

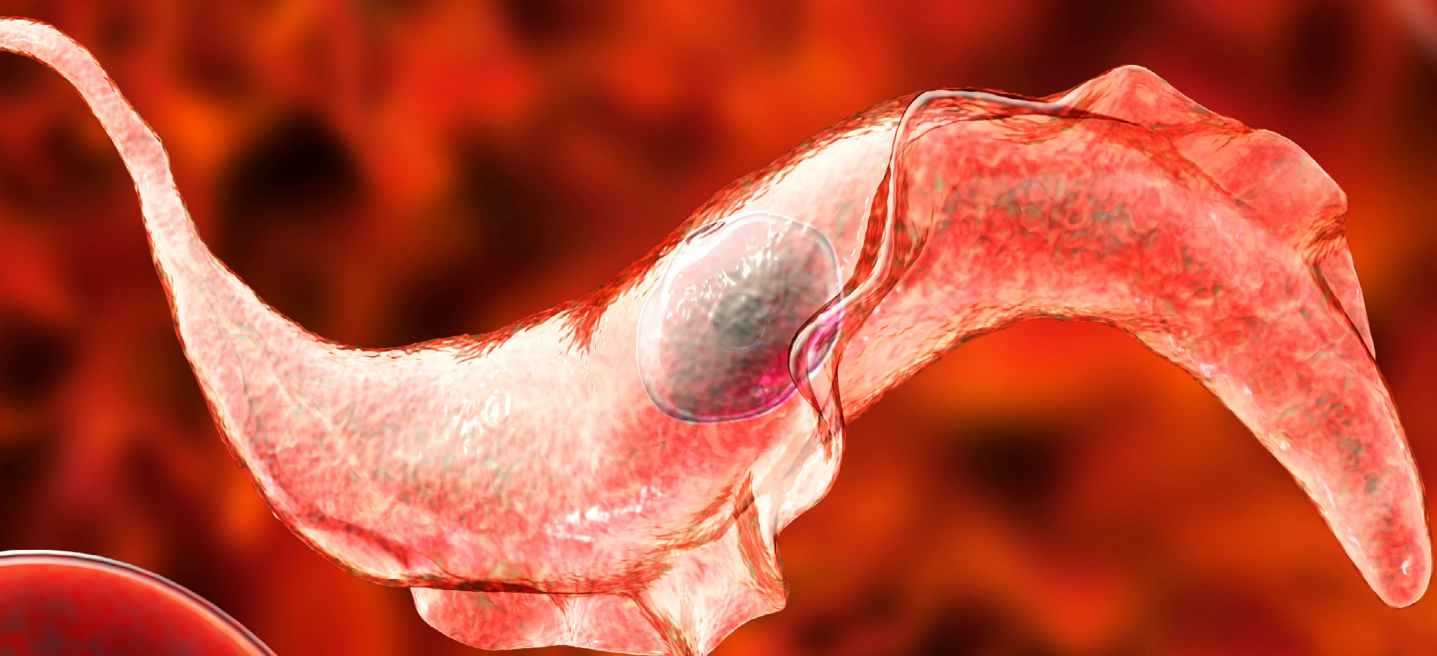


Gaceta

Biomédicas



Diciembre, 2022 | Año 27 | Número 12 | ISSN 1607-6788



Nuevas alternativas de tratamiento para enfermedades infecciosas

P. 7





Rector

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

Secretario General

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

Secretario Administrativo

Dr. Luis Álvarez Icaza Longoria

Coordinador de
la Investigación Científica

Dr. William Lee Alardín

Directora del IIBO

Dra. Imelda López Villaseñor

Gaceta
Biomédicas

Directora y Editora

Mtra. Sonia Olguin García

Editor Científico

Dr. Edmundo Lamoyi Velázquez

Reportera

Lic. 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 IIBO. Editores: Sonia Olguin y Edmundo Lamoyi. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 27, número 12. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de diciembre del 2022.

Información disponible en:

<https://www.biomedicas.unam.mx/>

prensa-y-difusion@gaceta-biomedicas/

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: gaceta@iibimedicas.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

Diciembre, 2022 AÑO 27 NÚMERO 12

Entrega de reconocimientos al personal del IIBO

3

SEMINARIO INSTITUCIONAL

Nuevas alternativas de tratamiento para enfermedades infecciosas

7

SEMINARIO INSTITUCIONAL

¿Cómo ocurre la importación de proteínas a la mitocondria?

10

Fin de soporte para Windows 8

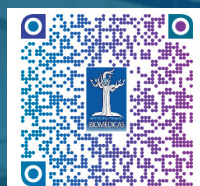
12



Portada: Osiris López

Ediciones anteriores:

Use nuestro código



De click.



Entrega de reconocimientos al personal del IIBO

Lic. Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Integrantes de la comunidad de Biomédicas que cumplieron quinquenios de labores en la Universidad durante el 2022 fueron reconocidos por las autoridades del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBO), encabezadas por su directora la doctora Imelda López Villaseñor; así mismo, se entregaron las medallas al Mérito Universitario al personal académico que cumplió 25 y 35 años de labores durante 2019, 2020, 2021 y 2022.

En la ceremonia, la doctora López Villaseñor felicitó a las personas reconocidas por sus años de labor en la Universidad, y agradeció el trabajo conjunto y comprometido de toda la comunidad del IIBO, en los laboratorios, oficinas, salones de clase; en las labores administrativas y de mantenimiento; en la biblioteca y en todos los espacios de esta institución.

Así mismo, les expresó sus felicitaciones con motivo de las fiestas de fin de año y sus mejores deseos para el 2023. También agradeció a la Asociación Autónoma del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (AAPAUNAM) por el apoyo que brinda año con año para la entrega de los reconocimientos al personal académico del IIBO.

La doctora López Villaseñor indicó que en esta ocasión se hizo entrega de las medallas al Mérito Universitario correspondientes a los años anteriores que no pudieron ser entregadas antes debido a las restricciones sanitarias impuestas por la pandemia del virus SARS-CoV-2, y que gracias a los programas de vacunación ha sido posible retomar las actividades presenciales con todas las precauciones y medidas sanitarias.



Los integrantes del personal académico que recibieron la medalla al Mérito Universitario por 25 años de labor fueron: Gonzalo Asariel Acero Galindo, María Cecilia Aguilar Zacarías, Juan Román Bobadilla Rodríguez, José Rafael Cervantes Roldán, Luz María Chiu Velázquez, Georgina Díaz Herrera, Jacqueline Fernández Vargas, Karlen Gazarian, Gohar Gevorgyan, Leonor Huerta Hernández, Robyn Elizabeth Hudson, Karen Manucharyan, Nancy Yorley Mora Pérez, Pavel Petrosyan, Leticia Rocha Zavaleta y Erika Segura Salinas.



Mientras que Carlos Castellanos Barba, Patricia de la Torre, Clara Inés Espitia Pinzón, María Cristina Regina Fernández Mejía, Tzipe Silvia Govezensky Zack, Edmundo de Ibis Lamoyi Velázquez, Enrique Ortega Soto, Edda Sciutto Conde y Norma Hilda Vázquez Díaz fueron reconocidos con la medalla al Mérito Universitario por 35 años.

Continúa Página 4>

En seguida se hizo entrega de reconocimientos por 10 años de labor en la UNAM a Benito Cruz Pérez, Gerardo Benjamín Hernández Guzmán, Luis Fernando Juárez Belmont, Luis Fernando Juárez Pérez, Celia López Díaz, Karla Concepción López Pacheco, Jesús Nieves García, María Alexandra Rodríguez Sastre y Mariana Rueda Reyes.



Por 15 años de servicio en la UNAM fueron reconocidos Juana Álvarez Hernández, Ramón Aguirre Dionisio, Juan Miguel Escobar Muñoz, Elvira García Rodríguez, Alejandra Abigail González Valdez, Patricia Gutiérrez Rosas, Eréndira Ibarra Moya, Marcela Lizano Soberrón, Mario Enrique Lorenzo Bravo, Maybeline Martínez Pineda, María Cristina Parada Colín, Blanca Herlinda Rincón Negrete, Adriana Ruiz Montes, Mariana Santana Alcántara, Mariana Santana Álvarez, Nancy Santana Álvarez y Luis Gabriel Velázquez Contreras.



Ignacio Martínez Martínez y Aureliano Vergara Flores recibieron reconocimientos por 20 años de antigüedad en la UNAM.



Por 25 años de labores académicas y administrativas fueron reconocidos Gonzalo Asariel Acero Galindo, María Cecilia Aguilar Zacarías, José Rafael Cervantes Roldán, Mario Escamilla Rubio, Wendy Escobar Muñoz, Jacqueline Fernández Vargas, Verónica Monroy Martínez y Verónica Noverón Barreto





También fueron reconocidos María Elena Arcos Almazán, Lucía Benita Brito Ocampo, Gabriela González Cerón, Juana González Ramírez, Salomón Martínez Martínez, José Alejandro Marmolejo Valencia, Juan Miranda Ríos, Ismael Ortega Lona, Pedro Ulises Guadalupe Ostoa Saloma, Rosalba Pérez Villalva, Carlos Rosales Ledezma y Luis Serrano García, quienes este año cumplieron 30 años de labor.



Así mismo, se entregó reconocimiento por 35 años de trabajo a Laura García Rivera, Tzipe Silvia Govezensky Zack y María Mercedes Perusquía Nava.



Se reconoció a Lourdes Monserrat Sordo Cedeño por 40 años



Por 45 años recibió reconocimiento Ana Brígida Clorinda Arias Álvarez.

Continúa Página 6>



Finalmente, se reconoció la trayectoria de 50 años de labores académicas del doctor Carlos Manuel Contreras Pérez, del Laboratorio de Neurofarmacología en la unidad foránea del IBO en Xalapa, Veracruz; el técnico académico Ángel Oliva Mejía, secretario de Asuntos Académicos de la AAPAUNAM, y la doctora Julieta Rubio Lightbourn, del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental y profesora de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica (LIBB), quienes, a decir de la doctora López Villaseñor, reflejan los distintos perfiles y la diversidad de las actividades que puede haber en la Universidad.

Carlos Manuel Contreras Pérez

Es médico cirujano y Doctor en Ciencias por la UNAM. Antes de incorporarse a Biomédicas, fue Médico Investigador en la Unidad de Investigaciones Cerebrales del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, e investigador asociado en el Hospital St Barnabas en Nueva York, en el Laboratorio de Primates y en el Departamento de Psicología en la Universidad de Wisconsin en Estados Unidos.

El doctor Contreras es Investigador titular C, de Tiempo Completo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y tiene las calificaciones más altas en productividad científica y académica que otorga la UNAM y el Sistema Nacional de Investigadores, en el cual recientemente fue designado Investigador Nacional Emérito.

La línea de investigación del doctor Contreras es la neurofarmacología de los trastornos afectivos, área en donde ha logrado más de 200 publicaciones, que han sido un referente en esta área del conocimiento, lo que se refleja en las más de 1300 citas a sus trabajos.

Durante varios años, fue Secretario Académico de Biomédicas y desde hace casi 30 años forma parte de la Unidad Foránea de Biomédicas en Xalapa, Veracruz, que se encuentra ubicada en el Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana.

En este nicho, la colaboración del doctor Contreras con la Universidad Veracruzana ha sido muy fructífera, ya que además del trabajo académico que ha desarrollado ahí, fue Director General de Investigaciones y asesor de la Rectoría. Recientemente la Universidad Veracruzana le entregó un reconocimiento

por ser uno de los fundadores del Instituto de Neuroetología.

El doctor Contreras se ha dedicado de manera importante a la docencia, ha impartido cursos tanto en la Facultad de Psicología de la UNAM, como en la Facultad de Química Farmacéutica Biológica de la Universidad Veracruzana. Ha dirigido más de 130 tesis de licenciatura, maestría y doctorado, y la mayoría de estos trabajos han recibido mención honorífica.

El trabajo institucional del doctor Contreras ha sido incansable y se ha visto reflejado en su pertenencia a diversas comisiones dictaminadoras de la UNAM y de la Universidad Veracruzana, y a la cartera de árbitros y Comités de Expertos del CONACyT. Es también árbitro de diversas revistas científicas nacionales y extranjeras.

Ángel Oliva Mejía

Es Biólogo por la Facultad de Ciencias de la UNAM. Inició su labor académica en 1972 como ayudante de profesor en la Facultad de Medicina, donde organizó el primer bioterio de la UNAM, en el Departamento de Biología Experimental y colaboró también con la Facultad de Psicología en la producción de animales de laboratorio.

Se incorporó como técnico académico en el IBO para organizar el bioterio y la producción de animales de laboratorio siendo director el doctor Jaime Martuscelli. Posteriormente se incorporó al grupo de investigación del doctor Librado Ortiz, en el que trabajó en el campo de la amibiasis experimental.

De 1988 a 1990, formó parte del Consejo Interno del IBO como representante de técnicos académicos y desde entonces ha tenido un perfil académico-administrativo en nuestra Universidad. Ejemplo de ello es su participación en el Congreso Universitario en 1990 como representante de los técnicos académicos del Consejo Técnico de la Investigación Científica (CTIC) y fue también integrante del Colegio del Personal Académico del Instituto de 1991 a 1992.

En 1999 integró la Mesa Directiva del Área 091 de la Asociación Autónoma del Personal Académico de la UNAM, y fue Coordinador de las Comisiones Mixtas de la AAPAUNAM. Es de resaltar que participó durante 6 años (2004-2010) en los trabajos del Claustro Académico para la Reforma del Estatuto del

Personal Académico y formó parte del Consejo Universitario de 2012-2016, cuando por primera vez los Técnicos Académicos logran su representación en ese cuerpo colegiado. Es miembro fundador del Colegio de Técnicos Académicos por la equidad en la UNAM y actualmente es Secretario de Asuntos Académicos del Comité Ejecutivo de la AAPAUNAM.

Julieta Rubio Lightbourn

Inició su labor docente en la UNAM en 1967 como profesora adjunta en la Facultad de Química. Posteriormente realizó sus estudios de doctorado en el Instituto Tecnológico de Tokio, Japón, obteniendo el grado de doctora en Química Farmacéutica en 1973. A partir de ahí se incorporó como investigadora al Instituto de Investigaciones Biomédicas.

En el campo de la investigación, la doctora Rubio ha desarrollado diversos proyectos de investigación relacionados con la salud, entre ellos la caracterización del parásito *Trypanosoma cruzi*, que es el agente causante de la enfermedad de Chagas; ha realizado estudios de la infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con la carcinogénesis gástrica, ha analizado la actividad antiparasitaria de compuestos aislados de plantas, y ha estudiado los efectos de la exposición a carcinógenos ambientales.

En el campo de la docencia, la doctora Rubio ha tenido una labor sobresaliente. En 1974 iniciaron los cursos de la LIBB, bajo la administración escolar de la Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Posgrado del Colegio de Ciencias y Humanidades; desde el inicio de esta licenciatura, la doctora Rubio se incorporó a la plantilla de profesores de ese programa, impartiendo los cursos de Química y Química Orgánica. Actualmente, imparte el curso de Química Biorgánica. Cabe destacar que la doctora Rubio ha sido profesora de prácticamente todas las generaciones de los alumnos de esa licenciatura, que está por cumplir 50 años de funcionamiento.

La doctora Julieta Rubio no solo ha sido un referente académico, sino también un pilar humano para las generaciones de biomédicos que han encontrado en ella siempre un apoyo generoso y una sólida presencia de acompañamiento docente en nuestro Instituto. ■

Nuevas alternativas de tratamiento para enfermedades infecciosas

Durante el seminario “Programa de investigación: Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas (NUATEI)”, los doctores Julio César Carrero Sánchez, Clara Espitia Pinzón, Bertha Espinoza Gutiérrez, Leonor Huerta Hernández, Laura Guzmán Gutiérrez, Sergio Sánchez Esquivel y Mayra Silva del Instituto de Investigaciones Biomédicas, presentaron los avances y perspectivas de dicho programa que tiene como objetivo el desarrollo y evaluación de nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedades infecciosas de importancia en salud humana.

En colaboración con más de 12 colegas de varias dependencias de la UNAM como los Institutos de Química y Ciencias Físicas; las facultades de Química, Ciencias y Medicina; así como otras instituciones de la Ciudad de México y el interior de la República, el NUTAEI ha desarrollado como estrategia principal la identificación y valoración de compuestos naturales activos presentes en la biodiversidad de México, compuestos sintéticos o fármacos autorizados por la FDA, y el desarrollo de nuevos agentes inmunoterapéuticos.

Los microorganismos que han sido estudiados comprenden virus como el VIH-1, el virus de la influenza y el SARS-CoV-2, la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* y los parásitos protozoarios *Entamoeba histolytica*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania sp* y *Trypanosoma rangeli*.

Los integrantes del NUATEI informaron que las principales metas del programa son:

- Formar y consolidar un consorcio o grupo multidisciplinario de expertos que sumen sus capacidades para abordar proyectos innovadores de impacto en salud pública.
- Obtener compuestos de diferente naturaleza ya sea por purificación de compuestos de origen natural o por síntesis química y el desarrollo de ensayos biológicos que permitan evaluar el potencial *in vitro* e *in vivo* de los compuestos contra las diferentes enfermedades infecciosas.
- Formar recursos humanos en el área a nivel licenciatura y posgrado.
- Proteger los compuestos más efectivos *in vivo* por medio de la generación de patentes.
- Publicar los resultados obtenidos en revistas indizadas de alto impacto
- Obtener donativos para apoyo de las investigaciones.

Mencionaron como fortalezas del programa contar con un grupo multidisciplinario de investigadores expertos en purificación de productos naturales, síntesis química y química computacional para la búsqueda de moléculas con potencial terapéutico contra los agentes infecciosos estudiados.

Cuentan también con amplia experiencia y la infraestructura necesaria para el desarrollo de ensayos *in vitro*. Además, tienen valiosos modelos *in vivo* de tuberculosis, amebiasis, tripanosomiasis y leishmaniasis.

Otras fortalezas son contar con estudiantes de pre y posgrado que contribuyen al desarrollo del programa y el apoyo institucional para el proceso de protección intelectual de las moléculas más prometedoras.

Infecciones por virus

El grupo de la doctora Leonor Huerta ha contribuido al establecimiento de métodos de propagación de virus en cultivo celular y de ensayos cuantitativos para medir la infección. Particularmente, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) se propaga en líneas de linfocitos humanos y su infectividad es determinada mediante el uso de una línea celular reportera de linfocitos humanos (Jurkat JLTRG). Estas células contienen en su genoma el gen de la proteína verde fluorescente en asociación con las regiones promotoras de los genes del VIH-1, conocidas como LTR. Cuando las células son infectadas por el VIH-1, el genoma viral se integra en el ADN celular para iniciar su transcripción. Un producto temprano es la proteína viral Tat. Tat es un transactivador cuya actividad potencia la transcripción de los genes virales después de su unión a las LTR. En consecuencia, Tat también promueve la expresión del gen de la proteína verde fluorescente, lo cual permite cuantificar la cantidad de células infectadas por citometría de flujo.

Mediante este sistema, se ha analizado hasta ahora la actividad de 32 compuestos sintéticos nuevos diseñados para inhibir la actividad de la enzima transcriptasa inversa del VIH-1. De ellos, el compuesto DG-9 mostró baja citotoxicidad y tuvo actividad inhibitoria de la replicación viral, con una IC₅₀ de 27.3 μ M. Asimismo, DG-9 inhibió la actividad de la transcriptasa inversa viral en un ensayo libre de células, con una IC₅₀ de 39 μ M. Por lo tanto, la estructura de este compuesto puede proponerse como base para el desarrollo de nuevos compuestos activos con baja citotoxicidad.

El programa también ha favorecido la implementación de técnicas de propagación y cuantificación de la infección *in vitro* por el virus de la influenza A H1N1 en líneas celulares como MDCK, Vero y A549, esta última correspondiente a células alveolares humanas. Se determinó que el glucocorticoide sintético dexametasona reduce la expresión del receptor para virus aviáres de la influenza (Sia α 2,3), mientras que la expresión de Sia α 2,6, un receptor para virus humanos y porcinos se incrementa en estas líneas celulares. Por estas observaciones, uno de los siguientes objetivos es el estudio del efecto de la dexametasona sobre la infectividad de virus aviáres, humanos y porcinos en estas líneas celulares.

Para cuantificar la infectividad viral, se implementaron ensayos clásicos de determinación de la citotoxicidad producida por el virus y de formación de placas líticas en monocapas celulares.

Continúa Página 8>

En otros estudios, se observó que un péptido inhibidor de la entrada del virus de la influenza A H1N1, producido en la microalga *Chlamydomonas reinhardtii*, inhibió la replicación del virus a concentraciones nanomolares, posicionando a esta microalga como una plataforma eficiente para la obtención del inhibidor.

M. tuberculosis

La tuberculosis, la enfermedad causada por *M. tuberculosis*, continua siendo un problema de salud pública asociado a la pobreza, a la falta de una vacuna eficaz y al surgimiento de cepas resistentes al tratamiento con los fármacos actuales entre otros factores.

En el presente proyecto, se identificaron compuestos naturales y sintéticos con actividad contra *M. tuberculosis*, mediante ensayos colorimétricos de reducción de la resazurina (REMA).

Además, la citotoxicidad de los compuestos se evaluó en líneas celulares.

Aunado a esto, se aisló un nanoanticuerpo con potencial inmunoterapéutico, el “TCR-Like” 2C que reconoce la molécula HLA.A2 junto con un péptido del antígeno 85B de *M. tuberculosis* en la línea celular T2.

La búsqueda de agentes, sintéticos, naturales e inmunoterapéuticos, ha permitido aislar los compuestos activos de los extractos con mayor actividad o sintetizar aquellos productos con potencialidad contra el patógeno de estudio. Así mismo, se ha determinado la citotoxicidad en la línea celular Vero, obteniendo la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀), la concentración inhibitoria mínima (MIC₁₀₀) en células de mamíferos, contra *M. tuberculosis* en cerca de 508 compuestos la gran mayoría de origen sintético y algunos cuantos extraídos de las plantas (ver Tabla 1).

Tabla 1. Compuestos con actividad en contra, *M. tuberculosis*

Compuesto	Fuente	Microorganismo	Propiedades	Observaciones
GPC-1	Sintético *	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=13.6 MIC ₁₀₀ = 7.8 mg/mL IC ₅₀ = 106 mg/mL	Candidato a evaluación en el modelo animal
ARO-1	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=16.5 MIC ₁₀₀ = 7.8 mg/mL IC ₅₀ = 129 mg/mL	Candidato a evaluación en el modelo animal ratón
SB-38	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=76.4 MIC ₁₀₀ = 3.9 mg/mL IC ₅₀ = 298 mg/mL	Candidato a evaluación en el modelo animal
AMBH-4	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=12.3 MIC ₁₀₀ = 31.25 mg/mL IC ₅₀ = 387 mg/mL	En evaluación
R1-4F-2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=14.0 MIC ₁₀₀ = 15.6 mg/mL IC ₅₀ = 219 mg/mL	En evaluación
SB-18	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=17.7 MIC ₁₀₀ = 7.8 mg/mL IC ₅₀ =138 mg/mL	En evaluación
Benzo-NO2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=17.76 MIC ₁₀₀ = 31.25 mg/mL IC ₅₀ = 555 mg/mL	En evaluación
R1-4Br-2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=18.5 MIC ₁₀₀ = 15.6 mg/mL IC ₅₀ = 288 mg/mL	En evaluación
F-NO2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=22.2 MIC ₁₀₀ =31.25 mg/mL IC ₅₀ = 696 mg/mL	En evaluación
R1-4I-2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=28.9 MIC ₁₀₀ = 15.6 mg/mL IC ₅₀ = 451 mg/mL	En evaluación
RCS-NO2	Sintético	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	IS=32.7 MIC ₁₀₀ = 7.8 mg/mL IC ₅₀ = 255 mg/mL	En evaluación

Perspectivas

- Analizar los mecanismos de acción de los compuestos mediante estudios estructurales y funcionales.
- Evaluar la eficacia de los compuestos contra *M. tuberculosis*, en modelos biológicos experimentales como el modelo de infección por aerosol en el ratón, en el modelo de granuloma *in vitro* y la actividad del nanoanticuerpo que se evaluará en un modelo de ratón transgénico para la molécula HLA.A2 humana.
- Se determinará la dosis efectiva media (DM₅₀) y la toxicidad media. Así mismo se evaluará la biodisponibilidad, toxicidad aguda, genotoxicidad y demás parámetros que son necesarios en la caracterización de nuevas moléculas.

Entamoeba histolytica

En el caso de los estudios sobre *Entamoeba histolytica*, el agente causal de la amibiasis en humanos, se han evaluado más de 150 muestras, entre extractos y compuestos, de los cuales una decena son altamente eficientes en matar al parásito *in vitro*, de manera similar al metronidazol. De ellos, hay que destacar el efecto de los extractos de la raíz de la planta *Tabernaemontana arborea* y de sus alcaloides ibogaína y voacangina (Carrero y cols, 2022, *Planta Medica* 10.1055/a-1809-1157), así como del extracto de hojas de *Annona purpurea* y su alcaloide glaziovina (Díaz-Godínez y cols, 2020, *Planta Medica* 86(6):425-433). Por otra parte, es relevante el extraordinario efecto anti-amibiano que se encontró para la proteína lactoferrina, una molécula de la inmunidad innata de los mamíferos presente en la leche materna y en otras secreciones. La lactoferrina y tres péptidos derivados del extremo amino-terminal, no solo inhibieron el crecimiento de las amibas en cultivo, sino que administrados por vía oral en ratones, resolvieron entre el 75 y 100 por ciento de los casos de disentería amibiana murina (Díaz-Godínez y cols, 2019, *Biosci Rep*. 39(1):BSR20180850). Lo importante de esta proteína es que, además de su potente efecto anti-microbiano, es biocompatible e inmunomoduladora por naturaleza, por lo que su efecto podría escapar a los intentos del parásito por generar resistencia. Más recientemente, se encontró que el compuesto A21, un derivado del antimicótico Anfotericina B, que posee un efecto amebicida incluso superior al del metronidazol, por lo que pronto se procederá a evaluar su efecto en un modelo experimental de amibiasis. En general, los resultados obtenidos hasta ahora sugieren que es altamente probable encontrar compuestos naturales con potente actividad anti-amibiana que podrían ser utilizados como alternativas al metronidazol ante el inminente desarrollo de resistencia por parte del parásito.

Parásitos cinetoplástidos

En cuanto al estudio de fármacos antiparásitos cinetoplástidos (*Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma rangeli* y *Leishmania sp.*), se informó que han probado 29 moléculas purificadas de plantas; 24 moléculas sintetizadas por los colaboradores del programa; 7 péptidos anti microbianos. Entre los compuestos de origen natural encontraron que la mammea A-B obtenida del árbol *Calophyllum brasiliensis* es un potente inhibidor del crecimiento de *T. cruzi* y le produce estrés, incremento de ROS y apoptosis (Rodríguez-Hernández *et al.*, 2020). Con respecto a compuestos sintetizados trabajaron con el compuesto A21 que es un derivado de la Anfotericina B, y que resultó altamente efectivo *in vitro* e *in vivo* en su modelo murino de tripanosomiasis comparado con el fármaco benznidazol que se utiliza para el tratamiento en humanos. Este trabajo les permitió obtener una patente para la formulación desarrollada. Actualmente trabajan con el A21 en

formulación liposomal para aumentar su efectividad y disponibilidad.

Los investigadores también han desarrollado una línea de nuevos tratamientos utilizando nanopartículas de tipo viral diseñadas y producidas por ingeniería genética. Estas nanopartículas parecidas a virus (VLP) pueden introducir fármacos u oligonucleótidos anti sentido (ONA) dentro de los microorganismos de interés. Actualmente trabajan con VLPs y oligonucleótidos anti sentido complementarios a factores de virulencia de *T. cruzi* y han encontrado que estas partículas liberan los ONA dentro del parásito y reducen la expresión del gen (Cárdenas-Guerra *et al.*, 2021). También han estudiado VLP con ligandos para hacerlas más específicas y actualmente están estudiando nuevos ONA contra otros factores de virulencia con resultados muy prometedores.

Los productos globales del presente proyecto se ven reflejados en las numerosas publicaciones surgidas de los diversos estudios, así como en la formación de recursos humanos. ■

Referencias

- Rodríguez-Hernández KD, Martínez I, Reyes-Chilpa R, Espinoza B. (2020). Mammea type coumarins isolated from *Calophyllum brasiliense* induced apoptotic cell death of *Trypanosoma cruzi* through mitochondrial dysfunction, ROS production and cell cycle alterations. *Bioorganic chemistry*, 100, 103894. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103894>
- Cárdenas-Guerra RE, Moreno-Gutierrez DS, Vargas-Dorantes OJ, Espinoza B, Hernandez-Garcia A. (2020). Delivery of antisense DNA into pathogenic parasite *Trypanosoma cruzi* using virus-like protein-based nanoparticles. *Nucleic Acid Therapeutics*; 30:392-401. doi: 10.1089/nat.2020.0870.
- Castañeda-Fernandez, C, Chávez-Santos, RM, Silva-Miranda, M, Espitia-Pinzón, C, Martínez, R, Kozina, A. (2022). Optimization of rifampicin encapsulation in PLGA polymeric reservoirs. *International journal of pharmaceutics*, 622, 121844. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121844>
- Guzmán-Gutiérrez SL, Silva-Miranda M, Krengel F, Huerta-Salazar E, León-Santiago M, Díaz-Cantón JK, Espitia Pinzón C, Reyes-Chilpa R. (2022). Antimycobacterial Activity of Alkaloids and Extracts from *Tabernaemontana alba* and *T. arborea*. *Planta medica*, 88(1), 53–61. <https://doi.org/10.1055/a-1157-1732>

Otras publicaciones de interés

- Ortega PA, Silva-Miranda M, Torres-Larios A, Campos-Chávez E, Franken KCLCM, Ottenhoff THM, Ivanyi J, Espitia C. (2020). Selection of a Single Domain Antibody, Specific for an HLA-Bound Epitope of the Mycobacterial Ag85B Antigen. *Frontiers in immunology*, 11, 577815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.577815>



Integrantes del Programa Nuevas Alternativas para el Tratamiento de Enfermedades Infecciosas (NUATEI)

¿Cómo ocurre la importación de proteínas a la mitocondria?

Lic. Keninseb García

Departamento de Prensa y Difusión, IIBO



Las mitocondrias son organelos que llevan a cabo funciones biológicas esenciales -como la producción de energía- en la mayoría de las células eucariontes. El grupo de la doctora María Soledad Funes Argüello, directora del Instituto de Fisiología Celular (IFC) e investigadora del departamento de Genética Molecular, estudia cómo se lleva a cabo el reconocimiento temprano de las proteínas mitocondriales que son sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma y cómo son entregadas a dicho organelo durante la biogénesis mitocondrial.

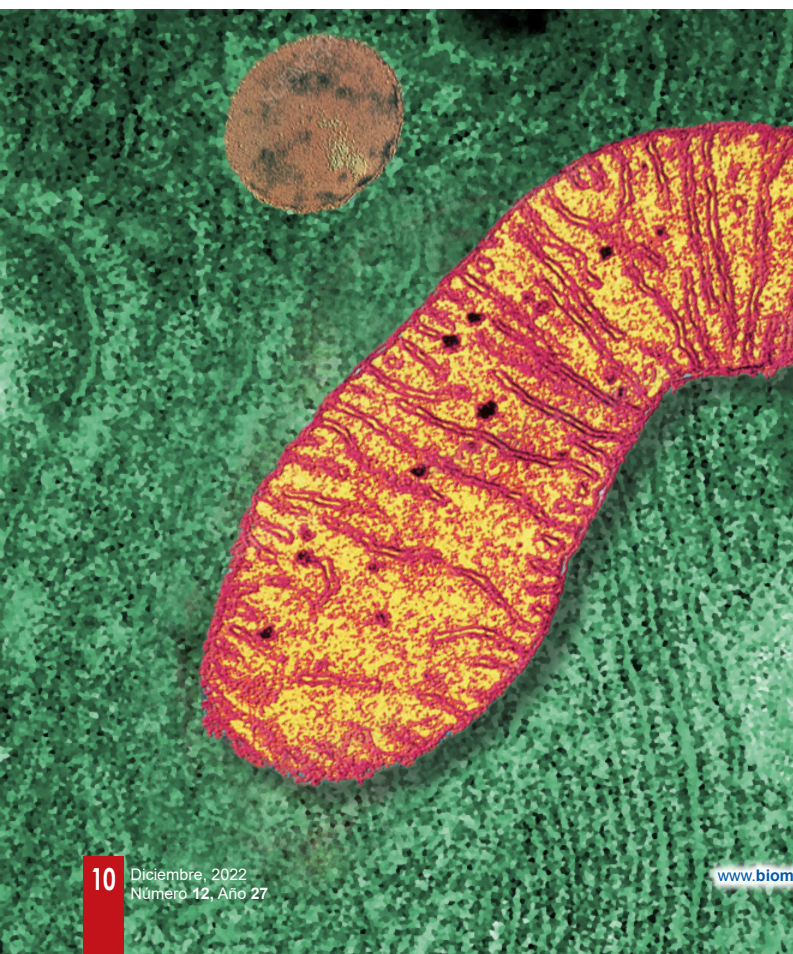
Durante su participación en el seminario del Instituto de Investigaciones Biomédicas “¿Importar o degradar? La importancia del reconocimiento cotraduccional de proteínas mitocondriales”, la investigadora explicó que, además de producir energía, las mitocondrias —que están formadas por dos membranas lipídicas; una externa y una interna que al invaginarse forman las crestas mitocondriales— participan en una gran diversidad de procesos, entre ellos la formación de centros hierro-azufre, además de sintetizar las proteínas que se encuentran codificadas en el DNA mitocondrial.

Asimismo, indicó que en estudios recientes se les ha relacionado con la formación de especies reactivas de oxígeno, apoptosis, procesos de transducción de señales, envejecimiento, respuestas de estrés y mitofagia, entre otras funciones metabólicas.

La investigadora mencionó que estos organelos, formados en el evento de endosimbiosis en el que una arquea fagocitó a una α -proteobacteria, dio origen al eucarionte primitivo del que derivaron el resto de los linajes actuales. Debido a la transferencia masiva de genes de la α -proteobacteria original hacia el núcleo de la nueva célula eucarionte, la gran mayoría de las proteínas de las mitocondrias actuales son codificadas por genes nucleares.

Agregó que, por esta razón, la biogénesis mitocondrial -que se lleva a cabo para crear nuevos componentes mitocondriales-, requiere la expresión coordinada de dos genomas diferentes: por un lado, de los genes que se encuentran en el núcleo de la célula, los cuales son traducidos por los ribosomas en el citosol y de ahí las proteínas son distribuidas a cada uno de los subcompartimentos mitocondriales con ayuda de proteínas chaperonas y, por otro lado, de los genes mitocondriales, para lo cual los RNAs mensajeros son traducidos por los ribosomas directamente en la matriz mitocondrial.

Los genomas mitocondriales actuales son muy reducidos y contienen un menor número de genes en comparación con las proteínas que se encuentran en el interior de estos organelos; son muy diversos en cuanto a su tamaño y estructura, y



contienen genes que codifican proteínas hidrofóbicas que son componentes de los complejos de la cadena respiratoria, mencionó la investigadora.

Existen dos tipos de estrategias de translocación de proteínas de los ribosomas a la superficie de los organelos: la primera es el mecanismo cotraduccional en el que los ribosomas traduccionalmente activos, es decir que se encuentran sintetizando un polipéptido, se dirigen a la superficie del organelo de manera que la proteína se produce e introduce al organelo blanco de manera simultánea.

La segunda estrategia, agregó la doctora Funes, es el mecanismo postraduccional, en el que la proteína precursora es sintetizada por completo en el citosol y posteriormente es identificada y enviada al organelo blanco. Este mecanismo de importación es el que más se ha estudiado y ha permitido describir una gran variedad de maquinarias proteicas especializadas en distribuir las proteínas hacia y en el interior de las mitocondrias. De manera adicional, ha permitido identificar que el extremo amino terminal de un porcentaje importante de las proteínas mitocondriales presenta una secuencia de identificación, conocida como pre-secuencia, que contiene la información necesaria y suficiente para que la célula reconozca y entregue la proteína hasta la mitocondria.

Aunque la importación postraduccional de proteínas a la mitocondria ha sido estudiada en el laboratorio por décadas, desde 1975 hay también evidencias de que la importación de proteínas no ocurre exclusivamente mediante este mecanismo, señaló la doctora Funes.

El grupo de la investigadora estudia diversos aspectos de la biogénesis mitocondrial utilizando como modelo a la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Al analizar el proteoma mitocondrial de este organismo, que se compone de aproximadamente mil proteínas de acuerdo con numerosos estudios de otros grupos de investigación, se ha identificado que además de la extensión en el extremo amino terminal, existen otros factores que modulan la importación de proteínas a la mitocondria. Un ejemplo de esto es la secuencia de RNA mensajero que las codifica y que, gracias a la región 3' no traducida (3'-UTR) pueden localizarse en la superficie del organelo.

Por ello, la investigadora y sus colaboradores propusieron que, aunque en los experimentos *in vitro* las proteínas mitocondriales puedan ser entregadas de manera postraduccional, probablemente en condiciones *in vivo* podrían

estar actuando otros elementos a nivel cotraduccional para facilitar el acercamiento de los ribosomas a la membrana externa mitocondrial y de esta manera hacer más eficiente la importación de proteínas.

La directora del IFC y sus colaboradores han estudiado a la proteína chaperona ribosomal NAC (*Nascent polypeptide Associated Complex*, por sus siglas en inglés) que se asocia a la región del ribosoma citosólico donde está saliendo la proteína que está en proceso de síntesis a través de una de sus dos subunidades. Previamente se había encontrado que NAC previene la localización errónea de las proteínas mitocondriales, y que cuando falta esta proteína se afectan los niveles basales de ciertas proteínas mitocondriales.

Aunque es una maquinaria indispensable en diversos organismos eucariotes que frecuentemente se utilizan como modelos de estudio, en la levadura *S. cerevisiae* la eliminación de cualquiera de los genes que codifica para este complejo no resulta en un fenotipo letal y, debido a una duplicación genética durante su proceso evolutivo NAC tiene dos genes que codifican para su subunidad β y uno solo para la subunidad α , de manera que pueden formarse dos complejos diferentes: $\alpha\beta_1$ y $\alpha\beta_2$, cada uno de los cuales se asocia a ribosomas para traducir proteínas diferentes. La β_2 , por ejemplo, se une a ribosomas que sintetizan proteínas mitocondriales de la membrana interna y externa, explicó la doctora Funes.

Para tratar de obtener más información sobre el papel de NAC durante la importación de proteínas a la mitocondria, el grupo de la doctora Funes en colaboración con el doctor Alexander de Luna del Laboratorio Nacional de Genómica para la Biodiversidad del CINVESTAV (LANGE-BIO) propusieron un modelo a través del cual estudiaron si existían componentes funcionalmente redundantes a NAC.

Al respecto, identificaron al gen *SAM37*, del complejo SAM (*Sorting and Assembly Machinery*, por sus siglas en inglés), que codifica para una proteína de la membrana externa, la cual previamente se había relacionado con la biogénesis de proteínas mitocondriales, particularmente con las proteínas de la membrana externa que tienen una estructura de barril- β .

Al caracterizar esta relación funcional, encontraron que la interacción genética de *SAM37* es específica para las subunidades α y β_2 de NAC, pues al eliminarlas se afecta el crecimiento de las células, así como la cantidad de otras

proteínas mitocondriales como Tom40 de la membrana externa, Oxa1 de la membrana interna y Sod2 de la matriz mitocondrial.

También observaron que en ausencia de $\alpha\beta_2$ -NAC y *Sam37*, Sod2 se acumula en el citosol desde fases tempranas de la traducción como una proteína precursora que no ha sido importada a la mitocondria, lo cual indica que la importación de proteínas a la mitocondria es menos eficiente en ausencia de $\alpha\beta_2$ -NAC y *Sam37*.

El grupo de la doctora Funes demostró que el complejo $\alpha\beta_2$ -NAC interactúa con *Sam37*, mientras que un grupo del Technion-Israel Institute of Technology reportó que $\alpha\beta_1$ -NAC interacciona con la proteína Om14 de la membrana externa. De esta manera se postuló que ambos complejos NAC, mediante el reconocimiento de diversas proteínas receptoras, entregan a los ribosomas a los complejos de importación en la membrana externa, facilitando la importación cotraduccional de proteínas a la mitocondria.

Con base en estos hallazgos, el grupo de investigación se preguntó cuál es la región de las proteínas mitocondriales que es reconocida por el complejo $\alpha\beta_2$ -NAC al inicio de la importación de proteínas a la mitocondria. Esto sugeriría que la posible señal de reconocimiento por el complejo está en el extremo amino terminal de la proteína mitocondrial.

Estudiaron entonces la importación de diferentes quimeras que incluyen el extremo amino terminal de las proteínas de la membrana interna mitocondrial Oxa1, que es dependiente de $\alpha\beta_2$ -NAC y *Sam37*, y Mdm38, que no es dependiente de ellas. Encontraron que un "parche" de aminoácidos con carga positiva en el extremo amino terminal de la proteína mitocondrial define si una proteína requiere o no de la presencia del complejo $\alpha\beta_2$ -NAC y *Sam37* para su importación.

A decir de la investigadora esto es razonable, puesto que el extremo amino terminal es la región que se expone primero al salir ribosoma cuando se está traduciendo la proteína.

Para finalizar, la doctora Soledad Funes explicó que la importación de proteínas mitocondriales es esencial en los organismos eucariotes, pues cuando este proceso no ocurre de manera adecuada, las proteínas se degradan rápidamente y se activan diversas respuestas celulares a estrés. A la fecha, se han identificado algunas enfermedades en humanos asociadas a mutaciones en ciertos componentes de las maquinarias de importación de proteínas mitocondriales. ■

Fin de Soporte para Windows 8

Omar Rangel Rivera
Sección de Cómputo, IIBO-UNAM



El próximo 10 de enero de 2023 finalizará el soporte para Windows 8.1, lo que significa que Microsoft ya no proporcionará asistencia técnica ni actualizaciones para esta versión del sistema operativo. Si bien una computadora con Windows 8.1 instalado podrá seguir funcionando después de esa fecha, sin actualizaciones regulares y de seguridad, esa computadora correrá un mayor riesgo de virus y malware en general, se recomienda migrar a una versión de Windows que aún se encuentre vigente.

¿Cuáles son las opciones si tengo una PC con Windows 8.1?

Lo ideal, una nueva PC con Windows 11. Windows 11 es la versión más reciente de este sistema operativo, si tenemos una PC corriendo Windows 8.1 de fábrica significa que ese equipo tiene aproximadamente 10 años de antigüedad, el hardware y software han evolucionado mucho desde entonces por lo que cambiar a un equipo actual nos permitirá disfrutar de una mejor experiencia en cuanto a rapidez, potencia y seguridad.

El golpe de suerte, actualice su equipo a Windows 11. Es poco probable que una PC con Windows 8.1 sea compatible con Windows 11, pero si cumple con los requisitos mínimos del sistema sólo será necesario adquirir una licencia de Windows 11 Home o Windows 11 Pro según sea el caso e instalarla en el equipo. Debemos tener presente que esta opción implicaría realizar un respaldo de la información que se encuentra en el equipo e instalar nuevamente las aplicaciones que teníamos, con el riesgo de que alguna no sea compatible con Windows 11. Considere la posibilidad de actualizar primero a Windows 10 y posteriormente a la versión 11 para evitar la reinstalación de todas las aplicaciones que sean compatibles.

Lo inmediato, actualizar a Windows 10. Si la PC con Windows 8.1 cumple con los requisitos mínimos para Windows 10, se recomienda migrar cuanto antes a esa versión aprovechando que aún está disponible la actualización de manera gratuita y que Windows 10 tendrá soporte hasta el 14 de octubre de 2025.

¿Por qué debería cambiar a Windows 11?

La respuesta a esta pregunta se resume en una palabra: SEGURIDAD. La versión 11 de Windows es la que integra más elementos de seguridad de manera nativa, incluye antivirus, firewall, protección web, entre otras características; además de contar con actualizaciones de sistema y mejoras que no requieren de pagos adicionales. 

Descubra si su equipo es compatible con Windows 11 a través de la aplicación PC

Health Check,

descargable desde el siguiente enlace:

<https://aka.ms/GetPCHealthCheckApp>

Más información:

<https://www.microsoft.com/es-mx/windows/windows-11>

