología el apoyo para realizar estos estudios. 

### Referencias:

1. Bodily J, Laimins LA. (2019) Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in microbiol.* 19:33-39.
2. Yeo-Teh NSL, et al (2018) High-Risk Human Papillomaviral Oncogenes E6 and E7 Target Key Cellular Pathways to Achieve Oncogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 19, pii: E-1706.
3. Bray F et al. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 68:394-424.
4. Liu X et al. (2016) The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget.* 7:66226-66238.
5. Kreimer AR, et al. (2005) *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention.* 14:467-475.
6. Chaturvedi AK, et al. (2011) Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clinical Oncol.* 29: 4294-4301.
7. Mullen-St Clair J, et al. (2016) Human papillomavirus in oropharyngeal cancer: The changing face of a disease. *Biochim Biophys Acta.* 1866:141-150.
8. Mims J et al. (2015) Energy Metabolism in a Matched Model of Radiation Resistance for Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Radiat. Res.* 183: 291–304.
9. Cruz Gregorio A et al. (2019) *Biomoleculas.* 9. pii: E351.



**Figura 1.** Las oncoproteínas E6 del VPH 16 y 18 aumentan el metabolismo mitocondrial induciendo especies reactivas de oxígeno que generan daño al DNA. Modificado de: Cruz-Gregorio et al. (2019) *Biomoleculas*; 9 pii:E351.

# Primer estudio masivo de secuenciación de exomas de población mexicana

El grupo de Teresa Tusié del IIB participa en el consorcio de investigación responsable

Sonia Olguin



Doctora Teresa Tusié

El trabajo publicado recientemente en la revista *Nature*<sup>1</sup> muestra como resultado cientos de miles de variantes genéticas nuevas en regiones codificantes de nuestro genoma, algunas de las cuales afectan fuertemente el riesgo de diabetes tipo dos (DT2). Muchas de estas variantes no están presentes en las distintas poblaciones humanas, o son mucho menos frecuentes en ciertos grupos, lo que sugiere que los genes de riesgo, las vías y las rutas pueden ser compartidas entre poblaciones de distinto origen, también pueden existir vías metabólicas y mecanismos fisiopatológicos distintos relacionados a la DT2 en poblaciones con ancestría nativa-americana.

El estudio sobre secuenciación directa del exoma de 46,000 individuos entre casos y controles para T2D, incluyó individuos de cinco poblaciones humanas: mestizos mexicanos (33.8 por ciento), europeos (24.6 por ciento), afroamericanos (13.9 por ciento), asiáticos orientales (14.1 por ciento) y asiáticos meridionales (13.6 por ciento).

El grupo internacional de investigación identificó asociaciones a nivel genético de variantes raras (con frecuencias de alelos menores al 0.5 por ciento) en 4 genes que alcanzaron significancia en la asociación a DT2 en el exoma completo, incluida una serie de más de 30 variantes en el gen SLC30A8 que se asocian a protección contra DT2, y en 12 conjuntos de genes, incluidos aquellos que han sido considerados como potenciales blancos farmacológicos de la DT2, así como en genes identificados a partir de modelos de ratones knock out. En términos generales, se estimó que las 100 principales señales génicas asociadas con la DT2 explicaron sólo 1.96 por ciento de la variación genética dentro del estudio. Estos resultados muestran que la heredabilidad podría ser explicada por mecanismos alternos como potenciales interacciones gen-gen y gen-ambiente, que no fueron exploradas en este estudio.

La doctora Tusié, investigadora de la Unidad Periférica del IIB en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), explicó que este estudio es la continuación del realizado por el consorcio SIGMA<sup>2</sup> y el Instituto Broad en donde su grupo conformó la contraparte mexicana para emprender un estudio de asociación al genoma completo (GWAS), en donde se analizó información de secuencia que ya se había generado en otros proyectos (como el de los mil genomas), y donde se contrastaba la frecuencia de distintas variantes entre casos y controles bajo la premisa de que las variantes más frecuentes en los casos son aquellas relacionadas con el riesgo a padecer DT2. Varias líneas de evidencia muestran que las variantes de efecto fuerte generalmente serán raras (frecuencia de los alelos menores <0.5 por ciento) y, en muchos casos, difíciles de identificar a través de GWAS utilizando las plataformas comerciales de genotipificación, mientras que la secuenciación del genoma comple-




to o del exoma completo, por el contrario, permite tener el espectro completo de la variación genética. En conjunto, estos resultados demuestran la complementariedad del GWAS basado en exploración de variantes genéticas conocidas y la secuenciación del exoma, ya que el primero favorece el descubrimiento de *loci* previamente asociados a la enfermedad en estudio, y el segundo permite la identificación completa de alelos potencialmente relacionados con el riesgo a padecer cierta enfermedad.

Este es el primer estudio de secuenciación de exomas de forma masiva en población mexicana con diabetes. El exoma es la región codificante de nuestro genoma que da origen a la información para la síntesis de proteínas, y su secuenciación permite identificar nuevas variantes genéticas. Ahora, se incluyeron cerca de 15 mil individuos de población mestiza mexicana entre casos y controles de DT2, de las mismas cohortes que inicialmente participaron en el proyecto SIGMA, provenientes de estudios realizados en el Instituto de Salud Pública por el doctor Clicerio González, una serie de pacientes captados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) y del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), así como la cohorte de población abierta captada y estudiada en colaboración con el doctor Carlos Aguilar Salinas que aporta cerca de 9 mil individuos.

Este estudio, mencionó la doctora Tusié, permite entender la gran diversidad de variantes de riesgo en genes conocidos. Por ejemplo, se identificaron decenas de variantes nuevas en el gen que codifica para el transportador de zinc (SLC30A8), un gen previamente asociado a la DT2). Por lo tanto, es probable que el impacto funcional de estas variantes en la proteína sea distinto. Otro de los genes con mayor contribución al riesgo a DT2 en mestizos mexicanos es el gen SLC16A11 que se identificó inicialmente a través del estudio SIGMA. De manera interesante, las variantes de riesgo que identificaron son muy poco frecuentes en asiáticos, pero la frecuencia de esas variantes en mestizos mexicanos es de 25-30 por ciento, incluso hay algunos grupos nativos indígenas donde la frecuencia de estas variantes es de 45-50 por ciento. En asiáticos por el contrario, esas variantes tienen frecuencia cercana a 10 por ciento, mientras que en europeos es más baja (1-2 por ciento) y no existen en los africanos. Por lo anterior, identificar los mecanismos celulares en donde la proteína producto de este gen está participando, va a ser muy importante para entender los mecanismos fisiopatológicos relacionados con la diabetes en mestizos-mexicanos, ya que estas variantes no tendrán el mismo impacto en otras poblaciones dado que su frecuencia es muy baja, incluyendo los europeos o los asiáticos.

Otra de las aportaciones importantes de este trabajo es que muchos de estos genes se han postulado ya como blancos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes, por lo que será útil identificar las variantes presentes en genes conocidos en pacientes de la población mestiza mexicana, así como estudiar su efecto funcional (qué impacto tiene sobre la función de la proteína) y emprender estudios prospectivos analizando grupos de pacientes (establecer características clínicas, identificar respuestas diferenciadas para ciertos fármacos basadas en información genética) que permitan determinar si cuando se portan conjuntos de variantes en distintos genes, la respuesta es mejor o no a ciertos fármacos.

Los estudios prospectivos, comentó la doctora Tusié, son posibles en un modelo de Unidad Periférica como la del IIB en el INCMNSZ, donde se tiene una interacción muy estrecha con grupos clínicos, la infraestructura y los recursos, además de la experiencia para caracterizar clínicamente grupos extensos de pacientes. "Esto nos ha permitido seguir participando en grupos multi-consorcio para analizar datos genómicos de manera conjunta con otras poblaciones, y aportar la información de la población mexicana que de otra manera no estaría representada en estos estudios". Por ello dijo, el modelo de unidad periférica, que permite una sinergia con grupos clínicos para estudios de seguimiento y de largo plazo, es algo que se debe promover, apoyar y reconocer como algo valioso.

Con los resultados de este estudio se abren expectativas de nuevos medicamentos con una mayor asertividad al entender qué vías están siendo modificadas, qué proteínas y qué función está siendo corregida o impactada con estos medicamentos, ya que la idea es dejar de tratar a la diabetes como si fuera una enfermedad única y poder diferenciar subtipos o subgrupos dentro de este conjunto general de pacientes para dar tratamientos dirigidos, al conocer los mecanismos que están detrás de sus alteraciones y no únicamente utilizar los hipoglucemiantes conocidos. 

---

**Pueden existir  
vías metabólicas  
y mecanismos  
fisiopatológicos distintos  
relacionados  
a la DT2 en poblaciones  
con ancestría  
nativa-americana.**

---

1) Jason Flannick, *et al.* (2019) Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. *Nature* 570, 71–76.

2) The SIGMA Type 2 Diabetes Consortium (2014) Association of a low-frequency variant in HNF1A with type 2 diabetes in a Latino population. *J. Am. Med. Assoc.* 311, 2305–2314.



Doctor Sergio Baranzini

# El papel de la microbiota intestinal en la esclerosis múltiple

Keninseb García

En el seminario del departamento de Inmunología, el doctor Sergio Baranzini, de la Universidad de California en San Francisco, mostró el trabajo que se realiza en su laboratorio desde la óptica de la genética, la inmunología y la ciencia de datos para estudiar el papel de la microbiota intestinal en el desarrollo de una enfermedad autoinmune y compleja como es la esclerosis múltiple.

El investigador explicó que la esclerosis múltiple es producida por una respuesta inmune contra la mielina, sustancia que recubre los axones en el sistema nervioso central, lo cual lleva a discapacidad física. Este padecimiento puede tener una prevalencia de hasta 1 en 800 individuos en algunos lugares del norte de Europa y, como otras enfermedades autoinmunes, afecta a más mujeres que hombres.

El doctor Baranzini comentó que ha habido un gran avance en el desarrollo de terapias farmacológicas contra la esclerosis múltiple. En los últimos 20 años se han aprobado unas 14 drogas diferentes para tratar la enfermedad, algunas de las cuales son extremadamente potentes y efectivas, aunque sólo contribuyen a detener el daño y no a revertirlo.

El ponente señaló que la esclerosis múltiple es una enfermedad compleja en la que intervienen factores genéticos y ambientales. Se especula que la mielina

podría compartir epítomos con algún patógeno y en condiciones inflamatorias pudiese desencadenar una respuesta inmune contra estos epítomos y causar la enfermedad.

Afirmó que la esclerosis múltiple es una enfermedad genética, pues hay evidencias que indican que cuanto mayor es la agregación familiar de antecedentes, mayor es la probabilidad de padecerla; por ejemplo, alguien que tiene un familiar cercano con la enfermedad (como padres o hermanos), tiene un riesgo entre 10 y 20 veces mayor que el de la población en general. Además se ha visto que hay ciertas poblaciones, como las del norte de Europa en las que hay una mayor prevalencia del padecimiento.

Parte del trabajo del grupo del doctor Baranzini se ha enfocado en identificar genes o áreas del genoma que confieren susceptibilidad a la esclerosis múltiple. Al respecto, mencionó que desde 1972, año en que se reportó por primera vez la asociación entre los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la esclerosis múltiple, se han identificado unas 200 regiones genómicas que confieren susceptibilidad al padecimiento, la mayoría de las cuales corresponden a asociaciones relativamente débiles, pero estadísticamente significativas; sin embargo, el riesgo de padecer la enfermedad debido a factores genéticos es limitado, por lo que el resto se atribuye a factores ambientales, que son más difíciles de analizar.

Debido a esto, el grupo del doctor Baranzini decidió estudiar la microbiota intestinal, como una representación del ambiente en el que han vivido los individuos, partiendo de la hipótesis de que la microbiota humana contribuye al balance de la respuesta inmune.

Para poner a prueba la hipótesis, se realizó un experimento con el que se trató de averiguar si la microbiota de los pacientes con esclerosis múltiple estimulaba una respuesta proinflamatoria en sus propios linfocitos y se observó que cuando las células del paciente estaban en contacto con su microbiota tenían una menor eficacia para diferenciarse hacia células T reguladoras (Tregs).

Para identificar cuál era el organismo responsable de este efecto secuenciaron el ADN de las especies bacterianas de la microbiota de los pacientes y encontraron que varias de las mismas estaban más representadas en los pacientes (*Acinetobacter*, *Akkermansia*

y otras estaban reducidas (entre ellas *Parabacteroides*).

Baranzini y sus colaboradores pusieron en contacto bacterias de estos géneros con los linfocitos para diferenciarlas hacia células Th1, Th2, Tregs y Th17 y observaron que cuando los linfocitos estaban en contacto con especies de *Acinetobacter*, que estaba más representada en los pacientes, disminuía la diferenciación y proliferación de Tregs; mientras que al contacto con *Akkermansia muciniphila*, que también tenía una alta representación, incrementaba la población de linfocitos Th1, y en el caso de *Parabacteroides distasonis*, que estaba menos representada en los pacientes, aumentaba la población de células inmunorreguladoras.

Con esto se comprobó que ciertas especies bacterianas que están alteradas en los pacientes con esclerosis múltiple contribuyen a producir una respuesta inmune proinflamatoria.

En experimentos adicionales se colonizó el tracto gastrointestinal de ratones que tienen un intestino estéril (conocidos como *germ free*) con la microbiota de pacientes o de sus respectivas parejas, pues consideraron que por vivir en el mismo lugar las diferencias que se podrían encontrar entre ambos se deberían a la enfermedad y no al ambiente, y posteriormente se indujo la enfermedad en los animales.

Observaron que el curso de la enfermedad es significativamente más grave en los ratones que recibieron la microbiota de los pacientes con esclerosis múltiple con respecto a los controles, lo cual, de acuerdo con el investigador, es una evidencia de que las alteraciones de la microbiota de los enfermos podrían participar como causa de la enfermedad y no ser una consecuencia de ella.

Por otra parte, el ponente mencionó que en un estudio realizado por el grupo de Kenya Honda, del Instituto RIKEN en Japón, se encontró un grupo de 17 especies bacterianas que tenían la propiedad de producir células Tregs; 14 de estas cepas pertenecían a la clase *Clostridia*, y cuando fueron probadas como agente terapéutico lograron suprimir la colitis y diarrea alérgica en un modelo animal, debido, probablemente, a la inducción de las células Tregs.

Posteriormente se enfocaron en la especie *Clostridium perfringens*, porque antes se había publicado un trabajo de

otro grupo en el que se reportaba que había un mimetismo molecular entre un gen de esta especie y el antígeno acuaporina 4 que produce la respuesta autoinmune en la neuromielitis óptica, enfermedad autoinmune que comparte sintomatología con la esclerosis múltiple. Encontraron que la colonización del intestino de ratones *germ free* con cepas de la clase *Clostridium* también reducía la gravedad de la esclerosis múltiple.

Por otra parte, comentó que la clase predominante de inmunoglobulinas o anticuerpos que se producen en el intestino son inmunoglobulinas A (IgA). El grupo de Jennifer Gommerman, de la Universidad de Toronto, encontró que durante el ataque de la enfermedad que se inducía experimentalmente en animales, las células B migraban del intestino al cerebro a través de la sangre e inducían la producción de IL 10 y producían anticuerpos contra la microbiota.

El grupo del doctor Baranzini analizó lo que pasaba en pacientes con esclerosis múltiple que estaban en estado de remisión (atenuación de los síntomas) y en la recurrencia de la enfermedad, y encontraron que la población bacteriana que estaba recubierta por IgA era mayor en los pacientes con esclerosis múltiple que en las personas sanas; además encontraron que durante la remisión de esclerosis múltiple aumentaba el número de bacterias con IgA adherida y disminuía en el intestino durante la recaída.

Al estudiar si en los pacientes ocurría lo mismo que el grupo de Gommerman había observado en animales, encontraron un aumento de IgA en el líquido cefalorraquídeo y en cortes histológicos de cerebro obtenidos *post mortem*, y aumento de células productoras de IgA en el lugar de la lesión, lo cual indicaba que durante la recaída de los pacientes, las células productoras de IgA migran del intestino hacia el cerebro.

Finalmente, mencionó que a partir de los resultados que han obtenido hasta ahora su grupo fundó un consorcio de investigación llamado The International MS Microbiome Study (iMSMS) para estudiar el papel de las bacterias intestinales y sus genes en la esclerosis múltiple por medio de un estudio clínico con pacientes y controles de varias partes del mundo, con diferentes tipos de dieta, genética y ambiente local. ■

# El lenguaje de programación Python y la ciencia

Omar Rangel Rivera  
Sección de Cómputo, IIB UNAM

Justo cuando *R* tomaba ventaja entre los lenguajes de programación más utilizados por los científicos, *Python* regresa a la batalla para posicionarse, desde el año pasado, dentro de los tres primeros lugares de popularidad de los lenguajes de programación en general, compitiendo directamente con *C* y *Java* según el índice **TIOBE** (<https://www.tiobe.com/tiobe-index/>) y recuperando el terreno que *R* había ganado en el último año entre la comunidad científica.

Llamado así en honor al grupo *Monty Python*, el lenguaje de programación **Python** fue desarrollado por el investigador holandés **Guido van Rossum** en el *Centrum Wiskunde & Informatica* del Instituto Nacional de Investigación en Matemáticas y Ciencias de la Computación en Ámsterdam. Es un lenguaje relativamente joven, ya que es en los años 90 cuando se publica la versión 1.0 (hasta el momento han sido liberadas 3 versiones) bajo una licencia denominada Python Software Foundation License, que permite el acceso al código fuente y el desarrollo de código derivado.

Python fue diseñado para ser leído con facilidad, se caracteriza por utilizar palabras donde otros lenguajes utilizan símbolos, como Pascal y COBOL en los años 70, aunque que no representa nada nuevo su popularidad proviene de otras características:

- Es un lenguaje de programación multiparadigma, esto significa que permite varios estilos de programación: orientada a objetos, imperativa y funcional.

- Utiliza tipado dinámico, lo que significa que las variables pueden tomar valores de diferentes tipos en distintos momentos y a partir de la versión 2.0 implementa un “recolector de basura” que optimiza el uso de memoria.
- Comparándolo con la mayoría de los lenguajes, tiene la sintaxis más intuitiva y fácil de aprender; es de los favoritos por quienes inician en la programación y uno de los más populares entre los profesionales.



### Python y la ciencia de datos

En un mar de información como en el que actualmente se encuentran todas las ciencias y disciplinas del conocimiento, la ciencia de datos es la habilidad de analizar e interpretar grandes volúmenes de información sin discriminar su origen, generando análisis estadístico, predicciones o visualizaciones gráficas de los datos. En combinación con el lenguaje SQL (Lenguaje de Consultas Estructuradas, por sus siglas en inglés), Python es una excelente opción para la implementación de soluciones de BigData, Machine Learning e incluso inteligencia artificial.

Aún cuando la brecha de capacidades estadísticas se cierra cada vez más, se debe reconocer que *R* se encuentra más desarrollado en este sentido, su comunidad de usuarios es predominantemente académica por lo que *R* cuenta con más librerías para el análisis estadístico de datos, sin embargo para la implementación de soluciones funciona mejor *Python* ya que *R* no es un lenguaje de programación, lo que otorga la ventaja a *Python* cuando de algoritmos se trata. 