



Gaceta Biomédicas

Octubre de 2019 Año 24 Número 10 ISSN 1607-6788



Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM

Hepatitis E y bilirrubina, viejos conocidos con nuevas historias

Página 10

Células troncales **en cáncer**

Página 3

Receptores Fc **del neutrófilo**

Página 12



Rector
Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General
Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo
Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

Coordinador de
la Investigación Científica
Dr. William Lee Alardín

Directora del IIB
Dra. Imelda López Villaseñor



Directora y Editora
Mtra. Sonia Olguín García

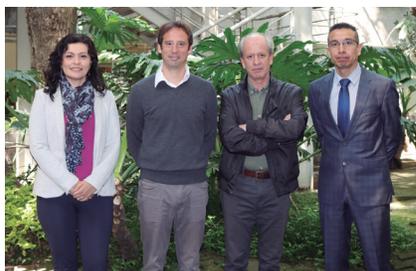
Editor Científico
Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera
Keninseb García Rojo

Gaceta Biomédicas, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIB. Editores: Sonia 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 10. 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 octubre 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.



3

Células troncales en cáncer



8

Nuevas pistas en los elementos reguladores génicos inferidas de datos de secuenciación de sitios de inicio de la transcripción



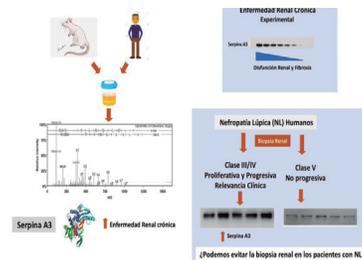
12

Receptores Fc del neutrófilo



16

Realizando compras seguras en línea



6

La serpina A3 urinaria en el diagnóstico oportuno de la enfermedad renal crónica



10

Hepatitis E y bilirrubina, viejos conocidos con nuevas historias



14

Inestabilidad cromosómica y cáncer

Consulta ediciones anteriores usando nuestro código QR



Células troncales en cáncer

Keninseb García

El estudio de las células troncales en cáncer es fundamental para entender procesos de resistencia a la quimio y radioterapia que presentan algunos pacientes y por qué los tumores reinciden en aquellos que alguna vez presentaron remisión, por ello los doctores Aliesha González Arenas, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas, y Marco Velasco Velázquez, de la División de Investigación de la Facultad de Medicina, organizaron el simposio “Células troncales en cáncer”, para dar a conocer las investigaciones que realizan algunos de los líderes en el campo y propiciar colaboraciones.

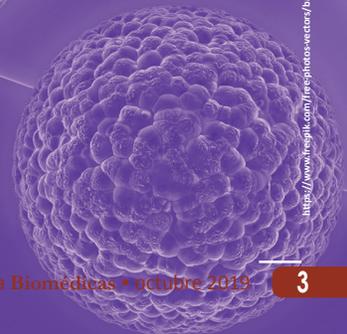
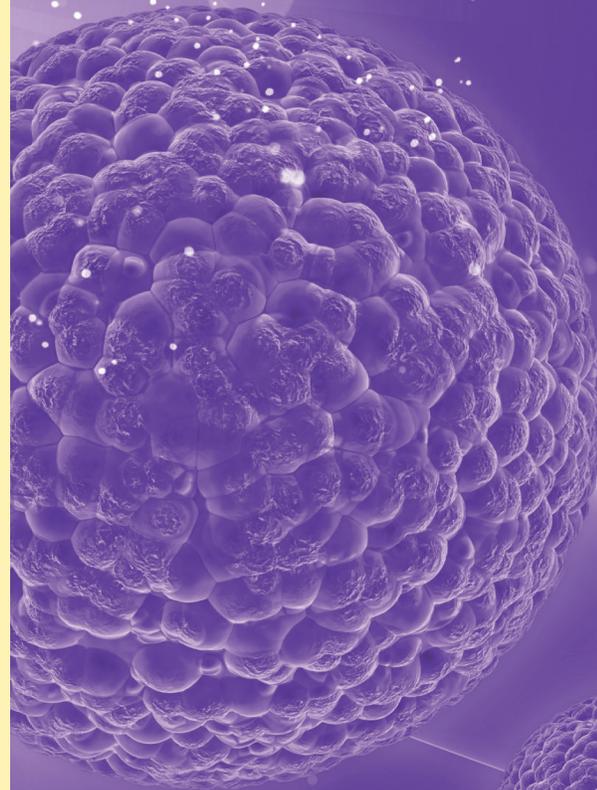
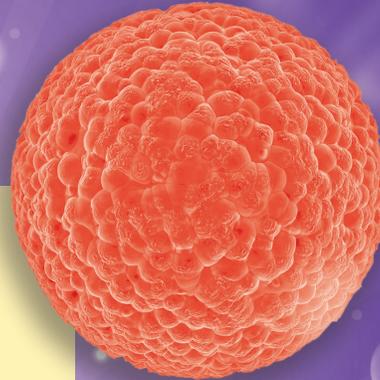
De acuerdo con los organizadores, las células troncales cancerosas tienen características que las hacen muy importantes en el proceso de metástasis, ya que son muy proliferativas, se pueden diseminar a otros tejidos y están rodeadas de una gran cantidad de vasos sanguíneos que les permiten tomar nutrientes; los investigadores consideran que el estudio de la biología de estas células permitirá desarrollar nuevos fármacos para evitar que se diseminen a otras partes del organismo y que provoquen la muerte de los pacientes.

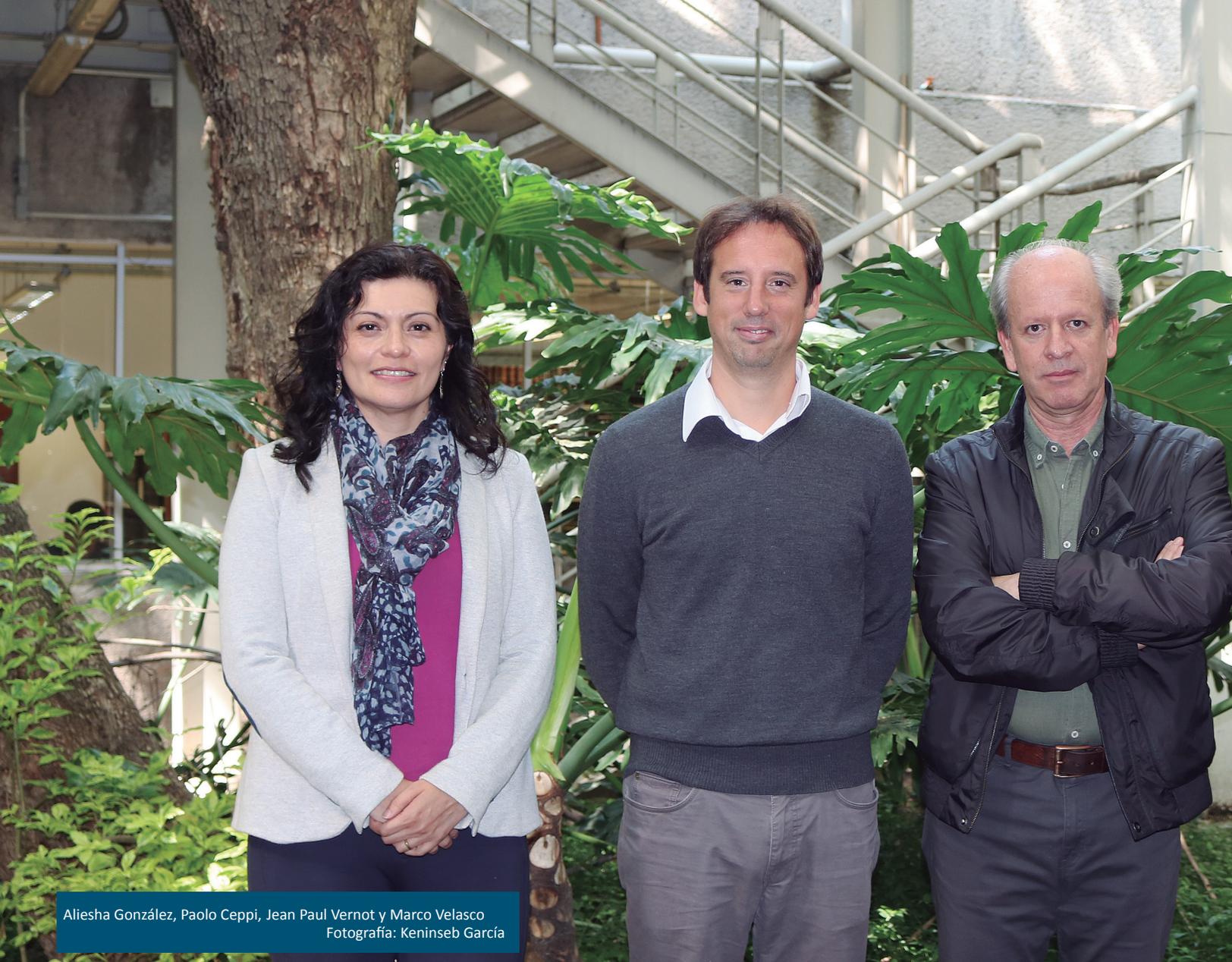
Péptidos quiméricos contra el cáncer

La primera charla fue a cargo del doctor Jean Paul Vernot, de la Universidad Nacional de Colombia, donde su grupo lleva a cabo proyectos de investigación relacionados con la expansión de células madre hematopoyéticas y sobre el uso de péptidos quiméricos para el tratamiento de la leucemia, entre otros.

En su participación en el simposio el doctor Vernot mostró los avances que su grupo ha tenido

Continúa pág. 4





Aliesha González, Paolo Ceppi, Jean Paul Vernot y Marco Velasco
Fotografía: Keninseb García

en el diseño de péptidos quiméricos contra la leucemia, a partir de moléculas que tienen un papel clave en el funcionamiento de las células tumorales, como la proteína quinasa C (PKC), la cual no se encuentra mutada en el caso de la leucemia, pero su vía está involucrada en la proliferación celular.

El grupo del doctor Vernot seleccionó la secuencia pseudosustrato que comparten las isoformas clásicas de PKC, que se ubica en la región aminoterminal e inactiva a la proteína cuando se une al sitio catalítico, y añadieron una región hidrofóbica obteniendo así un péptido quimérico denominado HKPS.

Observaron que el péptido HKPS era capaz de inhibir la actividad de las isoformas clásicas de PKC por dos mecanismos diferentes: el bloqueo del sitio catalítico y

Las células troncales cancerosas tienen características que las hacen muy importantes en el proceso de metástasis, ya que son muy proliferativas, se pueden diseminar a otros tejidos y están rodeadas de una gran cantidad de vasos sanguíneos que les permiten tomar nutrientes

la regulación alostérica a través de la región hidrofóbica, por lo cual concluyeron que la molécula era capaz de inhibir la actividad enzimática, podía penetrar a las células y era capaz de bloquear las vías de señalización temprana y tardía de PKC, de modo que inhibía la proliferación e inducía muerte celular por apoptosis en varias líneas leucémicas.

Ahora el grupo del doctor Vernot está tratando de comprobar si HKPS puede eliminar el soporte de células estromales del que dependen



podía inducir un aumento de cinco veces en la proliferación de células T de humanos y de monos *Aotus* e inhibía la proliferación celular de células Jurkat, por lo que consideran que podría ser útil para desarrollar un compuesto que estimule la proliferación de los linfocitos e inhiba el crecimiento de las células leucémicas.

Así mismo debido a que encontraron que el péptido quimérico se dirige a las balsas lipídicas, que modulan la actividad de Lck, consideran que estos resultados son una prueba de concepto para modular dianas terapéuticas presentes en balsas lipídicas.

Suprimir la transición epitelio-mesenquimal en el cáncer a través de vías metabólicas

Por su parte, el doctor Paolo Ceppi, de University of Southern Denmark, mostró las investigaciones que su grupo ha llevado a cabo para identificar enzimas del metabolismo de nucleótidos y de la vía de transformación de la glucosa que puedan suprimir la transición epitelio-mesenquimal (EMT), que favorece que las células cancerosas se vuelvan proliferativas y quimiorresistentes.

El investigador explicó que durante la progresión del cáncer, las células pueden experimentar procesos de diferenciación. Uno de ellos es la transición epitelio-mesenquimal (EMT), en la que las células de tumores epiteliales pierden su polaridad, estructura y organización, y adquieren características de las células madre mesenquimales como la motilidad, por lo cual se considera que la EMT es importante en la invasión y la metástasis tumoral y confiere a las células quimiorresistencia.

En su participación el doctor Ceppi indicó que la transición epitelio-mesenquimal y su proceso contrario, la transición mesenquimal a epitelial (MET), —que ocurren también en condiciones fisiológicas normales— son importantes para determinar el estado metastásico de las células, y en su laboratorio han encontrado que casi todos los tipos de cáncer alcanzan el máximo estado cuando están en la transición entre ambas.

Agregó que la metástasis y la quimiorresistencia son las principales complicaciones para los pacientes con cáncer, por lo que es necesario diseñar fármacos y llevar a cabo ensayos clínicos que inhiban estos dos procesos; al respecto su grupo de investigación ha propuesto que es posible suprimir la transición epitelio-mesenquimal a través de potenciales blancos terapéuticos que

participan en diversas vías metabólicas

En uno de los proyectos que han llevado a cabo se propusieron encontrar posibles blancos farmacéuticos en el metabolismo de nucleótidos, debido a que este es estimulado por las células cancerosas para mantener sus propiedades proliferativas.

Los integrantes del grupo del doctor Ceppi se enfocaron en la timidilato sintasa, que es una enzima esencial para la síntesis y reparación de ADN y su ausencia bloquea la proliferación y provoca muerte celular, pero en la mayoría de los tipos de cáncer se encuentra sobreexpresada y se asocia con la diseminación metastásica y una supervivencia general reducida; es uno de los blancos contra el cáncer más antiguos.

Los investigadores han encontrado que la timidilato sintasa está incrementada en las células de cáncer con un fenotipo mesenquimal en comparación con las células epiteliales y que los niveles de la enzima están asociados con ZEB1, que es un potente regulador transcripcional, que puede servir como un regulador maestro de la transición epitelio-mesenquimal en células de cáncer suprimiendo o activando directamente los genes relacionados con ella.

También encontraron que la timidilato sintasa mantiene el fenotipo más agresivo de cáncer de mama alimentando el catabolismo de pirimidina dependiente de dihidropirimidina deshidrogenasa.

En cuanto a los trabajos sobre la vía de transformación de la glucosa, los integrantes del grupo del doctor Ceppi encontraron que el gen AKR1B1 de la vía del poliol, que participa en el metabolismo de la glucosa, estaba fuertemente asociado con el fenotipo mesenquimal, lo cual fue confirmado en muestras de pacientes con cáncer de pulmón y en un modelo animal de cáncer de colon.

También observaron que la expresión del gen estaba asociada con la expresión de ZEB1 y sus niveles de expresión se correlacionaban con los tipos de cáncer más agresivos e invasivos.

Por otra parte, encontraron que el exceso de glucosa promovía la transición epitelio-mesenquimal de las células a través de la estimulación autocrina de TGF-beta, pero las células que eran deficientes de la vía del poliol resistían a la transición inducida por glucosa, con lo que se demostró que el exceso de glucosa puede controlar la transición epitelio-mesenquimal a través de la vía del poliol. [f](#)

las células leucémicas para sobrevivir y hasta el momento han encontrado que tiene un efecto intrínseco directo sobre la célula leucémica y un efecto indirecto sobre el soporte estromal.

Además diseñaron el péptido quimérico hTip-CSKH, que está formado por el dominio de interacción específico CSKH y la secuencia hidrofóbica transmembranal hTip de la proteína Tip, que secreta *Herpesvirus saimiri* para inmortalizar linfocitos *in vivo* e *in vitro*. Esta proteína induce la transformación linfocitaria porque se dirige a las balsas lipídicas donde activa a la proteína Lck, que emite señales de proliferación de los linfocitos T que detectan al antígeno.

Encontraron que el péptido hTip-CSKH tenía como blanco a la proteína Lck y no a otras presentes en los linfocitos T que tienen funciones similares, además

La serpina A3 urinaria en el diagnóstico oportuno de la enfermedad renal crónica

Norma A. Bobadilla Sandoval

Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.

Unidad de Fisiología Molecular, Unidad Periférica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ).

Como comenté previamente, en una de mis intervenciones en la Gaceta del IIB, el quehacer científico de mi laboratorio se sustenta en el estudio de los mecanismos que conllevan al desarrollo de enfermedades renales y en buscar estrategias para su prevención, así como, en la búsqueda de biomarcadores para la detección oportuna del daño renal. Dentro de los mecanismos y búsqueda de estrategias para prevenir el daño renal, se encuentran todas las aportaciones que hemos hecho a nivel experimental sobre la participación de la aldosterona y de sus receptores en diferentes escenarios patológicos, lo que ha servido de fundamento para realizar investigación traslacional en pacientes receptores de trasplante renal y en críticamente enfermos.

En esta ocasión, dedicaré este espacio a una de las aportaciones científicas que hicimos este año y que se relacionó con la identificación de un nuevo biomarcador para el diagnóstico temprano de la enfermedad renal crónica (ERC). Esta aportación además ha abierto una nueva línea de investigación en mi laboratorio en la que nos encontramos trabajando.

En las últimas dos décadas, la incidencia de la ERC ha aumentado más de tres veces y según la Organización Mundial de la Salud, será una de las primeras tres causas de muerte y de discapacidad en el mundo para el 2020¹. Por lo tanto, la ERC está teniendo una repercusión importante en la economía de las familias, de las instituciones y de los países alrededor del mundo. La ERC se caracteriza por la pérdida progresiva de las nefronas y de la función renal, pudiendo llegar a la pérdida total de la función, momento en el que, la única forma de que el paciente sobreviva es con terapias de remplazo renal, como la diálisis peritoneal y la hemodiálisis, o bien recibiendo un trasplante renal de donador vivo o cadavérico. Ambos tratamientos son altamente costosos.

Por lo tanto, la detección oportuna de ERC es crucial para evitar o retardar la pérdida progresiva de la función renal. En la actualidad no se cuenta con biomarcadores tempranos, esto debido a que, las manifestaciones como la presencia de albúmina en la orina o el aumento de la creatinina sérica, ocurren de manera tardía². Además, se ha postulado que la fibrosis túbulo-intersticial se presenta desde etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad³ y solo se podría identificar con una biopsia renal, método invasivo y no indicado en estas circunstancias, por lo que, es importante identificar nuevos marcadores de la progresión de la ERC.

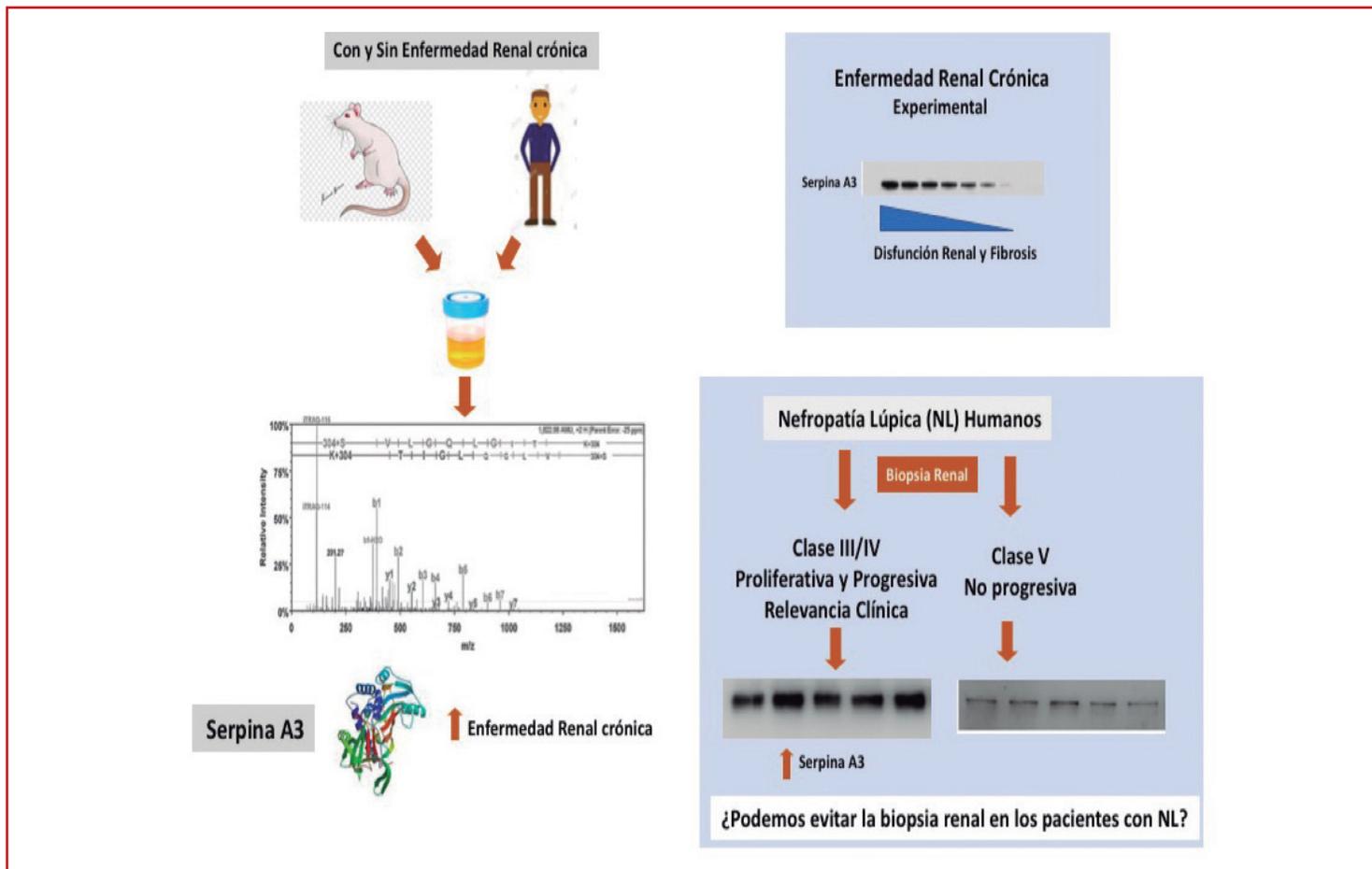
En la búsqueda de nuevos biomarcadores, nos dimos a la tarea de identificar algunos de ellos mediante espectrometría de masas de alta resolución y encontramos la presencia anormal de varias proteínas, siendo la de mayor abundancia la serpina A3 en las orinas de animales con enfermedad renal crónica (ERC).

Las serpinas son una familia de 34 miembros que son inhibidores de proteasas de serina. El dominio central que les confiere la actividad de inhibidores de proteasas de serina está compuesta por tres hojas beta plegadas y 8 a 9 alfa-hélices⁴. Específicamente, la serpina A3 fue identificada como un inhibidor específico de calicreína tisular y fue llamada proteína de unión a calicreína. La calicreína tisular es una proteasa de serina y libera cininas bioactivas⁴⁻⁶. El sistema calicreína-cinina tiene funciones diversas, destacando la regulación de la presión arterial y participar en procesos de inflamación, dolor y alergia⁷. La serpina A3 es expresada a diferentes tejidos como: el hígado, el páncreas, el riñón y la retina. A pesar de que se ha localizado a la presencia de serpina A3 en el tejido renal, no se conoce el papel que desempeña en la fisiología renal ni en condiciones fisiopatológicas.

Con el fin de evaluar si la expresión de la serpina A3 es modificada a lo largo de la progresión de la enfermedad renal crónica, sometimos a animales a isquemia renal unilateral y nefrectomía derecha y se estudiaron durante 4 meses. Observamos que los animales desarrollaron ERC que se caracterizó por elevación progresiva de la proteinuria y fibrosis, así como, disfunción renal. La mayoría de las alteraciones se presentaron hasta el tercer mes de inducir el daño. En cambio, cuando evaluamos los niveles de RNAm de serpina A3 en el tejido renal, aumentaron progresivamente desde el primer mes de provocada la lesión, pero esto no se reflejaba en la cantidad de proteína. La inmunohistoquímica reveló que la serpina se encuentra en el citoplasma del epitelio tubular y en la ERC se relocaliza a la membrana apical, sugiriendo fuertemente que la serpina A3 es secretada y explicando su presencia en la orina. De manera interesante, encontramos serpina A3 urinaria desde la etapa temprana del desarrollo de ERC (primer mes), efecto que no se observó en los animales control. Además, hubo un aumento progresivo conforme la enfermedad avanzó, lo que correlacionó significativamente con la fibrosis túbulo intersticial, sugiriendo que esta proteína no solo detecta oportunamente la ERC, sino también es capaz de estratificar la fibrosis renal⁸.

Una vez obtenidos estos resultados, evaluamos la presencia de serpina A3 urinaria en diferentes escenarios de ERC en pacientes del INCMNSZ: glomeruloesclerosis focal y segmentaria, nefropatía diabética, vasculitis y nefropatía lúpica y en todos los casos detectamos la presencia anormal de serpina A3⁸.

En particular nos interesamos por los pacientes con nefropatía lúpica, por varias razones: son pacientes jóvenes (20 a 30 años), la mayoría mujeres (90 por ciento), todos con proteinuria severa (mayor a 2g/día) y que para determinar la clase de nefropatía lúpica se requiere el diagnóstico por biopsia renal. La clasificación



III y IV es una nefropatía proliferativa y agresivamente progresiva, que en muchos casos llegan a la pérdida total de la función renal y requieren diálisis o trasplante renal para continuar con vida. Estas dos clasificaciones, distan mucho de la clasificación V que a pesar de proteinuria severa, no es proliferativa ni progresiva y con un buen pronóstico. Como comenté previamente el diagnóstico del tipo de nefropatía lúpica se efectúa por la biopsia renal. De manera interesante encontramos que en la muestra de orina en el momento del diagnóstico, la cantidad de serpina A3 urinaria fue significativamente mayor en los pacientes con nefropatía lúpica III y IV que en los de clase V, también observamos que la serpina A3 urinaria correlacionó con la fibrosis renal y que se transloca a la membrana apical, sugiriendo que la serpina A3 urinaria puede funcionar como una biopsia líquida en este tipo de pacientes.

En este momento mi laboratorio se enfoca en evaluar si la serpina A3 puede ser un marcador pronóstico de pérdida renal y de efectividad al tratamiento. Al mismo tiempo nos encontramos realizando estudios a nivel celular, molecular y fisiológicamente para conocer más sobre la función y participación de la serpina A3 en escenarios fisiopatológicos. [f](#)

Referencias

- Lozano, R., et al (2012) Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 380, 2095–2128.
- Wasung M. et al (2015) Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 438(1): 350-357.
- Venkatachalam, MA, Griffin, KA, Lan, R, Geng, H, Saikumar, P, Bidani, AK (2010) Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*; 298(5):F1078-94.
- Van, G. D., Sharp, P., Morgan, K., & Kalsheker, N. (2003). Serpins: structure, function and molecular evolution. *Int J Biochem Cell Biol*. 35, 1536–1547.
- Chao, J., Tillman, D. M., Wang, M. Y., Margolius, H. S., & Chao, L. (1986). Identification of a new tissue-kallikrein-binding protein. *Biochem J*, 239(2), 325–31.
- Chao, K. X., Lull, H. S., Chao, L., Carolina, S., & Ave, A. (1990). Tissue Kallikrein-binding Protein Is a Serpin. *J Biol Chem*, 265(27), 16394–16401.
- Bhoola, K. D., & Overview, I. (1992). Bioregulation of Kinins. *Pharmacol Rev*, 44(1), 1–80.
- Sánchez-Navarro A, Mejía-Vilet JM, Pérez-Villalva R, Carrillo-Pérez DL, Marquina-Castillo B, Gamba G, Bobadilla NA. (2019). SerpinA3 in the Early Recognition of Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease (CKD) transition in the rat and its Potentiality in the Recognition of Patients with CKD. *Sci Rep*. 9(1):10350.

Nuevas pistas en los elementos reguladores génicos inferidas de datos de secuenciación de sitios de inicio de la transcripción

Sonia Olguin y Robin Andersson

La transcripción regulada controla la diversidad, las vías de desarrollo y la organización espacial de los cientos de tipos de células que forman un mamífero, por ello el doctor Robin Andersson de la University of Copenhagen realiza análisis computacionales y modelos de regulación transcripcional basados en la secuenciación a gran escala de eventos de iniciación de la transcripción y otros datos genómicos, con el objetivo de comprender mejor cómo se regulan los tipos y las etapas celulares y cómo se codifica la regulación en el genoma. Sus investigaciones indican que los promotores y los elementos potenciadores son una sola clase de elemento funcional de la transcripción, contrario a lo que se pensaba anteriormente, y que la gran mayoría de los promotores de genes humanos son intrínsecamente bidireccionales.

En el seminario institucional “Insights into gene regulatory elements from transcription start site sequencing”, dictado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, el doctor Andersson explicó que el inicio de la transcripción está regulado en parte por eventos proximales a los promotores de genes, donde los factores de transcripción se unen a secuencias de ADN específicas y promueven colectivamente el reclutamiento de RNA polimerasa II. Señaló que los potenciadores, elementos reguladores distales de los sitios de inicio de la transcripción génica, proporcionan información adicional para la correcta expresión de los genes.

Añadió que la topología específica resultante de elementos reguladores y sus actividades proporcionan una forma para que las células logren programas transcripcionales específicos. Como consecuencia, las actividades reguladoras y transcripcionales pueden variar drásticamente entre las células y cambiar en respuesta a los estímulos. A pesar de los considerables avances en el campo durante la última década, la composición de las topologías reguladoras y sus actividades, la interacción entre los elementos reguladores involucrados y sus funciones individuales siguen siendo en gran medida poco conocidas.

Comentó que participó en el proyecto multiinstitucional del genoma 5 de mamíferos llamado FANTOM5 cuyo objetivo fue producir una descripción completa de la ex-

presión de genes de mamíferos en todo el cuerpo humano. Para ello mapearon los sitios de inicio de la transcripción (TSS) y su uso en células primarias, líneas celulares, tejidos humanos y de ratón. Encontraron que muchos promotores de mamíferos son entidades compuestas de varios TSS separados, con perfiles de expresión independientes de tipo celular específico. De manera interesante, los TSS que muestran especificidad para cada tipo celular presentan diferentes velocidades durante los procesos de evolución del genoma, mientras que los promotores de genes ampliamente expresados están muy conservados evolutivamente. El análisis de expresión basado en promotores revela factores de transcripción que definen los estados celulares vinculados a motivos de sitios de unión. De esta manera, FANTOM5 proporcionó perfiles completos de expresión y anotación funcional de transcriptomas específicos de células de mamíferos con amplias aplicaciones en la investigación biomédica.

Informó que identificaron y cuantificaron la actividad de al menos un promotor para más de 95 por ciento de los genes codificadores de proteínas anotados en el genoma de referencia humano, y solo la actividad de 1.225 promotores permanece sin caracterizar. Los datos de FANTOM5, dijo, destacan el valor del perfil de las células primarias en comparación con los tejidos completos, y la debilidad del uso de líneas celulares de cáncer debido a que las mutaciones y reordenamientos cromosómicos que ocurren en el cáncer dan como resultado redes transcripcionales únicas que no existen en el estado no transformado y no necesariamente se generalizan a través de múltiples tumores del mismo tipo. Por lo anterior, consideró que para construir modelos de la red reguladora de la transcripción de mamíferos que reflejen el estado normal no transformado, las células primarias son la opción lógica porque tienen genomas normales y se expresan en el orden de 430 factores de transcripción a niveles apreciables. La clasificación basada en promotores puede usarse para reducir aún más la complejidad e identificar reguladores conocidos clave de fenotipos celulares.



Robin Andersson
Fotografía: Keninseb García

Agregó que los datos de expresión basados en promotores también tienen aplicaciones prácticas directas en la interpretación (y reinterpretación) de la función de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en estudios de asociación de genoma completo (GWAS), que comúnmente ocurren en secuencias no codificantes.

Comentó que durante el reanálisis de varios conjuntos de datos de GWAS descubrieron nuevas asociaciones de enfermedades en los promotores caracterizados en el proyecto FANTOM5 e identificaron SNP reguladores dentro de los elementos potenciadores que estaban activos en muestras médicamente relevantes. En consecuencia, los datos permitirán el diseño de matrices de genotipado y sistemas de captura de secuencias dirigidas a la variante reguladora, y el diseño de construcciones de promotores que permitan a los investigadores determinar la especificidad de este para cada tipo de célula mediante la cuantificación de los niveles de expresión absoluta de sus construcciones.

Por otro lado, de acuerdo con sus estudios, el doctor Andersson sugiere que un promotor de genes de mamíferos generalmente está delimitado por una región agotada de nucleosomas (NDR) que contiene dos promotores centrales orientados en sentido opuesto; debido a esta propiedad, a dichos



Imágenes: Pixabay Licencia gratis para usos comerciales

promotores se le denomina divergentes o bidireccionales. Mencionó que en realidad, la gran mayoría de los promotores de genes humanos son intrínsecamente bidireccionales, y que su cantidad de transcripción inversa no es insignificante. Subrayó que es importante tener en cuenta una existencia casi universal de iniciación de la transcripción divergente asociada al promotor de genes, y que la comprensión de los roles y causas de la transcripción de promotores divergentes puede ser vital para comprender las propiedades básicas de los promotores y cómo interactúan con los factores de transcripción circundantes y la arquitectura de la cromatina.

El doctor Andersson explicó que los promotores y elementos potenciadores de genes de mamíferos comparten muchas propiedades. Se componen de una arquitectura de promotor unificada de iniciación de transcripción divergente y los promotores de genes pueden exhibir a su vez una función potenciadora. Al investigar la iniciación de la transcripción en *Drosophila melanogaster*, él y su grupo encontraron que la mayoría de los elementos potenciadores distales activos y una fracción considerable de promotores de genes se transcriben de manera divergente. También observaron relaciones cuantitativas entre la capacidad activadora del elemento potenciador, el nivel de expresión y la fuerza del promotor principal, proporcionando una explicación indirecta para las modificaciones de histonas que reflejan los niveles de expresión. Sus resultados sugieren una arquitectura promotora unificada de muchos elementos reguladores de *D. melanogaster* que es universal en Metazoa.

El ponente explicó que la expresión génica se controla con precisión en el tiempo y el espacio a través de la integración de señales que actúan en los promotores génicos y elementos potenciadores distales. Clásicamente, dijo, los promotores y potenciadores se consideraban clases separadas de elementos reguladores, a menudo distinguidos por modificaciones de histonas. Sin embargo, estudios recientes han revelado amplias similitudes entre estos reguladores, desdibujando la distinción: los potenciadores activos a menudo inician la transcripción, y algunos promotores de genes tienen el

potencial de mejorar la producción transcripcional de otros promotores a distancia.

Andersson y su grupo proponen un modelo en el que los promotores y elementos potenciadores se consideran una sola clase de elemento funcional, con una arquitectura unificada para el inicio de la transcripción. El contexto de elementos reguladores que interactúan y las secuencias circundantes, dijo, determinan la salida transcripcional local, así como las actividades potenciadoras y promotoras de los reguladores a nivel individual.

Sobre la regulación transcripcional, dijo, está estrechamente acoplada con el posicionamiento cromosómico y la arquitectura tridimensional de la cromatina; sin embargo, no está claro qué proporción de la actividad transcripcional refleja dicha organización. Desarrolló un enfoque de descomposición transcripcional computacional que separa la proporción de expresión asociada con la organización del genoma de los efectos independientes no directamente relacionados con el posicionamiento genómico. Mostró que la expresión posicionalmente atribuible representa una proporción considerable de los niveles totales y es altamente informativa de las actividades y la organización del dominio de asociación topológica, revelando límites y compartimentos de cromatina. Además, dijo, los datos de expresión solo predicen con precisión las interacciones potenciador-promotor individuales, dibujando características de la fuerza de expresión, las estabildades, el aislamiento y la distancia. Caracterizó las predicciones en 76 tipos de células humanas, observando un amplio intercambio de dominios; sin embargo, existen interacciones potenciador-promotor altamente específicas del tipo de célula y caracterizó fuertes enriquecimientos en variantes relevantes asociadas a rasgos. Concluyó que su trabajo demuestra una estrecha relación

entre la transcripción y la arquitectura de la cromatina.

Finalmente comentó que los elementos potenciadores activos se transcriben en ARN derivados de potenciadores (eRNA) y han utilizado este fenómeno para inferir las ubicaciones de potenciadores y sus actividades a partir de los datos de secuenciación de extremos 5' de los eRNA. Este enfoque centrado en el eRNA ha sentado las bases para varios proyectos, y permite utilizar los eRNA como marca de la actividad potenciadora para estudiar la regulación específica del tipo celular, el impacto de las variantes genéticas en la regulación transcripcional, la importancia del elemento único actividades potenciadoras y el papel que desempeñan en arquitecturas reguladoras más grandes para definir actividades transcripcionales específicas de tipo celular.

Las actividades de cada elemento regulador (función potenciadora y / o promotora) están determinadas por la secuencia de ADN local y la accesibilidad a la cromatina, sus factores de transcripción unidos y las arquitecturas de cromatina que acercan elementos reguladores genómicamente distantes a sus objetivos en un espacio tridimensional.

El seminario institucional del doctor Robin Andersson se celebró en el marco del simposio de la Red Interdisciplinaria de Epigenómica Mexicana RIEM 2019, "Epigenetic Regulation in Human Diseases", que se celebró los días 26-27 de septiembre en el Auditorio "Dr. Alfonso Escobar Izquierdo" del Instituto de Investigaciones Biomédicas. [i](#)

Agradecemos la colaboración de la doctora Lorena Aguilar para la revisión de esta nota



Nora Alma Fierro
Foto: Keninseb García

Hepatitis E y bilirrubina, viejos conocidos con nuevas historias

Keninseb García y Nora Alma Fierro

La doctora Nora Alma Fierro González investigadora del departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, y su grupo han desarrollado varios estudios a través de los cuales se ha podido identificar la circulación de nuevas variantes del virus de hepatitis E en México; también han encontrado que la bilirrubina, la cual era considerada como un subproducto de desecho durante la degradación de la hemoglobina o como un biomarcador de daño en la función del hígado, tiene un papel importante en la regulación de la respuesta inmune en la infección por estos patógenos.

En su participación en el seminario Institucional del IIB, titulado “Virus de hepatitis E y bilirrubina: viejos conocidos con nuevas historias”, la doctora Fierro explicó que las enfermedades del hígado son un problema de salud global y en México son una de las primeras cinco causas de muerte. Puntualizó que entre los agentes que causan el deterioro de la función hepática destacan las infecciones por los virus de hepatitis A, B, C, D y E que infectan células del hígado, así como otros virus que aunque no infectan ese tipo de células también producen alteraciones en la función de dicho órgano, entre ellos el dengue, Epstein Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana.

La investigadora explicó que el virus de hepatitis A causa infecciones agudas o autolimitadas que se resuelven de forma favorable sin requerir tratamiento ni afectar la función del hígado de forma permanente, mientras que los virus de hepatitis B, C y D además de infecciones agudas, pueden provocar infecciones de mayor duración que pueden progresar a daño crónico al hígado y provocar secuelas como cirrosis o fibrosis.

En cuanto al virus de hepatitis E, apuntó que aunque por varios años se pensó que este virus sólo causaba infecciones agudas, recientemente se encontró que también puede conducir a infecciones de tipo crónico sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. Detalló que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más de una tercera parte de la población del mundo podría infectarse con el virus de hepatitis E, que fue descrito por primera vez en la década de 1980 aunque ahora se sabe que las infecciones en humanos por este virus han ocurrido desde hace mucho tiempo. Explicó que la hepatitis E se transmite por diferentes vías, entre ellas la fecal-oral, que es la más común en condiciones de subdesarrollo y también se transmite a partir de productos biológicos, transfusiones sanguíneas y por la vía zoonótica; es decir de animales a humanos.

La ponente afirmó que debido a que los virus son organismos altamente dinámicos que cambian constantemente, la circulación de virus nuevos o no caracterizados aumenta el riesgo de enfermedades emergentes, que im-

pactan directamente la salud y economía de humanos. Por lo tanto, es importante realizar estudios sobre variabilidad genómica viral para así poder trazar los mecanismos de transmisión y seguir la migración poblacional.

En el caso de la hepatitis E, dijo que los análisis genómicos han mostrado que existen 8 variantes genotípicas, 4 de ellas (1 a la 4) pueden causar infección en humanos. Todas las variantes que infectan humanos conducen a infecciones de tipo agudo y dos de ellas, la 3 y la 4, han sido detectadas en pacientes con daño hepático crónico asociado a esta infección.

La ponente destacó que la variante 2 del virus de hepatitis E se identificó por primera vez en el mundo a raíz de un brote que ocurrió en México hace tres décadas; sin embargo, el hallazgo de esta variante (que es muy poco común) no tuvo el impacto suficiente en cuanto al desarrollo de nuevos análisis de la evolución genómica del virus, de modo que durante casi 30 años no se realizaron descripciones sobre las diferentes variantes del virus que circulaban en nuestro país.

En 2016, en la Universidad de Guadalajara, los integrantes del grupo de la doctora Nora Alma Fierro estudiaron la frecuencia de anticuerpos IgG contra el virus de hepatitis E en población abierta del occidente de México, y encontraron que alrededor de 2 por ciento de las muestras de suero analizadas presentaban anticuerpos contra el virus. En contraparte, cuando evaluaron la presencia de anticuerpos en el suero de cerdos de ranchos, granjas y rastros de la zona metropolitana de Jalisco, observaron que 7 de cada 10 animales tenían anticuerpos contra el virus de hepatitis E y debido a estas disparidades en la frecuencia de anticuerpos en la población abierta y los cerdos, decidieron estudiar la frecuencia de anticuerpos en grupos de riesgo. Para ello incluyeron en el estudio a pacientes del antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", que estaban participando en diversos protocolos de investigación relacionados con padeci-

mientos del hígado, y con esto pudieron determinar que el agente etiológico infeccioso asociado al deterioro de dicho órgano era el virus de hepatitis E. Por otra parte, detalló que cuando se clasificó a esta población de acuerdo a su ancestría genética observó que alrededor de 27 por ciento de la población mestiza tenían anticuerpos contra el virus de hepatitis E, en contraste con 2 por ciento de la población abierta que habían identificado anteriormente, también encontraron que 1 de cada 2 pacientes con obesidad que tenían anticuerpos contra el virus también tenían un mayor deterioro de la función del hígado, como fibrosis o cirrosis. Como parte de este trabajo, se logró además identificar por primera vez en México al genotipo 3 del virus de hepatitis E, que se asocia con daño hepático crónico y se transmite entre animales y humanos.

Otra parte del trabajo de la doctora Nora Alma Fierro tiene que ver con el papel de la bilirrubina en la regulación de la respuesta inmune en la infección por virus de hepatitis A (que causa las hepatitis virales más frecuentes en México). Durante mucho tiempo se consideró que este metabolito era exclusivamente un subproducto de desecho, procedente del recambio de un tipo de células sanguíneas e indicador de alteración de la función hepática. En la década de 1980, cuando se describieron los virus causantes de hepatitis, la concentración de bilirrubina en suero se incorporó además como uno de los parámetros asociados a la alteración en la función del hígado; sin embargo recientemente se han publicado reportes que indican que la bilirrubina puede regular diversas funciones biológicas, entre ellas funciones inmunomoduladoras.

De acuerdo con la investigadora, cuando ocurre una infección viral en el hígado, los canalículos biliares se inflaman e impiden la excreción de la bilirrubina, que se produce durante la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Cuando esto sucede, el metabolito se acumula en el hígado y retorna al plasma, lo cual provoca que su concen-

tración en la sangre aumente y se produzca una coloración amarilla en la piel denominada ictericia.

Mediante el análisis de muestras de pacientes infectados por el virus de hepatitis A y clasificados en función de la concentración de bilirrubina en suero en pacientes ictericos y no ictericos, el grupo de la doctora Fierro encontró que la infección por este virus induce un proceso inflamatorio que conlleva a un incremento en las concentraciones de bilirrubina. En estas condiciones, este metabolito ejerce un efecto anti-inflamatorio por dos mecanismos: 1) inhibición de la función de las células T CD4 a través de la desregulación de la maquinaria de señalización intracelular y 2) activación de las células T reguladoras a través de la inducción de receptores TIM-1 y TIM-3.

Posteriormente el grupo de la doctora Fierro se trasladó al Instituto de Investigaciones Biomédicas en la Ciudad de México en donde desde hace unos meses continúan estudiando la actividad inmunomoduladora de la bilirrubina, pero ahora en el contexto de la infección con el virus de la inmunodeficiencia humana, en colaboración con la doctora Leonor Huerta del mismo departamento. Adicionalmente, su grupo continúa trabajos encaminados a describir la comunicación entre los virus de hepatitis E y el virus de inmunodeficiencia humana.

Por último la doctora Fierro recordó que la OMS ha puesto como meta para el año 2030 eliminar las hepatitis virales y consideró que esto puede alcanzarse mediante un trabajo arduo como el que ha realizado con su grupo en los años recientes, pues desde 2016, cuando comenzaron a trabajar en esta línea de investigación, organizaron el primer simposio en América Latina sobre el virus de hepatitis E, reportaron la circulación del genotipo 1 como causante de hepatitis aguda en México y la circulación del genotipo 3 en pacientes con daño hepático crónico en el país, y ahora se encuentran estudiando aspectos de la patogénesis asociada a la infección. 



La hepatitis E se transmite por diferentes vías, entre ellas la fecal-oral, que es la más común en condiciones de subdesarrollo y también se transmite por la vía zoonótica, es decir de animales a humanos

Receptores Fc del neutrófilo

Sonia Olguin

Más de diez años de investigación han permitido al doctor Carlos Rosales Ledezma, Jefe del Departamento de Inmunología del IIB, entender la función de los dos receptores activadores de los neutrófilos humanos FcγIIa y FcγIIIb. Tras numerosos estudios han reportado que estos receptores señalan de forma diferente y activan funciones diferentes, así el receptor FcγIIa es eficiente y selectivo para la fagocitosis, mientras que el receptor FcγIIIb manda señales al núcleo y activa fuertemente factores nucleares como Elk-1 y es responsable de la activación de las redes (NET) a través de la cinasa TAK-1.

El doctor Rosales, durante el seminario Departamental de Inmunología, explicó que el neutrófilo es una célula fagocítica por excelencia, y teniendo nada más dos receptores activadores, resultaba un buen modelo para estudiar el papel de cada receptor, porque le interesaba saber si la célula respondía a cada receptor de forma diferente o ya estaba pre-programada a hacer las cosas.

Rosales Ledezma y su grupo iniciaron sus estudios midiendo la fagocitosis con bolitas opsonizadas (cubiertas con anticuerpos), si estas eran reconocidas por los receptores serían fagocitadas, y así sucedió. Como le interesaba saber si cada receptor hacía una función diferente, activó a los receptores en forma más selectiva, recubriendo las bolitas con anticuerpos monoclonales diferentes; cuando pusieron bolitas cubiertas con el anticuerpo 4.3 dirigidas exclusivamente al receptor FcγRIIa, encontraron que había un incremento en la fagocitosis, pero con bolitas opsonizadas con el anticuerpo 3G8 que reconoce al receptor FcγRIIIb no hubo fagocitosis. Así concluyeron que el receptor FcγRIIa promueve la fagocitosis, y a través de una serie de experimentos encontró que la vía reportada es la que se sigue, es decir, el receptor activa a su secuencia ITAM, se fosforila y ahí se une SyK y otras moléculas, y esto lleva a la vía de las Map cinasas que promueve fagocitosis, mientras que el receptor FcγIIIb no hace nada.

Esto llevó al doctor Rosales Ledezma y colaboradores a investigar por qué si hay mayor cantidad del receptor FcγRIIIb que del FcγRIIa no participa en la fagocitosis. Pensaron en la posibilidad de que el receptor FcγRIIIb activara factores nucleares u otra cosa, y buscaron si era la activación de NFκB que se transloca al núcleo; para ello inventaron un método en el que activaron a los receptores selectivamente poniendo el anticuerpo monoclonal que se une al receptor y luego con otro anticuerpo entrecruzan a los receptores, hasta que se pone el segundo anticuerpo entrecruizador es cuando se activa la señal, si esto ocurre y NFκB se activa, se transloca al núcleo. Empezaron con el factor nuclear Elk-1, estimularon las células selectivamente para el receptor FcγRIIa, y buscaron el Elk-1 fosforilado en el núcleo y observaron que el receptor FcγRIIa no sirvió. Cuando activaron al receptor FcγRIIIb, encontraron una activación de casi cuatro veces; ésta fue una de las primeras evidencias de que hay funciones específicas que son inducidas selectivamente por uno u otro receptor para anticuerpos, y el receptor FcγIIIb activa al factor nuclear Elk-1 eficientemente.

Como ERK es la molécula que fosforila a Elk-1, investigaron si encontraban ERK fosforilado, es decir, ERK activado en el núcleo de las células. Cuando estimulaban a la célula con el anticuerpo del receptor



FcγRIIIa no había ERK fosforilado en el núcleo, pero sí lo había cuando estimulaban con el anticuerpo del receptor FcγRIIIb; comprobaron que este receptor sí provoca que ERK se active en el núcleo, y esta activación lleva a la fosforilación del factor nuclear Elk-1.

Posteriormente, con una batería de muchos inhibidores de diferentes moléculas de señalamiento encontraron que ni Src, ni Syk ni MEK (la cinasa que clásicamente es la que fosforila a ERK), inhibían la fosforilación en el núcleo, por lo que concluyeron que el receptor FcγRIIIb induce la fosforilación de ERK en el núcleo pero ésta es independiente de Src, Syk y MEK.

El ponente explicó que FcγRIIIb también activa a NFκB en los neutrófilos, pero también lo hace FcγRIIIa. Hay factores nucleares como ELK-1 que son selectivos para uno u otro receptor, y hay otros como NFκB que activan los dos receptores. El receptor FcγRIIIb puede unirse aparte de las vías de señalización del receptor FcγRIIIa pero lo que se desconoce son los pasos iniciales de activación de este receptor.

Los neutrófilos son capaces de formar estructuras conocidas como NET (neutrophil extracellular traps) que son trampas o redes extracelulares de neutrófilos que sirven para atrapar microorganismos. Al investigar qué receptor induce la formación de estas redes observaron que es el receptor FcγRIIIb el responsable de la activación de la formación de redes en los neutrófilos humanos, porque estimularon a los neutrófilos con el receptor FcγRIIIa para medir factores nucleares y no hay reacción, en cambio cuando entrecruzaron el receptor FcγRIIIb, encontraron estructuras típicas de fibras de cromatina, por lo que comprobaron que el receptor FcγRIIIb es el que media la formación de redes y el receptor FcγRIIIa la fagocitosis.

Midiendo la formación de redes a través del tiempo y detectando cuánto DNA es expulsado de las células, el doctor Rosales y su grupo llegaron a establecer la vía de señalización que usan los receptores FcγRIII para formar redes, explicó que se activa SYK, se activa TAK, esta conecta con MERK y sigue la vía de las MAP cinasas, y dijo, se requiere la oxidasa para llevar a redes.

Debido a que consideró un poco artificial estudiar a los receptores selectivamente con anticuerpos monoclonales, el doctor Rosales se interesó en investigar si las redes son una respuesta a los microorganismos y si las amibas podían inducir la formación de estas estructuras. En colaboración con el doctor Julio Cesar Carrero del IIB descubrieron que los neutrófilos pueden hacer redes cuando son estimulados con amibas (*Entamoeba histolytica*); observaron que la amiba a través de un receptor que no se ha identificado, se une a la vía clásica de RAF- MEK-MAP cinasas. Explicó que para la formación de redes el receptor FcγRIIIb puede usar la vía SYK, TAK 1 y se une a las MAP cinasas, además hay una participación importante de la oxidasa, ya que los radicales libres de oxígeno son importantes para que se formen esas redes. 

Carlos Rosales
Fotografía: Sonia Olguin

Inestabilidad cromosómica y cáncer

Sara Frías

Unidad Periférica Instituto Nacional de Pediatría
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Las células cancerosas tienen características que las hacen diferentes de las células normales, pueden crecer más rápidamente, morir más lentamente, evadir el sistema inmune, así como introducirse en los vasos sanguíneos y metastatizar. Una característica muy interesante de las células cancerosas es que tienen inestabilidad cromosómica; pueden romper y reacomodar sus cromosomas y esto tiene importancia clínica, ya que pueden generar oncogenes, amplificar genes de resistencia a drogas y llegar a ser más agresivas. Para llegar a la inestabilidad cromosómica, estas células tienen que perder un mecanismo de reparación del DNA y en la clínica se toma ventaja de esto porque las vuelve más sensibles a radiación, a quimioterapia y a inmunoterapia, explicó el doctor Alan D. D'Andrea de Harvard Medical School, Dana-Farber Cancer Institute durante el Seminario Departamental Conjunto de los departamentos de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental y Biología Molecular y Biotecnología del IIB dictado el siete de octubre.

El daño al DNA, dijo, puede repararse por varias vías, las principales son la reparación por escisión de bases, por escisión de nucleótidos, de bases mal apareadas, recombinación homóloga, unión de extremos no homólogos. Mencionó que si se estudia un tumor y se sabe qué mecanismos de reparación tiene y cual perdió, frecuentemente se puede predecir cual es la mejor droga para tratar ese cáncer. Por esto consideró importante

la reparación del DNA, ya que 20 de las 24 principales drogas anti cáncer son agentes que dañan el DNA.

Sobre cómo estudiar la reparación del DNA, señaló que puede estudiarse bioquímicamente la molécula dañada y preguntarle a un extracto celular los eventos bioquímicos implicados, aunque eso es muy perspicaz y difícil; también se pueden usar síndromes genéticos, enfermedades raras que pueden dar conocimiento que posteriormente se puede aplicar a la población general. Él y su grupo estudian la anemia de Fanconi (AF), enfermedad rara que afecta a 1 de un millón nacidos vivos, caracterizada por defectos del desarrollo, falla de la médula ósea y alta predisposición a cáncer como leucemia, cáncer de células escamosas y ginecológicos. Las células de estos pacientes son muy sensibles a mitomicina C (MMC) y a cisplatino, agentes inductores de enlaces covalentes cruzados (ECC) en el DNA. "Nosotros asumimos que estudiando estos pacientes podríamos conocer los mecanismos que controlan la reparación de los ECC", comentó.

Informó que ahora se sabe que hay 23 diferentes genes AF, así que un niño con AF puede tener mutaciones en cualquiera de ellos, y sus características clínicas y apariencia son muy similares, sus células también tienen un fenotipo característico, tienen fragilidad cromosómica espontánea y forman figuras radiales, sobre todo si se exponen a un agente que produzca ECC, esta es la forma de diagnosticarlos,



Alan D. D'Andrea
Foto: Dana-Farber Cancer Institute

por lo que inmediatamente le surgió un pensamiento, “todos estos genes deben funcionar juntos en una vía”.

Aseguró que los descubrimientos importantes han venido de trabajar con los pacientes, porque esta vía AF no existe en levaduras o en *C elegans* o en *Drosophila*, por lo que realmente es genética humana. La identificación de los genes de esta vía, dijo, se ha dado estudiando células de pacientes, originalmente se hizo utilizando complementación funcional, así se descubrieron varios genes que se les llama FANCA y por orden de descubrimiento se les llama FANCA, FANCB, FANCC hasta FANCW. El FANCA es el más comúnmente mutado, pero si se inactiva cualquiera de ellos, se obtiene el mismo fenotipo celular y clínico, así que todos trabajan en una misma vía, para reparar los ECC.

Al investigar cómo los genes FANC reparan los ECC, observaron que durante la replicación del DNA si la horquilla de replicación se encuentra con un ECC las hebras no pueden separarse, así que se detiene la replicación para lo cual habíamos descubierto que se formaba un complejo con al menos 8 proteínas FANC, pero no cortaban el ECC; la respuesta vino al estudiar un paciente con mutación bialélica de FANCD2, que no formaba la proteína. En estas células pusieron la proteína FANCD2 silvestre y observaron que se hacían resistentes a MMC, pero la proteína FANCD2 tenía dos formas en un Western blot, una ligera y una pesada. Por espectrometría de masas encontraron una versión monoubiquitinada de FANCD2 y vieron que si se mutaba cualquier gen del complejo río arriba de proteínas FANC, no ocurría la monoubiquitinación y se observaba el fenotipo de AF; por lo tanto, esta modificación postraducciona es crítica para la vía de reparación de los ECC y requiere del complejo río arriba intacto. Poco después encontraron que el complejo FANCD2/FANCI o “central” eran una pieza clave, que mediante la ubiquitinación activaban la vía río abajo para reparar el ECC por recombinación homóloga.

El doctor D’Andrea comentó que así empezaron a juntar las piezas del rompecabezas de la vía AF y un descubrimiento clave que relacionó esta vía directamente con cáncer vino de dos observaciones que hicieron, una fue que algunas células de tumores de mama y ovario, tenían un fenotipo igual que las células AF, con inestabilidad cromosómica, figuras radiales y eran muy sensibles a cisplatino. Pero la gran pista, dijo, vino de nuevo de un paciente AF, una niña de 10 años que tenía leucemia mieloide, su

madre de 34 años había tenido cáncer de mama, el padre era normal pero su madre había muerto de cáncer de ovario; lo que encontraron fue que la paciente había heredado de la madre una mutación hipomórfica en BRCA2 y del padre una mutación que truncaba la proteína BRCA2 y el gen BRCA2 es esencialmente el gen FANCD1 y el fenotipo AF de la niña, se corregía con el gen silvestre BRCA2. Básicamente habían hecho un descubrimiento que conectaba una enfermedad muy rara, con enfermedades comunes como cáncer de mama, de ovario, próstata, pancreático, y entonces se fusionaron dos campos en una sola vía llamada ahora FA/BRCA; encontraron también que BRCA1, BRCA2, BRIP1, PALB2, y otras proteínas que se han asociado con estos cánceres, forman parte de los complejos proteicos FANC río abajo de FANCD2/FANCI.

Posteriormente, mencionó que el grupo francés de Jean Soulier encontró en un niño de 8 años con una presentación clásica AF, que el gen mutado y que correspondía a FANCV era una polimerasa conocida, REV7, que se unía a REV1, REV3 y formaba un complejo llamado polimerasa zeta, entonces sospecharon fuertemente que este complejo estaba participando en la síntesis translesión cuando la célula tenía que replicar el segmento con ECC no removido, pero en el complejo había una proteína interesante, TRIP 13, cuya función es suprimir la vía AF. Así REV7/FANCV se presenta en dos estados, uno abierto y uno cerrado; la forma cerrada se asocia con REV3 y se requieren para una vía AF activa, pero si interviene TRIP13, abre REV7 y libera REV3 y ésta activa diferentes vías de reparación del DNA, así que TRIP13 hace la selección de la vía FA/BRCA o alguna otra vía de reparación del DNA. De manera que sobreexpresando TRIP13, se inactiva la vía FA/BRCA, se incrementa la sensibilidad a MMC e incrementa la inestabilidad cromosómica y las figuras radiales, de manera que inactivando TRIP13, se reforzaría la vía FA/BRCA y podría visualizarse un tratamiento para la anemia de Fanconi.

Hizo mención de que los pacientes con AF tienen predisposición a desarrollar cáncer tipo leucemia, de células escamosas y ginecológicos, por alguna razón son diferentes de los que presentan sus padres heterocigotos obligados, quienes tienden a presentar cáncer de mama, ovario, próstata y páncreas. “Hemos buscado mutaciones en los genes FANC en leucemia y no las hemos encontrado, buscamos en cáncer de células escamosas de la población general y tampoco las encontramos, pero sí encontramos

silenciamiento del gen FANCF por metilación y también encontramos amplificación de TRIP13, de cualquier manera, la vía está inactiva en este cáncer”, declaró D’Andrea.

Una gran sorpresa, dijo, fue estudiar el cáncer de ovario seroso de alto grado, presente en población general, ahí encontraron que 50 por ciento de los tumores presentan mutaciones en genes FANC y tienen fenotipo Fanconi. Así que actualmente se está utilizando la detección de la proteína FANCD2 monoubiquitinada como biomarcador, si no se encuentra la monoubiquitinación quiere decir que la vía FA/BRCA está inactiva y que el tumor será sensible a cisplatino.

Subrayó que éste es un claro ejemplo de cómo estudiando estas enfermedades raras, pueden surgir biomarcadores de aplicación en el tratamiento del cáncer de la población general. Consideró que ha sido un campo muy exitoso e interesante en la biología del cáncer utilizar esta estrategia, se sabe que los cánceres de mama y ovario que tienen defectos en los genes BRCA1 y BRCA2, dos genes FANC, son hipersensibles a inhibidores de PARP, que es una droga más recomendable que el cisplatino que es muy tóxico. Explicó que esto se debe a que las células tumorales tienen alterada una vía de reparación del DNA, por ejemplo la vía FA/BRCA que repara ECC por recombinación homóloga y la única forma de sobrevivir es porque son hiperdependientes de una segunda vía de reparación del DNA, si esta vía utiliza PARP, entonces no pueden reparar, y mueren, esto es letalidad sintética y es muy dirigida a las células cancerosas porque las células normales sí tienen activa la vía FA/BRCA.

Sin embargo, dijo, se ha observado que las células cancerosas se hacen resistentes a los inhibidores de PARP, entonces han detectado que hay una polimerasa POLQ que hace una síntesis translesión y que las células de cáncer de ovario deficientes en la vía FA/BRCA son hiperdependientes de POLQ; de manera que D’Andrea y sus colaboradores buscan moléculas que bloqueen POLQ para hacer letalidad sintética y encontraron una molécula llamada NVB sodio, que la bloquea, de manera que están trabajando en esta nueva droga y piensan que la combinación de los inhibidores de PARP + NVB será muy eficiente para combatir los tumores con defecto en la vía FA/BRCA.

Para finalizar, recordó que “el estudiar esta rara enfermedad, la anemia de Fanconi, nos ha permitido obtener conocimiento que no sólo explica el mecanismo molecular que la causa, sino también nos da herramientas que pueden ser aplicadas en la salud de la población”.

Realizando compras seguras en línea

Omar Rangel
Sección de Cómputo, IIB UNAM

Se acerca la temporada de promociones y descuentos en compras en línea a nivel mundial, eventos como el “Hot Sale”, “Buen Fin”, “Black Friday” y “Cyber Monday” son aprovechados por tiendas departamentales, supermercados y sitios de ventas por Internet para ofrecer atractivos precios y facilidades de pago en una gran selección de sus productos pero aún cuando el sitio web donde se realizará la compra parezca muy confiable y seguro, el experto en seguridad Lenny Zeltser, instructor senior y autor en el Instituto SANS, nos hace algunas recomendaciones básicas:



Verifica la autenticidad de la tienda en línea

Cuando te encuentres en una tienda en línea “conocida”, revisa minuciosamente la dirección electrónica, estamos tan acostumbrados a ciertas marcas o slogans que nuestro cerebro puede “jugarnos una mala pasada” y no nos percatamos que en la dirección falta una vocal o algo tan simple como que las letras “o” han sido reemplazadas por un número cero. Es muy importante también cerciorarse de que el navegador muestre un ícono de un “candado” al inicio de la dirección web de la tienda, esto nos da la seguridad que nos encontramos en un sitio que cifra la comunicación entre nuestra computadora y sus servidores, y que además ha pasado por un proceso de autenticación ante una entidad certificadora internacional.

Cuando te encuentres en una tienda nueva o desconocida, sospecha de ofertas que disten desproporcionadamente de los precios promedio en sus productos, los ciberdelincuentes suelen crear sitios “legítimos” para ofrecer productos que resultan en falsificaciones, artículos robados o que incluso nunca llegan a ser entregados. Realiza una búsqueda rápida de estos sitios y analiza las opiniones en foros y grupos de discusión de otros usuarios sobre el sitio donde pretendes realizar la compra, es probable que la mala experiencia de otras personas nos evite ser víctimas de una estafa de este tipo.

Sitios de ventas por Internet

Debes tener muy presente que estos sitios agrupan vendedores que pueden ser fabricantes reconocidos que venden sus productos a través de estas plataformas, pero que también hay muchos revendedores independientes que las utilizan para comercializar distintos productos y artículos incluso “de segunda mano”, es importante en primera instancia verificar todas las características de lo que pretendemos comprar y posteriormente debemos revisar la reputación del vendedor y las opiniones de los compradores para no caer en un engaño pensando que estamos aprovechando una gran oferta.



Después de comprar, monitorea tus estados de cuenta

Verifica que tus cargos correspondan a las compras realizadas, utiliza los servicios de notificaciones que ofrece tu banco y en caso de una actividad sospechosa repórtala inmediatamente. Dos formas de evitar los famosos “tarjetazos” son: contar con una cuenta/tarjeta exclusiva para nuestras compras en línea, así podemos transferir a esta los montos exactos de las compras a realizar, y en el desafortunado caso de resultar ser víctima de una estafa dicha tarjeta no tendrá fondos que puedan ser robados; y segunda, utilizar alguno de los servicios más populares de pagos para compras en línea que no revelan los datos de tus tarjetas al vendedor.



Por último, en el tema de las compras en línea siempre es recomendable desconfiar; si el sitio no brinda confianza, no nos sentimos cómodos con el método de pago o nos están pidiendo información fuera de lo común, lo mejor es dejar ir “el unicornio” como popularmente se les llama a las grandes ofertas en estos eventos, y salvaguardar nuestros recursos y sobre todo nuestra información bancaria. [f](#)

Más información:

<https://t.co/nZG1XHEMff>