

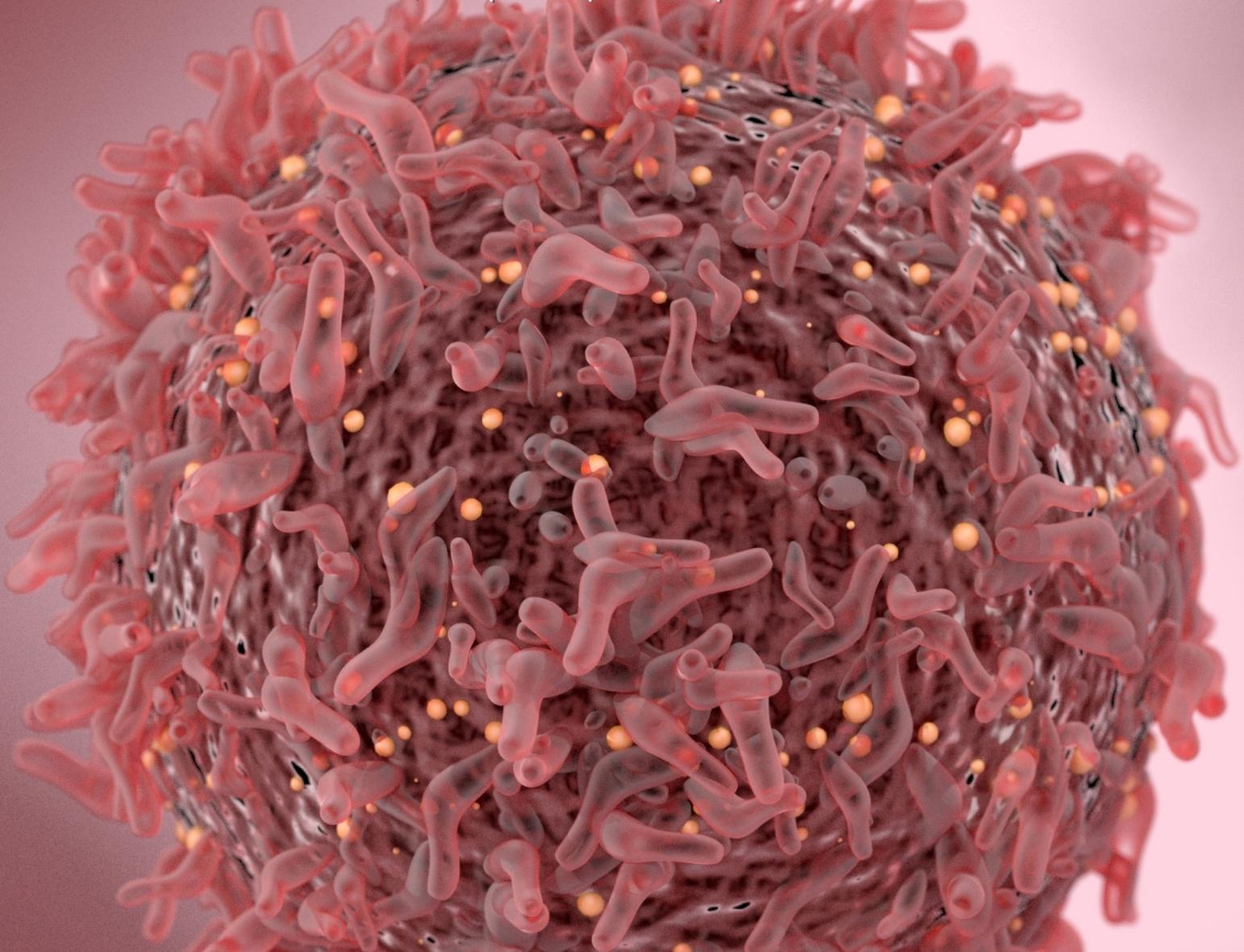


Gaceta

# Biomédicas



Febrero, 2024 | Año 29 | Número 2 | ISSN 1607-6788



4o Simposio de Investigación  
Clínica y Básica de **Cáncer de  
Mama** en México

P. B





## DIRECTORIO UNAM

Rector

**Dr. Leonardo Lomelí Vanegas**

Secretaría General

**Dra. Patricia Dávila Aranda**

Secretario Administrativo

**Mtro. Tomás Humberto Rubio Pérez**

Coordinadora de la  
Investigación Científica

**Dra. Soledad Funes Argüello**

Directora del IIBO

**Dra. Imelda López Villaseñor**

## CONSEJO EDITORIAL

**Dra. Imelda López Villaseñor**

**Mtra. Sonia G. Olguin García**

**Dr. Daniel Ríos Barrera**

**Dr. Héctor Miranda Astudillo**

**Mtra. Lucía Brito Ocampo**

**Lic. Osiris López Aguilar**

**L.I. David Rico Malfavón**

Gaceta  
**Biomédicas**

Directora y Editora

**Mtra. Sonia Olguin García**

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. Editora: Sonia Olguin. 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 29, número 2. Certificado de Licitud de Título No. 10551. 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 29 de febrero del 2024.

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@iibiomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@iibiomedicas.unam.mx)

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

# CONTENIDO

FEBRERO, 2024 AÑO 29 NÚMERO 2

**4o Simposio de Investigación Clínica y Básica de Cáncer de Mama en México** **3**

**El Biobanco Mexicano: La estructura ancestral de los mestizos mexicanos y su relación con el riesgo a enfermedades** **6**

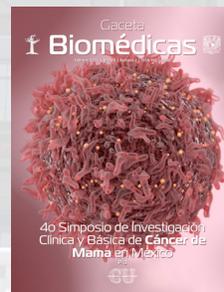
**Primer Simposio Internacional en Investigación Molecular sobre Pseudomonas aeruginosa** **8**

**La SMBB reconoce a alumnos de Biomédicas por la calidad de sus proyectos de investigación y tesis** **10**

**Utilizando el poder de los bacteriófagos, los organismos más abundantes de la Tierra: Phage Display** **12**

**El dolor y la ansiedad ¿tienen alguna función?** **14**

**Inteligencia artificial generativa, una tecnología para la educación** **16**



Diseño de portada: Lic. Osiris López

Ediciones anteriores:



# 4º Simposio de Investigación Clínica y Básica de Cáncer de Mama en México

Lic. Keninseb García  
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

A pesar de los esfuerzos para reducir la mortalidad por cáncer de mama en México, éste sigue siendo un problema importante de salud debido a las dificultades para su detección temprana; por ello el Programa de Investigación en Cáncer de Mama organizó el 4º Simposio de Investigación Clínica y Básica de Cáncer de Mama en México, en el que se reunieron estudiantes y especialistas de diversas disciplinas interesados en desarrollar proyectos de investigación traslacional para propiciar colaboraciones enfocadas a identificar nuevos métodos y estrategias para la detección y tratamiento de la enfermedad.

En esta cuarta edición del evento participaron investigadores básicos y clínicos de instituciones como la UNAM, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), el Centro Médico ABC, la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional y la Fundación de Cáncer de Mama A. C. (FUCAM).

En la primera ponencia, la doctora Yanin Chávarri Guerra, investigadora del INCMNSZ, mencionó que el cáncer de mama es un problema importante de salud pública a nivel mundial; principalmente en los países en vías de desarrollo como el nuestro donde se espera que debido al diagnóstico tardío y al limitado acceso a los tratamientos se duplique el número de casos para el año 2040.

Por ello, la doctora Chávarri consideró que es importante identificar a las personas que son portadoras de variantes patogénicas de cáncer, las cuales incrementan el riesgo de desarrollar la enfermedad. Esto puede lograrse a través de estrategias reductoras de riesgo (como cirugías y quimioprevención) y de diagnóstico temprano de cáncer.

Indicó que no todas las poblaciones tienen las mismas variantes patogénicas y que existen variantes fundadoras que son reflejo de su historia, geografía y ancestría. En un estudio realizado por su grupo encontraron que en México y Centroamérica la proporción de variantes patogénicas de predisposición al cáncer es más alta, y en nuestro país, las variantes más comunes encontradas resultaron estar en los genes BRCA1 y BRCA2.

Así mismo señaló que no sólo es importante identificar a las personas que son portadoras de variantes patogénicas de cáncer, sino reducir la carga de enfermedad mediante diversas estrategias para reducir el riesgo, como cirugías, quimioprevención, tamizajes intensivos y tratamientos, las cuales podrían ayudar a mejorar la atención de estas pacientes en el país.

En seguida la doctora Rocío García Becerra, investigadora del departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO, explicó que el receptor de estrógenos juega un papel fundamental en el desarrollo del cáncer de mama porque induce la transcripción de una gama de genes que están involucrados en el crecimiento tumoral; cerca de 70 por ciento de los tumores mamarios expresan el receptor de estrógenos, y pueden ser tratados eficazmente con terapia antiestrogénica.

Pero no todas las pacientes son candidatas a recibir terapia antiestrogénica, como aquellas cuyos tumores expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y las que no expresan ningún receptor a factores de crecimiento, denominado “triple negativo”; además hay una población de pacientes con cáncer de mama que expresan el receptor de estrógenos, pero generan resistencia a las terapias antiestrogénicas.

Entre los factores que contribuyen a la incidencia y progresión del cáncer de mama se encuentra la deficiencia de vitamina D y su metabolito activo, el calcitriol, pero se observó que los ratones que no expresan receptores de vitamina D son más propensos a desarrollar tumores de mama.

Su grupo de investigación está interesado en estudiar si el calcitriol y su análogo (EB1089) inducen receptores de estrógenos alfa funcionales, además de determinar el efecto del calcitriol en combinación con los antiestrógenos en la proliferación y crecimiento tumoral en modelos de cáncer de mama que no expresan el receptor de estrógenos. Encontraron que el calcitriol y el análogo son capaces de inducir la expresión del receptor de estrógenos y restaurar los efectos antitumorales de los antiestrógenos en células y tumores de cáncer de mama que no expresan el receptor de estrógenos, por lo que consideran que esta combinación de tratamientos podría ser una nueva estrategia terapéutica en estas pacientes.



Dra. Yanin Chávarri Guerra



Dra. Rocío García Becerra

Continúa en la página 4>

Posteriormente, la licenciada María Luisa Guisa Ortega, directora general, y el doctor Pablo Moreno, director de calidad de FUCAM, que es la primera y única institución privada sin fines de lucro en México y América Latina que ofrece tratamiento integral y seguimiento especializado de cáncer de mama, hablaron del papel que dicha organización ha realizado en el diagnóstico y tratamiento del cáncer en sus 23 años de existencia, así como de las principales barreras y logros que se han presentado.

En cuanto a las barreras, el doctor Pablo Moreno mencionó que pueden ser geográficas, culturales, económicas, funcionales, de información, legales y de género. La estrategia que ha desarrollado el FUCAM a lo largo de estos años está enfocada a contrarrestar las barreras económicas, geográficas y de cobertura, culturales y socioeconómicas, así como las funcionales que impiden el tratamiento y seguimiento de las personas con cáncer de mama.

El doctor Moreno mencionó que durante los 23 años de trabajo en FUCAM se han atendido a más de 15 mil mujeres con diagnósticos de cáncer de mama y se ha desarrollado una estrategia integral que incluye programas de educación y promoción sobre la detección oportuna, el diagnóstico de precisión y el tratamiento médico quirúrgico del cáncer de mama, hasta la reconstrucción mamaria, además del apoyo psicológico y tanatológico. La institución también fomenta la capacitación de especialistas en radiología, tratamiento médico y quirúrgico, investigación clínica y rehabilitación integral.

En seguida la doctora, Lorena Aguilar, investigadora del departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, mencionó que los ritmos circadianos son ciclos de aproximadamente 24 horas que se observan en procesos bioquímicos, fisiológicos y de comportamiento de la mayoría de los seres vivos. En mamíferos el reloj circadiano se estructura de manera jerárquica a través de un marcapasos central denominado núcleo supraquiasmático, que es un grupo de neuronas ubicadas en la base del hipotálamo.

Para que el reloj circadiano funcione correctamente deben sincronizarse diariamente con el entorno a través de señales específicas que son conocidas como dadores de tiempo, entre ellas la luz; sin embargo en algunas ocasiones la exposición a estas señales específicas a horas inadecuadas puede alterar la sincronía de los ritmos circadianos y propiciar el desarrollo de enfermedades como el cáncer, ya que se sabe que hay mecanismos a nivel molecular involucrados en el desarrollo de tumores que son regulados por el reloj circadiano como la proliferación celular descontrolada, el desarrollo de metástasis, la evasión inmune, escapar de la apoptosis y la resistencia a fármacos.

En el grupo de la doctora Aguilar se han interesado en descifrar las bases moleculares que conforman la relación entre la maquinaria del reloj circadiano y los mecanismos que favorecen el desarrollo de cáncer de mama en células tumorales que tienen alterada la maquinaria del reloj.

Posteriormente el doctor Luis Arias Romero, investigador de la Unidad de Biomedicina de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, explicó que PAK1 es una enzima de la familia de las cinasas que activa por fosforilación diversas vías de la que ya se conoce su participación en mecanismos de transformación celular en distintos tipos de cáncer, como el cáncer de mama ErbB2/HER2 positivo. La cinasa PAK1 regula múltiples rutas de señalización como las de las MAP cinasas y la de AKT mTOR.

Mediante estrategias "ómicas", en su grupo de investigación han identificado algunas moléculas efectoras de la vía de PAK1 que pueden ser empleados como blancos de intervención terapéutica en el cáncer de mama; una de ellas es la enzima c-ABL, también una cinasa, ya que observaron que ambas proteínas se sobreexpresan en biopsias de pacientes de cáncer de mama de distintos grados histológicos y estadios clínicos avanzados.

Por su parte, el doctor Alejandro Zentella, investigador del departamento de Medicina Genómica y coordinador del Programa de Investigación en Cáncer de Mama, habló de un modelo para el estudio de la comorbilidad entre obesidad y cáncer de mama. Mencionó que el riesgo y la velocidad de progresión de variantes agresivas de cáncer de mama es mayor en las personas que presentan sobrepeso u obesidad, ya que estas pacientes son diagnosticadas en etapas avanzadas de la enfermedad, tienen un pobre diagnóstico y diferente respuesta al tratamiento.

Junto con un grupo de colaboradores de diferentes instituciones desarrollaron un modelo estableciendo líneas celulares de pacientes con cáncer de mama con diferentes índices de masa corporal para describir las alteraciones funcionales a esas comorbilidades y encontraron que, a diferencia de las células derivadas de pacientes con normopeso, la línea celular obtenida de pacientes con obesidad mostró una mayor tasa de crecimiento, sensibilidad a fármacos y promoción de la permeabilidad vascular en experimentos *in vitro*;



Lic. María Luisa Guisa Ortega



Dr. Pablo Moreno



Dra. Lorena Aguilar



Dr. Luis Arias Romero

mientras que en experimentos *in vivo* presentó una mayor tumorigenicidad cuando las células fueron implantadas en roedores alimentados con una dieta hipercalórica, lo cual podría indicar que el cáncer de mama que se genera en un estado metabólico de obesidad es una variante diferente dentro de la misma enfermedad.

En su participación en el simposio, el doctor Juan Benjamín García Vázquez, Investigador por México del CONACYT en la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, habló del uso de herramientas informáticas para el reposicionamiento de fármacos que ya se encuentran en el mercado como nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer de mama, que de esta manera, dijo, se puede reducir el tiempo de aprobación de dichas moléculas porque ya se conoce su perfil de seguridad y farmacocinética.

Mediante modelado farmacofórico, que es una estrategia que consiste en identificar un conjunto de características estéricas y electrónicas comunes que son necesarias para garantizar las interacciones moleculares óptimas con un objetivo biológico específico como los receptores celulares (cuya presencia es la base para la clasificación molecular de los subtipos de cáncer), el doctor García Vázquez y sus colaboradores identificaron y evaluaron la actividad de dos fármacos agonistas selectivos del receptor de estrógenos beta ( $Er\beta$ ) y fármacos antagonistas del receptor de estrógenos acoplado a proteínas G (GPER), los cuales a nivel experimental en cultivos celulares mostraron tener actividad antiproliferativa y disminuir migración celular.

Además, con base en estos hallazgos plantearon un nuevo andamiaje estructural que cumple con los requerimientos necesarios para sintetizar una molécula con posible actividad antagonista sobre dicho receptor en células de los subtipos de cáncer de mama luminal y triple negativo, el cual deberá ahora completar los estudios preclínicos y clínicos para en el futuro obtener la aprobación para su uso en el tratamiento de este padecimiento.

En seguida, el doctor Alfonso León Del Río, investigador del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del IIBO, explicó que el receptor de estrógenos es un factor de transcripción activado por su ligando, que es el  $17\beta$  estradiol, y que también puede ser activado por múltiples cascadas de señalización; en la célula controla la transcripción de cientos de genes y promueve la proliferación celular y la diferenciación.

Mencionó que la mayoría de las pacientes de cáncer de mama desarrollan resistencia al tamoxifeno o al tratamiento hormonal, debido a la habilidad del receptor de estrógenos alfa para unirse a diferentes proteínas llamadas correguladores transcripcionales.

En el laboratorio del doctor León Del Río han identificado varios correguladores que incluyen coactivadores como NHERF2, los cuales, al unirse con el receptor de estrógenos aumentan la actividad transcripcional del receptor.

En cultivos 3D, observaron que NHERF2 aumenta la proliferación celular en presencia de tamoxifeno, así mismo en un modelo murino comprobaron que la sobreexpresión de NHERF2 está asociada con la resistencia tumoral al tratamiento hormonal, esto se debe a que la sobreexpresión de NHERF2 incrementa el reclutamiento del complejo coactivador e inhibe la formación de un complejo correpresor en la región promotora de genes regulados por estradiol en presencia de tamoxifeno

Por otra parte, en un estudio traslacional con muestras de tumores de pacientes diagnosticados en los últimos 10 años con cáncer de mama que expresa receptores de estrógeno y que recibieron tratamiento, analizaron la expresión de NHERF2 y, además de alteraciones en la arquitectura del tejido mamario, encontraron un notable incremento en su expresión.

Finalmente mencionó que en fechas recientes su grupo inició un proyecto para encontrar sitios de unión de factores de transcripción, mediante el método de inmunoprecipitación de la cromatina acoplada a secuenciación, y han identificado alrededor de 900 genes que podrían ser regulados por NHERF2, así como cuatro proteínas involucradas en el desarrollo tumoral o resistencia al tratamiento hormonal, cuya función podría ser inhibida farmacológicamente.

En la última ponencia, la doctora Sandra Romero Córdoba, investigadora del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental en la Unidad Periférica del IIBO en el INCMNSZ, presentó un modelo *in vitro* de adipocitos asociados a cáncer, que próximamente va ser publicado, el cual permite entender cómo las células tumorales podrían tener un efecto modulador sobre los adipocitos y favorecer la agresividad del cáncer de mama triple negativo.

Al final del evento, se llevó a cabo una sesión titulada “Estudiantes en busca de un tutor”, en la que alumnos interesados en realizar su tesis de licenciatura, maestría y doctorado pudieron interactuar con los ponentes del simposio. [i](#)



Dr. Alejandro Zentella



Dr. Juan Benjamín García Vázquez



Dr. Alfonso León Del Río



Dra. Sandra Romero Córdoba

# El Biobanco Mexicano: la estructura ancestral de los mestizos mexicanos y su relación con el riesgo a enfermedades

Dra. Ma. Teresa Tusíé  
M.C. Yayoi Segura Kato  
Dra. Ana Ochoa Guzmán

Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.  
Instituto de Investigaciones Biomédicas/ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

El Biobanco Mexicano, referido como *Mexican Biobank* (MXB) en la reciente publicación en la revista *Nature* (Sohail M *et al* 2023), representa un primer esfuerzo por analizar la composición y las distintas proporciones de ancestrías, presentes en los mestizos mexicanos actuales. Se trata del análisis de 1.8 millones de variantes genéticas en todo el genoma en una submuestra de 6057 individuos, de una muestra total de 44 mil sujetos representativos de la población mexicana.

Es la primera vez que se estudian muestras de adultos de los 32 estados del país, de municipios tanto rurales como urbanos y para los cuales se tiene información sociodemográfica (*e.g.* edad, género, escolaridad), clínica (*e.g.* presión arterial, índice de masa corporal) y de variables bioquímicas que definen rasgos patológicos tales como la elevación de la glucemia, de triglicéridos o de colesterol en sangre. De manera importante, la muestra analizada maximizó la inclusión de individuos auto-denominados como indígenas o bien, aquellos que hablaran alguna lengua indígena.

Este estudio fue el resultado de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (ENSA 2000) conducido por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) que incluyó a mexicanos nacidos entre 1910 y 1980. La captación, almacenamiento y procesamiento de las más de 44 mil muestras representa el esfuerzo conjunto de grupos de investigadores de distintas instituciones en México, lo que demuestra la capacidad, el capital humano y la infraestructura con la que cuenta nuestro país para llevar a cabo un proyecto de esta magnitud.

Este trabajo no solo aporta al entendimiento de la estructura poblacional de los mestizos mexicanos a través del tiempo, sino que contribuye también con información genómica relevante sobre distintas variantes genéticas de riesgo presentes en la población mexicana, relaciona-

das a una mayor susceptibilidad a padecer enfermedades comunes como la diabetes, la hipertrigliceridemia y la hipercolesterolemia (elevación de triglicéridos y colesterol en sangre, respectivamente).

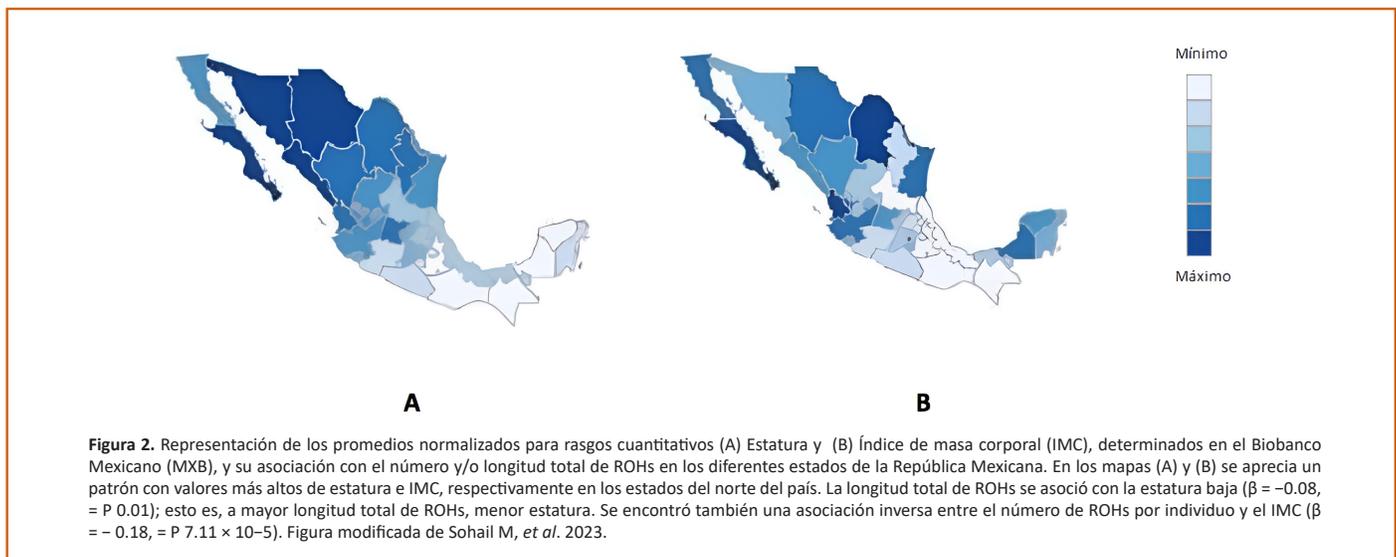
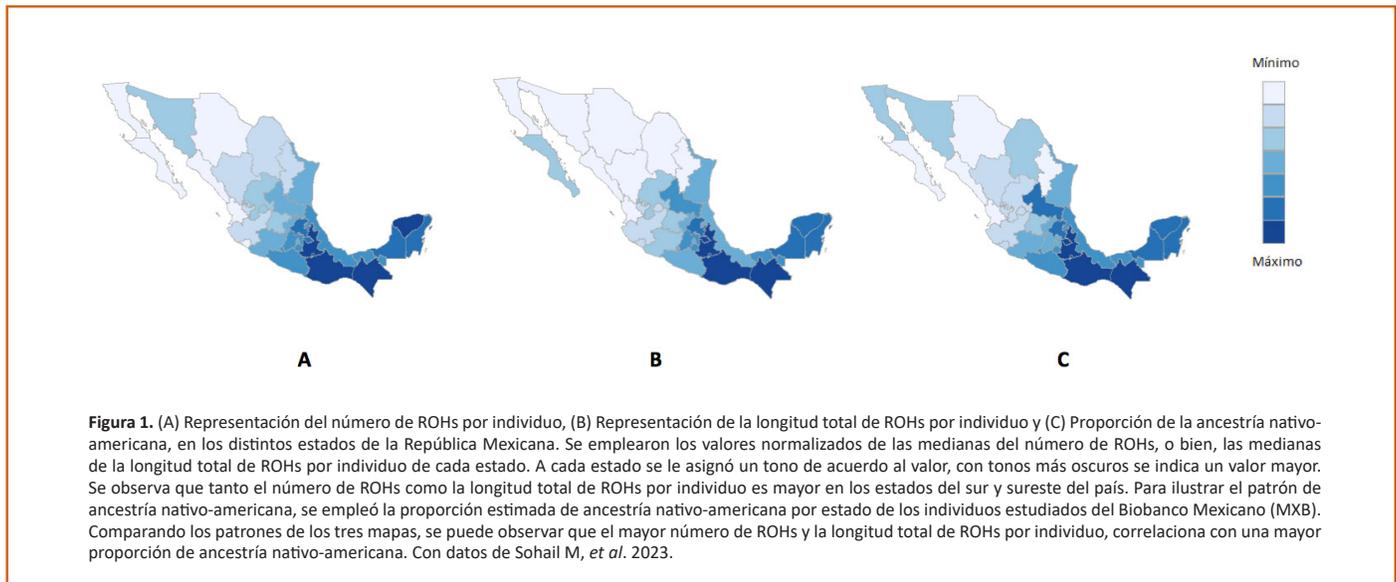
Mediante estimaciones de ancestría local y la identificación de segmentos idénticos por descendencia (*IBD segments*) fue posible entender los cambios en el tamaño de la población a través del tiempo, en las siete regiones del país, establecidas de acuerdo a criterios antropológicos y arqueológicos. Estos cambios definen la subestructura poblacional actual. Tomando en cuenta la variabilidad regional de las cinco ancestrías identificadas (africana, nativo-americana o indígena, europea, del Oriente Medio y del sur de Asia), fue posible, por ejemplo, analizar cambios en la proporción de segmentos de homocigosidad (ROH) a lo largo del territorio nacional. Los ROH o segmentos de homocigosidad son regiones en los genomas de organismos diploides, típicamente segmentos de 200kb a 15mb, idénticos en ambos alelos (paterno y materno) y son más comunes en poblaciones aisladas o con alto grado de consanguinidad. Por lo tanto, los ROH se han vinculado a una mayor prevalencia de enfermedades con herencia autosómica recesiva (Lencz *et al*, 2007). Sin embargo, estudios genómicos extensos han demostrado que los ROH están presentes en todas las poblaciones

humanas (*e.g.* no son exclusivos de poblaciones con alto grado de consanguinidad). De esta forma, a través de estudios de asociación genómica (GWAS), los ROHs se han relacionado a una mayor predisposición a distintas condiciones, incluyendo enfermedades autoinmunes y a una alta mortalidad por COVID-19 (Naseri A, *et al*, 2020). De forma interesante, en México, a través del estudio referido, se observó una mayor proporción y longitud de los segmentos de homocigosidad en los estados del sur del país, incluyendo Puebla, Oaxaca y Chiapas, estados que presentaron una mayor proporción de ancestría nativa-americana (FIG.1).

Adicionalmente, se observó que la longitud total de ROHs se asoció con baja estatura ( $\beta = -0.08$ ,  $P = 0.01$ ); esto es, a mayor longitud total de ROHs, menor estatura. Se encontró también una asociación inversa entre el número de ROHs por individuo y el índice de masa corporal (IMC) ( $\beta = -0.18$ ,  $P = 7.11 \times 10^{-5}$ ) (FIG.2). De esta forma, la ancestría nativa americana no parece asociarse a un mayor IMC,

## Este estudio

fue el resultado de la Encuesta Nacional de Salud del año 2000 (ENSA 2000) conducido por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP)



y la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad de la población mexicana actual puede atribuirse mayoritariamente a cambios extremos en el estilo de vida como un alto consumo de carbohidratos y mayor sedentarismo.

Por último, el trabajo citado analizó la contribución de factores genéticos y ambientales (*e.g.* estrato socioeconómico) en la presentación de distintos rasgos metabólicos y su prevalencia de acuerdo a la ancestría. La asociación de una ancestría específica a ciertos rasgos metabólicos (*e.g.* hiperglucemia) sugiere la presencia de variantes genéticas particulares que modulan estos rasgos y que se encuentran en la población actual como resultado de presiones evolutivas. Por ejemplo, este estudio confirmó la presencia de la variante R230C del gen *ABCA1* y su asociación a la disminución de los niveles séricos del colesterol HDL (c-HDL) en individuos con una proporción de ancestría nativo-americana mayor al 90 por ciento, en una muestra que incluyó individuos de todo el país. La disminución en los niveles séricos de c-HDL es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades cardiovasculares.

Si bien el número de sujetos incluidos en este estudio es aún insuficiente para evidenciar nuevas señales de asociación genómica a otros rasgos patológicos, este trabajo demuestra la importancia de entender la composición ancestral de los mexicanos actuales y su relación con la salud de la población. 

## Referencias

1. Lencz T, Lambert C, DeRosse P. *et al.* (2007) Runs of homozygosity reveal highly penetrant recessive *loci* in schizophrenia. *PNAS* 104:19942-19947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710021104>
2. Naseri A, Zhi D, Zhang S. (2020) Discovery of runs-of-homozygosity diplotypes clusters and their associations with diseases in the UK Biobank. *medRxiv*, preprint, <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20220004>.
3. Sohail M, Palma-Martínez MJ, Chong AY *et al.* (2023) Mexican Biobank advances population and medical genomics of diverse ancestries. *Nature* 622:775-783, <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06560-0>.



# Primer Simposio Internacional en Investigación Molecular sobre *Pseudomonas aeruginosa*

Mtra. Sonia Olguin  
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Los doctores Gloria Soberón y Miguel Cocotl del Instituto de Investigaciones Biomédicas y de la Facultad de Medicina de la UNAM, respectivamente, organizaron el Primer Simposio Internacional en Investigación Molecular sobre *Pseudomonas aeruginosa* con el objetivo de reunir a diversos investigadores para formar en el corto plazo una red iberoamericana de estudio sobre bacterias del género *Pseudomonas*.

La doctora Gloria Soberón explicó en entrevista que *P. aeruginosa* es una bacteria que genera mucho interés debido a que es un patógeno oportunista con altos niveles de resistencia a antibióticos pero también tiene aplicaciones ambientales, por ello convocaron a ponentes adscritos a universidades de distintos países (Reino Unido, Argentina, España y México), para lograr un simposio con alta calidad académica, impulsar las colaboraciones, la formación de recursos humanos y el intercambio en torno al estudio de *Pseudomonas*, y lograr a mediano plazo una mayor presencia de Iberoamérica en las organizaciones internacionales.

Al abrir el simposio con la ponencia “El sistema de regulación postranscripcional Rsm en *P. aeruginosa*: más allá de las cepas tipo PA01 y PA14”, el doctor Miguel Cocotl definió a *P. aeruginosa* como una bacteria gramnegativa que puede encontrarse en cualquier lugar y es considerada uno de los principales patógenos oportunistas pues es capaz de infectar y ocasionar enfermedad grave, por lo que la OMS ha hecho un llamado en la búsqueda de nuevos antimicrobianos contra esta bacteria. Posteriormente el doctor Cocotl infor-

mó que el sistema Rsm controla de manera diferencial los factores de virulencia en cada cepa; mientras que RsmA, que forma parte del sistema post-transcripcional Rsm, en la cepa PA01 regula negativamente la producción de elastasa, en la cepa ID4365 la controla positivamente. También comentó que en ambas cepas este regulador controla negativamente la producción de plicina (toxina secretada por la bacteria) y positivamente la de ramnolípidos. Una línea de investigación que desarrolla es la caracterización de RsmM como una nueva proteína que forma parte del sistema Rsm y que está implicada en controlar la producción de factores de virulencia en la cepa INP-43 de *P. aeruginosa*.

El doctor Víctor Bustamante del Instituto de Biotecnología de la UNAM, en la ponencia “Propiedades de la virulencia y susceptibilidad a antibióticos de cepas ambientales de *P. aeruginosa*” explicó que el 90 por ciento de los antibióticos existentes se han identificado en microorganismos del suelo, por ello su grupo trabaja en el análisis de cepas marinas de *P. aeruginosa* aisladas del Golfo de México. Sus resultados indican que dichas cepas presentan propieda-

des similares de virulencia a las de las aisladas de hospitales, pero diferente susceptibilidad a antibióticos.

Posteriormente la doctora Andrea Smania de la Universidad de Córdoba en Argentina, en su conferencia “El arte de sobrevivir: explorando los mecanismos de formación de biofilms en *P. aeruginosa*” explicó que su grupo usa como modelo a *P. aeruginosa* aisladas de pacientes con fibrosis quística para estudiar los mecanismos moleculares de las bacterias para adaptarse porque es una bacteria que presenta una gran versatilidad y se adapta fácilmente a situaciones y condiciones ambientales diferentes. Informó que se conoce que la tasa de mutación de la bacteria está directamente relacionada con su adaptación de la bacteria, por lo que su grupo estudia los mecanismos de reparación y de síntesis del DNA que son el motor de la evolución en bacterias y le permiten adaptarse, ya que al conocer estos factores usados por la bacteria, podrán colaborar en el control de ese patógeno oportunista.

En la conferencia “ToxR como modulador del comportamiento asociado a superficie en *P. aeruginosa*”, el doctor Manuel Romero de la Universidad

de Nottingham, Inglaterra, expuso que hay diferentes elementos que le permiten a esta bacteria controlar diferentes fenotipos virulentos y su grupo de investigación está interesado en conocer al regulador ToxR, que es un importante objetivo en la terapéutica de *P. aeruginosa* porque controla la producción de toxinas que son muy importantes en la infección para ocasionar serios daños en el hospedador. Agregó que están intentado expandir la visión que se tiene de ToxR porque han encontrado que además de controlar las toxinas, regula muchos otros fenotipos de virulencia como comportamientos coordinados, por ejemplo, la motilidad o la formación de biopelículas que son importantes en la infección porque le permiten a la bacteria formar infecciones crónicas y por ello se vuelve un blanco importante para contender con las infecciones causadas por esta bacteria.

El doctor Rodolfo García Contreras de la Facultad de Medicina de la UNAM, en su conferencia “Evolución experimental de la resistencia y virulencia en *P. aeruginosa*” se refirió a las múltiples aplicaciones de los estudios experimentales *in vitro* para entender la adaptación de esta bacteria a diferentes presiones de selección desde nuevos antimicrobianos e inhibidores de la virulencia, hasta bacteriófagos. También se refirió a la evolución de diferentes poblaciones a partir de un ancestro común en medios de cultivo con proteína como única fuente de carbono, donde es común la aparición de mutantes que no producen exoproteasas y que sobreviven a expensas de las productoras, en ocasiones causando el colapso del crecimiento de toda la población. Estas trayectorias evolutivas a pesar de suceder *in vitro*, tienen paralelismos en la evolución *in vivo* y su estudio puede contribuir al diseño e implementación de terapias efectivas para combatir las infecciones de esta bacteria.

En el segundo día del Simposio, la doctora Soberón en la ponencia “Los filogrupos de *P. aeruginosa*, una ventana a la virulencia de esta temible bacteria” explicó que el genoma de la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* está altamente conservado y los genes que codifican rasgos asociados a la virulencia son parte del genoma central de la

especie; sin embargo, recientemente, a partir del análisis de secuencias genómicas completas de cientos de aislados, se ha documentado la existencia de filogrupos. Señaló que los principales filogrupos (clados 1 y 2) se caracterizan por la producción casi mutuamente excluyente de los efectores de virulencia secretados por el sistema de secreción tipo tres (T3SS) ExoS y ExoU, respectivamente. La doctora Soberón presentó el análisis evolutivo que su grupo realizó de genes marcadores patógenos importantes, así como algunas hipótesis sobre los orígenes de cuatro de los cinco filogrupos de esta especie bacteriana, y los principales hallazgos de su colaboración con los doctores Rafael Zendejas y Esaú López del Instituto Nacional de Rehabilitación al clasificar una colección de 136 cepas aisladas de pacientes quemados, en las que detectaron *exoS* (grupo 1), *PA14\_14300* (grupo 2), *exlB* (grupo 3).

En la conferencia “Identificación y análisis de proteínas con dominio SPFH en *P. aeruginosa*”, el doctor Adrián Álvarez del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, informó que analiza diferentes sistemas de señalización bacterianos y estructuras de la membrana en el modelo de *E. coli*, y está interesado en proteínas con dominio SPFH. En su laboratorio, han estudiado el sistema particular de *E. coli* que es el sistema BarA/UvrY, cuyo homólogo en *P. aeruginosa* es el sistema GacS/GacA. Al estudiar este sistema concluyeron que el genoma de *P. aeruginosa* codifica para 9 proteínas con dominio SPFH que no son esenciales para la expresión de ninguno de los factores de virulencia que evaluaron.

En la ponencia “Vacunas para la prevención de infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos: el caso de *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*”, el doctor Andrés Corral Lugo del Centro Nacional de Microbiología de España, presentó su línea de investigación enfocada en la búsqueda de nuevos tratamientos para combatir a las bacterias multirresistentes, principalmente en el desarrollo de vacunas en contra de tres bacterias nosocomiales que causan infecciones en el sistema respiratorio que son *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Informó que para *P. aeru-*

*ginosa* su grupo patentó un candidato a vacuna que está a punto de entrar en fase 1, el cual está basado en la expresión de antígenos de esta bacteria en células inactivadas de *A. baumannii*.

Por su parte, la doctora Rosario Morales de la Facultad de Medicina de la UNAM, en su conferencia “Diversidad y plasticidad en el genoma accesorio de cepas clínicas de *P. aeruginosa*” informó que *Pseudomonas* es un microorganismo que tiene un cromosoma muy variado, ya que está compuesto por un genoma central que se comparte entre todas las cepas independientemente de dónde sean aisladas, y además está el genoma accesorio (compuesto por bloques de DNA) el cual se pierde o se gana dependiendo del nicho donde está creciendo *Pseudomonas*. Al secuenciar cepas de adultos y niños, comprobaron que hay una variabilidad tremenda en el cromosoma en relación a su genoma accesorio, debido a que, dependiendo del sitio de aislamiento, del paciente, y del tipo de infección, es el enriquecimiento que la bacteria va teniendo en este genoma.

Para cerrar el programa el doctor Roberto Rosales de la Facultad de Medicina de la UNAM dictó la conferencia “La adición de 4-amino-desoxil-arabidosa a la estructura del lípido A de *P. aeruginosa* ST3351 favorece su resistencia a la colistina e incrementa la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos”, en ella comentó que al analizar los fenotipos de una colección de *P. aeruginosa* que ha formado a lo largo de 6 años de trabajo con el Hospital Infantil de México Federico Gómez en niños con fibrosis quística, encontraron una cepa con resistencia muy elevada a colistina. Estudiando su secuencia genómica identificaron mutaciones genéticas en un regulador de dos componentes PNRAB, específicamente una modificación de la estructura del lípido A es lo que hace que la bacteria resista a este antibiótico. Esta cepa identificada con resistencia a colistina es causante de una respuesta inflamatoria muy elevada por citocinas que inducen reclutamiento de neutrófilos, “entonces asumimos que esta bacteria cuando modifica su estructura de Lípido A, va a favorecer el reclutamiento de células inmunes y eso va a llevar a que el niño sufra un paro respiratorio y pueda morir”, agregó. 

# La SMBB reconoce a alumnos de Biomédicas por la calidad de sus proyectos de investigación y tesis

Mtra. Sonia Olguin  
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

La Sociedad Mexicana de Biotecnología y Bioingeniería (SMBB) y la empresa Yakult de México otorgaron el Premio Alfredo Sánchez Marroquín a los autores de las mejores tesis desarrolladas en la interdisciplina biotecnología y bioingeniería en México. En la categoría de doctorado fue premiada Jocelin Marari Rizo Villagrana, alumna de la doctora Romina Rodríguez Sanoja del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM (IIBO).



La doctora Romina Rodríguez, directora de la tesis “Caracterización microbiológica, bioquímica y proteómica del pozol”, consideró que el trabajo de Jocelin Rizo permite valorar todo lo que esta bebida aporta. Explicó que el pozol es una bebida fermentada ácida, refrescante y no alcohólica de origen maya, que se elabora de manera artesanal con masa de maíz nixtamalizado cuyo consumo se mantiene en el sureste de México, principalmente en los estados de Tabasco y Chiapas.

Para elucidar la dinámica de la fermentación, los cambios estructurales y funcionales de la comunidad microbiana y cómo esta utiliza y modifica la masa de maíz nixtamalizada; Jocelin Rizo realizó un estudio integral que incluyó el análisis microbiológico, químico y metaproteómico presentes en las diferentes etapas de la fermentación, lo que permitió la construcción de una imagen completa del sistema.

En el análisis metaproteómico encontró que en el proceso de fermentación intervienen bacterias, hongos, levaduras y arqueas, además de los sistemas enzimáticos del propio sustrato, el maíz. La mayoría de las proteínas identificadas pertenecen a las bacterias lácticas, y dentro de estas el género *Streptococcus* es el más abundante. En el caso de los hongos, las proteínas mayoritarias fueron de levaduras. Identificó enzimas implicadas en la producción de intermediarios esenciales para la síntesis de diferentes compuestos como: ácidos orgánicos, acetoina, butanodiol, ácidos grasos, vitaminas y aminoácidos, los cuales están relacionados con las características organolépticas y nutricionales del alimento. De manera importante, demostró la fijación de nitrógeno atmosférico en la masa, lo que enriquece al alimento a nivel proteico. Los resultados obtenidos permitieron al grupo de investigación de la doctora Romina Rodríguez, explicar cómo durante la fermentación del pozol se transforma un alimento relativamente pobre como el maíz, en un producto sustancialmente más nutritivo, cuya apreciación debe ser encauzada.

En la categoría de maestría la Comisión de premios reconoció a Dora Elisa Cruz Casas, alumna de la doctora Adriana Carolina Flores Gallegos de la Universidad Autónoma de Coahuila, y en la categoría de licenciatura a Karen Donaji Olivo Escalante, de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, cuya tesis fue dirigida por la doctora María Eugenia Aranda Barradas.

La SMBB también hizo entrega del Premio Sergio Sánchez Esquivel SMBB/Biotekno 2023 a estudiantes mexicanos sobresalientes socios de la SMBB, para estimularlos durante la realización de su tesis para la obtención del título de licenciatura y de los grados de maestría

y doctorado en las áreas de Biotecnología y Bioingeniería, premiando los mejores protocolos de investigación.

En la categoría de Doctorado fue reconocido Carlos Adrián García Ausencio por su proyecto de tesis titulado “Expresión y caracterización de un RiPP detectado por minería genómica”, el cual es dirigido por el doctor Sergio Sánchez Esquivel del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO.

En entrevista el doctor Sergio Sánchez explicó que este premio, que lleva su nombre, se entrega cada dos años, a través de un comité evaluador nacional, que recibe las candidaturas de toda la República Mexicana y consideró como un estímulo para el estudiante el hecho de que su trabajo sea reconocido justamente en la fase inicial.

Por su parte, el estudiante Carlos García mencionó que su proyecto consiste en la obtención de un nuevo producto natural a partir de un análisis genómico realizado a un endófito de la planta medicinal cuachalalate.

“Nos llamó la atención un péptido potencialmente antimicrobiano que no se ha reportado anteriormente y tenemos la hipótesis de generar un producto que pueda tener actividad antibiótica, en medio de la problemática actual de resistencia a los antibióticos. Consideramos importante desarrollar este proyecto”. Explicó que eligieron al cuachalalate por sus propiedades medicinales, antibacterianas y anticancerígenas entre otras; a partir de la hipótesis de que los microorganismos que viven dentro de la planta puedan compartir algún metabolito que tenga esa actividad.

En la categoría de maestría, el Premio Sánchez Esquivel fue para Mónica Márquez López por su proyecto de tesis titulado “Sistema DFAtag-almidón fusionado a la proteína Spikemut del SARS-CoV-2 como posible candidato vacunal”, dirigido por la doctora Romina Rodríguez Sanoja, investigadora del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO, UNAM.

La doctora Romina Rodríguez explicó que el protocolo presentado por su alumna consistió en el diseño de un antígeno para una vacuna contra el virus SARS-CoV-2 que contempla todas las variaciones en la región SS1 de la proteína Spike, reportadas en las diferentes variantes de preocupación para la Organización Mundial de la Salud. Dicho protocolo contemplaba que el antígeno diseñado se uniera a micropartículas del almidón que el grupo de investigación diseñó como vehículo para vacunas de aplicación oral o nasal. La tutora de Mónica Márquez informó que su alumna ya diseñó el antígeno y durante su posgrado probará la versión nasal de la vacuna.

Del Instituto Tecnológico de Tehuacán fue galardonado Roberto Carlos García Torres por su proyecto “Evaluación *in vitro* e *in vivo* de la eficacia de cápsidas modificadas de virus adeno-asociado (VAA) de los serotipos 2 y 8 como vectores virales”, dirigido por el M. en C. Arturo Liñán Torres. [f](#)



Carlos García, su tutor Sergio Sánchez Esquivel y Manuel Melo, director de Biotekno S.A. de C.V.



De izquierda a derecha: Sergio Sánchez Esquivel, Mónica Márquez López, Manuel Melo, Romina Rodríguez Sanoja, presidenta de la SMBB y Manuel Alejandro Lizardi, presidente de la Comisión de Premios de la misma sociedad.

# Utilizando el poder de los bacteriófagos, los organismos más abundantes de la Tierra: Phage Display

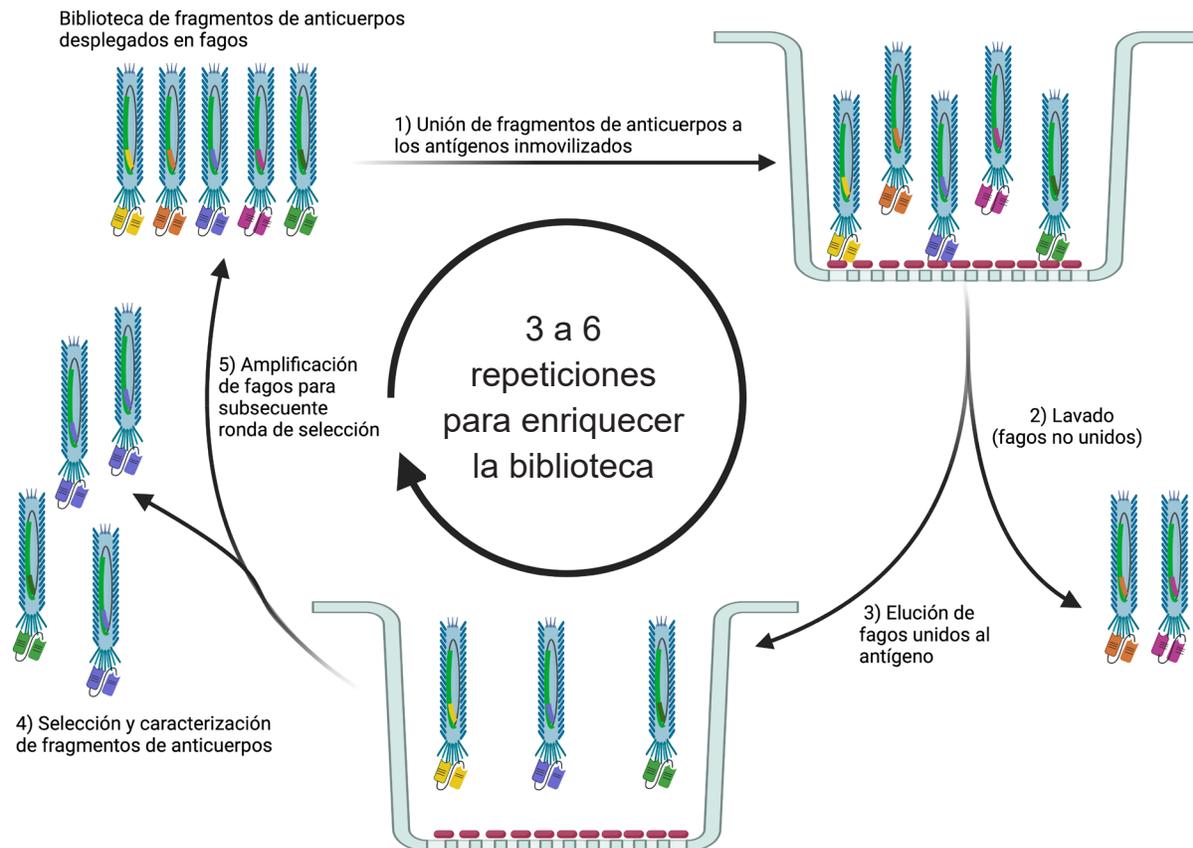
Dr. Karen Manucharyan; Dra. Gohar Gevorgyan; Dr. Allan Noé Domínguez Romero  
Departamento de Inmunología, IIBO

En 2018, la Real Academia Sueca de Ciencias otorgó el Premio Nobel en Química conjuntamente a George P. Smith, de la Universidad de Missouri, Columbia, EE. UU. y a Sir Gregory P. Winter, del Laboratorio de Biología Molecular del MRC, Cambridge, Reino Unido, por el despliegue en fagos (“Phage Display”) de péptidos y anticuerpos.

En 1985, George Smith desarrolló un método elegante conocido como “Phage display” o presentación/despliegue/expresión en fagos, en el que se utiliza un bacteriófago filamentosos (un virus que infecta bacterias) para seleccionar péptidos de interés farmacéutico o biotecnológico así como esclarecer las interacciones proteína-proteína (ligando-receptor, sustrato-enzima o antígeno-anticuerpo). Gregory Winter utilizó la estrategia de

“Phage display” para seleccionar y producir anticuerpos de interés farmacéutico. Hoy esa estrategia es una de las tecnologías fundamentales para el descubrimiento de fármacos *in vitro* de manera rápida, eficiente y económica. Además, debido a que los bacteriófagos han demostrado su capacidad para activar tanto el sistema inmunológico innato como el adaptativo, varios grupos han explorado su uso como vehículos para el desplie-

**El primer anticuerpo desarrollado mediante la tecnología “Phage Display” y aprobado en 2002 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) es el Adalimumab**



Representación esquemática de la bioselección de bacteriófagos que despliegan fragmentos de anticuerpos. A menudo a esta técnica se le denomina “panning” o “biopanning”. La selección de fragmentos de anticuerpos implica la inmobilización de antígenos de interés en un soporte sólido, seguido de la unión de estos al fragmento desplegado específico. Posteriormente, se lava el soporte para eliminar las clonas de fagos no unidas y se lleva a cabo la elución de aquellos que fueron unidos. Generalmente se requieren de varias rondas de lavado y amplificación de fagos (de 3 a 6 rondas) para seleccionar aquellos fragmentos con la mayor afinidad a su antígeno. (Figura creada con Biorender.com).

gue de péptidos en la superficie para el desarrollo de vacunas contra enfermedades infecciosas y cáncer.

Actualmente, existen dos enfoques para generar anticuerpos recombinantes utilizando tecnología de presentación/expresión en fagos filamentosos. El primer enfoque es el uso de las bibliotecas de anticuerpos humanos construidas a partir de genes de inmunoglobulinas extraídos de linfocitos de sangre periférica de donadores sanos o con alguna enfermedad de interés. El otro enfoque es la “humanización” de anticuerpos monoclonales de ratón utilizando la selección guiada basada en la combinación de genes de cadenas variables de la cadena pesada y cadena ligera (VH y VL) de la molécula de la inmunoglobulina mediante el uso de tecnología “Phage Display”. Posteriormente, los dominios VH y VL de ratón se reemplazan con los dominios VH y VL humanos insertando previamente las regiones de reconocimiento de antígeno (HCDRs y LCDRs, respectivamente) derivadas de secuencias de ratón, para obtener anticuerpos humanos/humanizados. Los anticuerpos recombinantes humanos obtenidos se unen a los mismos epítopos de interés a los que reconoce el anticuerpo inicial de ratón. Como alternativa, se usan los animales genéticamente modificados, que expresan genes humanos de inmunoglobulinas, para obtener anticuerpos 100 por ciento humanos.

El primer anticuerpo desarrollado mediante la tecnología “Phage Display” y aprobado en 2002 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) es el Adalimumab (Humira®, Abbot Laboratories). Desde entonces, la tecnología “Phage Display” ha sido aplicada para la producción de péptidos y anticuerpos para la prevención y tratamiento de cáncer y varias enfermedades autoinmunes, inflamatorias, infecciosas y oculares. Adalimumab se une al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e inhibe su interacción con los receptores de TNF en la superficie celular. Adalimumab fue desarrollado a partir de un anticuerpo monoclonal de ratón aplicando el segundo enfoque mencionado anteriormente. Humira® se prescribe para el tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, la artritis psoriásica, la psoriasis y las enfermedades inflamatorias intestinales. Otros anticuerpos recombinantes desarrollados a partir de anticuerpos murinos aplicando la selección guiada y la tecnología “Phage Display” y aprobados para el uso humano son: Ranibizumab (Lucentis®), que es un fragmento Fab dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano y el que se usa para el tratamiento de la retinopatía diabética, el edema macular diabético (EMD) y la degeneración macular neovascular relacionada con la edad; Ixekizumab (Taltz), un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IL-17 y se usa para el tratamiento de la psoriasis.

Entre los anticuerpos seleccionados a partir de bibliotecas de anticuerpos humanos expresados en fagos y aprobados por la FDA se encuentran: Belimumab (Benlysta), que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B (BLyS) y se usa para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico; Ramucirumab (Cyramza®), que se une a VEGFR2 y está indicado para el tratamiento de tumores sólidos; dos anticuerpos, Necitumumab (Portrazza™), que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y Ate-

zolizumab (Tecentriq), que se une a PD-L1, aprobados para el uso en pacientes con diferentes tipos de cáncer de pulmón; otro anticuerpo anti-PD-L1, Avelumab (Bavencio®), para el tratamiento de pacientes con un tipo de cáncer de piel poco común y muy agresivo, carcinoma de células de Merkel; Emapalumab (Gamifant®), un anticuerpo anti-IFN-gamma indicado para el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica (LHH) primaria; Lanadelumab (Takhzyro), que inhibe la actividad proteolítica de la calicreína plasmática y se usa para la prevención de las crisis recurrentes de angioedema hereditario (AEH); Tralokinumab (ECZTRA), un anticuerpo que bloquea la interacción de la IL-13 con su receptor y se usa para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica, entre otros.

Como el ejemplo de un medicamento descubierto mediante la bioselección a partir de bibliotecas de péptidos desplegados en fago filamentosos podemos mencionar a Pegcetacoplan (Empaveli®), un péptido que inhibe la activación del componente C3 del complemento impidiendo la generación de C3b. Desde 2021, este péptido está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

En México, los primeros laboratorios que aplicaron la tecnología de “Phage Display” a finales de los años noventa fueron los laboratorios de la doctora G. Gevorgyan, del doctor K. Manucharyan y del doctor J.C. Almagro en el Instituto de Investigaciones Biomédicas y del doctor B. Becerril en el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Mediante uso de bibliotecas de péptidos expresados en fagos filamentosos se identificaron moléculas de interés diagnóstico para la neurocisticercosis y púrpura trombocitopénica autoinmune. También se construyeron varias bibliotecas de anticuerpos recombinantes y se aislaron anticuerpos contra el péptido beta amiloide y la toxina de alacrán. Posteriormente, se utilizaron varios inmunógenos presentados en fago filamentosos M13 para diferentes protocolos de inmunización en modelos preclínicos de la enfermedad de Alzheimer y cáncer. Además, en colaboración con la doctora Edda Sciotto del Instituto de Investigaciones Biomédicas se ha explorado el potencial de las vacunas recombinantes expresadas en fagos para la prevención de la cisticercosis. ■

## Referencias

1. Parmley SF, Smith GP. (1989) Filamentous fusion phage cloning vectors for the study of epitopes and design of vaccines. *Adv Exp Med Biol*. 251:215-8. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2046-4\\_21](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-2046-4_21).
2. Hoogenboom HR, Griffiths AD, Johnson KS, Chiswell DJ, Hudson P, Winter G. (1991) Multi-subunit proteins on the surface of filamentous phage: methodologies for displaying antibody (Fab) heavy and light chains. *Nucleic Acids Res*. 19(15):4133-7. <https://doi.org/10.1093/nar/19.15.4133>.
3. Smith GP. (2019) Phage Display: Simple Evolution in a Petri Dish (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 58(41):14428-14437. <https://doi.org/10.1002/anie.201908308>.
4. Winter G. (2019) Harnessing Evolution to Make Medicines (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*. 58(41):14438-14445. <https://doi.org/10.1002/anie.201909343>.
5. Nagano K, Tsutsumi Y. (2021) Phage Display Technology as a Powerful Platform for Antibody Drug Discovery. *Viruses*. 13(2):178. <https://doi.org/10.3390/v13020178>.

# El dolor y la ansiedad ¿tienen alguna función?

Dr. Carlos M. Contreras  
Unidad Periférica del IIBO en la  
Universidad Veracruzana campus Xalapa

A través del estudio del largo proceso de la evolución se encuentran datos que nos llevan a reflexiones profundas. ¿En qué momento a lo largo de la evolución aparece la consciencia? Definida ésta como una cualidad que permite darse cuenta de las cosas ¿Todo son reflejos? Es difícil y sería aventurado tomar alguna posición. Lo que sí nos han demostrado los paleontólogos es que primero hubo organismos unicelulares, luego pluricelulares y así hasta formar vertebrados, pero durante en esa hermosa historia de 4 mil 500 millones de años que tiene nuestro planeta primero hubo invertebrados, insectos y gusanos. Nuestra aparición en el planeta es muy reciente tomando en cuenta esta larga historia de la evolución.

Para este tema, el dolor y la ansiedad, quizás debamos comenzar con una pregunta. ¿En qué momento de la evolución aparece un sistema nervioso organizado? Los hallazgos de don Santiago Ramón y Cajal sobre la anatomía comparada, nos dejan claro que cuando existen neuronas no importa la especie, ni la escala evolutiva, estas células son iguales. En la primera mitad del siglo pasado comenzamos a entender cómo funcionan las neuronas. Gran sorpresa, los primeros estudios se realizaron en moluscos. Nuevamente, funcionan igual en todas las especies. Y solemos sentirnos muy orgullosos de nuestro cerebro y a la vez considerarnos seres muy evolucionados. En parte es cierto, pero tenemos que aceptar que todas las especies están perfectamente adaptadas a su medio. Es fácil entender qué es la selección natural y todavía más fácilmente comprender lo que es la selección artificial. Mientras la primera puede llevar miles o quizás millones de años para producir un cambio que permita la supervivencia de la especie. La segunda la propiciamos nosotros. Pongamos, por ejemplo, nuestros encantadores perritos o el tan inútil debate sobre lo transgénico. ¡Todos somos transgénicos!

Volvamos a las neuronas. Los protozoarios y otros organismos unicelulares carecen de ellas. Sus reacciones y sus procesos de adaptación obedecen en su mayor parte a tropismos y tactismos (esta última, una propiedad que también tienen las plantas). Notablemente, en ese espacio reducido contenido por una membrana, existe todo lo necesario para la supervivencia e incluso para llevar a cabo procesos de adaptación. Tomemos como ejemplo las bacterias que tienen en alguna parte de su genoma la capacidad de defenderse y anular los ataques de sus enemigos naturales, los hongos; ese dolor de cabeza permanente que tenemos los médicos, la llamada resistencia bacteriana a los antibióticos.

En una forma que nos puede llevar a la reducción al absurdo, pensemos en solo dos neuronas conectadas funcionalmente en una sinapsis. Una de ellas conectada a un receptor sensorial y la segunda a un sistema muscular. Listo. El receptor es activado por el medio ambiente y suele ocurrir una respuesta en forma de movimientos. El complicadísimo sistema visual de las moscas se forma por omatidios (la parte sensorial) que están conectadas a la musculatura de las alas. Y son miles de omatidios, simplemente sensibles a los cambios de iluminación. Espero que usted ya haya desistido de cazar moscas con la mano, ante el continuo fracaso, ya que con un sistema nervioso extraordinariamente simple, este insecto está perfectamente adaptado a su medio.

Hablamos de insectos cuyo sistema nervioso está organizado por cadenas ganglionares, es decir neuronas cuyos somas se alojan ahí, en los ganglios neurales y de ahí, acuden o emergen axones y dendritas. En algunos insectos hay un ganglio central, pero mis colegas neurobiólogos aún se resisten a aceptar que un ganglio central pueda ser considerado un cerebro. No sé por qué.

Si pensamos en organismos relativamente más simples como los trematodos, nematodos y cestodos ya encontramos una forma de organización del sistema nervioso. La neurobiología actual ya no se satisface con estudiar neuronas, sinapsis y neurotransmisores. También ahora tenemos que pensar en la glía, los astrocitos y los factores neurotróficos, con sus importantes funciones en la regeneración y poda de tejidos, la generación de espinas dendríticas. En fin, la plasticidad neuronal que ya aparece en un organismo aparentemente simple como la gamba, que es muy parecida al calamar.

Además, el organismo de insectos y gusanos parásitos contiene prostaglandinas y otros eicosanoides; tienen neuronas sensoriales y musculatura. ¿Sentirán el dolor? Tienen todos los elementos para conocer el dolor ¿Tendrán consciencia del dolor? Eso es muchísimo más difícil de entender. Y sin embargo, puede decirse que tienen alguna cierta capacidad de aprendizaje. Después de todo algunos de los primeros estudios sobre el aprendizaje y su consecuencia, la memoria, con sus conclusiones válidas o no, fueron realizados en un platelminto, la planaria.

Esta primera consideración nos lleva a reflexionar sobre la función elemental del dolor. Por molesto o incómodo que pueda ser, anuncia peligro, daño. Eso es algo muy útil que permite la supervivencia del individuo. Eventualmente el daño puede ser de tal magnitud que imposibilite la vida, de no ser así, lo menos que ocurre es un proceso de retirada. El dolor es un elemento esencial para la construcción del síndrome, ese concepto hermoso creado por Hipócrates. Necesitamos recabar todos los datos posibles sobre el dolor. Pero también lo es para quien lo está experimentando. Sin duda el dolor anuncia que algo anda mal.

¿Qué tienen en común aves, repti-

les y mamíferos? ¿Incluso los peces, a pesar de poseer un sistema esquelético diferente? Pues es el poseer un sistema nervioso con una exquisita organización. Es verdad que hay diferencias en la forma en que está organizado el cerebro, particularmente la corteza cerebral. En algunos casos son núcleos, en otros son láminas y en otros son lóbulos. En todos existe una porción llamada rinencéfalo, un concepto antiguo, aunque aún vigente. Es una extensión del sistema olfativo hacia las porciones rostrales del cerebro. Esas porciones rostrales del cerebro incluyen, además de la corteza prefrontal, otras estructuras subcorticales entre las que destaca la amígdala. Un conjunto de núcleos que, junto con otras estructuras, como la propia corteza prefrontal, el hipocampo y sus conexiones con otros núcleos cerebrales participan en los procesos de la memoria emocional y en una emoción en particular, el miedo, una parte de la ansiedad.

Lo más notable del caso es que en otras especies diferentes a los primates es posible identificar un palio que tiene enormes semejanzas con la amígdala y muy posiblemente las mismas funciones.

#### ¿Qué utilidad tiene la ansiedad?

La ansiedad tiene varios componentes. El emocional, ese miedo (estoy en peligro), la aprehensión (algo malo va a ocurrir). La respuesta vegetativa (palpitaciones, la sudoración, en síntesis, el estrés). Y también una respuesta motora (ataque, huida, congelamiento). Hay que observar que esta forma de ansiedad es completamente adaptativa y su presencia permite la supervivencia.

#### ¿Se parece al dolor?

Completamente. Ambas son respuestas a una situación de emergencia. Ambas anuncian peligro y urgen al individuo a ponerse a salvo.

Estamos hablando de un rango en el que ambas situaciones corresponden a ciertas situaciones y en las que hay un motivo claro. Por supuesto que la ansiedad puede ocurrir sin que exista ese peligro real y que muchas situaciones conducen a la ansiedad de un modo patológico. Por ejemplo, en el estrés postraumático. La situación de riesgo puede haber pasado hace tiempo y cualquier estímulo que se asemeje a la experiencia traumática puede desencadenar completamente la crisis de ansiedad y llegar incluso a desencadenar un ataque de pánico. Aún más, hay quien vive con ansiedad.

Durante la situación de emergencia se liberan al menos dos sustancias, el cortisol y la adrenalina. En ambos casos se trata de sustancias de emergencia. El cortisol es un excelente antiinflamatorio, moviliza depósitos metabólicos de energía, retiene agua. Lo interesante es que lo liberamos cuando estamos por despertar. ¿Para qué? En el siglo XXI nos sirve de muy poco, pero pensemos en esas personitas que vivieron hace 100 mil años. Esa liberación de

cortisol los tenía preparados para la lucha, el hambre y la sed. ¿Y la adrenalina? Pues sin ella y otros factores como la aldosterona o las vasopresinas, caeríamos muertos de inmediato.

El problema es que cuando la liberación de cortisol y adrenalina es elevada por un tiempo largo pueden producir abundantes alteraciones en el organismo e incluso la muerte. Lo más interesante del caso es que ambas sustancias están presentes no solo en los vertebrados.

Visto de esta manera tanto el dolor como la ansiedad deben ser vistas como procesos adaptativos presentes en muchas especies. Es difícil saber hasta qué punto diferentes especies pueden tener consciencia de ello o incluso consciencia de muerte. Pero ojalá mi lector y mi lectora, puedan alguna vez ver a una vaquilla en el potrero. Haciendo cabriolas y derramando alegría y al mismo animalito cuando está en el rastro.

¿Será depresión?

Ahí se los dejo... 



# Inteligencia artificial generativa, una tecnología para la educación

L. I. David Rico  
Sección de Cómputo, IIBO

El año 2023 se caracterizó por presentarse una de las tecnologías de inteligencia artificial que nos ha sorprendido y que a la fecha ha generado mucha controversia en algunos aspectos de nuestra vida como es la ética; la afectación de los empleos por esta tecnología ha iniciado un áspero debate sobre su uso, un ejemplo de esto es la implementación de los chatbots, que han desplazado o disminuido algunos puestos de trabajo como son los call centers.

En noviembre de 2022 fue lanzada la plataforma ChatGPT<sup>1</sup>, una tecnología que se ha convertido en un referente de la inteligencia artificial generativa, solo es necesario que le indiquemos una instrucción y la plataforma genera una respuesta como texto; la acción que le delegamos a la tecnología se le conoce como *prompt* y es curioso que la plataforma sea capaz de responder desde preguntas muy básicas simulando ser un familiar hasta consultas de tópicos más sofisticados relacionados a temas profesionales. Precisamente esto ha generado un interés en el ámbito educativo, por un lado las instituciones educativas están manifestando un interés para realizar investigación en el desarrollo de inteligencia artificial y por otro lado como docentes, apoyarnos de este tipo de herramientas en la generación de contenidos para usarlos en clase; en el caso de los alumnos también

puede ser útil para la entrega de sus actividades y es en este sentido que debemos ser muy juiciosos para validar el aprendizaje de ellos, en el sentido de que ChatGPT es capaz de hacer una síntesis y/o un resumen de cualquier tema por específico que éste sea.

Hoy en día Google ha desarrollado Google Bard, su plataforma de inteligencia artificial similar a ChatGPT con el objetivo de que los usuarios dispongamos de otra opción de inteligencia artificial generativa que produzca un texto como respuesta. Siguiendo esta inercia de la evolución de la inteligencia artificial generativa también tenemos disponibles otras opciones que son capaces de generar contenido multimedia como son:

1. **Imágenes.** En este rubro tenemos el creador de imágenes de Bing<sup>2</sup> propiedad de Microsoft solo es

necesario que dispongamos de una cuenta en la plataforma para utilizarla.

2. **Presentaciones.** En este apartado las opciones que disponemos incluyen un plan limitado de prueba y será cuestión de evaluar en las plataformas existentes que aún son limitadas.

3. **Video.** Al igual que el anterior las opciones disponibles son de pago e incluyen un plan de prueba limitado, un ejemplo es Creative Reality Studio<sup>3</sup>.

Teniendo en cuenta estas herramientas se vislumbra una época de cambio en la educación, en el que se perciben desafíos éticos y pedagógicos en su integración; sin embargo estas tecnologías ofrecen la posibilidad de modificar la educación personalizándola a las nuevas generaciones de alumnos. <sup>1</sup>

- 1) <https://chat.openai.com/auth/login>
- 2) <https://www.bing.com/images/create>
- 3) <https://studio.d-id.com/>

Fuente: Creador de imágenes de Bing <https://www.bing.com/images/create>