

Biotecnología en MOVIMIENTO

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

De la investigación al mercado: control biológico de enfermedades de cultivos agrícolas

Descifrando el lenguaje de la vida

¿Es igual el comportamiento de los espermatozoides de humano que de ratón?

Las moscas y su adicción a la nicotina

Obtiene el IBt cinco nuevas patentes

Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión



Disponible en:
www.ibt.unam.mx

El orden sí altera el producto

Reflexiones sobre "Las principales transiciones en la evolución" y la laicidad en la UNAM

La célula propone y el virus dispone

No debiéramos morir de cáncer



Instituto de Biotecnología

¡Dile adiós al cuarto oscuro!

ZOE™

El sistema de imagen celular fluorescente ZOE™ comprende un instrumento compacto con características básicas de un microscopio en un sistema tan fácil de usar como una tableta electrónica.

www.bio-rad.com
lsg_mexico@bio-rad.com
(55) 5488-7670 Ext. 1046

BIO-RAD



Recorre el camino de la ciencia

Visita el IBt

Donde el personal académico y los estudiantes de posgrado te darán una pequeña muestra del trabajo de investigación que realizan en sus laboratorios.

Las visitas son organizadas por la Biol. Irma Vichido Báez y se programan los miércoles y viernes en un horario matutino desde las 10 hrs. con grupos no mayores de 20 personas.

Se reciben grupos escolares de nivel medio y superior, así como de profesores y otros interesados.

Es posible planificar visitas con temas de interés particular, solicitándolo al momento de concertar la cita.

Contacto: ivb@ibt.unam.mx



DIRECTORIO

UNAM

RECTOR

Dr. Enrique Luis Graue Wiechers

SECRETARIO GENERAL

Dr. Leonardo Lomelí Vanegas

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

Ing. Leopoldo Silva Gutiérrez

SECRETARIO DE DESARROLLO INSTITUCIONAL

Dr. Alberto Ken Oyama Nakagawa

SECRETARIO DE ATENCIÓN

A LA COMUNIDAD UNIVERSITARIA

Dr. César I. Astudillo Reyes

ABOGADA GENERAL

Dra. Mónica González Contró

COORDINADOR DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Dr. William Henry Lee Alardín

DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Lic. Néstor Martínez Cristo

IBt

DIRECTOR

Dr. Octavio Tonatiuh Ramírez Reivich

SECRETARIO ACADÉMICO

Dr. Enrique Rudiño Piñera

SECRETARIO DE VINCULACIÓN

Dr. Enrique Galindo Fentanes

SECRETARIO ADMINISTRATIVO

C.P. Francisco Arcos Millán

COORDINADOR DE INFRAESTRUCTURA

Dr. Gerardo Corzo Burguete

JEFES DE DEPARTAMENTO

BIOLOGÍA MOLECULAR DE PLANTAS

Dra. Patricia León Mejía

GENÉTICA DEL DESARROLLO Y FISIOLÓGIA MOLECULAR

Dr. Mario Zurita Ortega

INGENIERÍA CELULAR Y BIOCÁTALISIS

Dra. Gloria Saab Rincón

MEDICINA MOLECULAR Y BIOPROCESOS

Dra. Leonor Pérez Martínez

MICROBIOLOGÍA MOLECULAR

Dra. Guadalupe Espín Ocampo

EDITOR

Dr. Enrique Galindo Fentanes

galindo@ibt.unam.mx

EDITORA EJECUTIVA

Dra. Georgina Ponce Romero

geop@ibt.unam.mx

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Claudia Martínez Anaya

Dra. Martha Pedraza Escalona

Dr. Fernando Lledías Martínez

Dr. José Luis Reyes Taboada

Dr. Enrique Reynaud Garza

Dr. Adán Guerrero Cárdenas

Dr. Carlos Peña Malacara

QFB Miguel Cisneros Ramírez

M.C. Blanca Ramos Cerillo

Biotecnología en Movimiento, año 2016, No. 4, publicación trimestral, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, C.U. Delegación Coyoacán C.P. 04510, a través del Instituto de Biotecnología, Av. Universidad 2001, Col. Chamilpa, C.P. 62210, Cuernavaca, Mor., Tel. 3291771. Correo electrónico biotecmov@ibt.unam.mx. Editores responsables Enrique Galindo y Georgina Ponce. Reserva de derechos al uso exclusivo 04-2015-060211444700-102 ante el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Impresa en Grafimor, Av. Castillo de Chapultepec Nte. Lote 20 Col. Cd. Chapultepec. C.P. 62398 Cuernavaca, Mor., este número se terminó de imprimir el día 10 de marzo del 2016, con un tiraje de 1000 ejemplares, impresión offset, papel couché mate 135 grs. Distribuida por el IBt-UNAM

FOTÓGRAFO

Sergio Trujillo Jiménez

ILUSTRACIÓN Y DISEÑO EDITORIAL

letrasDG.com
letras@letrasdg.com
☎ (777) 322 57 82

NÚMERO 4

ENERO-FEBRERO-MARZO DE 2016

Biotecnología en MOVIMIENTO

REVISTA DE DIVULGACIÓN DEL INSTITUTO DE BIOTECNOLOGÍA DE LA UNAM

Presentación del Comité Editorial

2



GENERANDO CONOCIMIENTO EN EL IBt

Descifrando el lenguaje de la vida

3

¿Es igual el comportamiento de los espermatozoides de humano que de ratón

5

La célula propone y el virus dispone

7



RECONOCIMIENTOS A LOS

MIEMBROS DE NUESTRA COMUNIDAD

Dr. Enrique Galindo Fentanes, Premio Nacional de Ciencias y Artes 2015

9

Dra. Karla Fabiola Meza Sosa, Beca PEW Latino-América 2015

11



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE NUESTROS ESTUDIANTES

Ingeniería aplicada en matraces para producir biopolímeros de alta calidad

12

Las moscas y su adicción a la nicotina

14



PROPIEDAD INTELECTUAL, TECNOLOGÍA Y EMPRESA

Obtiene el IBt cinco nuevas patentes en 2015

16



UNIDADES Y LABORATORIOS QUE

APOYAN A LA INVESTIGACIÓN Y A LA INDUSTRIA

Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión

18

CURSOS Y TÓPICOS EN EL IBt



El orden sí altera el producto

20

Bioprocesos con Microorganismos Recombinantes

22



EN LA VOZ DE NUESTROS EX-ALUMNOS

Generación de candidatos a vacunas contra tuberculosis en México

25



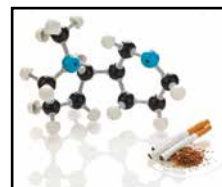
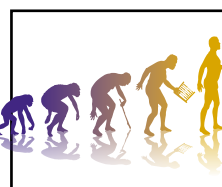
CIENCIA Y CULTURA

Reflexiones sobre “Las principales transiciones en la evolución” y la laicidad en la UNAM

27

No debiéramos morir de cáncer

31





PRESENTACIÓN

Uno de los objetivos del IBt es conocer, entender y profundizar en el estudio de los procesos celulares para generar el conocimiento que nos permita hacer frente a diversas enfermedades humanas, y proponer alternativas que favorezcan de alguna manera nuestra vida diaria. En este número te compartimos algunos avances en proyectos relacionados con los intrusos virales y sus capacidades en burlar los sistemas de defensa celulares, las enzimas más veloces de los espermatozoides, y los métodos de estudio para encontrar diferencias y similitudes entre los diferentes genomas. Dos alumnos recién graduados nos hablan de la importancia del tipo de biorreactor para producir biopolímeros y de la adición de las moscas a la nicotina. Un ex-alumno que trabaja actualmente en el CIATEJ nos comenta la manera en la que aborda la generación de nuevas vacunas contra la tuberculosis.

En ocasiones, los resultados de la investigación llevan a la solicitud de patentes. En 2015, al IBt se le otorgaron 5 nuevas patentes, cuya explotación eventual podría darnos la posibilidad de curar y/o prevenir algunas enfermedades. Por otra parte, quizá te sorprendas al conocer la capacidad de aumento de un microscopio electrónico como el que tenemos en el Instituto

Celebramos a los galardonados recientemente de nuestra comunidad, en esta ocasión: el Premio Nacional de Ciencias y Artes otorgado a uno de nuestros colegas. Como parte de nuestra historia institucional te compartimos que actualmente, albergamos a siete investigadores que han sido galardonados con esta máxima distinción que concede el gobierno federal a los mexicanos que enriquecen destacadamente el patrimonio científico y cultural del país. Por otro lado, una de nuestras estudiantes, recientemente graduada, obtuvo la prestigiosa beca PEW para las Ciencias Biomédicas.

La UNAM se ha caracterizado por su laicidad, esto es, la capacidad de separar la sociedad civil de cualquier práctica religiosa en el proceso de generar y comunicar el conocimiento. En este número encontrarás un ensayo sobre este valor fundamental de nuestra Universidad, en el marco del conocimiento relacionado al proceso evolutivo cuya Teoría fue planteada originalmente por Darwin.

Te recomendamos la lectura de la reseña sobre un libro con el tema del cáncer, en donde se explica en qué consiste esta enfermedad y las posibilidades de su tratamiento en la práctica médica.

Si tienes alguna duda o comentario, escríbenos al correo: biotecmov@ibt.unam.mx y con gusto te atenderemos.

El Comité Editorial

Sección a cargo de **Claudia Martínez (cma@ibt.unam.mx)** y **Fernando Lledías (fledias@ibt.unam.mx)**

Mediante la aplicación del método científico, estudiantes e investigadores contestan preguntas que van desde lo más básico, hasta la resolución de problemas específicos en diversas áreas del conocimiento. Los resultados del gran número de experimentos que se llevan a cabo cotidianamente en el IBt son publicados en revistas internacionales para compartir esos

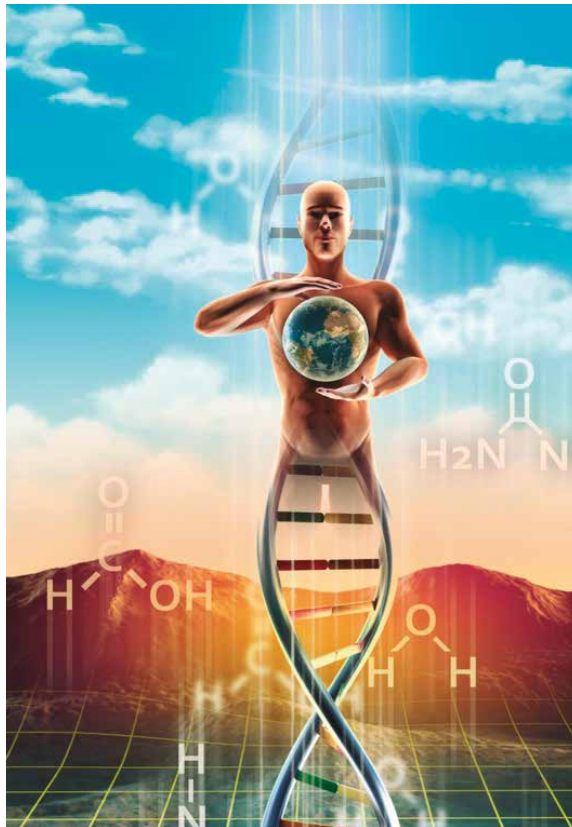
hallazgos con otros investigadores en todo el mundo. En el IBt se publican anualmente alrededor de 150 artículos en revistas científicas. En esta sección se presenta una selección de resúmenes de publicaciones recientes del IBt, con la intención de dar una idea del panorama del trabajo experimental que hacen los investigadores y los estudiantes de nuestro instituto.

Descifrando el lenguaje de la vida

M. en C. Esteban Peguero Sánchez, Dra. Liliana Pardo López y Dr. Enrique Merino Pérez

¿A qué se debe que un ave y una tortuga tengan características físicas tan diferentes? ¿Qué provoca que algunos de nosotros tengamos los ojos de color café y otros azules? Hablando de cuestiones más dramáticas, ¿Por qué algunos desarrollan enfermedades como el cáncer y otros no? Las respuestas a estas y otras preguntas se encuentran escritas en nosotros mismos, en nuestro genoma. El genoma es el conjunto de toda la información genética contenida en nuestro ADN e incluye las instrucciones necesarias para que los organismos desarrollen las características que los hacen únicos. El genoma puede ser comparado con un libro en donde cada uno de sus capítulos describe ciertas cualidades (por ejemplo el color de ojos). Como en la mayoría de los textos, para percibir claramente la historia completa, es necesario leer todos los apartados y conocer la relación que existe entre ellos.

Sin embargo, para comprender la lectura es necesario entender el conjunto de reglas y símbolos que constituyen el lenguaje con el que fue escrito nuestro libro en cuestión. Lo anterior constituye un gran desafío ya que en la actualidad sólo co-



nocemos una pequeña parte del conjunto de tales elementos. Para tener una idea de la magnitud del reto, sólo imagina leer una novela escrita en chino sin haber estudiado el idioma! El campo de estudio interdisciplinario denominado bioinformática, se encarga de descifrar dicho lenguaje, el significado de los símbolos que lo constituyen y el sentido de su contexto mediante el uso de computadoras, matemáticas y biología.

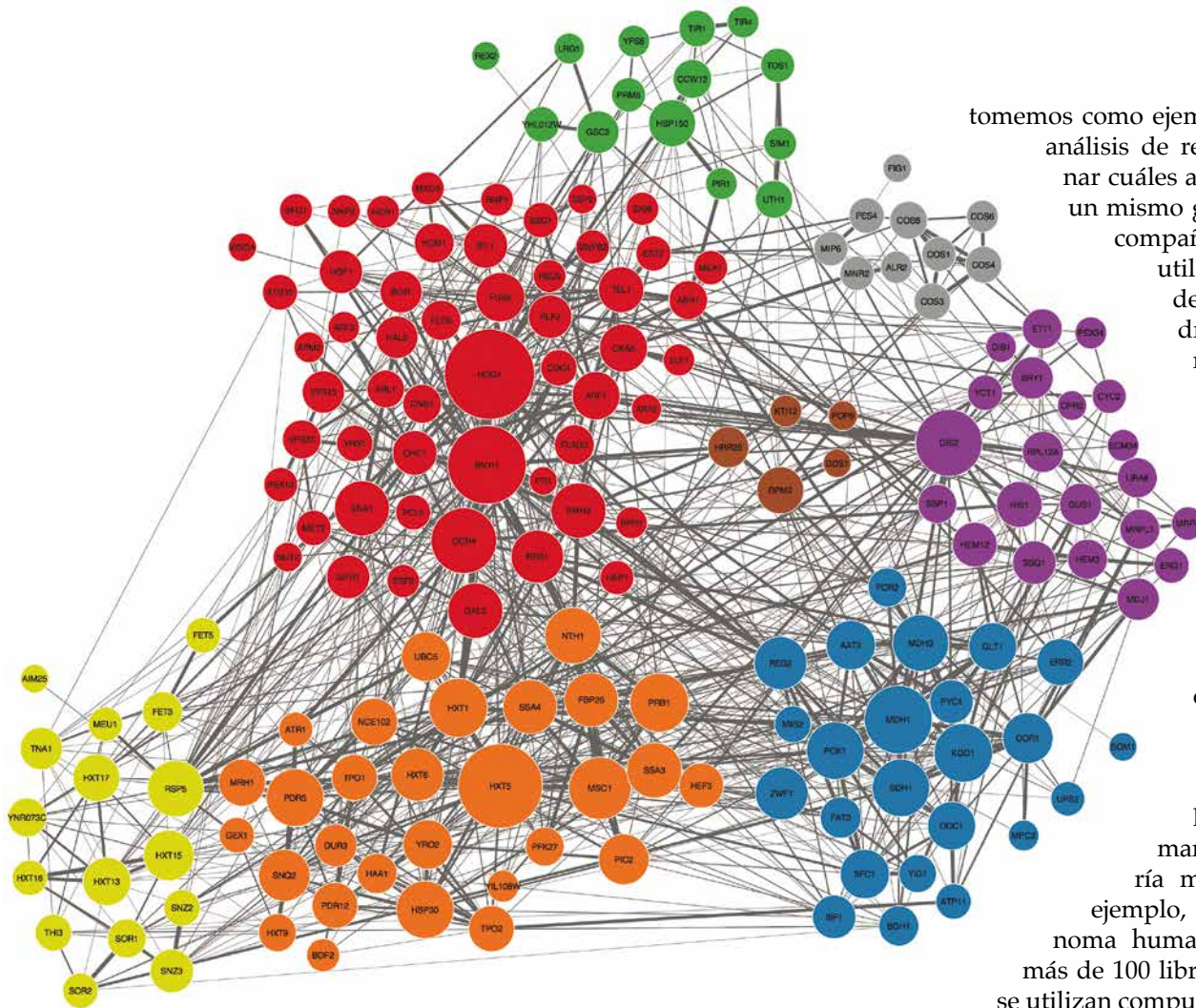
En nuestro laboratorio estudiamos diferentes organismos como las bacterias, las levaduras y los humanos. Uno de nuestros métodos favoritos para

encontrar símbolos significativos desde el punto de vista biológico es el de comparar diferentes genomas y analizar sus diferencias y similitudes. A esta metodología se le conoce como genómica comparativa. Por ejemplo, si quisiéramos encontrar las características que hacen que alguien tenga los ojos café analizaríamos las características del genoma (símbolos o palabras) que tienen en común las personas con ojos de ese color y que son diferentes en las personas con ojos de otras tonalidades.

Recientemente nos dimos a la tarea de hacer este tipo de estudio comparando las característi-



El genoma puede ser comparado con un libro en donde cada uno de sus capítulos describe ciertas cualidades



tomemos como ejemplo a Facebook, el análisis de redes sería determinar cuáles amigos son parte de un mismo grupo (por ejemplo compañeros de escuela) utilizando los datos de esta red; así, podríamos suponer de manera bastante acertada que los amigos que comparten amigos en común son más cercanos que los amigos que tienen pocos o ningún amigo en común y por lo tanto son parte de un grupo social (ver figura). Leer los genomas de manera manual llevaría mucho tiempo. Por ejemplo, para escribir el genoma humano se necesitarían más de 100 libros. Es por esto que se utilizan computadoras para procesar esta gran cantidad de datos de manera

cas de 20 diferentes organismos del reino de los hongos buscando señales importantes para su respuesta a condiciones estresantes en el medio ambiente. Uno de los organismos de este grupo es la levadura, vieja conocida nuestra, ya que es utilizada para la producción de cerveza, pan y vinos. El tipo de señales que analizamos se conocen como "sitios de entrada internos" del ribosoma (IRES por sus siglas en inglés) que sirven para regular la elaboración de las proteínas (que son las moléculas cuya receta se encuentra codificada en los textos de cada capítulo del libro, y que permite la vida de las células). Nuestro estudio es uno de los pioneros en el área y nos permitió concluir que los IRES están involucrados en funciones similares en diferentes organismos. Adicionalmente observamos que muchos de los genes (que serían equivalentes a los capítulos del libro) que contienen IRES, se encuentran relacionados entre sí de manera muy cercana y para determinar esta relación utilizamos el análisis de redes. Para entender lo que esto significa,

automática y con un posterior análisis estadístico (aquí es donde entran las matemáticas), seleccionamos los resultados en los que podemos confiar y hacemos conclusiones a partir de ellos.

El estudio de diferentes regiones de los genomas, como en nuestro caso los IRES, permite obtener información sobre la organización de los componentes del ADN, que es útil tanto a nivel de ciencia básica, es decir, del conocimiento por sí mismo para entender cómo funcionan los organismos, como a nivel aplicado, que se refiere a usar esta información para nuestro beneficio, como por ejemplo, en la búsqueda de tratamientos de enfermedades como el cáncer.

Esta investigación se publicó originalmente en: Peguero-Sánchez, E. Pardo-López, L. Merino, E. 2015. IRES-dependent translated genes in fungi: computational prediction, phylogenetic conservation and functional association. *BMC Genomics*, vol. 16: 1059, págs. 1-16

Contacto: merino@ibt.unam.mx

¿Es igual el comportamiento de los espermatozoides de humano que de ratón?

M. en C. Omar José Ramírez y Dra. Claudia L. Treviño

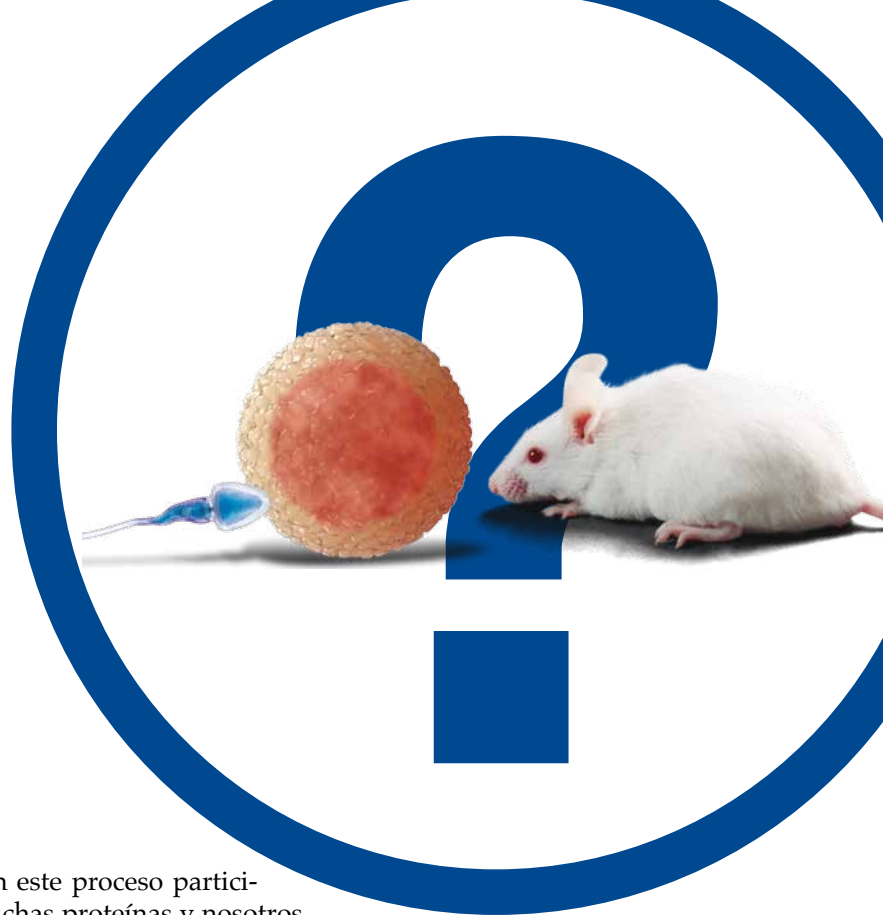
La formación de un nuevo organismo, por ejemplo de un bebé, inicia con la fecundación, evento en el que se unen un espermatozoide y un óvulo para generar una célula, la que, a través de múltiples divisiones dará lugar a un nuevo individuo con características genéticas únicas. El proceso de la fecundación ocurre al fusionarse la célula más pequeña del cuerpo humano (el espermatozoide, en el hombre) con la más grande (el óvulo, en la mujer), células conocidas como gametos. Específicamente en nuestro laboratorio estudiamos desde hace varios años la fisiología de estas células, los espermatozoides. La comprensión del funcionamiento del gameto masculino es crucial para combatir los crecientes índices de infertilidad masculina en los países industrializados y para mejorar las técnicas de reproducción asistida, así como también para diseñar nuevos anticonceptivos masculinos.

El metabolismo del espermatozoide es muy particular y distinto al de las otras células del cuerpo, lo que lo convierte en una célula única y al mismo tiempo fascinante ya que contiene los elementos celulares mínimos, pero suficientes que le permiten moverse, desplazarse y sobrevivir durante varias horas dentro del tracto genital femenino, antes de llegar al óvulo. En este intrincado viaje, el espermatozoide se encuentra con un ambiente siempre cambiante, con el que tiene que contender para llegar a su destino. Durante el viaje, el espermatozoide es asistido por proteínas que al realizar diversas reacciones químicas, le ayudan a responder ante el ambiente variable a través de cambios en su funcionamiento fisiológico.

En este proceso participan muchas proteínas y nosotros hemos interesado en un tipo particular llamado anhidrasas carbónicas.

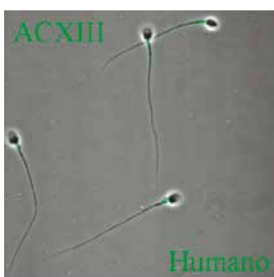
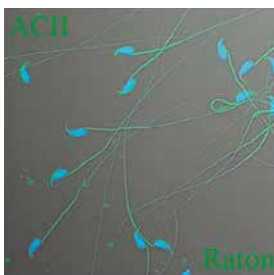
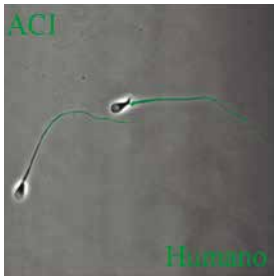
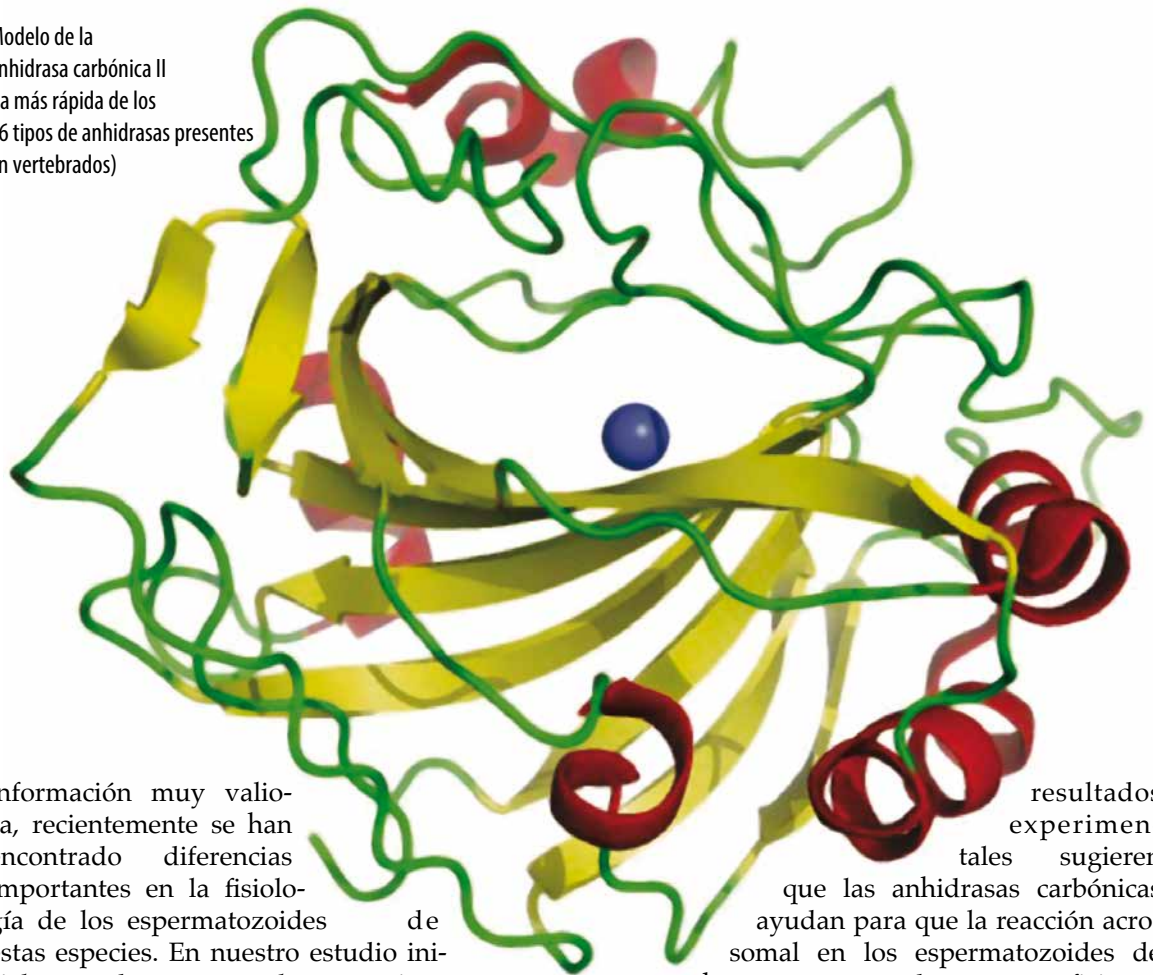
Las anhidrasas carbónicas (ACs) son enzimas (proteínas que llevan a cabo reacciones químicas a gran velocidad) que están presentes en todos los seres vivos y catalizan una reacción muy importante para la supervivencia de las células: unen una molécula de agua (H_2O) a una de dióxido de carbono (CO_2) y producen un protón (H^+) y una molécula de bicarbonato (HCO_3^-). Las anhidrasas carbónicas de diferentes organismos tienen pequeñas diferencias entre ellas, pero debido a que todas llevan a cabo la reacción antes indicada, pueden agruparse en lo que se conoce como una familia de proteínas (familia de las anhidrasas carbónicas, específicamente), que en distintos organismos vertebrados está constituida por dieciséis miembros e incluye al grupo de enzimas más veloces hasta ahora identificadas (por ejemplo, una de estas enzimas lleva a cabo ¡un millón de reacciones por segundo!). A pesar de la gran importancia de las anhidrasas carbónicas en la fisiología de todas las células, hasta ahora son escasos los estudios en los que se ha analizado su presencia y/o su función en los espermatozoides de mamífero. Por lo tanto, en este trabajo nos dimos a la tarea de investigar estas interrogantes en los espermatozoides de humano y de ratón.

Comparamos la fisiología de los espermatozoides de ratón y de humano, ya que, aunque el ratón ha sido hasta ahora un modelo experimental de mamífero que ha permitido obtener





Modelo de la anhidrasa carbónica II (la más rápida de los 16 tipos de anhidrasas presentes en vertebrados)



El color verde indica la localización de las distintas anhidrasas carbónicas (ACs) en espermatozoides de humano o de ratón

información muy valiosa, recientemente se han encontrado diferencias importantes en la fisiología de los espermatozoides de estas especies. En nuestro estudio inicialmente demostramos la presencia o ausencia de ciertos miembros de la familia de las anhidrasas carbónicas que no se habían reportado antes, además de que logramos identificar las regiones dentro de la célula en las que se distribuyen estas enzimas: algunas se encontraron en la cola de los espermatozoides y otras en la cabeza. Más tarde, investigamos la participación de las anhidrasas carbónicas en aspectos involucrados en la fecundación, como la movilidad del espermatozoide, que es crucial en su desplazamiento hasta el óvulo para depositar su material genético en el interior. Los resultados de nuestros experimentos demostraron que la participación de las anhidrasas carbónicas en la movilidad de los espermatozoides es diferente entre el ratón y el humano: los espermatozoides de humano dependen fuertemente de la actividad de las anhidrasas, mientras que los espermatozoides de ratón no.

Otro proceso fisiológico de gran importancia que debe ocurrir en el espermatozoide previo a la fecundación, es la liberación de enzimas de la cabeza de la célula y la exposición de proteínas muy importantes para que ambos gametos se fusionen; a esta fase -que ocurre muy rápidamente- se le conoce como reacción acrosomal. Nuestros

resultados experimentales sugieren que las anhidrasas carbónicas ayudan para que la reacción acrosomal en los espermatozoides de humano ocurra de manera eficiente, mientras que esto no sucede en los espermatozoides de ratón. Estos resultados demuestran la importancia de estudiar la fisiología del espermatozoide de estas especies por separado y nos alerta sobre los riesgos de generalizar lo que sucede en una especie, a las otras.

Los resultados de este trabajo demostraron que las enzimas anhidrasas carbónicas juegan un papel muy importante en el funcionamiento de los espermatozoides, función que comenzamos a entender mejor. Adicionalmente, este trabajo establece los antecedentes para enfocar nuestras investigaciones futuras al análisis detallado de las anhidrasas carbónicas, como por ejemplo, su interacción con otras proteínas que son importantes en la vida del espermatozoide.

Esta investigación fue publicada originalmente en: José, O. Torres-Rodríguez, P. Forero-Quintero, L.S. Chávez, J.C. de la Vega-Beltrán, J.L. Carta, F. Supuran, C.T. Deitmer, J.W. Treviño, C.L. 2015. Carbonic anhydrases and their functional differences in human and mouse sperm physiology. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 468, págs. 713-718.

Contacto: ctrevino@ibt.unam.mx

La célula propone y el virus dispone

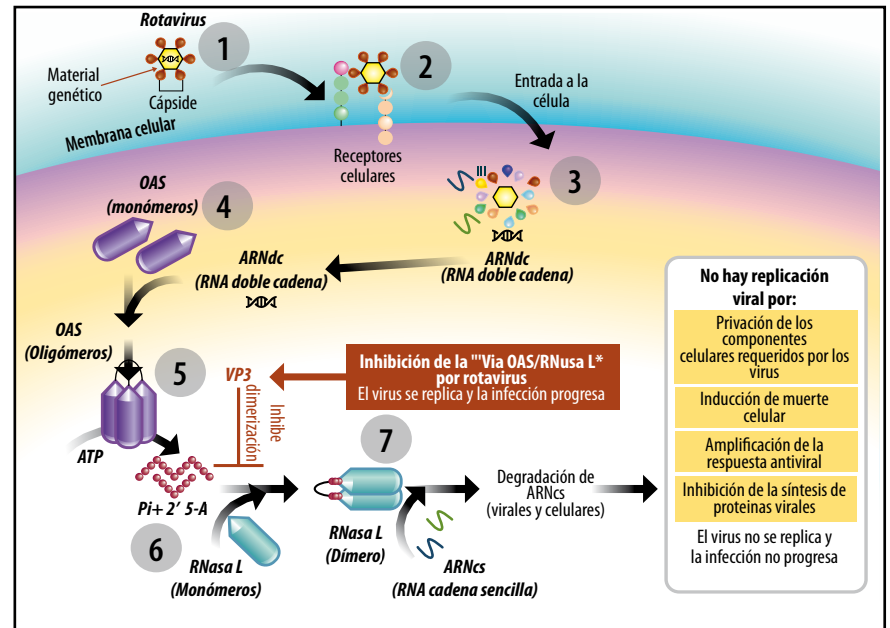
M. en C. Liliana Sánchez Tacuba y Dra. Susana López Charretón

De manera simplificada podemos definir un virus -del latín *virus*: toxina o veneno- como una entidad generalmente conformada por su material genético, que puede ser ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) cubierto por una estructura protéica o cápside y que tiene capacidad de infección (1 en la figura). Los virus están en todas partes, de hecho vivimos sumergidos en un mar de virus. En todo momento los estamos inhalando, comiendo, bebiendo e incluso, algunos de nuestros genes provienen de los virus. Sin embargo, de manera interesante, pocos virus son capaces de generar infecciones con consecuencias graves, gracias al excelente trabajo de nuestro sistema inmune, a través de diferentes mecanismos como el que aquí revisaremos en detalle, que combaten la gran mayoría de las infecciones virales.

Los parásitos intracelulares obligados como los virus, sólo pueden replicarse en una célula viva, por lo que para la célula hospedera, los virus siempre parecen ser “fragmentos de malas noticias envueltos en proteínas”, ya que las infecciones virales alteran las funciones vitales de la célula hospedera y, pueden incluso, causar su muerte. Por esta razón las células han implementado diversas estrategias para contender con la presencia de los virus.

Una de las formas de defensa más eficiente encontrada en los mamíferos, es la llamada “Vía antiviral OAS/RNasa L”. En este mecanismo antiviral, las protagonistas centrales son dos proteínas: la 2’5’-Oligoadenilato sintetasa (OAS), una enzima que sintetiza oligoadenilatos -ya lo veremos más adelante- y la RNasa L, una enzima que tiene la capacidad de destruir el ARN, el material genético de cierto tipo de virus (juntas las llamaremos proteínas de defensa).

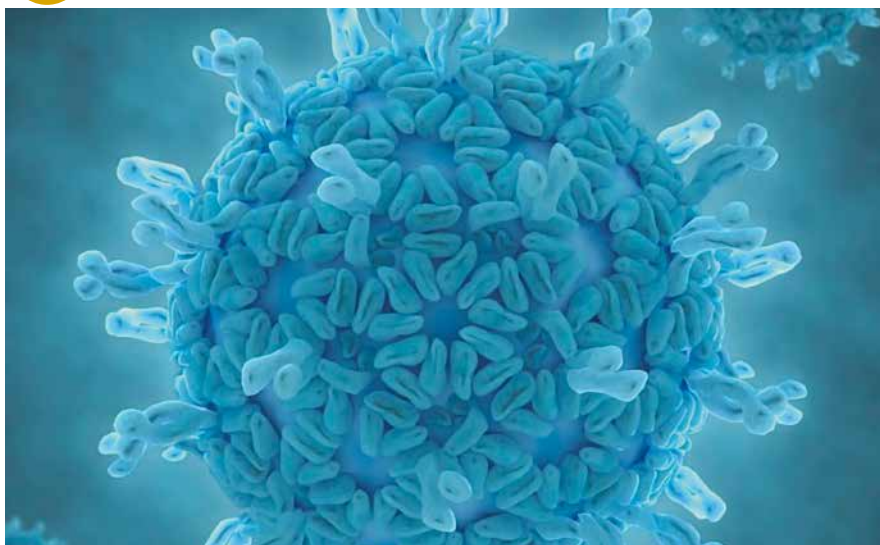
Veamos en detalle este elegante mecanismo de defensa celular. Una vez que un virus invasor ha logrado internarse a la célula (2 en la figura) y alcanza el citoplasma, produce -como parte de su ciclo de replicación- múltiples moléculas de ARN de doble cadena (ARNdc, 3 en la figura) que servirán para la producción de nuevos vi-



rus. Aquí participan las proteínas OAS que funcionan como centinelas celulares, ya que pueden detectar y responder de manera inmediata a la presencia de las moléculas de ARNdc producidas por los virus invasores (4 en la figura). En respuesta a los ARNdc virales, las OAS presentes originalmente en el citoplasma como moléculas individuales, forman pequeños grupos entre sí (5 en la figura) con lo que se activan, y a partir del Adenosín Trifosfato (ATP, un nucleótido esencial que es la principal fuente de energía en la célula) forman una serie de compuestos que se conocen colectivamente como 2’5’-oligoadenilatos (2’5’-A, indicado con el número 6 en la figura). En la siguiente fase de la respuesta, los 2’5’-A interactúan con las RNasa L monoméricas (RNasas L individuales) e inducen su dimerización, -esto es, se agrupan dos moléculas- (7 en la figura). El dímero de la RNasa L es la forma activa de esta proteína y tiene entonces la capacidad de cortar prácticamente cualquier ARN de cadena sencilla (actividad de ribonucleasa). De esta manera, la RNasa L puede degradar directamente el genoma viral e inhibir al mismo tiempo la síntesis de proteínas virales al destruir los ARNs, tanto mensajeros como ribosomales celulares (ver fi-



pocos virus son capaces de generar infecciones con consecuencias graves, gracias al excelente trabajo de nuestro sistema inmune



Rotavirus

algunos autores consideran a los virus como "maquinas darwinianas perfectas"

gura). El mecanismo "OAS/RNasa L" integra así, mecanismos altamente sensibles en la detección de los intrusos virales eliminando de forma eficiente las moléculas de ARN y con ello la posibilidad de ensamblar y producir más virus con capacidad de infectar más células.

Dada la versatilidad del complejo "OAS/RNasa L" para restringir las infecciones a diferentes niveles, los virus han desarrollado distintos mecanismos para evadir la respuesta celular antiviral. La búsqueda de soluciones ingeniosas por parte de los virus para tener éxito y lograr replicarse –por eso algunos autores consideran a los virus como "maquinas darwinianas perfectas"- es un tema central en nuestro grupo de investigación. Nosotras estudiamos la forma cómo un tipo particular de virus, los rotavirus, hacen frente de manera exquisita a la maquinaria antiviral que aquí hemos descrito. Los rotavirus son el principal agente causante de las gastroenteritis agudas, responsables de más de medio millón de muertes al año de infantes menores de dos años en el mundo. Uno de nuestros principales intereses, es entender por qué las infecciones causadas por rotavirus son tan exitosas, a pesar de que las células cuentan con un arsenal increíble de armas antivirales para frenar la infección. El resultado puede ser la conquista de la célula huésped, que es utilizada para producir nuevas partículas virales capaces de infectar otras células. En nuestro laboratorio estudiamos el papel de la "Vía OAS/RNasa L" en la infección por rotavirus. Primero, evaluamos la eficiencia en la producción de nuevas partículas virales en células en cultivo (MA104 de riñón de mono), en donde las cantidades de las proteínas de defensa: OAS y RNasa L (4-7 en la figura) se disminuyeron artificialmente. En estas condiciones, encontramos que la producción de virus es más eficiente, en comparación con las células que tienen los niveles nor-

males de la OAS y la RNasa L. Estos resultados indican que esta vía tiene un papel importante en el combate de los rotavirus. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con otros virus, en las células infectadas con rotavirus, la RNasa L (la enzima a cargo de destruir los ARNs) ¡No se activa!

Por supuesto, nuestra siguiente misión, fue descubrir los trucos moleculares mediante los cuales estos virus en particular, son capaces de modificar a su favor la respuesta celular antiviral. En el laboratorio empleamos una técnica (llamada ARN de interferencia) con el fin de eliminar o disminuir la producción de las proteínas que forman el rotavirus, una por una, para así desenmascarar a la responsable del mecanismo de evasión. De esta manera, encontramos que la proteína viral, conocida como VP3 es en parte responsable. ¿Qué hace VP3? Entre las actividades de la proteína VP3 de los rotavirus, destaca la de 2-fosfodiesterasa (2-FDE), una proteína -llamada enzima- capaz de hidrolizar o romper los enlaces 2-fosfosdiéster, que es el enlace que mantiene unidos a los nucleótidos de adenina que conforman a los oligoadenilatos (2'5-A). Al eliminarse los 2'5-A, las moléculas no pueden formar pares y con ello se evita la activación de la RNasa L. En este escenario no hay manera de que los ARNs virales o celulares se degraden y, en consecuencia, la producción de rotavirus adicionales puede seguir su curso y por lo tanto la enfermedad se presenta.

Además de este mecanismo, hemos encontrado que los rotavirus poseen al menos un mecanismo extra para contender con la "Vía OAS/RNasa L", el cual aún no hemos elucidado por completo, aunque sabemos que se activa en las fases iniciales del contacto de los rotavirus con su célula huésped, fase en la que otra proteína viral, la VP4, también está involucrada.

El entender cómo los rotavirus son capaces de evadir el efecto de los mecanismos celulares altamente eficientes en la eliminación de los virus, provee información invaluable para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas, que en un futuro nos permitirán "curar" o disminuir la severidad de la infección causada por rotavirus.

Esta investigación fue publicada originalmente en: Lilita Sánchez-Tacuba, Margarito Rojas, Carlos F. Arias, and Susana López. 2015. Rotavirus controls activation of the 2'-5'-oligoadenylate synthetase/RNase L pathway using at least two distinct mechanisms. *Journal of Virology*, vol. 89, págs. 12145-12153.

Contacto: susana@ibt.unam.mx



Sección a cargo de Martha Pedraza (mapedmx@ibt.unam.mx)

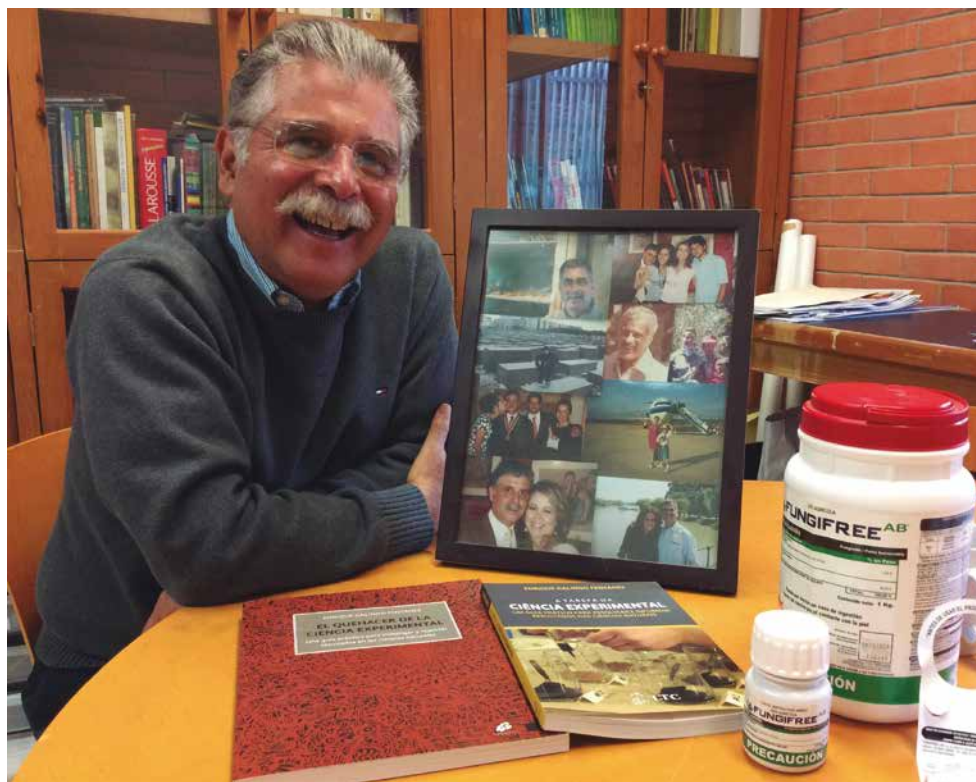
Los académicos del IBt tienen trayectorias en la ciencia y la tecnología que les han hecho acreedores de reconocimientos de diferentes instituciones. A la par, se encuentran estudiantes que construyen su experiencia acompañados de sus tutores

en la generación de conocimiento. En esta sección se mencionan algunos de los reconocimientos más notables que nuestra comunidad recibió en 2015.

Dr. Enrique Galindo Fentanes

Premio Nacional de Ciencias y Artes 2015

Dra. Martha Pedraza Escalona



En diciembre del 2015, el Dr. Enrique Galindo Fentanes, investigador del Instituto de Biotecnología, fue galardonado con el *Premio Nacional de Ciencias y Artes* en la categoría de Tecnología, Innovación y Diseño; este premio lo otorga la Presidencia de la República para reconocer la trayectoria de aquellos investigadores cuyas aportaciones hayan contribuido de manera sobresaliente a enriquecer el progreso de la ciencia y la tecnología, además de las artes, en nuestro país.

Las líneas de investigación del Dr. Galindo y su grupo se centran en el área de la ingeniería y la tecnología de bio-

procesos, con la visión de ser aplicadas en la industria agrícola, alimentaria y farmacéutica. Su producción científica en más de treinta años de trabajo, es de cerca de 120 artículos de investigación. Ha incursionado en el escalamiento de la producción de biopolímeros, en el desarrollo de biosensores y en la optimización de equipos e instrumentación para el estudio de los procesos de fermentación. Su actitud innovadora le llevó junto con otros colegas, a introducir exitosamente al mercado el primer biofungicida totalmente desarrollado en nuestro país (*Fungifree AB*®), que cuenta con el registro para controlar tres enfer-

medades ocasionadas por hongos que afectan a cerca de veinte cultivos diferentes; además, este biofungicida cuenta con el registro OMRI por lo que puede ser utilizado en cultivos orgánicos.

Entre fermentadores, telescopios y enciclopedias

Desde sus primeros años de vida, el Dr. Galindo estuvo rodeado de estímulos que desarrollaron su interés por la ciencia y la biotecnología. Por una parte, su abuelo, fotógrafo de profesión y amante de la lectura, le regaló su primera enciclopedia temática de 24 tomos –un tomo cada mes- y un pequeño escritorio. Por otro lado, su padre inició su interés por la astronomía al llevarlo a una visita personalizada al Observatorio Astronómico Nacional de Tonantzintla en Cholula, Puebla, afición que conserva hasta el día de hoy. No obstante, la mayor influencia recibida de su padre, quien trabajaba como gerente de una planta productora de alcohol, fue haberle mostrado el mundo de la industria de los bioprocesos, el contacto directo con fermentadores de gran capacidad, inmerso en un ambiente profesional que compartía igualmente con los ingenieros y con los operadores de la fábrica.

Siguiendo los pasos de un cazador... de microbios

En su adolescencia, el Dr. Galindo recibió un regalo muy especial de su padre, el libro *Cazadores de microbios*, de Paul de Kruif, el cual lo introdujo a la vida y obra de los grandes microbiólogos.



Tres Enriques Galindo (abuelo, padre e hijo) más o menos en el tiempo en el que su padre le regaló "Los cazadores de microbios". Aparece con el uniforme da gala de la secundaria federal en Atlixco, Pue., de la que se graduó y con un pie enyesado por la fractura de una caída de bicicleta. Al fondo se aprecia la estructura de las torres de destilación de la fábrica de alcohol en la que trabajaba su papá y en donde vivían en la población de "La Galarza", en el estado de Puebla (cerca de Izúcar de Matamoros y de Atlixco).

gos del siglo XIX, convirtiéndose en un admirador de Louis Pasteur. Esta inspiración junto con la oportunidad de contar con un microscopio y juegos de química, hicieron que en la preparatoria formara un club de ciencias y más tarde decidiera estudiar la carrera de Ingeniería Química en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Realizó su trabajo de tesis en el área de Biotecnología en la UAM-Iztapalapa, en el desarrollo de un proceso de clarificación de jugo de caña para la producción de jarabes, bajo la asesoría del Dr. Oscar Monroy.

El Dr. Rodolfo Quintero, investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, lo invitó a trabajar con él y al mismo tiempo realizar sus estudios de maestría, donde participó en el escalamiento de la producción de los dos péptidos recombinantes de la insulina humana. Al terminar sus estudios de maestría, el Dr. Quintero le ofreció incorporarse al recientemente formado Centro de Investigación sobre Ingeniería Genética y Biotecnología de la UNAM (hoy Instituto de Biotecnología) como investigador asociado. Posteriormente el Dr. Galindo, ya como líder académico de IBt, conformó un equipo de trabajo dedicado a resolver problemas de su entorno, al igual que lo hicieran los cazadores de microbios de antaño.

comenzó una colaboración con la tarea de buscar organismos que naturalmente eliminaran el agente causante de la enfermedad, sin dejar residuos químicos. Pasaron varios años antes de tener prototipos y después de innumerables pruebas, encontraron que la bacteria *Bacillus sp 83* es un potente antagonista del hongo *Colletotrichum gloeosporoides*, causante de la antracnosis.

Años más tarde, y en una muestra impecable de trabajo en equipo, los doctores Enrique Galindo Fentanes y Leobardo Serrano Carreón, así como el biólogo Carlos Roberto Gutiérrez, crearon la empresa de base tecnológica Agro&Biotecnia, inicialmente con el objetivo de comercializar *Fungifree AB*[®], y con la visión de explotar patentes a través de licenciamientos con grupos universitarios o bien con desarrollos propios. El éxito de *Fungifree AB*[®] cruzará pronto las fronteras y se espera que se comercialice en países de Centro y Sudamérica.

Motivación y voluntad

Aunado a sus labores de investigación, el Dr. Galindo se ha dado a la tarea de promover y divulgar la ciencia. Tiene a su cargo la Secretaría de Vinculación del Instituto de Biotecnología, donde además es el editor de la revista "Biotecnología en Movimiento". Es autor del libro "El quehacer de la ciencia experimental" publicado por Siglo XXI Editores y la Academia de Ciencias de Morelos, obra que es considerada un referente en el tema y ya ha sido traducida al portugués. Fundó y coordinó el Comité Editorial de la Academia de Ciencias de Morelos que publica todos los lunes, desde el 2007 artículos de divulgación científica en "La Unión de Morelos" y actualmente es responsable de la sección de astronomía del mismo periódico.

El Dr. Galindo menciona que la clave del éxito es tener la voluntad y la perseverancia de hacer las cosas, trabajar en equipo y generosamente reconoce que su mérito ha sido entusiasmar y coordinar a gente brillante y muy trabajadora por muchos años.

Contacto: galindo@ibt.unam.mx

Nacimiento de *Fungifree AB*[®] y de Agro&Biotecnia

Durante un congreso de responsables de proyectos aprobados por el CONACyT, el Dr. Galindo tuvo la oportunidad de intercambiar opiniones con el fitopatólogo Raúl Allende Molar, del Centro de Investigaciones en Alimentación y Desarrollo (CIAD) de Culiacán, Sinaloa. El Dr. Allende le mostró la problemática que causa un hongo en la producción del mango, ya que genera manchas negras en la superficie del producto (antracnosis) lo que disminuye, de manera drástica, la cantidad de mango con calidad de exportación. Aunado a esta limitación, el combate del hongo en esa época se hacía con productos de síntesis química y en los países consumidores de estos frutos se establecieron límites residuales de pesticidas, restringiendo aún más la exportación. Así



Con su profesor de Primaria



Dra. Karla Fabiola Meza Sosa

Beca PEW Latino-América 2015

Dra. Martha Pedraza Escalona

La Dra. Karla Fabiola Meza Sosa, egresada de nuestro Instituto, fue una de la diez seleccionadas de toda América Latina para obtener la beca PEW para las Ciencias Biomédicas 2015, otorgada por la Fundación "The Pew Charitable Trust" a través de su programa "Pew Latin American Fellows Program in the Biomedical Sciences" (Programa de Becarios Pew de América Latina en Ciencias Biomédicas). Esta beca, en particular, se otorgó con el fin de que la Dra. Meza lleve a cabo su entrenamiento postdoctoral en el laboratorio de la Dra. Judy Lieberman en el *Boston Children's Hospital* de la Universidad de Harvard, Estados Unidos. La beca incluye financiamiento para que, en un futuro, regrese a México para iniciar una carrera como investigadora independiente.

Desde muy pequeña, Karla desarrolló una alta tolerancia a la frustración, así como una gran capacidad de perseverancia y disciplina. Cualidades desarrolladas durante sus primeros nueve años de vida, en los que fue sometida a operaciones anuales para corregir la luxación congénita de su cadera. Las cirugías la obligaron a pasar meses en una cama de hospital sin poder caminar, jugar o poder ir a la escuela. "El tiempo me enseñó que si pude contra todo ese dolor físico y emocional siendo una niña, podría con cualquier cosa que se pusiera en mi camino", añadió. Durante este tiempo, aprendió además a ser autodidacta, siendo las matemáticas y la genética básica, materias que le estimularon para continuar estudiando.

Karla formó parte de la 2ª generación de la licenciatura en Ciencias Genómicas de la UNAM. Durante su formación universitaria tuvo la oportunidad de realizar estancias en distintos grupos de investigación, en las que aprendió a utilizar diversas técnicas y modelos experimentales. Karla recuerda con gusto haber trabajado en los laboratorios del Dr. Federico Sánchez -a quien considera su padre académico-, del Dr. Rafael Pala-



cios y de la Dra. Leonor Pérez. Después de varias experiencias descubrió sus dos grandes pasiones: el sistema nervioso central y las pequeñas moléculas de ácido ribonucleico no codificantes (ARNs muy pequeños que no producirán proteínas, también llamados microARNs) que regulan la expresión de muchos genes. Afortunadamente sus estudios doctorales, realizados dentro del programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, unieron estos dos temas al estudiar el papel de los microARNs en el desarrollo de algunas neuronas ubicadas en el hipotálamo, bajo la dirección de la Dra. Leonor Pérez Martínez. Karla recibió la mención honorífica por su trabajo doctoral en enero del 2015.

Su inclinación por estudiar una carrera científica siempre se vio acompañada por su afición a escribir, dibujar, pintar, diseñar ropa de mujer e incluso, coleccionar muñecas. Cabe enfatizar la enorme capacidad de trabajo, simpatía y generosidad que la caracterizan, por lo cual recibe cariñosamente el sobrenombre de "Karliñoñis" entre sus amigos y profesores.

Actualmente, la Dra. Meza Sosa centra su investigación en estudiar los mecanismos moleculares por los cuales algunas moléculas de ARN no codificante regulan la respuesta celular ante el daño al ADN.

Contacto: kafameso@gmail.com



Sección a cargo de Miguel Cisneros (miguelc@ibt.unam.mx) y Blanca Ramos (blanche@ibt.unam.mx)

La formación de recursos humanos altamente especializados es una de las más importantes tareas del IBt. Sede del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas desde 1996, anteriormente lo fue del Posgrado en Investigación Biomédica Básica así como del de Biotecnología. En sus 30 años de existencia, en el IBt se han realizado cerca de 1818 tesis de

Posgrado y Licenciatura. Durante el año 2015 se concluyeron 17 tesis de Doctorado, 36 de Maestría y 24 de Licenciatura. Los egresados del IBt son igualmente requeridos en la investigación, la docencia y la industria. En esta sección se reseñan algunos trabajos con los que se graduaron estudiantes del IBt en el 2015.

Ingeniería aplicada en matraces para producir biopolímeros de alta calidad

M. en C. Karen D. Gómez Pazarín

Quien ha entrado a un laboratorio, seguro ha visto un matraz dentro del cual se desarrollaba una reacción química o el cultivo de algún microorganismo. Al verlo, inmediatamente nuestra mente viaja hacia las tierras dominadas por la química y la biología para tratar de comprender lo que sucede dentro del matraz. Sin embargo, pocas veces se nos ocurre que detrás de estos simples frascos con forma de cono truncado, llamados matraces Erlenmeyer (en honor a su diseñador Emil Erlenmeyer), existe un diseño que implica fórmulas matemáticas y ecuaciones propias de ingenieros —así es, las matemáticas están en todo—.

El tipo de matraz y su forma, el tamaño o volumen total, el número y tamaño de mamparas (hendiduras en el matraz que modifican la dirección del fluido), las propiedades del material de la pared interna, así como las condiciones de operación (el diámetro de agi-

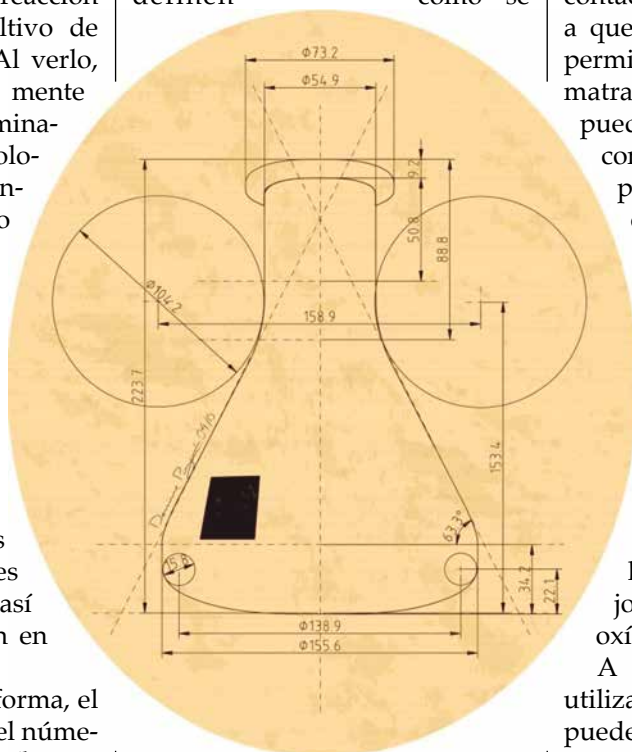
tación, volumen de llenado y velocidad de agitación) son características físicas y geométricas que definen cómo se

oxígeno hacia el líquido es menor comparado con los matraces “hidrofílicos”, que prefieren el contacto con el agua. Esto se debe a que los materiales hidrofílicos permiten que la pared interna del matraz se cubra de líquido, y éste pueda estar en mayor contacto con el oxígeno que se transportará hacia su interior. Por otro lado, si incrementamos el tamaño del recipiente y la velocidad a la cual se agita, se puede introducir mayor energía al matraz para lograr un mejor mezclado. Algo similar ocurre con la presencia de mamparas, estas hendiduras provocan que el líquido fluya de manera caótica, lo que se deriva en un mejor mezclado y transporte de oxígeno.

A partir de estos factores, y utilizando ciertas ecuaciones, se pueden determinar parámetros ingenieriles que permiten conocer el comportamiento de una reacción química o un cultivo celular, de tal manera que se puede considerar a los matraces como los reactores más sencillos!

llevará a cabo la reacción dentro del matraz.

Por ejemplo, cuando se utilizan matraces “hidrofobos”, es decir, que repelen el agua (como algunos plásticos), el transporte de



pocas veces se nos ocurre que detrás de estos simples frascos con forma de cono truncado, existe un diseño que implica fórmulas matemáticas y ecuaciones propias de ingenieros

Entre los parámetros de mayor interés para la bioingeniería se pueden mencionar la potencia y la concentración de oxígeno disuelto, ambos importantes en el desarrollo de cultivos bacterianos, y que además se pueden medir y/o calcular para los matraces. La potencia, o energía suministrada al reactor para promover el mezclado, está relacionada con la hidrodinámica (es decir, el movimiento del fluido) y determina el transporte de masa. La concentración de oxígeno disuelto determina el estado fisiológico de un cultivo, debido a que la mayoría de las actividades metabólicas dependen del consumo de oxígeno.

Una de las aplicaciones de estos parámetros en la biotecnología, es el estudio de la producción de alginato por cultivos bacterianos. Los alginatos son biopolímeros utilizados en diversas industrias como agentes viscosificantes y espesantes. Comercialmente, son obtenidos a partir de algas marinas, aunque también pueden ser sintetizados por bacterias como *Azotobacter vinelandii*. Para producir alginato, se cultivan células de *Azotobacter vinelandii* dentro de reactores que contienen un medio líquido con nutrientes necesarios para que la bacteria crezca. Algo interesante es que durante el desarrollo de estos cultivos, la viscosidad del medio aumenta debido a que incrementa la cantidad de alginato producido por las bacterias. En este caso, las mediciones de potencia proporcionan información que permite inferir cómo ocurren los cambios de la viscosidad del medio, ya que nos indica cuánta energía se requiere para continuar mezclando el líquido con la misma intensidad.

Se ha demostrado que el tamaño de la molécula del polímero, y por lo tanto, su capacidad para actuar como agente viscosificante, dependen de las condiciones de potencia y oxígeno bajo las cuales se desarrolla el cultivo. Haciendo uso de los matraces y las herramientas que permiten determinar la potencia y la concentración de oxígeno disuelto en ellos, se han



podido cultivar células de *Azotobacter* bajo condiciones microaerófilas, es decir, con muy poco oxígeno disponible, para obtener polímeros de gran tamaño y alta capacidad viscosificante. De esta forma se han logrado diseñar estrategias de cultivo para obtener alginatos con características específicas que pueden competir, e incluso ser mejores que los productos comerciales.

Una de las principales ventajas de los matraces es que permiten ejecutar múltiples experimentos simultáneos, por esta razón son utilizados en las primeras etapas de estudio de los bioprocesos. Hasta hace algunos años, una de sus limitantes se encontraba en el escalamiento de experimentos diseñados en estos contenedores, debido a las diferencias (sobre todo geométricas) entre los matraces y los biorreactores tipo tanque agitado, los cuales tienen forma cilíndrica. Retomando el ejemplo anterior, gracias a los estudios de bioingeniería en matraces, se ha logrado reproducir la síntesis de alginato utilizando la potencia como criterio (o guía) de escalamiento en biorreactores tipo tan-

que agitado. Esta información es útil para futuras aplicaciones, ya que si se quisiera realizar el proceso a nivel industrial, obviamente se necesitarían miles de matraces, lo que desde luego no es práctico y el escalamiento se lleva a cabo incrementando el tamaño del fermentador tipo tanque agitado.

Como este ejemplo, existen otros casos en los cuales los estudios de bioingeniería en matraces han demostrado ser útiles en las etapas iniciales de investigación y desarrollo de procesos. Sin embargo, aún hay un largo camino por recorrer para lograr un completo entendimiento de los matraces desde el punto de vista ingenieril. Así que la próxima vez que vean un matraz, no se olviden de la bioingeniería.

Este trabajo otorgó a Karen Denisse Gómez Pazarín el grado de Maestra en Ciencias Bioquímicas en marzo del 2015, bajo la tutoría del Dr. Carlos Peña Malacara (carlosp@ibt.unam.mx)

Actualmente Karen Gómez es responsable de laboratorio y planta piloto en Agroindustria Peninsular del Golfo, S.A de C.V. ubicada en Campeche (www.apgproduce.com).



Las moscas y su adicción a la nicotina

Dr. Iván Sánchez Díaz

Todos en algún momento de nuestra vida hemos escuchado la palabra ácido desoxiribonucleico o ADN. Series de TV hacen alusión a pruebas de ADN para incriminar a un sospechoso, para determinar la paternidad o para la identificación de un cuerpo. ¿Cómo es que el ADN puede proporcionarnos toda esta información? El ADN está presente en las células de nuestro cuerpo, en esta molécula se encuentra toda la información necesaria para que realicen su función, es una guía o recetario con todas las indicaciones necesarias paso a paso de lo que una célula debe hacer para vivir.

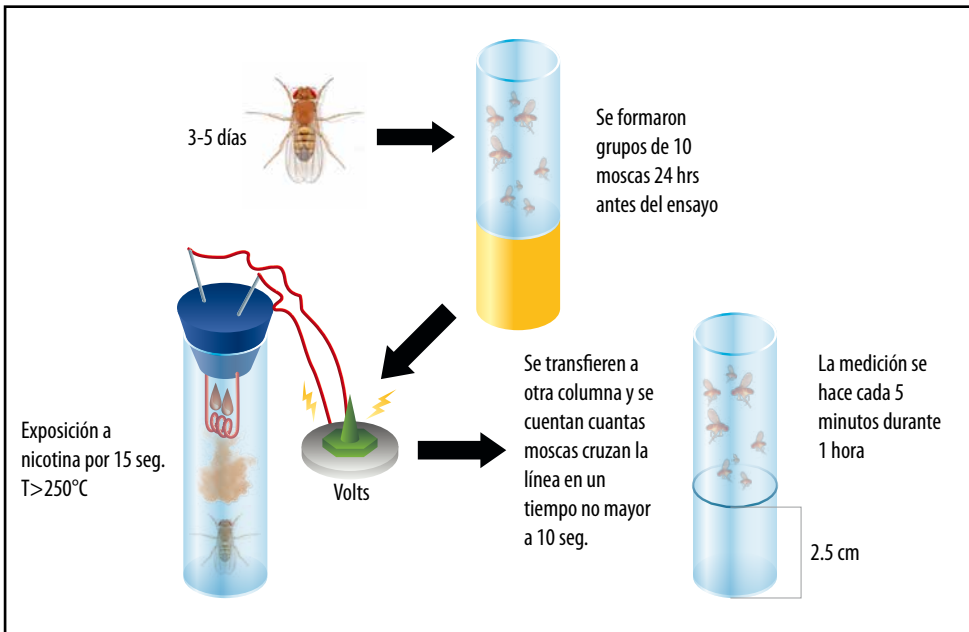
La molécula de ADN tiene un aliado para realizar estas funciones: el ácido ribonucleico (ARN), a esta molécula se transfieren las *instrucciones* que se encuentran almacenadas permanentemente en el ADN y que se requieren para realizar las funciones celulares necesarias a lo largo de la vida de la cé-

lula. Por esta razón se le conoce como ARN mensajero (ARNm). Los ARNm contienen la información para la elaboración de las proteínas, las cuales a su vez, tienen la función de dar estructura a las células, se encargan del metabolismo o de generar energía, entre muchas otras funciones. Hoy en día se sabe que el ARN tiene muchas más funciones que sólo llevar información para la síntesis de proteínas. En 1993 el investigador Victor Ambros, en este tiempo en Dartmouth College, descubrió una nueva función para las moléculas de ARN. En su trabajo determinó que una clase de ARN puede tener la función opuesta de los ARNm, es decir, que puede inhibir la elaboración de proteínas. Estos nuevos ARNs se les nombró microRNAs debido a que un ARNm tiene -en promedio- más de 1000 nucleótidos (los nucleótidos son ladrillos, unidades básicas con que se construyen las moléculas de ADN y ARN) mientras que los microR-

NAs sólo tienen de 17 a 25 nucleótidos. Desde este primer descubrimiento hasta el día de hoy se han encontrado muchos microRNAs; se sabe que alrededor del 3% de las *instrucciones* que tiene el ADN están destinadas a la elaboración de microRNAs. Muchas enfermedades humanas están relacionadas con una expresión alterada de estas pequeñas moléculas, entre ellas es posible que se encuentren las adicciones.

En nuestro laboratorio utilizamos a la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) como un modelo para estudiar la adicción a la nicotina. ¿Pero, qué tiene que ver una mosca con microRNAs y con la adicción a la nicotina? Bueno, vamos por pasos. A las moscas de la fruta se les ha utilizado por décadas como un modelo de estudio y muchos de los conocimientos que hoy día tenemos en las áreas de la genética y la biología del desarrollo, fueron obtenidas estudiando a las moscas. ¿Y, cómo es que una mosca se parece a nosotros? Las moscas, al igual que cualquier ser vivo, tienen en sus células ADN y por increíble que parezca, las *instrucciones* que posee una mosca para su funcionamiento son muy parecidas a las nuestras, hasta en un 70%. Por ejemplo, las *instrucciones* que le dicen a nuestras células cómo formar una neurona para organizar un cerebro humano, son muy similares a las *instrucciones* que las moscas tienen para formar su cerebro. Las moscas tienen un cerebro muy pequeño, pero que les permite tener comportamientos complejos tales como volar, decidir dónde van a comer, dónde poner sus huevecillos o detectar compuestos tóxicos como la nicotina. Y es aquí donde nosotros aprovechamos las "capacidades" de estos pequeños insectos voladores para que, en función de su comportamiento, nos indiquen qué *instrucciones* tienen para responder a la nicotina y si esas *instrucciones* son similares a las de nuestro cerebro.

La nicotina es un compuesto que se produce de manera natural en las



Nicotinizador

Con este aparato las moscas de 3 a 5 días de edad fueron expuestas a 32 ng de nicotina volatilizada durante 15 segundos y se colocaron en otro tubo para medir su capacidad de subir las paredes de la columna. Las moscas que cruzaron la línea marcada (2.5 cm) a partir del fondo en un tiempo no mayor a 10 segundos fueron consideradas como recuperadas.

plantas del tabaco. Esta molécula tiene la función de proteger a las plantas de posibles agresores como los insectos, ya que resulta extremadamente tóxico cuando llega al sistema nervioso central (SNC), causándole una parálisis y eventualmente la muerte. Debido a su alta efectividad, muchos insecticidas son hechos a partir de derivados de nicotina, pero resultan peligrosos para nosotros ya que al igual que en los insectos, cuando la nicotina llega a nuestro SNC en cantidades altas, puede causarnos la muerte.

A pesar de tener un cerebro tan pequeño, las moscas pueden distinguir perfectamente que la nicotina es un peligro mortal, así que la evitan en la medida de lo posible. En nuestro laboratorio diseñamos un dispositivo, el *nicotinizador*, para “obligar” a las moscas a “consumir” vapor de nicotina, algo equivalente a que una persona fume un cigarrillo. Casi de manera instantánea las moscas normales se desmayan y les toma 30 minutos recuperarse de esta exposición. Nosotros encontramos una mosca mutante (a la que se ha modificado su ADN de manera artificial) a la que le toma 145 minutos recuperarse. Esta mutación consiste en un cambio que al-

tera los niveles de expresión de un grupo de microARNs en particular.

Como describí anteriormente, la función de estos pequeños ARNs es la de evitar la síntesis de algunas proteínas en circunstancias específicas. Nosotros demostramos que estos microARNs evitan que se forme una proteína llamada Escargot (Esg). Esta proteína es importante para que las células que dan origen a las neuronas se formen de manera correcta. En nuestro grupo de trabajo pensamos que la falta de la proteína Esg, ocasiona que un tipo de neuronas (denominadas neuronas sensoriales) no se formen de manera correcta. Por esta razón, a nuestras moscas mutantes les toma mucho más tiempo recuperarse después de ser expuestas al vapor de nicotina; sin embargo, aún seguimos trabajando para demostrar esta hipótesis.

En nuestro laboratorio, la mosca de la fruta como modelo de estudio nos ofrece un gran recurso para entender los procesos biológicos asociados a la adicción a la nicotina, que a nivel celular y molecular son compartidos con nosotros. Esto nos permite generar información que en un futuro podría orientar la generación de tratamientos para este tipo de adicciones.



Abdomen de mosca silvestre, Esg=100% Abdomen de mosca mutante, Esg<80% Abdomen de mosca mutante, Esg<50%

Efecto de la disminución de Escargot. La proteína Esg además de ayudar a la formación del sistema nervioso, también ayuda a la correcta formación del abdomen de las moscas. Una mosca silvestre tiene perfectamente definidos los segmentos y una correcta pigmentación, cuando disminuyen los niveles de la proteína Esg por los microRNAs causa una formación anómala de los segmentos y despigmentación. Si disminuimos aún más a la proteína el daño al abdomen es mucho más evidente como se indica con las flechas amarillas.

La presentación de este trabajo le otorgó a Iván Sánchez Díaz el grado de Doctor en Ciencias Bioquímicas, bajo la tutoría del Dr. Enrique Reynaud Garza (enrique@ibt.unam.mx) y constituyó la base para la siguiente publicación científica (que es requisito para obtener el grado de doctor):
I. Sanchez-Díaz, Fernando Rosales-Bravo, José Luis Reyes-Taboada, J. L., Alejandra A. Covarrubias, Verónica Narvaez-Padilla and Reynaud, E. 2015. The Esg gene is involved in nicotine sensitivity in *Drosophila melanogaster*. *Plos One*, vol. 10(7), págs. 1-20



Programa de Maestría y Doctorado

CIENCIAS BIOQUÍMICAS

SELECCIÓN MAYO Y NOVIEMBRE

www.ibt.unam.mx/docencia
docencia@ibt.unam.mx

BECAS del Programa Nacional de Posgrado de Calidad (PNPC) CONACyT
NIVEL INTERNACIONAL

Apoyos para participar en congresos y estancias en el extranjero para maximizar tu formación académica.




Instituto de Biotecnología



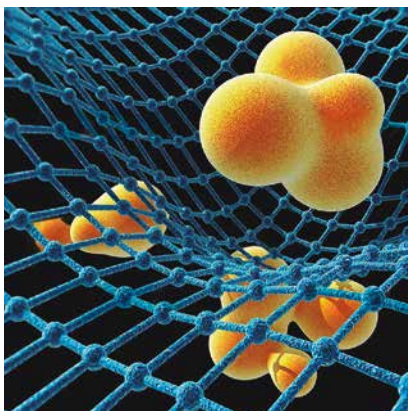
Sección a cargo de Carlos Peña (carlosf@ibt.unam.mx)

El IBt tiene una muy importante capacidad de generación de conocimiento y una parte de él tiene el potencial de ser explotado comercialmente, para lo que requiere de la protección de los derechos de propiedad intelectual. La propiedad intelectual es un elemento fundamental de la innovación y nuestro Instituto es la entidad académica de la UNAM que más patentes genera. Por otro lado, la formación de empresas de base tecnológica continúa siendo un tema pendiente en nuestro país. Específicamente en el caso de la Biotecnología, la brecha es muy amplia, con los países desarrollados.

Aunque cada vez son más los programas que apoyan este tipo de acciones, estamos lejos de alcanzar los niveles que, como país, requerimos para un desarrollo competitivo. Esta sección pretende compartir con nuestros lectores diversas experiencias del IBt orientadas al emprendimiento de base científica, desde la creación de nuevas empresas en diferentes campos de la biotecnología, así como la protección intelectual del conocimiento generado.

Obtiene el IBt cinco nuevas patentes en 2015

M. en C. Mario Trejo Loyo y M. en C. Martín Patiño Vera



Nanoestructura

En el 2015, se le otorgaron al IBt cinco patentes: de ellas, tres se otorgaron en México, una en Estados Unidos y otra en Corea. Cuatro de ellas ya han sido licenciadas a empresas. Tres están relacionadas a bioinsecticidas provenientes de *Bacillus thuringiensis* (Bt). Once académicos del IBt figuran como inventores.

A los investigadores Laura Palomares y O. Tonatiuh Ramírez, además del estudiante Ricardo M. Castro les concedieron la patente

mexicana MX330383B por la invención de un método analítico capaz de diferenciar y cuantificar nanoestructuras (estructuras en escalas de décimas de micra) compuestas de monobloques de proteínas virales, diferenciadas en su estructura final. Las proteínas estructurales de los virus son producidas artificialmente con fines biotecnológicos y dependiendo de las condiciones ambientales, forman uno u otro tipo de estructura o partícula pseudoviral (que es inocua) con características fisicoquímicas e inmunológicas similares a las de los virus en las células. Los virus son de gran importancia médica y veterinaria por las variadas enfermedades que pueden provocar y la mejor arma para combatirlos es el desarro-

llo de nuevas vacunas. Actualmente, el uso de la biotecnología nos permite producir vacunas a partir de proteínas virales ensambladas en su forma natural, pero sin material genético, de tal manera que son inocuas, pero que activan el sistema inmunológico de las personas o animales para que combatan al virus nativo (patógeno). Por ello resulta indispensable contar con un método que nos permita cuantificar proteínas virales de manera precisa y diferenciada en este tipo de vacunas, para asegurar su calidad y seguridad en su uso en animales y humanos, así como en otras aplicaciones (acarreadores de fármacos y nano-conductores, entre otras). Esta patente se encuentra disponible para su licenciamiento.

A los investigadores Mario Soberón y Alejandra Bravo, en 2015 se les otorgaron tres patentes: dos en México, una de ellas en colaboración con Leobardo Serrano de la Planta Piloto del IBt y la otra con Liliana Pardo; y una en los Estados Unidos, en conjunto con Isabel Gómez (los tres, investigadores del IBt). Las tres patentes están relacionadas con sus trabajos con toxinas Cry de *Bacillus thuringiensis* (Bt).

La primera, es la patente MX334860B que comprende un nuevo bioinsecticida en forma de pequeñas perlas, letales para las larvas del mosquito transmisor del virus del dengue. El dengue es un problema que afecta a regiones tropicales y subtropicales del mundo, que son las más habitadas de nuestro planeta. El mosquito transmisor (*Aedes aegypti*) se reproduce en cualquier depósito casero

Larvas de mosquito



de agua. Para combatir enfermedades transmitidas por mosquitos se han utilizado masivamente insecticidas altamente contaminantes y tóxicos, que afectan a otros insectos y animales benéficos, inclusive al hombre. Por lo anterior, la formulación desarrollada es de suma importancia para combatir la enfermedad, sin dañar el medio ambiente, ya que incluye dos variantes (cepas) de esporas de Bt, que producen toxinas Cry letales para las larvas de estos mosquitos cuando las ingieren, pero inocuas para otros organismos y el medio ambiente. Al aplicar las perlas de la formulación en los depósitos de agua como tinacos abiertos y/o piletas, comunes sobre todo en comunidades rurales, mantiene su efectividad de manera sostenida. Como las perlas flotan en el agua, las larvas se siguen alimentando de ellas (porque contienen un atrayente), así mantienen su eficacia por mucho tiempo en el depósito de agua, aún después de varios recambios del líquido. Esta patente fue licenciada a una empresa mexicana creada expreso para su explotación comercial.

Pese a la conocida capacidad de las toxinas Cry para controlar insectos plaga de diferentes cultivos y bosques o bien, insectos que transmiten enfermedades en humanos, estos insectos llegan a desarrollar resistencia a dichas toxinas, lo que puede constituir un importante impedimento para continuar con su exitoso uso como bioinsecticidas. Recientemente los inventores del IBt, descubrieron el mecanismo de acción de las toxinas Cry de Bt (de tres dominios) y con la colaboración del Dr. Bruce Tabashnik de la Universidad de Arizona, encontraron en cuál de sus pasos es donde se llega a presentar resistencia en poblaciones de insectos que han sido extensivamente expuestos a estas toxinas, permitiendo la sobrevivencia y reproducción del insecto. Esta segunda invención, recientemente otorgada en México como la patente MX329408B, se basa en la aplicación de estos conocimientos. Los inventores propusieron una modificación a nivel genético en estas toxinas Cry, que evita que la toxina requiera de cierto procesamiento en el intestino del insecto, que es el paso donde se genera la resistencia, dando lugar a lo que llamamos toxinas Cry-Mod. La toxina generada sigue siendo efectiva contra insectos sensibles, pero además lo es contra los insectos que desarrollaron resistencia a la toxina Cry. Las toxinas Cry-Mod pueden ser aplicadas a los insectos plaga como bio-insecticidas por aspersión o sus genes pueden ser incorporados a plantas que sintetizan su propio bioinsecticida.

El gusano cogollero del maíz (*Spodoptera frugiperda*) y el gusano del tabaco (*Manduca sexta*) son insectos plaga de gran importancia comercial (con pérdidas cercanas a los mil millones de dólares anuales en maíz, a nivel mundial). Existen las toxinas Cry1C y Cry1Ab que son útiles en el control

de estas plagas, no obstante siempre hay la necesidad de nuevas variantes de toxinas que sean más potentes contra estos insectos. En la tercera invención, otorgada como patente estadounidense US 9,090,906 B2, los inventores encontraron nuevas variantes (mutantes) de estas toxinas que mejoran cuantitativamente su actividad contra estos insectos plaga, al sustituir de manera específica y dirigida algunos de los aminoácidos (compuestos de los que están constituidas todas las proteínas, como las toxinas Cry) de los que forman parte del tercer dominio de las respectivas toxinas, por otros aminoácidos diferentes.

Estas dos últimas patentes forman parte de una familia de patentes que fueron licenciadas en 2009 a una empresa norteamericana para su explotación comercial. Tanto la nueva formulación para el control de larvas del mosquito vector del dengue, como las toxinas Cry-Mod y las nuevas variantes de las toxinas Cry1Ab y Cry1C (protegidas por estas tres patentes) son una contribución del IBt-UNAM al arsenal de herramientas disponibles para el control de plagas de cultivos agrícolas y vectores de impacto en la salud humana.

Finalmente, otra de las invenciones otorgadas como patente en el año 2015, en este caso a los inventores del IBt Lourival Possani, Georgina Gurrrola y César Ferreira (todos ellos investigadores) y colaboradores húngaros liderados por el Prof. Gyorgy Panyi, se refiere a dos péptidos (cadenas de aminoácidos de corta longitud) aislados del veneno de un alacrán mexicano, que presentan actividad de moduladores de un canal de potasio muy especial (proteínas de la membrana que permiten el paso selectivo de iones específicos, en este caso, potasio), ya que ha sido identificado como pieza clave en el posible tratamiento de enfermedades autoinmunes (como la psoriasis, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple) e incluso el rechazo de órganos. Durante 2015 se otorgó la fase nacional (extensión geográfica de una misma solicitud internacional) en Corea (patente 10-1524517). Esta invención y las patentes que le dan protección, se encuentran licenciadas a una empresa mexicana para que busque su explotación comercial, mediante el desarrollo y venta de medicamentos que contengan dichos péptidos, para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

La redacción y gestión de todas estas patentes, así como la negociación con las empresas fueron apoyadas por la Secretaría Técnica de Gestión y Transferencia de Tecnología, dependiente de la Secretaría de Vinculación del IBt-UNAM.

Contacto: mtrejo@ibt.unam.mx



Gusano del maíz





Sección a cargo de Adán Guerrero (adanog@ibt.unam.mx)

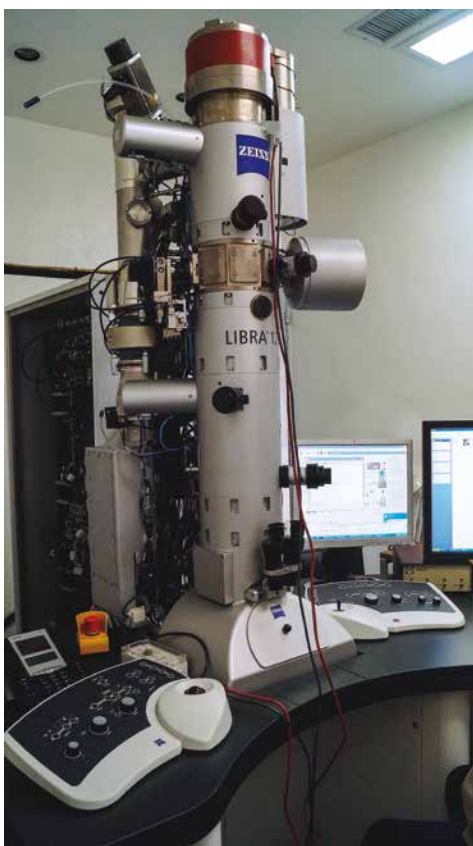
El IBt cuenta con seis unidades que dan las facilidades tecnológicas de avanzada, necesarias para el desarrollo de los proyectos de investigación. Asimismo, contamos con cinco laboratorios, de carácter universitario o nacional, cuyos servicios de

apoyo a la investigación y a la docencia son cruciales para la comunidad universitaria y empresarial. En esta sección, los académicos adscritos a las Unidades/Laboratorios nos comparten sus experiencias en el trabajo cotidiano desde sus trincheras.

Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión

Viendo un mundo pequeño con grandes posibilidades

Dra. Guadalupe Zavala Padilla



MET de alta resolución de la UME

A mitades del siglo XVI Anton van Leeuwenhoek inventó un instrumento capaz de observar la vida microscópica, basado en el poder magnificador de lentes de alta calidad fabricadas por él mismo. Este instrumento, llamado microscopio óptico, ha revolucionado al mundo entero al permitirnos asignar nombre y forma a diversos agentes microscópicos, algunos de ellos causantes de enfermedades, que comparten la característica de ser invisibles a la vista, por ejemplo las bacterias. El microscopio óptico permitió estudiar la interacción de estos agentes patogénicos con la unidad fundamental de los organismos multicelulares, es decir con las células.

Dos siglos más tarde, Ernest Karl Abbe demostró que el microscopio óptico tiene un límite físico que impide observar estructuras pequeñas, de escasos nanómetros de tamaño, tan pequeñas como aquellas estructuras contenidas dentro de las células. Por tanto, el sueño de conocer la estructura nanoscópica de la vida en esos tiempos se acariciaba

sólo en las historias de ciencia ficción. Durante más de un siglo, el límite óptico permaneció inmutable e impenetrable, hasta que en el año de 1931, el sueño de conocer la estructura nanoscópica de la naturaleza se volvió una realidad gracias a la invención del microscopio electrónico de transmisión (MET), por August Friedrich Ruska. A diferencia del microscopio óptico, cuyo principio es la observación de objetos utilizando energía luminosa, el microscopio electrónico funciona con electrones, los cuales al tener una longitud de onda más pequeña que la de la luz, permiten alcanzar magnificaciones de más de 12 mil veces (algunos MET logran hasta 1,000 000). Desde entonces, la microscopía electrónica se ha perfeccionado cada vez más, hasta lograr acceder a los secretos del nivel sub-nanométrico, que es el mundo donde se consigue observar a las moléculas que dan estructura y forma a la naturaleza.

Gracias al perfeccionamiento del microscopio electrónico de transmisión, así como los avances tecnológicos de los

equipos complementarios, y al diseño de técnicas elaboradas para la preparación de muestras biológicas, conocimos la estructura fina de las células. Ahora podemos estudiar la organización interna de las células, su compartimentalización y la organización de las membranas que las delimitan por dentro y por fuera. Podemos estudiar la estructura de núcleo de la célula, preguntarnos dónde y cómo se guarda la información genética; se puede ver la estructura interna de las mitocondrias y los cloroplastos, las máquinas de producción de energía de las células, entre muchas otras.

Con los microscopios electrónicos de la primera generación fue posible sentar las bases de la morfología sub-celular y, por ello, ahora sus versiones modernas se consideran equipos indispensables en los centros de investigación, cubriendo las necesidades de muchos proyectos de ciencias biológicas, físicas y de diversas áreas.

La Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión del Instituto de Biotecnología

La Unidad de Microscopía Electrónica de Transmisión (UME) cuenta con un MET de alta resolución (marca ZEISS modelo LIBRA 120) con la potencia para aumentar hasta 600 mil veces el tamaño de una muestra, esta magnificación permite la caracterización estructural de materiales en el rango nanométrico y sub-nanométrico (un metro contiene 1,000,000,000 nanómetros). En la UME utilizamos y preparamos muestras en resinas que permiten obtener láminas de entre 60 y 100 nanómetros de grosor y, con el uso de soluciones de contraste, podemos captar y ver las maravillas de la estructura celular. Además, variando el uso de sustancias fijadoras, resinas y medios de contraste, es posible conocer la relación entre la función biológica, por ejemplo, de una enzima y su sustrato morfológico, y localizar dónde se encuentran los sitios funcionales de interacción entre dos moléculas.

El MET Libra 120 es un microscopio electrónico de última generación con el potencial de observación a nivel de átomos. Es una herramienta confiable para el análisis de cristales y/o partículas existentes en la naturaleza y/o nanopartículas diseñadas con fines experi-

mentales de gran interés para la comunidad científica, empresarial y médica. La resolución que se puede alcanzar con este MET nos permite localizar de forma precisa una proteína o un ácido nucleico en diferentes tipos celulares de diferentes organismos. También es posible detectar cambios morfológicos y/o estructurales en los diferentes componentes de las células, por lo que es posible detectar patologías y puede, por tanto, ser útil en el diagnóstico de enfermedades en plantas y animales, incluyendo al humano y contribuir así en su tratamiento y control.

Funciones de la UME

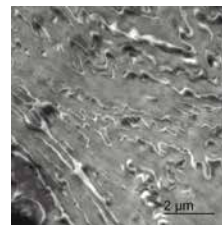
La UME apoya diversos proyectos que inciden en diversas áreas de la biología, así como en la caracterización de materiales diversos, tanto de origen natural y/o sintético; también contribuye con información para proyectos relacionados con el aprovechamiento de nutrientes en células vegetales, con las respuestas de las plantas al estrés ambiental, con el proceso de interacción entre hongos o bacterias patógenas o simbioses con las plantas, entre otros. Así mismo, la UME ha jugado un papel importante en la caracterización de microorganismos que producen biocombustibles, o que son empleados para la recuperación de suelos contaminados. Otros proyectos en los que la Unidad ha participado, están relacionados con la caracterización de partículas virales, de nano-biomateriales, de nano-partículas, nano-tubos, o de nano-alambres con aplicaciones en electrónica, medio ambiente y en medicina.

En la UME se promueve la vinculación con empresas interesadas en la caracterización de materiales diversos con fines de control de calidad. Por ejemplo, se ha brindado servicio a diversas industrias, entre ellas, las de producción de alimentos y vacunas, productos cosméticos y para mascotas, desarrollo de productos para control de plagas y en control de calidad de alimentos y probióticos.

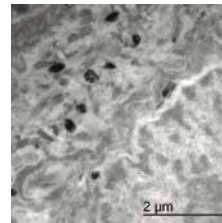
En conclusión, la UME es una unidad de alta tecnología y especialización que colabora brindando servicio a la comunidad del Instituto de Biotecnología, a otras dependencias de la UNAM y a otras universidades del país, así como al sector empresarial.

Contacto: gzavala@ibt.unam.mx

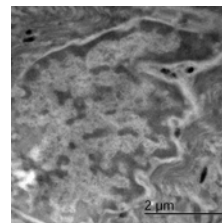
BIOPSIA DE PIEL HUMANA PREPARADA PARA ESTUDIO CON EL MICROSCOPIO ELECTRÓNICO



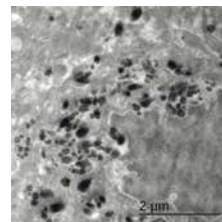
Se reconoce la disposición de las células planas y escamosas de la superficie de la piel o queratinocitos que se acomodan como piezas de un rompecabezas para hacerla impermeable. Imagen aumentada 2500 veces.



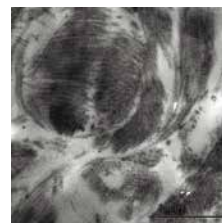
Célula de la dermis con núcleo y nucléolo. Entre las fibras de elastina en el exterior de la célula se reconocen algunos gránulos de melanina que es el pigmento que da color a la piel. Imagen aumentada 3900 veces.



Célula de la dermis con núcleo y fibras de elastina en el exterior entre las cuales se reconocen gránulos de melanina. Imagen aumentada 3800 veces.



Célula de la dermis. Entre las fibras de elastina se aprecian abundantes gránulos de melanina que se relacionan con el color de la piel humana. Imagen aumentada 4000 veces.



Fibras de colágena. El espacio intercelular de la piel contiene de fibras de colágena entretrejidas con las fibras de elastina (fotos anteriores) que ayudan a mantener el cutis liso. Imagen aumentada 6300 veces.



Sección a cargo de Miguel Cisneros (miguelc@ibt.unam.mx) y José Luis Reyes (jlreyes@ibt.unam.mx)

En el IBT se imparten anualmente alrededor de 25 cursos, tanto básicos como diferentes “tópicos selectos,” para estudiantes de posgrado. Los tópicos selectos están siempre relacionados con temas de vanguardia y tienen la finalidad de mantener a

nuestra comunidad estudiantil actualizada en la frontera de los temas científicos y tecnológicos.

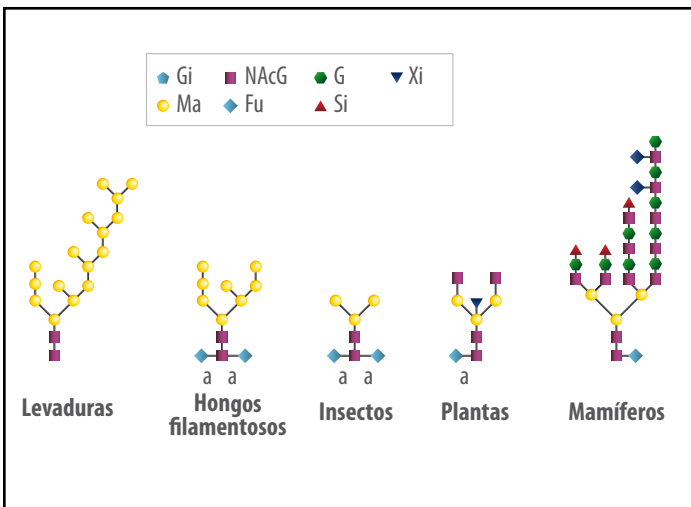
En esta sección se describe brevemente el contenido de algunos de estos cursos.

Contacto: docencia@ibt.unam.mx

El orden sí altera el producto

La importancia de conocer las tecnologías de punta para estudiar las proteínas y los lípidos que contienen azúcares

M. en C. Vanessa Hernández Rodríguez y Dr. José Antonio Serrato Pérez



Perfiles de glicosilación típicos en diferentes organismos. Manosa (Man), N-Acetilglucosamina (NAcG), Fucosa (Fuc), Galactosa (G) y Ácido siálico (Si). Adaptado de: Varki A. 1999, Cold Spring Harbor Laboratory Press

La glicosilación es una modificación que ocurre después de que la proteína ya ha sido sintetizada en una célula y que realizan únicamente las células de eucariotes superiores como las de los animales y las plantas. Está directamente involucrada en la función biológica de las moléculas que poseen esta modificación, ya sean (glico)proteínas o (glico)lípidos. Esta modificación consiste en adicionar moléculas de carbohidratos (azúcares) específicos en diferentes partes de la proteína o del lípido. La correcta posición de los carbohidratos es fundamental para que la proteína o el lípido desarrollen correctamente su función biológica.

En el área de las ciencias de la salud, por ejemplo, los desórdenes congénitos de la glicosilación de proteínas tienen consecuencias que pueden ser fatales en recién nacidos. En fármacos terapéuticos (principalmente glicoproteínas) el perfil de glicosilación determina tanto la actividad biológica de la molécula como su tiempo de residencia en el organismo, por lo que representa uno de los más importantes atributos críticos de calidad. Por ende, las entidades regulatorias exigen la caracterización exhaustiva del perfil de glicosilación de nuevas moléculas, así como la reproducibilidad del mismo lote a lote en las proteínas terapéuticas que se encuentran en el mercado.

A diferencia de la síntesis de proteínas, cuya estructura está regida por un ARN mensajero (ARNm), la glicosilación es un proceso que depende de la acción secuencial de múltiples enzimas que se encuentran dentro de la célula (en particular en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi). Por lo tanto, es heterogénea por naturaleza y depende de las condiciones medioambientales, metabólicas y fisiológicas en que se encuentren las células. Es por eso que tanto la academia como la industria nacionales que trabajan con moléculas glicosiladas,

requieren de un conocimiento actualizado del estado de la técnica en materia de glicosilación. Además, es indispensable contar con metodologías analíticas robustas que permitan caracterizar exhaustivamente el patrón de N-glicosilación de la molécula para poder identificar diferencias, ya sea durante el proceso de producción de un fármaco terapéutico o durante el desarrollo de un padecimiento.

En octubre de 2015, se llevó a cabo en Cuernavaca, Morelos, el “Primer Curso Teórico-Práctico en Plataformas Tecnológicas para las Glicociencias” cuyo objetivo fue difundir entre los miembros de la comunidad científica e industrial, así como al público en general, el panorama de las glicociencias en México. Es decir, las principales plataformas disponibles para la caracterización de moléculas glicosiladas, así como reconocer e identificar la importancia de la glicobiología en sus respectivos quehaceres. El resultado fue la capacitación de 10 participantes, principalmente estudiantes de maestría y doctorado, quienes conocieron las técnicas de vanguardia en materia de glicosilación de proteínas recombinantes y del análisis del perfil de N-glicosilación de proteínas, usando el método analítico más común para la caracterización del perfil de

glicosilación de proteínas: la cromatografía líquida de interacción hidrofílica (HILIC por sus siglas en inglés). Éste es el primer curso de alto nivel que se imparte en nuestro país.

El curso tuvo como sede el Instituto de Biotecnología de la UNAM (IBt), y se contó con el patrocinio del CONACyT-Red Temática de Glicociencias en Salud, la empresa ASAP Analítica y el IBt. Se impartieron cuatro sesiones prácticas, en las que se purificaron glicoproteínas por cromatografía de afinidad, se realizó la caracterización del perfil de N-glicosilación de proteínas recombinantes, también se determinó la actividad de enzimas exoglicosidasas, responsables de romper enlaces en los azúcares y finalmente, se analizaron glicolípidos por cromatografía de capa fina. El desarrollo de estas técnicas permitió a los asistentes tener un panorama muy claro del trabajo exhaustivo y sofisticado que se requiere para el análisis de

los perfiles de glicosilación de las moléculas.

Las sesiones teóricas y casos de estudio estuvieron impartidas por investigadores invitados líderes reconocidos en el área. El Dr. Octavio T. Ramírez del IBt UNAM habló sobre la "Importancia de las glicoproteínas y su caracterización para farmacéuticos". La Dra. Pauline Rudd del *National Institute for Bioprocessing Research and Training* (Dublín, Irlanda), reseñó los avances más recientes en plataformas tecnológicas para el estudio y la caracterización de oligosacáridos presentes en proteínas. Participó el Dr. Iván Martínez-Duncker, del Centro de Investigación en Dinámica Celular de la UAEM, experto en enfermedades congénitas de la glicosilación, incluyendo diagnóstico y caracterización. El Dr. César Ferreira, Jefe Operativo de la Unidad de Proteómica del IBt y el Dr. Robert Chalkley de la Universidad de California (San Francisco, USA) hablaron, en sus respectivas

conferencias, de la espectrometría de masas como una tecnología poderosa para la caracterización de glicoproteínas. El Dr. José Luis Montiel, de la Facultad de Farmacia UAEM, por su parte habló sobre la citometría de flujo como una herramienta novedosa para la caracterización de glicanos celulares. La M. en C. Tania Villanueva abordó un caso de estudio para profundizar el tema. La Dra. Laura A. Palomares, del IBt, habló de los bioprocesos existentes para la producción de glicoproteínas recombinantes de importancia terapéutica.


Fue claro para los participantes que "el orden (esto es, el patrón de glicosilación) sí altera (y a veces drásticamente) el producto (proteína o lípido)", y determina incluso su función o su efectividad.

Contacto: vanessa@ibt.unam.mx;
serratoiner@gmail.com

BIO-THERAPEUTIC PROTEIN PRODUCTION

CELL LINE DEVELOPMENT MADE SIMPLE

CHOZN® GS-/- CELL LINE, OPTIMIZED MEDIA AND FEED



CHOZN

CHOZN Platform	Cell Line Engineering and Development	CHOZN Cell Lines	CHOZN Media and Feed Systems	CompoZr ZFNs
<ul style="list-style-type: none"> • GS -/- cell line • Expression vector • Optimized cGMP media and feed conditions • Technical support 	<ul style="list-style-type: none"> • Recombinant cell line development • Gene knockout • Targeted integration 	<ul style="list-style-type: none"> • CHO GS -/- • CHO DHFR -/- 	<ul style="list-style-type: none"> • EX-CELL Advanced Medium and feed • CD CHO Fusion • CHO Cloning Medium 	<ul style="list-style-type: none"> • Custom ZFNs engineered to any gene target

Más Información

<http://goo.gl/ljxWcU>

Contacto:

M. en C. Carmen Espinoza
KAM Investigación
carmen.espinoza@sial.com
(+52)1 55-4361-9977

SIGMA-ALDRICH®



Bioprocesos con Microorganismos Recombinantes

Dr. Leobardo Serrano Carreón

Al terminar el curso-taller, el alumno es capaz de manejar los conceptos teóricos del bioproceso y tendrá experiencia práctica en las operaciones unitarias que lo componen

Un bioproceso es una metodología en la que se utilizan células vivas o alguno de sus componentes, como por ejemplo enzimas u organelos intracelulares, para producir compuestos de interés comercial o de investigación. Está conformado por una serie de etapas secuenciales que en conjunto se denominan operaciones unitarias, entre las que se pueden mencionar: la esterilización, fermentación, centrifugación, ruptura celular, cromatografía y liofilización, entre los más comunes.

El IBt efectuó el XXXIV Curso-Taller de *Bioprocesos con Microorganismos Recombinantes* a finales de 2015. En esta edición recibimos participantes de la Universidad de Guadalajara, Innovakglobal (México y Perú), Psicofarma, Tecnológico de Celaya y Gap de Perú.

Este curso se imparte semestralmente en los meses de mayo y

octubre. Las sesiones teóricas son impartidas por los doctores Clarita Olvera, Carlos Peña, Leobardo Serrano, Enrique Galindo, Edmundo Castillo y el M. en C. Martín Patiño. En las sesiones prácticas participan la Ing. Verónica Albiter, el biólogo Mario Caro y el M. en C. Raunel Tinoco.

El objetivo del curso-taller es proporcionar al asistente un entrenamiento práctico e integral mediante el desarrollo de un proceso de cultivo microbiano en medio líquido a escala piloto, utilizando un microorganismo recombinante, así como las principales operaciones unitarias de recuperación y purificación. El curso está dirigido a profesionales, profesores y estudiantes de Ingeniería Química o Bioquímica, Alimentos, Química, Biología, Farmacia, Medicina y demás áreas afines a la Biotecnología que tengan conocimientos teóricos básicos de fermentaciones y deseen obtener conocimientos prácticos de Bioprocesos.

Este curso-taller es eminentemente práctico y consiste en producir al nivel de planta piloto, una enzima intracelular (penicilina amidasa, enzima que se usa ampliamente en la producción de penicilinas semi-sintéticas) utilizando una bacteria modificada genéticamente. El proceso inicia con el uso de un liofilizado que contiene una cepa de *E. coli* modificada por ingeniería genética. Después, el microorganismo se propaga escalando el proceso (en matraces de 500 mL y se lleva a un fermentador de 10 L). Más tarde se procede a la fermentación en un equipo de 30 L para finalizar con la recuperación y purificación

parcial de la enzima. Durante todo el proceso de fermentación es indispensable realizar el control microbiológico. En el proceso de producción se determinan las cinéticas de producción, oxígeno disuelto, crecimiento y consumo de sustrato. En el proceso de extracción y purificación se toman los datos correspondientes para realizar el balance de masa y el cálculo de rendimientos en cada una de las operaciones unitarias. Con ello, se calculan los rendimientos y velocidades de los parámetros de interés. El curso también involucra sesiones de análisis y discusión de resultados.

Adicionalmente, se revisan brevemente los siguientes aspectos teóricos: conceptos básicos y prácticos de la construcción de microorganismos recombinantes; cinética e ingeniería de esterilización del medio de cultivo; cinética microbiana, modelos para crecimiento microbiano, generación de producto y consumo de sustrato; extracción y purificación de proteínas; desarrollo de procesos de fermentación industrial con microorganismos recombinantes. Al terminar el curso-taller, el alumno es capaz de manejar los conceptos teóricos del bioproceso y tendrá experiencia práctica en las operaciones unitarias que lo componen.

Este curso-taller, tiene un costo para asistentes nacionales de \$14,000; y para asistentes extranjeros de 1,100 USD, con una reducción del 20% para académicos y estudiantes. El responsable de este curso es el Dr. Leobardo Serrano Carreón (leobardo@ibt.unam.mx)

Contacto: Ing. Verónica Albiter Hernández
valbiter@ibt.unam.mx







En los primeros 30 años de trabajo, el IBt ha formado cerca de 741 licenciados, 708 Maestros y 369 Doctores. En esta sección presentamos experiencias de algunos de los ex-alumnos del IBt que han destacado en diferentes áreas profesionales, que

desde su bastión y con un pensamiento científico bien desarrollado y mucho entusiasmo, contribuyen a la ciencia, la tecnología, la educación y el desarrollo empresarial, tanto en el país como en el extranjero.

Generación de candidatos a vacunas contra tuberculosis en México

Dr. Mario Alberto Flores Valdez

¿Qué es una vacuna?

En los términos más sencillos posibles, una vacuna es una mezcla derivada de uno o varios microbios (virus, bacteria, hongo, por citar ejemplos) o una porción de células que se multiplican descontroladamente (por ejemplo: cáncer) que busca estimular al sistema inmune de quien la recibe, para que produzca una respuesta de defensa efectiva ante una cierta enfermedad¹. Entre los retos actuales se encuentra el mantener la respuesta inmune, o enfocarla para favorecer el control de la enfermedad. Típicamente se investiga su eficacia en modelos de experimentación, los cuales se espera reproduzcan condiciones similares a las de la población en la que será aplicada.

Por sus capacidades, México podría situarse entre los sitios privilegiados en la investigación y desarrollo de nuevas vacunas. Por ello es necesario evaluar en mexicanos la eficacia y seguridad de las vacunas desarrolladas en otros países. Es pertinente además, evaluar cómo van cambiando (evolucionando, mutando) los agentes patógenos que perjudican especialmente a nuestros connacionales.

El Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), A.C., formó la Dirección de Biotecnología Médica y Farmacéutica en 2009, donde se realizan proyectos de ciencia básica y aplicada para desarrollar o diseñar nuevos antígenos que lleven a la producción de vacunas, de tipo convencional o recombinante.



¿Por qué es necesario seguir buscando candidatos a una vacuna contra tuberculosis latente?

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema muy relevante en salud pública. Se calcula que a nivel mundial, en el 2013, nueve millones de personas contrajeron la TB, con más del 50 % de los casos en las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, y un 25 % en África que, además, presentó las tasas más altas de incidencia y mortalidad en relación con el tamaño de la población. India y China constituyeron cerca de 30 % de los casos.

Un individuo puede estar infectado con el bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch sin presentar ningún síntoma (tuberculosis latente), gracias a la participación de su sistema inmune. En dicha circunstancia es muy importante que esa infección no se transforme en la enfermedad manifiesta, por lo que el control en estos individuos es un elemento importante para evitar el contagio a otras personas con otras en-

en el 2013, nueve millones de personas contrajeron la TB, con más del 50% de los casos en las regiones de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, y un 25% en África





fermedades o aquéllos cuyo sistema inmune está debilitado, infectados con VIH, por ejemplo.

La tuberculosis se contagia mediante exposición al bacilo por vía aérea, al contacto con personas con tuberculosis pulmonar, cuando tosen, hablan o estornudan. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de la población estaría infectada en fase latente con *Mycobacterium tuberculosis*.

La BCG (*Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guérin) es todavía la única vacuna aprobada por la OMS para paliar los daños ocasionados por la TB en humanos. La BCG es una vacuna viva atenuada, o sea un preparado de bacilos que se debilitaron en el laboratorio para que no produzcan la infección, pero que aún contiene muchos elementos que activan la respuesta inmune en el individuo. Desde su introducción en 1921, BCG se ha administrado a más de 3 mil millones de personas en el mundo, con alrededor de 115 millones de dosis anuales. Todavía se debate su eficacia, ya que si bien reduce el riesgo de la enfermedad miliar (la presente en varios órganos) y de la tuberculosis meníngea (la que afecta las capas que cubren el sistema nervioso central o meninges), con una eficacia mayor al 80% contra estas formas de la enfermedad, el rango de protección contra TB pulmonar va de 0 a 80%. Además, una desventaja mayor es que no ayuda a prevenir la reactivación de la infección pulmonar latente, que es la principal fuente de diseminación bacilar. Existen diferencias entre distintas cepas BCG, lo que modifica su persistencia dentro del hospedero (individuo infectado) y, de este modo, se modifica también la presentación de antígenos (proceso que realizan algunas células del cual depende la respuesta efectiva del sistema inmune), con cambios en la eficacia de protección en modelos experimentales y en población humana.

Nuevas vacunas contra tuberculosis desarrolladas a nivel mundial

Gran parte de los candidatos a vacunas contra la tuberculosis se basan en el uso de variantes atenuadas -menos capaces o totalmente incapaces de producir enfermedad- de *Mycobacterium tuberculosis*. Entre ellas hay candidatos que no producen algunos lípidos; otras que dependen de aminoácidos o nucleótidos específicos, para poder multiplicarse; o bien aquellas que tienen eliminadas proteínas que controlan la producción de otras proteínas, como PhoP-un regulador global, que “prende” y “apaga” múltiples genes dentro de la bacteria. Otra opción explorada es expresar en *Mycobacterium bovis* BCG antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*, o incluso BCG que

produzca algunos compuestos que refuerzan la defensa inmunológica del ser humano². Una opción más consistió en una mezcla de una proteína expresada durante la infección aguda, y otra involucrada en la infección crónica en ratones, en busca de controlar la tuberculosis latente. Además, por otro lado, con la misma intención, se modificó una cepa BCG para sobreexpresar antígenos cuya producción depende del regulador transcripcional de respuesta a limitación de oxígeno, denominado DosR.

El trabajo en CIATEJ para desarrollar vacunas contra tuberculosis

En mi grupo de trabajo hemos tomado como base la vacuna BCG actual y le eliminamos de su cromosoma un gen relevante en la multiplicación del bacilo en las células del sistema inmune denominadas macrófagos³. Este proceso se logró mediante el “intercambio” (por un evento llamado recombinación homóloga) de ese gen, por otro de resistencia a un antibiótico. Encontramos que este cambio produce en el bacilo un aumento de la tolerancia al estrés, derivado de la combinación de pH ácido y de la presencia de NaNO_2 , que simularía aquél producido durante la infección. En ratones BALB/c con defensas intactas o inmunocompetentes, el uso de la cepa BCG construida en CIATEJ indujo una mayor proliferación de cierta población de linfocitos T (células necesarias para la contención del bacilo en las lesiones, lo que impide la diseminación de la enfermedad) que los obtenidos con BCG sin modificación. Finalmente, encontramos que una dosis de 1/3 de nuestra vacuna modificada, protege de manera similar a una dosis completa de BCG sin modificar, después de 26 semanas de infección, lo cual sugiere que nuestro candidato a vacuna podría resultar mejor que la disponible hoy en día.

Debo mencionar también que se han generado otras cepas BCG recombinantes en el CIATEJ, que han mostrado resultados prometedores en ensayos preliminares, respecto a la capacidad de proteger contra la infección progresiva en modelos de ratón. Así, estas candidatas requieren una mayor caracterización preclínica. También, merced a la necesidad de atender enfermedades crónico-degenerativas -como la diabetes-, o infecto-contagiosas -como el VIH- que incrementan la susceptibilidad a la tuberculosis y son relevantes en México, tengo interés en evaluar el efecto de diversos candidatos vacunales en una población más susceptible, como son los pacientes diabéticos que son particularmente relevantes en México, para desarrollar una vacuna segura y efectiva.

El Dr. Mario Alberto Flores Valdez (floresv@ciatej.mx) fue alumno de doctorado en el IBT y su tutor fue el Dr. Edmundo Calva (ecalva@ibt.unam.mx), entre 1999 y 2003. Actualmente es Director de Biotecnología Médica y Farmacéutica en el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), A.C.

Referencias

1. Immunization: The Basics <http://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/imz-basics.htm>
2. Hernandez-Pando, R., M. Castanon, C. Espitia and Y. Lopez-Vidal, (2007) Recombinant BCG vaccine candidates. *Curr Mol Med* 7: 365-372.
3. Stewart, G. R., J. Patel, B. D. Robertson, A. Rae and D. B. Young, (2005) Mycobacterial mutants with defective control of phagosomal acidification. *PLoS Pathog* 1: 269-278.



Sección a cargo de Enrique Reynaud (enrique@ibt.unam.mx)

La observación es un acto fundamental de la conciencia y es la acción la que mueve la propela de la creatividad. Así científicos-artistas o artistas-científicos se interesan en los aspectos de la vida en los que se busca, se experimenta y se revalora la

vida misma. Esta sección recibe colaboraciones de miembros de la comunidad del IBT e invitados, interesados en compartir sus lecturas e intereses en la ciencia y la cultura.



Dr. Eduardo Bárzana García / Presentación por el Dr. Enrique Reynaud

En 1995 John Maynard Smith y Eörs Szathmáry integraron todo el conocimiento relacionado a los fenómenos biológicos característicos y generales del proceso evolutivo y lo plasmaron en el libro: "The Major Transitions in Evolution" ("Las Principales Transiciones en la Evolución"). Este libro transformó e informó a toda una generación de científicos y sigue siendo tremendamente influyente. Veinticinco años después, a principios de 2015, en el Centro de Exposiciones y Congresos de la UNAM, el Dr. Eduardo Bárzana García en ese momento Secretario General de la UNAM, hizo una elocuente introducción en el simposio internacional "The Major Transitions in Evolution", con la intención de atraer e informar a una nueva generación de científicos sobre la importancia del fenómeno evolutivo y hacerlos conscientes del grandísimo reto que implica integrar la ingente cantidad de información evolutiva que se produce diariamente en cientos de laboratorios en el mundo. Este simposio fue organizado por el Dr. Federico Sánchez Rodríguez, la Licenciada en Ciencias Genómicas Berenice Jiménez Marín, ambos del Instituto de Biotecnología de la UNAM y el estudiante de dicha licenciatura, Juan Escalona Meléndez.

El nombre de este simposio que es a su vez título del libro "The Major Transitions in Evolution" de John Maynard Smith y Eörs Szathmáry, nos hace pensar que el evolucionismo también evoluciona.

Ciertamente, corresponderá a ustedes, distinguidos especialistas, el análisis so-

bre los nuevos paradigmas que se gestan en la biología estructural e integrativa, en bioinformática y biogenética, en física, lingüística computacional, teorías del aprendizaje, historia y filosofía de la ciencia, en genómica y bioquímica o biología molecular, en embriogénesis, arqueología y células madre, entre otros.

Sin duda, el surgimiento y desarrollo de las teorías evolucionistas han tenido un gran impacto no sólo del modo en el que hoy entendemos la docencia y la investigación, sino también en la manera en que asumimos y concebimos la Universidad del siglo XXI.

Como todos sabemos, desde su aparición y hasta el día de hoy, la teoría evolucionista ha despertado y sigue provocando apasionados debates y controversias que no se limitan al campo específico de la biología, sino que se extienden al ámbito de la filosofía, la ética, de las leyes y de la moral, entre otros. En ese sentido, es posible afirmar inequívocamente que el evolucionismo nos atañe a todos, en muchos sentidos y de varias maneras.

Recordemos que desde el famoso debate de 1860 en Oxford, pasando por los diversos juicios norteamericanos



CIENCIA y cultura...

HASTA LA SEPULTURA



www.revistac2.com

del siglo XX, o la prohibición de su enseñanza en el siglo XXI, lo que Darwin denominó “el misterio de los misterios” -es decir, el evolucionismo-, ha sido continuamente cuestionado, objetado, censurado e incluso condenado a la usanza inquisitorial. Los 156 años de polémicas desatadas a partir de su aparición, dan cuenta del enorme poder y trascendencia de esta teoría considerada desde sus inicios como una idea peligrosa.

Las contribuciones de Darwin, invaluable para la biología y muchas otras ramas de las ciencias y las humanidades, trascienden, insisto, el ámbito exclusivo de su disciplina. En su contexto histórico, el trabajo del naturalista inglés dejó en claro la necesidad de separar ciencia y religión, y por ello uno de los aspectos más importantes de su legado consiste en el establecimiento del laicismo como una condición *sine qua non* para explicar la realidad.

Así es como la teoría evolucionista se

convierte en un auténtico parteaguas fundacional, una verdadera revolución intelectual en la búsqueda del conocimiento, que se hace patente en nuestra manera de entender la educación universitaria de hoy.

Los referentes que nos son comunes como universitarios, en el desarrollo científico y humanístico, tanto como entre las relaciones cotidianas de la ciudadanía, no estriban en una fe compartida, sino en valores cívicos que la superan, en un ámbito de respeto absoluto a las creencias individuales.

La UNAM tiene así, entre los pilares que sustentan su grandeza, el principio irrenunciable de la *laicidad*. En congruencia con su origen etimológico griego, *laikós*, que significa “del pueblo”, y del latín *laicus*, “el que no tiene órdenes clericales” es un valor supremo, un componente indisociable de la vida democrática, y una condición irrenunciable para el avance del país.

La gran virtud de este valor en el ámbito universitario, es que garantiza mecanismos de análisis, entendimiento e interpretación libres de toda visión sobrenatural. Como institución educativa pública y laica, la nuestra asume una postura universalista de respeto al pensamiento individual.

Nuestra Universidad entiende y asume el laicismo, en todas sus prácticas cotidianas, como garantía de los derechos humanos fundamentales, como condición de la vida democrática y como componente de nuestra soberanía. Lo concibe como el valor indeclinable que asegura que la docencia, la investigación y la difusión de los beneficios de la cultura sean ejercidas en total libertad y con absoluta responsabilidad social.

Por eso, el dogma y la verdad unívoca no tienen lugar en la UNAM. Aquí, aprendemos a descifrar e interpretar el universo en todas sus dimensiones, a partir de la incertidumbre, de la duda, de las interrogantes que sobre él tenemos: queremos saber, no creer.

Estamos convencidos de que el único camino hacia la construcción de una mejor sociedad, y de la realización personal de los individuos que la integran, es el conocimiento, concebido como herramienta de transformación, en oposición al fundamentalismo, sustentado en la ignorancia e invariablemente orientado al control ideológico y al uso del poder. Por eso, asumimos que la laicidad, el saber y la democracia constituyen un trinomio indisoluble, una condición para el bienestar humano en su más amplio sentido.

Ése es el significado y ésa la dimensión que, amén de los saberes específicos y especializados que habrán de debatirse, adquiere el Simposio cuyos trabajos dan inicio el día de hoy, aquí, en la Universidad Nacional Autónoma de México.

Reitero pues mi gratitud a todos y cada uno de los que con su participación en este evento, sea organizativa o argumentativa, propician el avance del conocimiento al servicio del bienestar humano y contribuyen, con este ejercicio académico a consolidar el rol protagónico que la Universidad desempeña en las grandes transformaciones de la sociedad.

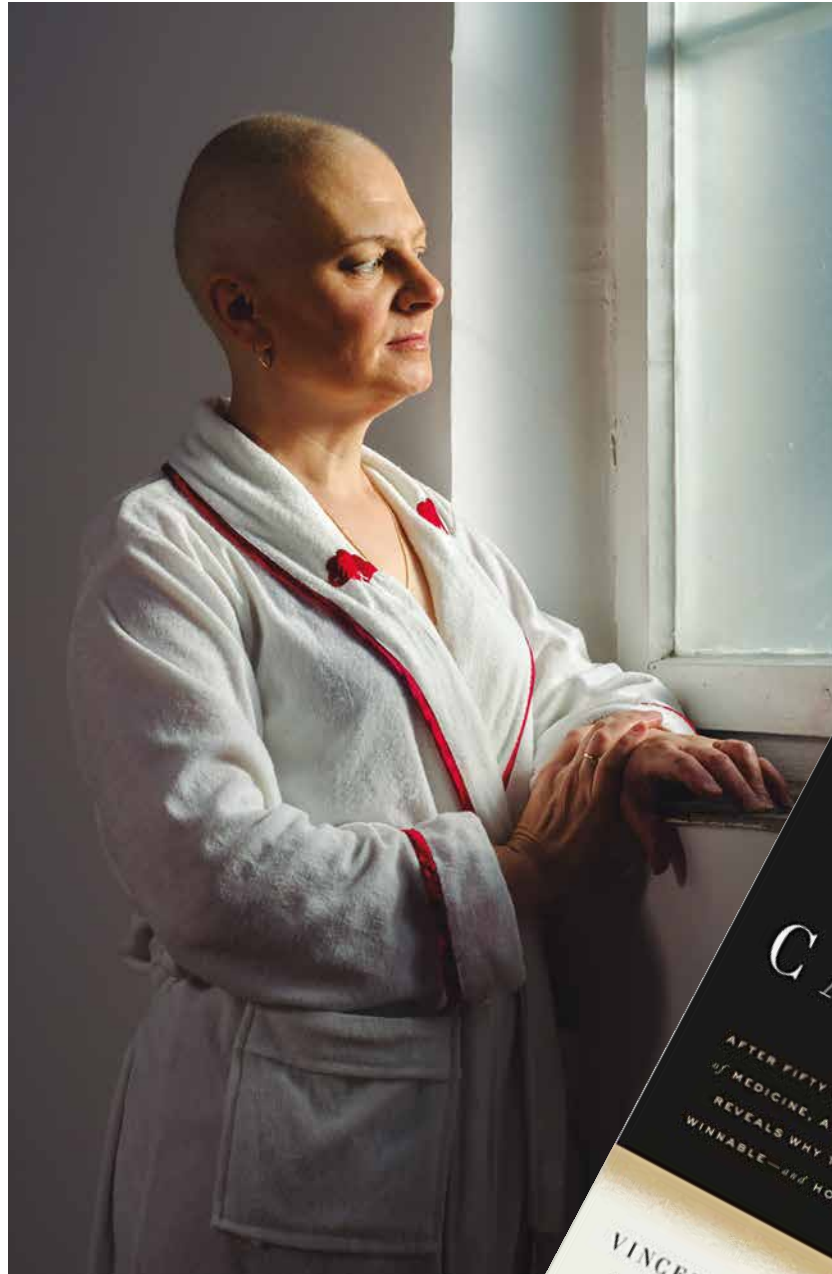
Contacto: ebg@unam.mx

No debiéramos morir de cáncer

Dr. Enrique Reynaud

Hoy vamos a comentar un libro que el Dr. Vincent DeVita acaba de publicar y que se llama "La muerte del cáncer" (*The death of Cancer*¹) y cuando él habla de cáncer, sabe lo que está diciendo. A lo largo de su vida ha conocido el cáncer desde todos los puntos de vista posibles: se especializó como médico en oncología, al mismo tiempo que hacía investigación sobre el cáncer, ha sido quien dirigió el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) por más tiempo, fue director médico en jefe del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), director del Centro de Investigación en Cáncer de la Universidad de Yale, Presidente la Sociedad Americana contra el Cáncer y finalmente, se convirtió en paciente al contraer un cáncer de próstata muy agresivo.

Si al Dr. DeVita le hubieran tratado su cáncer como se lo tratan a la mayoría de los pacientes, el Dr. DeVita tendría que estar muerto. La razón por la que el Dr. DeVita no está muerto es porque él tiene la información, los contactos y el conocimiento de su lado y gracias a esto presionó y convenció a sus colegas para que le dieran un tratamiento mucho más agresivo que el convencional. Ante este hecho nos tenemos que preguntar: ¿Porqué la gente no recibe un tratamiento como el que recibió el Dr. DeVita? ¿Es posible que existan tratamientos mucho más efectivos contra el cáncer y no se estén usando? ¿Está muriendo más gente de cáncer de la que debiera? ¿Estamos ganando o perdiendo la guerra contra el cáncer? ¿Tenemos el conocimiento para curar el cáncer o al menos para convertirlo en una enfermedad crónica? Todas estas preguntas tienen respuestas interesantes y las vamos explorar un poco más adelante, pero antes tenemos que definir lo que es el cáncer.



¿Qué es el cáncer?

En una persona sin cáncer, cada célula del organismo hace su trabajo y sólo algunos tipos de células (células madre y células precursoras) bajo circunstancias muy especiales se dividen (o proliferan); el resto de las células no proliferan. Para que una célula se convierta en cancerosa tienen que suceder entre seis y ocho mutaciones secuenciales (hitos) en ge-

nes que regulan la proliferación celular (propuesto y revisado por Hanahan y Weinberg^{2, 3}). Globalmente, se pierde el control de la proliferación y para esto tienen que pasar varios cambios genéticos en la célula. Estas mutaciones se pueden heredar o suceden espontáneamente durante la división celular o pue-



den deberse a elementos ambientales tales como el bombardeo químico que se recibe al fumar o al estar en un ambiente contaminado con sustancias genotóxicas (sustancias que dañan el ADN) o por exposición a la radiación o la infección de un virus como el del papiloma. Como se dijo anteriormente se considera que se necesitan de 6 a 8 mutaciones secuenciales (hitos) para convertir a una célula normal en cancerosa. Estas mutaciones distintivas anulan una serie de funciones importantes en la regulación de la proliferación celular y son las siguientes, aunque no tienen que suceder necesariamente en el orden que se describen.

- Primero se dañan los genes que suprimen el crecimiento no requerido; estas células proliferan

más de lo que deberían, pero no son cancerosas.

- Después, una segunda mutación hace que las células reciban una señal constante de proliferación y, como ya no están los supresores, las células comienzan a proliferar. Una vez que esto sucede, la proliferación descontrolada de las células aumenta la probabilidad de que se acumulen más mutaciones, acelerando el proceso, como un coche sin frenos. Las primeras mutaciones aparecen lentamente y las posteriores cada vez más rápido.

- Un tercer proceso que las células cancerosas tienen que perder, es el de la muerte celular programada. Este proceso es importante durante el desarrollo embrionario, ya que existen estructuras que tienen que desaparecer, por ejemplo,

la muerte celular se inhibe en el desarrollo de las patas de los patos, pero no en las de la gallinas ni en el de los humanos, de manera que los patos tienen membranas entre los dedos, mientras que los pollos y los humanos no tenemos. Este proceso de muerte celular programada sucede todo el tiempo en el resto de las células diferenciadas y eso nos permite tener un tamaño y forma constante a pesar de que todo el tiempo nuestros tejidos se están renovando. Existe un equilibrio (homeostasis) entre la proliferación y la muerte celular programada. Ésta también entra en acción cuando una célula se daña mucho. Las células cancerosas acumulan mutaciones que inhiben la muerte celular, convirtiéndose en inmortales, ignorando el daño celular que tienen.

Ven y conoce el Aracnario del IBt



Instituto de Biotecnología

El IBt cuenta con un aracnario donde se pueden admirar diferentes especímenes de estos interesantes animales, en condiciones de completa seguridad,

Manipulados por su curadora, la M. en B. Herlinda Clément.

Se reciben (previa cita) visitas del público, preferentemente de jóvenes y niños a partir de nivel preescolar.

Contacto:

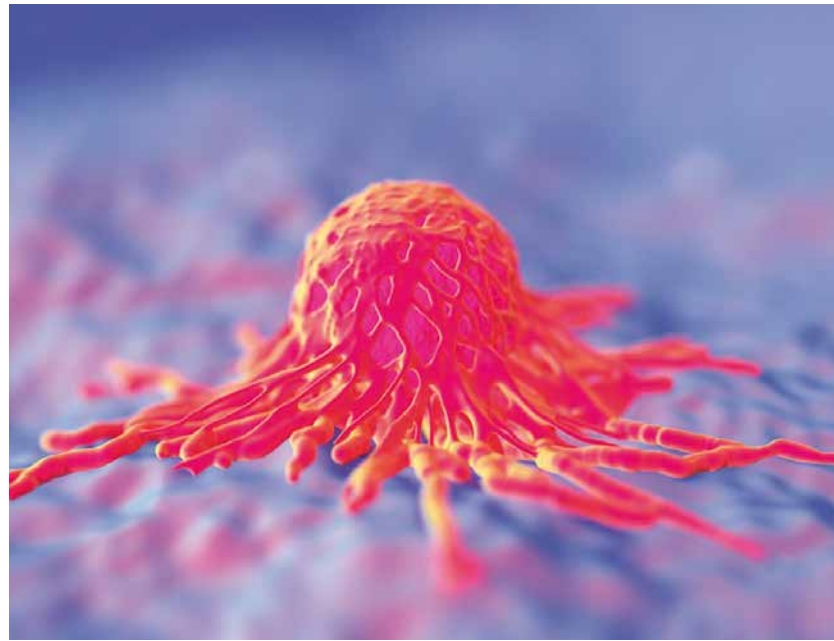
linda@ibt.unam.mx



- El cuarto sistema que una célula cancerosa tiene que evadir es el sistema inmune que nos protege de agresores externos como virus y bacterias. Este sistema normalmente reconoce y mata a las células mutantes. Sin embargo, las células cancerosas eventualmente logran evadir al sistema inmune, sobrevivir y proliferar. Una vez que suceden estos cuatro eventos fundamentales para el proceso carcinogénico, las células necesitan energía para proliferar y las que adquieren mutaciones que les permite manipular al sistema circulatorio y crear vasos sanguíneos (angiogénesis) son seleccionadas positivamente, ya que una vez que son irrigadas por el sistema circulatorio, adquieren todos los recursos necesarios para su proliferación.

- Éste es el quinto proceso que la célula experimenta al convertirse en cancerosa.
- El sexto proceso que tiene que ser evadido es metabólico. Las células normales obtienen energía a través de la respiración aeróbica, también llamada fosforilación oxidativa. Este proceso es muy eficiente y obtiene el máximo de energía (que biológicamente se puede obtener de una molécula de glucosa) y sus desechos son sólo agua y bióxido de carbono. Las células cancerosas dejan de utilizar a la fosforilación oxidativa y utilizan un proceso que energéticamente es menos eficiente (llamado glicólisis) pero que tiene como producto secundario, moléculas que pueden ser utilizadas para producir ADN que es indispensable para que las células puedan proliferar.

- El séptimo proceso que una célula tiene que evadir en su trayectoria de conversión en cancerosa es uno de los mecanismos de control de la proliferación, que es el acortamiento de los telómeros. Los telómeros son secuencias de ADN que se encuentran en las puntas de los cromosomas, que los estabilizan y evitan que se peguen unos con otros. La enzima telomerasa es la encargada de sintetizar los telómeros, pero sólo se expresa (produce) en células ger-



minales y embrionarias. Después de que desaparece la expresión de la telomerasa, en cada división celular los telómeros se vuelven más cortos y de esta manera la célula sabe qué tan vieja es y, en condiciones normales (cuando los telómeros se vuelven demasiado cortos) la célula se muere. En el caso de las células carcinogénicas, la telomerasa se vuelve a expresar y de esta manera evitan tanto “catástrofes cromosómicas” durante la división celular, como la inducción de la muerte celular programada debida a telómeros cortos, se vuelven entonces, inmortales.

- El octavo y último evento en la carcinogénesis es la capacidad de invadir otros tejidos. Con excepción de las células sanguíneas, la mayoría de las células son inmóviles y se encuentran fuertemente adheridas al tejido del que forman parte. Las células cancerosas pierden esta adherencia y se vuelven móviles y capaces de invadir tejidos a los que no pertenecen. Esta movilidad es la razón por la que la cirugía y la radioterapia sólo funcionan en una pequeña fracción de los casos de cáncer, en donde las células no han dejado el tumor primario y es la razón por la que se necesitan tratamientos sistémicos.

En resumen, para que una célula se convierta en cancerosa debe tener las siguientes características:

1). Señalización de proliferación constante; 2). Evasión de los supresores de proliferación; 3). Resistencia a muerte celular programada; 4). Evasión del sistema inmune; 5). Habilidad de inducir angiogénesis; 6). Desregulación del metabolismo energético de la célula; 7) Capacidad de permitir inmortalidad replicativa y 8). Activación de la invasividad y metástasis.

El reconocimiento de la existencia de que estos eventos tienen que suceder de manera prácticamente universal para todos los tipos de cánceres, permite proponer que si inhiben o perturban, la carcinogénesis se revierte y las células cancerosas se morirían.

Las buenas y malas noticias

Con esta información en la mano, les puedo dar dos noticias: una buena y una mala. Primero la buena. Entendemos con una precisión extraordinaria cada uno de los pasos necesarios para inhibir la carcinogénesis. Además, existen fármacos y procesos terapéuticos para atacar e inhibir los eventos que hacen que una célula sea metastásica, y muchos más están en proceso de ser desarrollados. Esto significa que terapias combinatorias que atacan a varios de estos procesos al mismo tiempo van a ser muy efectivas para controlar



existen fármacos y procesos terapéuticos para atacar e inhibir los eventos que hacen que una célula sea metastásica



la guerra contra el cáncer está a punto de ser ganada

y en muchos casos curar el cáncer. En pocas palabras, la guerra contra el cáncer está a punto de ser ganada.

La evidencia de que las terapias combinatorias funcionan es bastante dramática. En Estados Unidos, el número absoluto de personas que mueren de cáncer se ha reducido a pesar de que la población de adultos mayores está aumentando (el riesgo de padecer cáncer aumenta con la edad). La leucemia infantil, el linfoma de Hodgkin y otros linfomas son casi completamente curables. En las últimas dos décadas, las muertes por cáncer de colon se han reducido en un 40 %. La mortalidad de cáncer de mama se ha reducido un 25 % y la de cáncer de próstata un 65 %. Todo esto debido a tres cambios de paradigma sobre el cáncer. El primero consiste en el descubrimiento de que la combinación de quimioterapias es mucho más efectiva, lo que llevó al uso de la quimioterapia adyuvante, que consiste en la combinación de quimioterapia con cirugía y/o radioterapia. El segundo, es el diseño de quimioterapias dirigidas específicamente contra lesiones moleculares involucradas en los hitos carcinogénicos. El tercero es la comprensión de cómo manipular el sistema inmune de manera que ataque a las células cancerosas.

La mala noticia es que aún existiendo estas tecnologías y terapias, es muy poco probable que el paciente promedio tenga acceso a ellas. Este es el punto central del libro del Dr. DeVita. En él, discute las razones por las cuales este tipo

de terapias combinatorias y agresivas no llegan a los pacientes. Las principales barreras son burocráticas, administrativas y legislativas. Bajo las regulaciones actuales de la "Food and Drug Administration" (FDA), los estudios clínicos necesarios para probar combinaciones al azar de fármacos que ataquen simultáneamente a varios hitos carcinogénicos, son imposibles. Eso sin mencionar el problema del análisis estadístico de un estudio de este tipo. Sin embargo, las combinaciones de drogas anti multi-hitos carcinogénicos parecen ser la mejor forma de atacar el cáncer, aunado a la necesidad de desarrollar nuevos diseños de protocolos de pruebas clínicas, más flexibles y menos reguladas. El sistema de investigación sobre cáncer en Estados Unidos tiene que ser renovado y flexibilizado en general. Lo que sucede en Estados Unidos tiene repercusiones globales en cuanto se trata del tratamiento del cáncer. Primero, porque son los que más infraestructura tienen. De 1971, cuando se declaró la guerra contra el cán-

cer, a la fecha, han gastado más de cien mil millones de dólares en investigación y desarrollo de nuevos fármacos. Segundo, porque el resto de las entidades regulatorias en salud del mundo, tienen un modelo regulatorio a imagen y semejanza de la FDA.

En conclusión, la liberalización de las reglas de pruebas clínicas permitiría a más médicos hacer tratamientos experimentales más agresivos, usando combinaciones de fármacos y muy probablemente aumentando la supervivencia de los pacientes. Si esto sucede, en pocos años la mayoría de los cánceres van a ser curables.

Bibliografía:

1. Vincent T. DeVita, Elizabeth DeVita-Raeburn *The Death of Cancer: after fifty years on the front lines of medicine, a pioneering oncologist reveals why the war on cancer is winnable and how we can get there.* 2016. Sarah Crichton Books, Farrar, Straus and Giroux, New York.
2. Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. 2000, *The Hallmarks of Cancer.* *Cell*, vol. 100, págs. 57-70
3. Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg. 2011, *Hallmarks of Cancer: The Next Generation* *Cell*, vol.144, págs. 646-674



La gran inversión

Biotecnología en MOVIMIENTO

Revista trimestral de divulgación –única en su género–, gratuita que publica avances importantes de la biotecnología.

Editada por el Instituto de Biotecnología de la UNAM.

Disponible en

www.ibt.unam.mx

con más de 10 mil visitas mensuales de académicos, empresarios, sociedades científicas, investigadores y estudiantes.

Impresión de mil ejemplares que se distribuyen gratuitamente entre cientos de instituciones de educación superior, empresarios, ex-alumnos del IBt, sociedades profesionales y científicas y funcionarios gubernamentales.

Diez mil volantes promocionales se reparten en congresos, pláticas y conferencias.

**PROMUEVA
EN GRANDE
SUS PRODUCTOS
O SERVICIOS:
CONTRATE UN
ESPACIO**

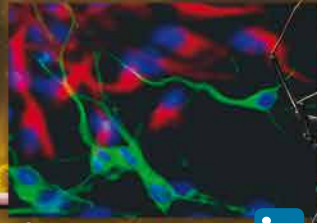
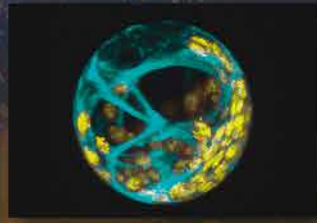
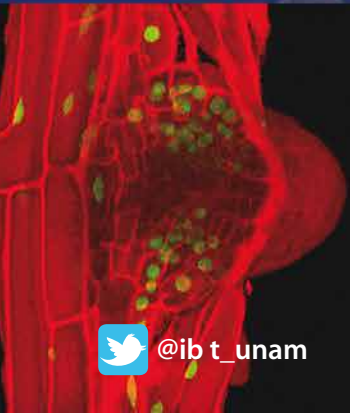
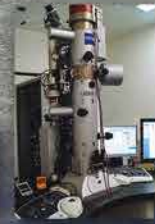
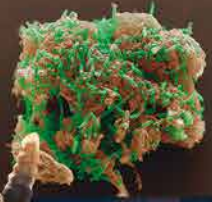


UNAM Instituto de Biotecnología

Secretaría de Vinculación
(52 777) 329 1777 Ext. 38122
biotecmov@ibt.unam.mx



Instituto de Biotecnología
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



@ib t_unam

Instituto de biotecnología-UNAM

IBt - Instituto de Biotecnología UNAM