

Gaceta



# Biomédicas



Octubre, 2024 | Año 29 | Número 10 | ISSN 1607-6788



## Murciélagos, animales nocturnos:

Su aportación a las ciencias biológicas  
y a la biología reproductiva

**UNAM**  
Nuestra gran  
Universidad

P. 6



#### DIRECTORIO UNAM

Rector

**Dr. Leonardo Lomelí Vanegas**

Secretaría General

**Dra. Patricia Dávila Aranda**

Secretario Administrativo

**Mtro. Tomás Humberto Rubio Pérez**

Secretaría de Desarrollo Institucional

**Dra. Diana Tamara Martínez Ruíz**

Secretario de Prevención, Atención y Seguridad Universitaria

**Lic. Raúl Arcenio Aguilar Tamayo**

Coordinadora de la Investigación Científica

**Dra. Soledad Funes Argüello**

Directora del IIBO

**Dra. Imelda López Villaseñor**

#### CONSEJO EDITORIAL

**Dra. Imelda López Villaseñor**

**Dr. Luis Mendoza Sierra**

**Mtra. Sonia G. Olguin García**

**Dr. Daniel Ríos Barrera**

**Dr. Héctor Miranda Astudillo**

**Mtra. Lucía Briño Ocampo**

**Lic. Osiris López Aguilar**

**L.I. David Rico Malfavón**

## Gaceta Biomédicas

Directora y Editora

**Mtra. Sonia Olguin García**

Editor Científico

**Dr. Luis Mendoza Sierra**

Reportera

**Lic. Keninseb García Rojo**

**Gaceta Biomédicas**, Órgano Informativo del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. Es una publicación mensual, realizada por el Departamento de Prensa y Difusión del IIBO. Editora: Sonia Olguin. Oficinas: Segundo piso del Edificio de Servicios a la Investigación y la Docencia del IIBO, Tercer Circuito Exterior Universitario, C.U. Teléfono y fax: 5622-8901. Año 29, número 10. Certificado de Licitud de Título No. 10551. Certificado de Licitud de Contenido No. 8551. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo del título 04-2018-092408590700 expedido por el Instituto Nacional de Derechos de Autor. ISSN 1607-6788. Este número se terminó el 31 de octubre del 2024.

Información disponible en:

<https://www.biomedicas.unam.mx/prensa-y-difusion/gaceta-biomedicas/>

Cualquier comentario o información, dirigirse a: Mtra. Sonia Olguin, jefa del Departamento de Prensa y Difusión, correo electrónico: [gaceta@ibiomedicas.unam.mx](mailto:gaceta@ibiomedicas.unam.mx)

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

# CONTENIDO

Octubre, 2024 Año 29 Número 10

## 3 La fagocitosis de la A a la Z en Entamoeba histolytica (con muuuchos huecos)

*Entamoeba histolytica* y las maquinarias moleculares que participan en la fagocitosis.

## 6 Murciélagos, animales nocturnos: Su aportación a las ciencias biológicas y a la biología reproductiva

El orden Chiroptera es diverso y consta de más de 1300 especies de murciélagos que se distribuyen por todos los continentes excepto en la Antártida.

## 9 Hepatitis E, más allá del hígado Un tercio de la población mundial está expuesta al virus: OMS

La doctora Nora Fierro, con más de 10 años de investigación en hepatitis E, explicó que esta enfermedad tiene una variedad de manifestaciones extrahepáticas y puede causar enfermedades de tipo sistémico, por lo que es prioritario su diagnóstico.

## 11 miRNAs: de talentos ocultos a estrellas de la pantalla grande

De acuerdo con el dogma central de la biología molecular, la función principal del DNA es almacenar la información genética de las células de los organismos.

## 13 Premio Nobel de Química 2024 al diseño computacional y la predicción de la estructura de las proteínas

Dos aportaciones de enorme potencial relacionadas con las proteínas fueron reconocidas este año por la Real Academia de Ciencias de Suecia con el Premio Nobel de Química.

## 15 Los términos MeSH en nuestras publicaciones

¿Qué es un vocabulario controlado? Se trata de un listado de términos técnicos utilizados en alguna área de conocimiento específica.

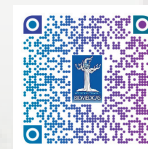
## 16 Cómo recuperar tu cuenta de Whatsapp

De acuerdo con un estudio realizado por la empresa Statista, en 2023 el 92.2% de la población mexicana que cuenta con un teléfono inteligente utiliza la red social Whatsapp.



Diseño de portada: Lic. Osiris López  
Fotografía: Adobe Stock ID: #343669697

#### Ediciones anteriores:



# La fagocitosis de la A a la Z en *Entamoeba histolytica* (CON MUCHOS MUCHOS HUECOS)

Esther Orozco, Rosario Javier-Reyna y Joselin Díaz  
Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular,  
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN

## Entamoeba histolytica y las maquinarias moleculares que participan en la fagocitosis

Nuestro grupo de investigación ha estudiado durante muchos años las proteínas y los genes que participan en la expresión de la virulencia del parásito protozoario *Entamoeba histolytica*, la pequeñísima amiba, cuyos trofozoítos, la fase invasiva del parásito, miden 40 µm de diámetro y son fagocitos profesionales. Hemos dilucidado parcialmente (en la ciencia todo es parcial) las maquinarias moleculares y las proteínas que participan en la fagocitosis desde que la amiba se adhiere a la partícula que va a ingerir, su tráfico dentro de la célula a través de vesículas y el proceso de digestión y reciclaje de aquellas moléculas que la amiba reutilizará en el siguiente evento de

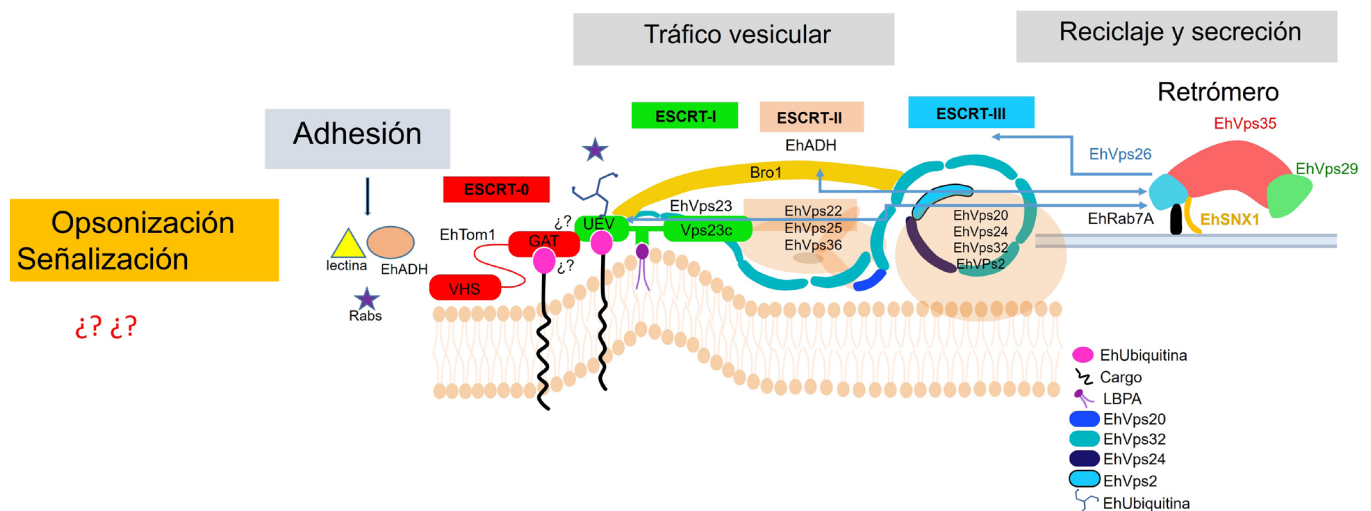
ingestión. Tal y como lo dice el título, hay muchos, muchos huecos todavía, pero se ha avanzado. Hay al menos tres maquinarias moleculares que llevan a cabo este evento e interaccionan entre sí:

i) La maquinaria de adhesión. ii) La maquinaria del tráfico vesicular dentro de la célula: la maquinaria ESCRT. iii) La maquinaria de selección y reciclaje: el retrómero (Fig.1).

## La maquinaria de adhesión

Un proceso que parece simple: el contacto del trofozoíto con la partícula que va a ingerir, resulta en realidad un evento complicado que involucra proteínas, lípidos y carbohidratos. Proteínas de adhesión, membrana

## Las maquinarias de fagocitosis en *E. histolytica*



**Figura 1.** Proteínas que conforman las maquinarias que participan en diferentes puntos del proceso de fagocitosis de *E. histolytica*. La Gal/GalNac lectina y EhADH permiten el primer contacto con la molécula blanco. EhADH puede interaccionar con EhTom1 miembro el ESCRT-0 y este a su vez puede unirse a EhVps23 del ESCRT-I, EhVps23 se une a EhVps36 del ESCRT-II o a EhVps32 del ESCRT-III, activando la maquinaria ESCRT de forma secuencial para realizar sus funciones durante el proceso de Fagocitosis. Por otra parte EhADH puede permitir la interacción de EhVps23 con EhVps32, saltando la interacción con el ESCRT-II. Las proteínas que integran al retrómero se encargan del reciclaje de Gal/GalNac lectina y EhADH a la membrana plasmática y participa en la secreción de EhVps23 y EhADH. La correcta función de estas maquinarias son esenciales para la virulencia del parásito.

plasmática y citoesqueleto, entre otros, participan activamente en el proceso. Estos elementos se comunican entre sí y constituyen, por tanto, la maquinaria que lleva a cabo la adhesión. Hay muchas preguntas que siguen abiertas para entender el proceso a cabalidad. ¿Se opsoniza la partícula a ingerir con moléculas que la amiba secreta, en un modelo semejante a la fagocitosis de los macrófagos? Es muy probable que sí.

Se han descrito varias proteínas, pero la literatura destaca al menos dos proteínas que están directamente involucradas en el contacto con la célula que el trofozoito va a ingerir: i) La lectina Gal/GalNAc compuesta por un heterodímero de 260 kDa (una subunidad pesada (Hgl) de 170 kDa y una subunidad ligera (Lgl) de 35/31 kDa, que se asocian de forma no covalente con la subunidad intermedia (igl) de 170 kDa, y fue descubierta por el grupo de Petri y col. en EEUU<sup>1</sup>. ii) La EhADH, una adhesina que posee un dominio Bro1 característico de la superfamilia ALIX descrita en las células eucarióticas como una proteína andamio<sup>2,3</sup> y descubierta en la amiba por nosotros<sup>4-6</sup>. Las proteínas que poseen el dominio Bro1 son multifuncionales e interactúan con muchas otras moléculas encargadas de diferentes funciones. Para detectar a EhADH utilizamos la herramienta genética que ha abierto el camino para esclarecer relaciones función-proteína-gen: las mutantes. A principio de los años 80, cuando no se conocía ni el ADN de la amiba, hacer genética era un problema. La estrategia consistió en usar etil metano sulfonato para mutar a todos los trofozoitos del cultivo y luego, seleccionar a las amibas que no fagocitaron, debido a la mutación que sufrieron. Para ello, les dimos a comer bacterias cargadas con bromodeoxiuridina. Este análogo de la timidina se incorpora en el ADN y hace al nucleótido altamente sensible a la luz ultravioleta. Las amibas que comieron muchas bacterias, murieron al ser irradiadas, debido a las múltiples rupturas del ADN, mientras que las que no comieron o comieron poco, sobrevivieron. Las sobrevivientes fueron nuestras candidatas a carecer o estar afectadas en moléculas involucradas en la fagocitosis<sup>7</sup>. Con esta estrategia, identificamos al complejo EhCPADH, formado por dos proteínas: La EhADH, una adhesina, y la CP112, una cisteína proteasa. Ambas ya han sido clonadas y caracterizadas<sup>4</sup>.

Guzmán Medrano y col. (2005)<sup>8</sup>, detectaron a RabB, involucrada en la adhesión y en la fagocitosis, en tanto que Javier-Reyna y col. (2019)<sup>9</sup> mostraron la interacción de EhADH con RabB y el citoesqueleto durante la el evento de la adhesión. Recientemente, hemos detectado también a la proteína Tom1, miembro del sistema endosomal requerido para el transporte (ESCRT, por sus siglas en inglés) como participante activa en la adhesión. Por tanto, la maquinaria mínima que requiere la amiba para llevar a cabo el proceso de adhesión a su célula blanco está formada al menos por la lectina Gal/Gal/Nac, la adhesina EhADH, RabB, Tom1 y el citoesqueleto<sup>10</sup> (Fig. 1).

### La maquinaria que lleva a cabo el tráfico de las partículas ingeridas en *E. histolytica*

Una vez que el trofozoito se une a la partícula que va a ingerir, emite pseudópodos en su membrana plasmática, listos para no dejar escapar la presa. Cuando el par de pseudópodos se cierran, se forman los endosomas primarios con la presa adentro. Poco a poco, debido a la adición

de iones hidrógeno, los endosomas se van acidificando y adquiriendo nuevas moléculas que los transforman en endosomas tardíos, preagosomas y fagosomas. Estos, a su vez se convierten en los cuerpos multivesiculares (MVBs, por sus siglas en inglés) que por medio de invaginaciones de su membrana forman las vesículas intraluminales (IVL, por sus siglas en inglés), que llevan en su lumen, moléculas que serán dirigidas a los lisosomas, o bien que serán recicladas o secretadas<sup>11</sup>.

Este vasto sistema membranoso es una red de vesículas que constituyen las vías del tráfico molecular en la célula. Sus componentes más destacados son la envoltura nuclear, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, la red trans-Golgi, la membrana plasmática, los endosomas, los MVBs y los lisosomas. El funcionamiento coordinado de todos estos compartimentos celulares mantiene a cada proteína y lípido en el organelo que le corresponde. Durante la fagocitosis, la producción y el movimiento de membranas intracelulares se acentúa. La maquinaria celular por excelencia que participa en el movimiento de las partículas ingeridas por los trofozoitos es la maquinaria ESCRT formada por cuatro sub-complejos: ESCRT0, ESCRT-I, ESCRT-II, ESCRT-III y proteínas accesorias, entre las cuales se encuentran ALIX y la ATPasa Vps4<sup>12</sup>.

La maquinaria ESCRT, adosada a las membranas endosomales, es la encargada de conducir a la partícula ingerida hacia los MVBs. Desde allí, las proteínas son direccionadas a los lisosomas o a las vesículas secretoras, mientras otras proteínas se reciclan. Otra vez, usando mutantes, pero ahora con mayores ventajas que cuando detectamos a EhADH, por el estado del arte y la existencia de la base de datos AmoebaDB, además de las herramientas bioinformáticas, identificamos y estudiamos a los miembros de los cuatro sub-complejos en la amiba. Para el ESCRT-0 no encontramos proteínas homólogas descritas en otros modelos, pero identificamos a la proteína Tom1 que se une a EhADH y a la proteína EhVps23, miembro del ESCRT-I. Por tanto, Tom1 además de formar parte de la maquinaria de adhesión de la amiba, funciona como parte del ESCRT-0<sup>10</sup>. Tom-1 es uno de los puntos de unión entre la maquinaria de adhesión y la de transporte.

La proteína más relevante del ESCRT-1 resultó ser EhVps23, ya que, participa de manera muy activa en la secreción, en el crecimiento y en la unión a proteínas ubiquitinadas, marcadas posiblemente para su degradación. Las tres proteínas del ESCRT-II son EhVps22, EhVps25 y EhVps36, y se encuentran en una proporción 1:2:1 El ESCRT-II es el puente entre el ESCRT-1 y el ESCRT-III<sup>13</sup>. El ESCRT-III está formado por EhVps20, EhVps24, EhVps32 y EhVps4. Estas proteínas tienen un papel fundamental en la formación de los MVBs y en la formación de las ILVs en los MVBs. Esta hipótesis la probamos *in vitro*, usando vesículas gigantes unilamelares (GUVs por sus siglas en inglés). Las GUVs se elaboraron con la composición lipídica de los endosomas y después, agregando una a una las proteínas recombinantes correspondientes a cada uno de los miembros del ESCRT-III. Los resultados mostraron que la primera proteína que se pega a estas membranas artificiales es la EhVps20, la cual convoca a la EhVps32, que al adherirse a la EhVps20 inicia la formación de ILVs. Al agregar la proteína EhVps24, las ILVs aumentan de tamaño al igual que con la EhVps2. La

ausencia de cualquiera de estas proteínas deja incompleta la formación de ILVs en las membranas artificiales<sup>12</sup>.

Cada una de las proteínas que forman los subcomplejos de la maquinaria ESCRT fue mutada y por medio de las mutantes, definimos su participación fundamental en la fagocitosis de los trofozoítos. Los resultados muestran que la maquinaria de adhesión y la maquinaria ESCRT forman una cadena de proteínas que participan en la adhesión y en la fagocitosis, de la forma que, si uno de los eslabones de esta cadena se muta, se abaten las funciones (Fig.1).

### La maquinaria que selecciona, redirecciona, recicla y manda a degradación las partículas que provienen de la ingestión: El retrómero

El retrómero es un complejo altamente conservado formado por el complejo de carga (CSC) constituido por Vps26, Vps29, Vps35 y el complejo SNX-BAR<sup>14</sup>. Su función es el reciclaje de proteínas desde los endosomas a la red trans-Golgi o la membrana plasmática. Hemos clonado y estudiado las tres proteínas del CSC y nuestros resultados muestran que EhVps35, la proteína central del CSC, participa en el reciclaje de la lectina Gal/Gal/Nac y la adhesina EhADH<sup>15</sup>. La microscopía electrónica y confocal revelaron

a las proteínas del retrómero en las membranas plasmática y endosomales de los trofozoítos y, durante la fagocitosis se localizaron en los sitios de contacto con los eritrocitos, copas y canales fagocíticos y en los fagosomas, MVBs y aparato de Golgi. Además de interactuar con la EhVps26 y EhVps29, la proteína EhVps35 interactúa con EhTom1 (ESCRT-0), EhVps23 (ESCRT-I), EhVps32 (ESCRT-III), EhADH (proteínas accesorias de ESCRT), lectina Gal/GalNac y actina<sup>10</sup>. Las mutaciones en los genes de estas proteínas tuvieron un impacto negativo en la fagocitosis y en la adhesión. También se observó, cuando se mutó Ehvps35, la disminución en el reciclaje de proteínas, así como la desorganización del citoesqueleto de actina, la disminución en la migración e invasión tisular. Imágenes de microscopía electrónica de transmisión y confocal láser, así como ensayos de secreción revelaron que EhVps35 se secreta en vesículas junto con EhVps23 y EhADH. El retrómero también es un factor clave en los mecanismos de virulencia de *E. histolytica*, debido a su interacción con ESCRT y otras proteínas involucradas en el tráfico de vesículas, y a su participación en la secreción, la migración, la proliferación celular de los trofozoítos y el daño tisular que producen<sup>10, 15</sup> (Fig.1). ■

## Referencias

1. Petri, W. A., Haque, R., Mann, B. J. (2002). The Bittersweet Interface of Parasite and Host: Lectin-Carbohydrate Interactions During Human Invasion by the Parasite *Entamoeba histolytica*. *Annu Rev Microbiol* **56**, 39–64. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.56.012302.160959>
2. Odorizzi, G. (2006). The multiple personalities of Alix. *J Cell Sci*. **119**, 3025–3032. <https://doi.org/10.1242/jcs.03072>
3. Bissig, C., Gruenberg, J. (2014). ALIX and the multivesicular endosome: ALIX in Wonderland. *Trends Cell Biol* **24**(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2013.10.009>
4. Arroyo, R., Orozco, E. (1987). Localization and identification of an *Entamoeba histolytica* adhesin. *Mol Biochem Parasitol*. **23**, 151–158. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(87\)90150-2](https://doi.org/10.1016/0166-6851(87)90150-2)
5. García-Rivera, G., Rodríguez, M.A., Ocadiz, R. (1999). *Entamoeba histolytica* : a novel cysteine protease and an adhesin form the 112 kDa surface protein. *Mol Microbiol*. **33**, 556–568. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01500.x>
6. Bañuelos, C., García-Rivera, G., Lopez-Reyes, I., et al. (2012). EhADH112 is a Bro1 domain-containing protein involved in the *Entamoeba histolytica* multivesicular bodies pathway. *J Biomed Biotechnol*. **2012**, 657942. <https://doi.org/10.1155/2012/657942>
7. Orozco, E., Guarneros, G., Martínez-Palomo, A., et al. (1983). *Entamoeba histolytica*. Phagocytosis as a virulence factor. *J Exp Med*. **158**, 1511–1521. <https://doi.org/10.1084/jem.158.5.1511>
8. Guzmán-Medrano, R., Castillo-Juarez, B.A., García-Perez, R.M., et al. (2005). *Entamoeba histolytica*: alterations in EhRabB protein in a phagocytosis deficient mutant correlate with the *Entamoeba* dispar RabB sequence. *Exp Parasitol*. **110**, 259–264. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2005.03.002>
9. Javier-Reyna, R., Montano, S., García-Rivera, G., et al. (2019). EhRabB mobilises the EhCPADH complex through the actin cytoskeleton during phagocytosis of *Entamoeba histolytica*. *Cell Microbiol*. **21**, e13071. <https://doi.org/10.1111/cmi.13071>
10. Díaz-Valdez, J., Javier-Reyna, R., Galindo, A., et al. (2024) EhVps35, a retromer component, is a key factor in secretion, motility, and tissue invasion by *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol*. **14**, 1467440. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1467440>
11. Bañuelos, C., Betanzos, A., Javier-Reyna, R., et al. (2022) Molecular interplays of the *Entamoeba histolytica* endosomal sorting complexes required for transport during phagocytosis. *Front Cell Infect Microbiol*. **12**, 855797. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.855797>
12. Avalos-Padilla, Y., Knorr, R.L., Javier-Reyna, R., et al. (2018) The Conserved ESCRT-III Machinery Participates in the Phagocytosis of *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol*. **8**, 53. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00053>
13. Díaz-Hernández, M., Javier-Reyna, R., Martínez-Valencia, D., et al. (2023) Dynamic Association of ESCRT-II Proteins with ESCRT-I and ESCRT-III Complexes during Phagocytosis of *Entamoeba histolytica*. *Int J Mol Sci*. **24**, 5267. <https://doi.org/10.3390/ijms24065267>
14. Bonifacino, J.S., Hurley, J.H. (2008) Retromer. *Curr Opin Cell Biol*. **20**, 427–436. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2008.03.009>
15. Díaz-Valdez, J., Javier-Reyna, R., Montaña, S., et al. (2024) EhVps35, a retromer component, is involved in the recycling of the EhADH and Gal/GalNac virulent proteins of *Entamoeba histolytica*. *Front Parasitol*. **3**, 1356601.1–7. <https://doi.org/10.3389/fpara.2024.1356601>



# Murciélagos, animales nocturnos: Su aportación a las ciencias biológicas y a la biología reproductiva

Tania J. Porras-Gómez, L. Yunuhen Gómez-García y Norma Moreno-Mendoza  
Departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO

El orden Chiroptera es diverso y consta de más de 1300 especies de murciélagos que se distribuyen por todos los continentes excepto en la Antártida.

Se dividen en dos subórdenes, Yinpterochiroptera (que comprende megaquirópteros y varias familias de microquirópteros) y Yangochiroptera (que comprende todas las familias de microquirópteros restantes). Las especies de murciélagos son muy diversas difiriendo en tamaño y morfología, debido a pueden habitar diferentes nichos ecológicos; su dieta es variada y desarrollan adaptaciones anatómicas para cada tipo de alimento; por ejemplo, los murciélagos neotrópicos exhiben un rostro alargado y una larga lengua mientras que los piscívoros tienen garras grandes y curvadas para ser utilizadas como anzuelos. En México contamos con aproximadamente 140 especies agrupadas en ocho familias, siendo la familia Phyllostomidae la de mayor biodiversidad (55 spp). Los murciélagos pueden anidar en árboles o habitar en cuevas, edificios o cualquier estructura que proporcione un saliente. Son animales sociales, que a menudo anidan juntos en grandes enjambres.

Los murciélagos han sido un tema interesante en la mitología de diferentes culturas, debido a que estas criaturas nocturnas han sido asociadas con seres malignos que habitan en las sombras de la oscuridad. Desafortunadamente debido a lo poco agradados que son los murciélagos se han formado una mala reputación generando mitos macabros en torno a ellos, estigmatizándolos como chupadores de sangre o portadores de enfermedades mortales, generando temor o repugnancia incluso en la actualidad. La incompreensión humana, las creencias en falsedades, la invasión y destrucción de su hábitat, así como el uso indiscriminado de pesticidas han puesto en riesgo a muchas especies de murciélagos colocándolos en un estatus ecológico preocupante en peligro

de extinción (Grzimek, 1975). De las especies que residen en México, 21 están bajo amenaza de extinguirse, y de ellas 17 ya se encuentran en peligro crítico de extinción.

La repulsión hacia estos animales se incrementó después de la publicación de la novela de fantasía gótica *Drácula* escrita por Bram Stoker y publicada en 1897. Este clásico de la literatura inglesa de la época victoriana tiene como protagonista principal a un conde que por las noches se convierte en un vampiro que seduce a damiselas para alimentarse de su sangre y que además tiene la habilidad de convertirse en un murciélago volador, lo que dio pie al gran mito de que todos los murciélagos se alimentaban de sangre humana. Si bien es cierto que la dieta de tres especies de murciélago (*Desmodus rotundus* "vampiro común", *Diphylla ecaudata* "vampiro de patas peludas" y *Diaemus youngi* "vampiro de alas blancas") se basa en lamer sangre, esta no es humana, pues estos quirópteros se alimentan de sangre de ganado como borregos, cerdos, caballos, cabras y vacas entre otros. Sin embargo, pese a la mala fama que tienen los mal nombrados "murciélagos vampiro" (cuya correcta denominación es murciélagos hematófagos), estudios de comportamiento social han documentado que estos quirópteros son altruistas, ya que comparten su alimento con congéneres que no pudieron alimentarse. Estos animales lamen la sangre y para mantener el flujo sanguíneo producen una enzima anticoagulante. La medicina a través de investigaciones ha tomado ventaja de ese conocimiento y ha desarrollado un medicamento con propiedades anticoagulantes llamado "draculina". Más que chupar sangre de personas,

la parte oscura de estos mamíferos voladores radica en que, en México el murciélago *D. rotundus* es el reservorio más importante de rabia silvestre, ocupando el segundo lugar como transmisor de rabia en humanos y el primero en ganado, según lo reportado por la Organización Mundial de la Salud.

Esta mala reputación como chupadores de sangre comenzaba a disiparse, quedando como historias sobrenaturales de fantasía, pero resurgió con la aparición del COVID-19 en la ciudad de Wuhan, en China, y donde inicialmente no se sabía el vector de esta enfermedad viral. El primer candidato fue el murciélago, debido a que son huéspedes reservorios de varios virus de alto impacto que causan enfermedades humanas significativas, como el virus Nipah, el virus de Marburgo y el virus de la rabia. También albergan muchos otros virus que se cree que han causado enfermedades en los humanos después de propagarse a huéspedes intermedios como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). Al comparar los genes de SARS-CoV y SARS-CoV-2 se pudo identificar que los dos coronavirus son parientes cercanos, por consiguiente, es muy probable que SARS-CoV-2, igual que SARS-CoV, se haya originado en un murciélago. Los primeros estudios de la identificación del virus apuntaban a que el culpable era el murciélago chino de herradura

*"La oscuridad es mi aliada, la noche mi refugio"*

**Drácula**  
**Bram Stoker**

grande (*Rhinolophus ferrumequinum*). Posteriormente se propuso que dos animales, la civeta de las palmeras (*Paradoxurus hermaphroditus*) o el mapache japonés (*Nyctereutes procyonoides*), eran los huéspedes intermediarios entre SARS-CoV-2 y el humano (Cui y cols 2019). Otro posible candidato fue el pangolín de la familia Manidae; sin embargo, actualmente no se ha podido demostrar que esta especie haya podido ser el huésped intermediario (Zapatero

y Barba 2023). Debemos hacer hincapié en que los murciélagos no son los únicos mamíferos en acarrear enfermedades virales que pueden ser transmitidas a los seres humanos, los primates y roedores también, incluso algunas aves.

Pero, ¿qué hace que los murciélagos sean excelentes reservorios de virus?, ¿por qué son vectores biológicos que transportan y transmiten estos agentes infecciosos?, ¿por qué estos huéspedes reservorios no presentan

ninguna patología o síntoma de la enfermedad? La respuesta a estas preguntas es una larga historia de co-evolución y un excelente sistema inmune (Woo y Lau, 2019). Se ha reportado y es ampliamente aceptado que los murciélagos son huéspedes reservorios de agentes zoonóticos; no obstante, es poca la información que se tiene sobre la relación huésped/virus, debido a que hay pocas colonias de murciélagos disponibles para infecciones experimentales, a la



falta de reactivos, métodos y experiencia para estudiar las respuesta antiviral y la inmunología de los murciélagos, así como al poco personal capacitado y un limitado acceso para realizar trabajo de campo (Wang y Anderson, 2019).

Hasta ahora se ha postulado una teoría que explica esta íntima relación entre virus y murciélagos que toma como referencia la adaptación del vuelo para justificar el desarrollo de un sistema inmune resistente a los patógenos. Recordemos que los murciélagos son los únicos mamíferos voladores, y en ellos la evolución del vuelo en los murciélagos parece haber seleccionado un conjunto único de respuestas inmunitarias antivirales que controlan la propagación del virus, al tiempo que limitan las respuestas inflamatorias. De esta manera, los murciélagos responden a las infecciones por virus de ARN induciendo una respuesta robusta de interferones mientras controlan una respuesta pro inflamatoria exagerada, limitando así la inmunopatología inducida por el virus. Analizar las respuestas inmunitarias antivirales atípicas en células de murciélago puede permitir el diseño de estrategias terapéuticas alternativas para inducir o activar exógenamente vías antivirales en humanos y animales agrícolas infectados con virus emergentes de alto impacto (Banerjee cols. 2020).


A pesar de la mala reputación de los murciélagos y sus características fenotípicas y fisiológicas, estos mamíferos comparten varias similitudes con los humanos. Entre estas semejanzas encontramos su longevidad, rasgos reproductivos, que procrean una cría o en raras ocasiones dos, un periodo relativamente largo de gestación y un alcance de la madurez sexual tardío en relación con otras especies de mamíferos pequeños. Estas características colocan a los murciélagos como excelentes modelos de investigación, no sólo por su capacidad de resistencia a enfermedades infecciosas, sino por sus características reproductivas. Dentro de este esquema, recientemente se ha empleado a los murciélagos de la familia Phyllostomidae para el estudio de neo-formación de gametos en ovarios y testículos durante la adultez, ya que se menciona que los espermatozoides, y principalmente los ovocitos, se encuentran en un número limitado en los testículos y ovarios de los mamíferos.

Los gametos de los mamíferos sur-

gen de las células germinales primordiales (CGPs), las cuales también son consideradas las células progenitoras de la línea germinal. La presencia de este linaje celular dicta la fertilidad de los individuos, y su ausencia no permite que los eventos de reproducción se lleven a cabo. Por lo que resulta importante estudiar a las CGPs durante la vida adulta de los organismos para comprender el por qué estas células tienden a desaparecer con la edad, o si podría existir un grupo de células progenitoras de las CGPs que es mantenido para el rescate de la fertilidad. Dentro de este contexto, se había considerado que, en mamíferos, el ovario era dotado de un número finito de ovocitos contenidos en los folículos primordiales en el momento del nacimiento. Sin embargo, trabajos realizados en roedores, prosimios y humanos han sugerido la existencia de células troncales de la línea germinal que pueden estar participando en renovación de células germinales que mantienen el desarrollo folicular posnatal (Antonio *et al.*, 2013).

Estudiando la morfología ovárica de los murciélagos, nos hemos encontrado con un órgano donde claramente se observa en la región cortical un gran número de células con características de células progenitoras que podría estar restaurando el pool de ovocitos necesarios para la fertilidad de la hembra. Por otro lado, en los testículos, también se han detectado células progenitoras de la línea germinal que se encuentran restaurando continuamente el pool de espermatogonias, células responsables de la formación de espermatozoides (Moreno *et al.*, 2024). Con las observaciones realizadas en los órganos reproductores de los quirópteros, se sugiere que en esta especie de mamíferos existe un proceso de renovación folicular y espermática en la vida adulta. Por lo tanto, en el ovario y testículo adulto puede estarse llevando a cabo un mecanismo de autorrenovación de la línea germinal, lo que apoya que mecanismos de neo-ovogénesis y neo-espermatogénesis se llevan a cabo, como ha sido sugerido en otros mamíferos. El conocimiento generado por los estudios de auto-renovación celular en los órganos reproductores de los murciélagos, constituye un recurso importante que contribuye al entendimiento de la biología de las células troncales y de las células germinales, así como de los mecanismos de neo-espermatogénesis y neo-

ovogénesis en mamíferos, generando información en fauna silvestre que constituye una parte importante de la biodiversidad de nuestro país. Además, los murciélagos por sus patrones reproductivos, pueden emplearse como modelo para estudios relacionados con la fertilidad y trastornos ginecológicos, así como entender procesos de infertilidad relacionados con el desarrollo de óvulos y espermatozoides.

Si bien reconocemos que existen limitaciones en las investigaciones actuales en murciélagos, también somos optimistas de que, con el creciente interés y las actividades de investigación en este campo, obtendremos una visión panorámica más precisa de los murciélagos y los virus, así como de su ecología y reproducción en un futuro no muy lejano. 

## Referencias

1. Antonio-Rubio, N.R., Porras-Gómez, T.J., Moreno-Mendoza, N. (2013) Identification of cortical germ cells in adult ovaries from three phyllostomid bats: *Artibeus jamaicensis*, *Glossophaga soricina* and *Sturnira lilium*. *Reprod Fertil Dev.* **25**, 825–836. <https://doi.org/10.1071/RD12126>
2. Banerjee, A. et al. (2020) Novel Insights Into Immune Systems of Bats. *Front. Immunol.* **11**, 26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00026>
3. Cui, J., Li, F., Shi, Z.L. (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* **17**, 181–192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
4. Grzimek, B. (1975). Grzimek's Animal Life Encyclopedia. Van Nostrand Reinhold Co., New York.
5. Moreno-Mendoza, N., Cabrera-Campos, I., Zacauala-Juárez, N., et al. (2024). Characterisation of germline progenitor cells in the testes of phyllostomid bats: *Artibeus jamaicensis* and *Sturnira lilium*. *Reprod Fertil Dev.* **36**, RD23190. <https://doi.org/10.1071/RD23190>
6. Schountz, T. (2014). Immunology of bats and their viruses: challenges and opportunities. *Viruses* **6**, 4880–4901. <https://doi.org/10.3390/v6124880>
7. Wood, M.T., Wood, S.A., Corbett, M.C. (2020). Are school textbooks misleading? *Eye Basingstoke* **34**, 989–990. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0638-1>
8. World Health Organization. (2000). World Survey of Rabies No. 34 for the Year 1998. World Health Organization, Geneva.
9. Zapatero Gaviria, A., Barba Martin, R. (2023) [What do we know about the origin of COVID-19 three years later?]. *Rev Clin Esp.* **223**, 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.02.010>



# Hepatitis E, más allá del hígado

## Un tercio de la población mundial está expuesta al virus: OMS

Mtra. Sonia Olguin y Dra. Nora Alma Fierro González

La doctora Nora Fierro, con más de 10 años de investigación en hepatitis E, explicó que esta enfermedad tiene una variedad de manifestaciones extrahepáticas y puede causar enfermedades de tipo sistémico, por lo que es prioritario su diagnóstico, principalmente en diversos grupos de riesgo como lo son las personas inmunocomprometidas, pacientes con deterioro de la función hepática y mujeres embarazadas.

En entrevista, la doctora Nora Fierro definió a la hepatitis como la inflamación del hígado causada por diferentes etiologías. Señaló que desafortunadamente se ha agrupado a una serie de virus vinculados con el desarrollo de hepatitis A, B, C, D y E que son muy diferentes (por ejemplo, algunos son virus RNA y otros son DNA), incluso corresponden a familias distintas y lo único que comparten es su tropismo por las células del hígado. Agrupar al virus de hepatitis E de esta forma ha limitado su estudio al daño hepático y en años recientes, dijo, se ha demostrado que este virus infecta otros tipos celulares además de los hepatocitos. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes incluyen alteraciones a nivel neurológico (como el Síndrome de Guillain-Barré, la encefalitis, la mielitis y la amiotrofia neurálgica), renal (como la glomerulonefritis) y cardíaco (cardiopatías); además el virus posee la capacidad de atravesar placenta y replicarse ahí. Es importante que en todos estos casos los efectos del virus pueden presentarse en ausencia de alteraciones a nivel del hígado.

Agregó que, en condiciones de salud, la infección por hepatitis E generalmente es aguda y autolimitada, por lo que no genera daño sobre el tejido infectado y no requiere tratamiento; sin embargo, en condiciones de inmunosupresión (pacientes trasplantados, en quimioterapia, infectados con VIH, etc.) la infección persiste, se vuelve crónica (detección del genoma viral por más de tres meses) y puede generar fibrosis o cirrosis hepática en el lapso de dos o tres años.

Los síntomas generales para las hepatitis agudas sintomáticas son dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómito, que son tan generales que dificultan el diagnóstico diferencial. Un dato contundente de hepatitis aguda es la ictericia, que da cuenta de que hay alteración a nivel de la función del hígado; no obstante, este es un síntoma común para otras etiologías que afectan al hígado por lo que es necesario confirmar la infección por el virus de hepatitis E con pruebas serológicas y moleculares y estudiar en detalle la función hepática a través de pruebas en la que se identifique una alteración en los niveles de transaminasas y de albúmina.

Aclaró que las manifestaciones extrahepáticas no están relacionadas con la inmunosupresión, ya que se puede tener una hepatitis E aguda y autolimitada y presentar síntomas neurológicos, renales o cardíacos, lo que también dificulta la relación entre este virus y el desarrollo de estas patologías.

Mencionó como principales vías de transmisión del virus de hepatitis E a la entérica (a través de agua y alimentos contaminados), una vía común en países de escasos recursos; por su parte la vía la zoonótica, derivada del contacto con animales de granja y el consumo de carne contaminada mal cocida es frecuente en regiones desarrolladas. Además, la transmisión vía los trasplantes y los derivados sanguíneos y la vía vertical madre-feto durante el embarazo son también frecuentes.

Informó que no hay un tratamiento específico dirigido contra esta infección y la única vacuna disponible se distribuye exclusivamente en China y en años recientes en brotes en África. El uso de antivirales se limita a aquellos que se han usado para el caso hepatitis B y C, pero estos trata-

mientos incluido el uso de interferón y ribavirina no es adecuado para grupos vulnerables como los pacientes con trasplantes y las mujeres embarazadas. Este último grupo es importante puesto que la infección durante el último trimestre del embarazo se asocia con el desarrollo insuficiencia hepática aguda.

### Prevalencia en México

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, más de un tercio de la población mundial está expuesta al virus de hepatitis E, por lo que se estiman más de 20 millones de infecciones sintomáticas al año, pero falta contabilizar aquellas asociadas a manifestaciones extrahepáticas sin evidencia de disfunción del hígado por lo que la infección está claramente subdiagnosticada.

La incidencia y prevalencia en México se desconoce ya que no es obligatorio el reporte, pero la doctora Fierro y sus colaboradores han encontrado una prevalencia de anticuerpos contra el virus hasta 50 por ciento en pacientes con alteraciones a nivel hepático, específicamente en individuos obesos que han desarrollado fibrosis o cirrosis.

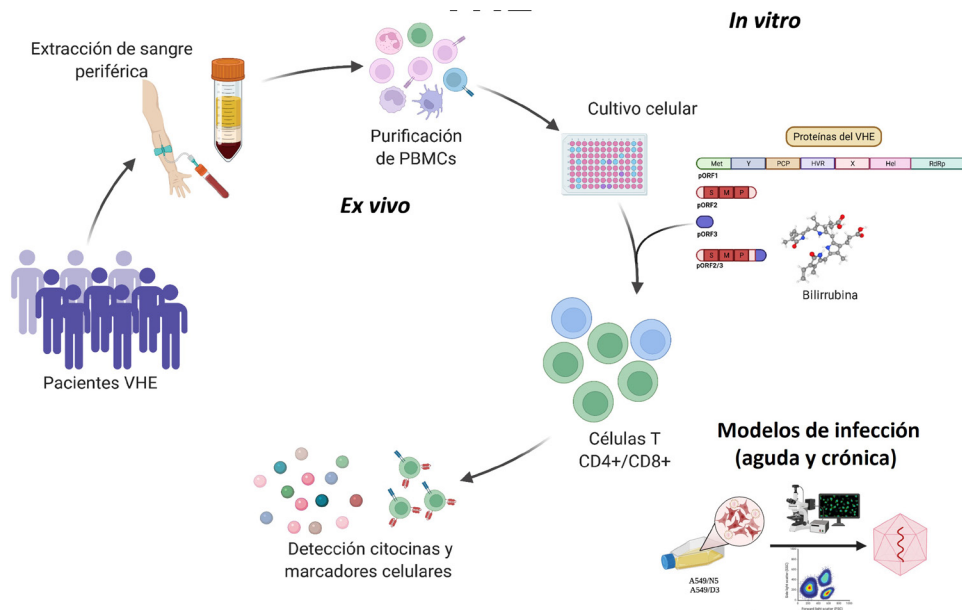
Identificaron también a la población pediátrica como una población en riesgo de contraer hepatitis E, al determinar que cerca de un 50 por ciento de una cohorte de pacientes pediátricos de escasos recursos y evidencia de hepatitis viral aguda asociada a la infección por el virus de hepatitis A, un virus de alta endemicidad en México, están coinfectados con el virus de hepatitis E.

### Las contribuciones

Durante 10 años de investigación en hepatitis E, la doctora Nora Fierro y sus colaboradores han estudiado las variantes virales que circulan en el país. Explicó que existen ocho genotipos que circulan diferencialmente en el mundo, cuatro infectan a humanos y dos de ellos son zoonóticos. Explicó que la progresión de la infección depende de la variabilidad genómica

# ESTRATEGIAS EXPERIMENTALES PARA EL ESTUDIO INTEGRAL DEL VHE

(laboratorio Dra. Nora Fierro)



del virus y hay variantes asociadas con el desarrollo de cronicidad y otras con la resolución espontánea. Su grupo identificó por primera vez en personas con enfermedades del hígado al genotipo tres, vinculado con zoonosis y con el desarrollo de cronicidad de la infección.

La doctora Fierro lideró un proyecto para investigar la prevalencia de la infección en bancos de sangre; el doctor Arturo Calderón, miembro de su grupo, informó que en el estudio se encontraron algunos donadores con una infección activa, por lo que han señalado a la población receptora de derivados sanguíneos como de alto riesgo para esta enfermedad, por esta razón están buscando incidir en el sistema de salud para que las pruebas de detección de hepatitis E se hagan de rutina a todas las personas que donan sangre, como lo propuso la OMS en 2023.

Las alteraciones a nivel renal también han sido vinculadas con el virus, por lo que la doctora Nora Fierro estudió a los pacientes en terapia de sustitución renal por hemodiálisis, debido a que frecuentemente están en contacto con derivados sanguíneos y también son potenciales candidatos para recibir trasplante, por lo que requieren ser inmunosuprimidos, con lo cual, en caso de estar infectados, desarrollarían de forma acelerada fibrosis o cirrosis. "Identificamos por primera vez en el mundo el desarrollo de hepatitis E crónica en pacientes en hemodiálisis" señaló la doctora Fierro. Desde el punto de vista clínico esta contribución es relevante porque puede apoyar al médico en el manejo integral de este tipo de pacientes.

Cabe destacar que el grupo de la doctora Nora Fierro ha identificado de forma preliminar la alta incidencia que hay en población porcina en el occidente del país, donde hasta el 70 por ciento de los cerdos destinados al consumo humano tienen anticuerpos contra el virus, es decir, han estado en contacto con él.

Otra contribución importante de este grupo es la optimización de una subclona celular generada a partir de una línea celular permisiva a la infección; esta subclona se infecta de manera más eficiente con el virus y otorga la posibilidad de imitar una infección aguda *in vitro*, logrando con ello superar una de las principales complicaciones en el estudio de este virus que es la dificultad de establecer modelos efectivos de infección *in vitro*. Además, es-

tablecieron una línea celular que está infectada de forma persistente con el virus, la cual se corresponde con un modelo de infección crónica. Estos modelos de estudio permitirán estudiar la biología del virus, candidatos antivirales así como el aislamiento de cepas autóctonas. Ahora el grupo de la doctora Fierro está cultivando muestras de pacientes en estos sistemas celulares, para así secuenciar genomas completos que les permitan desarrollar estrategias dirigidas contra las variantes de México.

Adicionalmente han estudiado la intercomunicación entre vías metabólicas e inmunidad en hepatitis A y E; aspectos relevantes dado que estos virus no son citopáticos por lo que el desarrollo de las infecciones se asocia con la modulación de la respuesta inmune. En este rubro han obtenido resultados interesantes particularmente con la bilirrubina, un metabolito que se desregula durante la alteración de la función hepática y es causante de la pigmentación amarilla en esclera y en piel, asociada con una hepatitis aguda. Si bien la bilirrubina fue considerada por largo tiempo exclusivamente como un subproducto de desecho, evidencia reciente indica su potencial inmunomodulador, el cual no había sido estudiado en el escenario de hepatitis virales; no obstante, se acepta que para el caso de hepatitis B y C la resolución espontánea de estas infecciones durante la etapa aguda se asocia con aumento de bilirrubina, previniendo así el desarrollo de cronicidad. Esto llevó a pensar al grupo de la Dra.

Fierro en la posibilidad de que cambios en la concentración de la bilirrubina, modulaban la respuesta inmune y controlaban la infección por virus.


Para el caso de la infección por el virus de hepatitis A, identificaron que la bilirrubina más allá de ser un producto de desecho o un marcador de alteración de la función del hígado, posee receptores a nivel celular y es capaz de controlar procesos inflamatorios, por ello ahora lo están estudiando en el contexto del virus de hepatitis E con el objetivo de tener blancos terapéuticos que podrían constituir terapias exitosas y económicas.

Sobre el diagnóstico de hepatitis E comentó que debido a que se vuelve más complicado en los casos en que las manifestaciones son extrahepáticas en

las que el virus de hepatitis E no forma parte del diagnóstico diferencial, es importante identificar grupos en riesgo y establecer pruebas a partir de las variantes del virus que circulan en el país, por lo que su grupo de investigación ha montado una prueba de detección molecular porque hasta el momento no hay una disponible en los laboratorios comerciales en México, y cuando las hay se usan sistemas basados en las variantes que circulan en otras regiones, lo que puede provocar que no se detecten las variantes que circulan aquí.

Debido a que algunas personas pueden adquirir la enfermedad sin producir de forma eficiente anticuerpos contra el virus, como lo reportó el grupo en el caso de pacientes en hemodiálisis, esta característica constituye un reto en

términos diagnósticos y es un aspecto que la doctora Nora Fierro está interesada en estudiar en detalle, para así, identificar las alteraciones del sistema inmune que expliquen este hallazgo, además de apoyar el conocimiento acerca de la inmunopatogénesis asociada a la infección.

Finalizó subrayando la necesidad de construir guías específicas para el control de la infección en el país, que incluyan la identificación diferencial del virus, especialmente en enfermedades que por sus características no se asocian a éste, es importante además continuar con el estudio integral de esta infección desde una perspectiva traslacional, encaminada a trasladar el conocimiento generado en la mesa del laboratorio hasta el beneficio directo de los pacientes. 

---

---

# miRNAs: de talentos ocultos a estrellas de la pantalla grande

Dr. Alfredo Rodríguez

Departamento de Medicina Genómica y toxicología Ambiental, IIBO.



---

De acuerdo con el dogma central de la biología molecular, la función principal del DNA es almacenar la información genética de las células de los organismos. El DNA se puede duplicar gracias al proceso de replicación para heredarse a las células hijas; a su vez, la información contenida en el DNA puede transcribirse en forma de RNA mensajero, el cual porta la información sobre la secuencia que tendrá una proteína. Finalmente, la síntesis proteica se lleva a cabo en los ribosomas a través del proceso de traducción, utilizando la información contenida en el RNA mensajero.

---

Aunque la existencia de estos tres portadores de información: DNA, RNA y proteínas, ha dado a los científicos muchísimo material de trabajo, las sorpresas no dejan de ocurrir, y continúan saliendo a la luz componentes biológicos que se encargan de regular el flujo de la información genética. Precisamente, el Premio Nobel de Fisiología o Medicina de 2024 honra a dos científicos por el descubrimiento de un principio fundamental que rige cómo se regula la actividad genética. Los galardonados son Victor Ambros y Gary Ruvkun, quienes descubrieron a los microRNAs (miRNAs), una clase de moléculas pequeñas de RNA que ayudan a controlar la expresión génica en los organismos multicelulares.

Ambros y Ruvkun realizaron su postdoctorado a finales de la década de los ochenta, y de manera simultánea, estudiando al nemátodo *C. elegans* en el laboratorio de Robert Horvitz. De hecho, *C. elegans* es un gran generador de premios Nobel, pues Robert Horvitz obtuvo el Premio Nobel en 2002 por sus descubrimientos sobre la regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular programada estudiando a este pequeño gusano; y posteriormente Andrew Fire y Craig Mello obtuvieron también el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2006 gracias a que descubrieron en *C. elegans* la existencia de los RNA de interferencia (RNAi).

Ambros y Ruvkun estudiaron dos cepas mutantes de *C. elegans*. Ambros estudiaba la cepa mutante en el gen *lin-4*, y Ruvkun la cepa mutante en el gen *lin-14*. Todo indicaba que *lin-4* era un regulador negativo de *lin-14*, pero se desconocía el mecanismo.

Cuando Victor Ambros estableció su laboratorio en Harvard, descubrió junto con su equipo, y con su esposa Rosalind C. Lee, que el gen *lin-4* no codifica para ninguna proteína,

sino que produce una molécula de RNA muy corta. Gary Ruvkun por su parte, estableció su grupo de trabajo en el Hospital General de Massachusetts y la Escuela de Medicina de Harvard, y descubrió que *lin-4* es capaz de detener la producción de la proteína lin-14. Cuando Ambros y Ruvkun compararon y discutieron sus hallazgos descubrieron que la secuencia corta de *lin-4* es complementaria y antisentido con la secuencia del RNA mensajero de *lin-14*. Al realizar más experimentos demostraron que el miRNA lin-4 se une a las secuencias complementarias del RNA mensajero de *lin-14* y “lo apaga”, bloqueando así la producción de la proteína lin-14. Con esto se descubrió un nuevo principio de regulación genética, mediado por un tipo de RNA previamente desconocido: el miRNA.


Los resultados se publicaron en 1993 en dos artículos en la revista *Cell* (DOI:10.1016/0092-8674(93)90529-Y; DOI: 10.1016/0092-8674(93)90530-4). Aunque al inicio la comunidad científica consideró que los miRNAs sólo se encontraban en *C. elegans* y en organismos similares, ahora se sabe que el genoma humano contiene más de mil genes de miRNAs, y que son fundamentales para el desarrollo y función de los organismos multicelulares.

### ¿Cómo funcionan los miRNAs?

Los miRNAs controlan la expresión génica, principalmente al unirse a sus RNA mensajeros blanco en el citoplasma celular. Esto evita la traducción del RNA mensajero en proteína y lo marca para que sea destruido y sus componentes reciclados, o para que sea preservado y traducido más tarde. Así que, si el nivel de un miRNA particular es bajo, la proteína que normalmente regula podría tener niveles elevados, por el contrario, si el miRNA está sobreexpresado, se esperan niveles bajos de su proteína blanco.

Los miRNAs son codificados por genes y forman parte del genoma de los organismos, tanto como los genes que codifican proteínas. Los genes de los miRNAs se expresan a través de la transcripción, de manera similar a como ocurre con los genes que codifican proteínas, pero después de ser transcritos siguen caminos muy diferentes. El transcrito inicial se llama pri-miRNA, adquiere forma de horquilla y es pre-procesado por DROSHA dentro del núcleo, formando un miRNA precursor de doble hebra llamado pre-miRNA. El pre-miRNA se transporta al citoplasma, allí se procesa por la ribonucleasa DICER formando un miRNA maduro funcional de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud.

Con la ayuda de chaperonas, el miRNA maduro se une a un miembro de la familia de proteínas Argonata (AGO), formando el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC). El miRNA guía al complejo RISC hacia los RNA mensajeros blanco, entonces la proteína AGO, con su actividad ribonucleasa, escinde al RNA mensajero blanco, lo que activa su degradación. Muchos factores diferentes ajustan la actividad y estabilidad del complejo RISC, desde la complementariedad entre el RNA guía y el RNA mensajero blanco hasta el reclutamiento de otras proteínas asociadas al complejo RISC, e incluso las modificaciones post-traduccionales de los componentes del complejo RISC.

De esta manera, vemos que el estudio de cepas mutantes en el pequeño nemátodo *C. elegans* llevó al descubrimiento de miRNAs, y esto a su vez ha llevado a la disección de complejos y vías moleculares que regulan la expresión génica. Así que estos descubrimientos llevan a una de las premisas de la entrega de los premios Nobel, los cuales seleccionan a aquellos investigadores que inauguran un nuevo campo de la investigación y lo sostienen a través de los años. 



**Victor Ambros** nació en 1953 en Hanover, New Hampshire, EE. UU. Obtuvo su doctorado en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), Cambridge, MA, en 1979, donde también realizó investigación postdoctoral de 1979 a 1985. Se convirtió en Investigador Principal en la Universidad de Harvard, Cambridge, MA, en 1985. Fue profesor en la Escuela de Medicina de Dartmouth de 1992 a 2007 y ahora es profesor Silverman de Ciencias Naturales en la Escuela de Medicina de la Universidad de Massachusetts, Worcester, MA.

**Gary Ruvkun** nació en Berkeley, California, EE.UU., en 1952. Obtuvo su doctorado en la Universidad de Harvard en 1982. Fue investigador postdoctoral en el Instituto Tecnológico de Massachusetts (MIT), Cambridge, MA, de 1982 a 1985. Se convirtió en Investigador Principal en el Hospital General de Massachusetts y en la Escuela de Medicina de Harvard en 1985, donde ahora es profesor de Genética.

# Premio Nobel de Química 2024 al diseño computacional y la predicción de la estructura de las proteínas

Mtra. Sonia Olguin  
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO.

Dos aportaciones de enorme potencial relacionadas con las proteínas fueron reconocidas este año por la Real Academia de Ciencias de Suecia con el Premio Nobel de Química. La primera mitad del galardón fue otorgada a David Baker, adscrito a University of Washington y al Howard Hughes Medical Institute, USA, por el diseño computacional de proteínas, y la otra mitad en forma conjunta fue para Demis Hassabis y John M. Jumper, de Google DeepMind, por la predicción de la estructura de las proteínas.



Los doctores Daniel Silva Manzano, David Baker y Alfredo Quijano Rubio

Daniel Silva, egresado de la Licenciatura en Investigación Biomédica Básica y colaborador cercano de David Baker explicó, en entrevista, que las proteínas son probablemente una de las moléculas más importantes en los organismos vivos; se forman de aminoácidos, de los cuales sólo existen 20, pero el número de combinaciones que pueden realizarse con ellos es enorme. Se conoce que la rotación de las moléculas, cómo se pliegan y la orientación que tienen es importante para su estructura y su función como hormonas, sustancias señalizadoras, anticuerpos y componentes básicos de diferentes tejidos; su importancia radica en que controlan y dirigen todas las reacciones químicas que constituyen la base de la vida.

## El diseño de proteínas de *novo*

En 2003, David Baker logró diseñar una nueva proteína que no se parecía a ninguna otra. Baker utilizó métodos informáticos que él mismo había desarrollado (el software Rosetta). Esto creó oportunidades para desarrollar y crear una enorme diversidad de nuevas proteínas. También publicó el código de Rosetta, por lo que una comunidad de investigación global ha seguido desarrollando el software, encontrando nuevas áreas de aplicación.

De acuerdo con Daniel Silva, la enorme contribución de David Baker se dio a principios de los años 2000 cuando su grupo tuvo éxito al predecir cómo se iba a plegar el 10 por ciento de las proteínas que intentaron predecir; “Baker consideró que con eso era suficiente para empezar a diseñar las proteínas en la computadora, no importando qué a lo mejor el 99 por ciento resultará mal, ya que, si una está bien, podrían empezar a aprender cómo hacerlo”.

En 2003 el doctor Baker demostró por primera vez que podían diseñar una proteína en la computadora, fue la proteína Top 7 que no tenía ninguna función, pero

fue la primera proteína completamente sintética que nunca se había observado en la naturaleza, agregó Silva.

Daniel Silva recordó que a partir del 2013 se enfocaron en hacer proteínas que no sólo fueran complicadas, sino que además tuvieran funciones, y una de las primeras cosas que hicieron fue una vacuna y posteriormente un agente terapéutico. “Por ahí del 2017, empezamos a convertirnos en maestros de construir proteínas en la computadora y eso nos dio la capacidad de inventar terapéuticos completamente diseñados en la computadora. Con eso conjuntamos una compañía que puso la primera citocina de *novo* en la clínica. Fue una gran, gran experiencia porque ya no es biológico de la manera tradicional, sino que es biológico sintético. Se comprobó que la proteína era activa, y la FDA lo aceptó. Cambió el campo en el sentido de que nos dio esa libertad de empezar a pensar en que era posible hacerlo”.

A finales del 2020, cuando Daniel Silva regresó al laboratorio de David Baker empezaron a incorporar métodos de la inteligencia artificial para hacer más rápido, eficiente y con mayores posibilidades de éxito el trabajo con proteínas, ya que antes tomaba mucho tiempo y resultaba muy costoso.

Para explicar el avance logrado por Baker, Daniel Silva mencionó que anteriormente utilizaban las computadoras y los algoritmos para obtener propuestas de complementariedad para unir dos proteínas, con el fin de hacer una predicción de con qué aminoácidos se podría lograr la unión deseada. Después debían probar miles o cientos de

miles de ellas para tratar experimentalmente de encontrar una unión entre las proteínas que muchas veces no lograba ser ni tan fuerte, ni tan específica, aun así, este proceso podía tomar más de un año. Ahora dijo, “las cosas se han transformado radicalmente y hay métodos desarrollados con lenguaje computacional para dar solución al diseño de proteínas, de modo que ya no se requiere probar miles de proteínas, sino sólo decenas, por lo que esto se realiza cada vez más rápido, debido a que las predicciones computacionales son cada vez son más precisas.

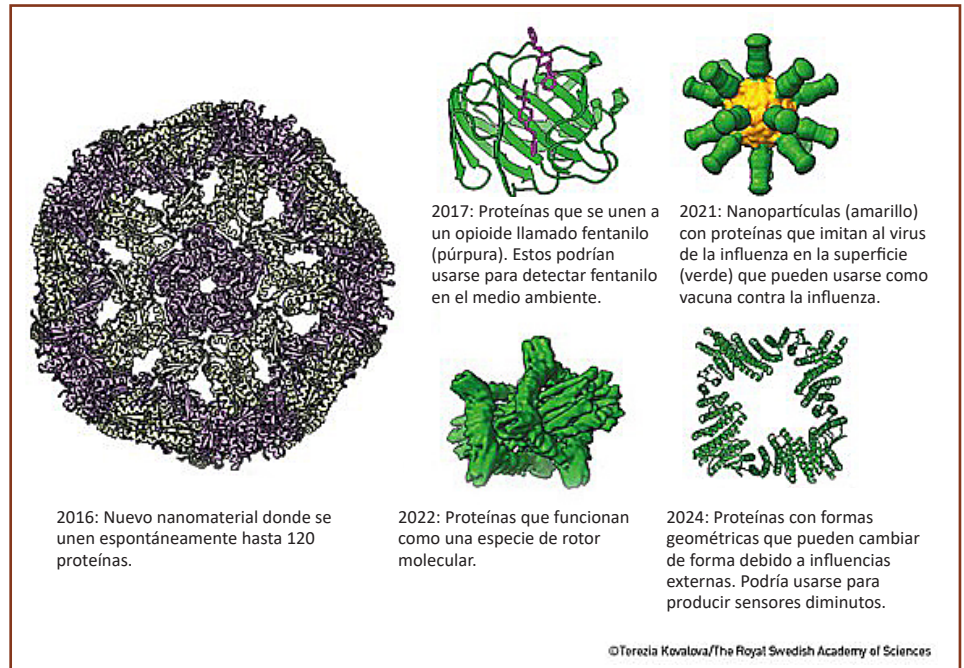
Para el año 2021, debido a la aparición de la COVID-19, David Baker se interesó en abrir una compañía de diseño de biosensores para el diagnóstico de esta enfermedad. “Con el diseño computacional de proteínas tenemos el mundo abierto para hacerlo; entonces fue como abrimos Monod Bio; la primera compañía que está trabajando en el campo de diagnósticos y herramientas para la investigación, es decir la producción de proteínas de *novo* para que los investigadores pueden utilizar para correr sus ensayos científicos”, declaró Silva.

Sobre la gran aportación de David Baker en el campo del diseño computacional de proteínas, Daniel Silva opinó que “ayudará a hacer muchas cosas de una manera progresiva, pero todas para mejorar la humanidad, para hacer medicinas, diagnósticos, mejores herramientas para la investigación, materiales, biomateriales, biorremediación. Lo va a cambiar todo en poco tiempo, creo que vamos a empezar a sentir los efectos en los siguiente cinco años y se va a expandir y a volver más obvio en la siguiente década”.

El doctor Daniel Silva, egresado de la UNAM ha tenido un papel relevante en el laboratorio de David Baker al iniciar con el diseño de proteínas con una función terapéutica. “Diseñé ahí la primera proteína computacional que hay de humanos; y la segunda de mis contribuciones es como asesor para la traducción de los proyectos científicos en empresas comerciales o comercialmente viables, y ahora estoy en la segunda de estas empresas donde David y yo conjuntamos Monod Bio”.

### La predicción de la estructura de las proteínas

Las proteínas suelen estar formadas por 20 aminoácidos diferentes, que se unen



entre sí en largas cadenas que se pliegan para formar una estructura tridimensional que es decisiva para su función. Demis Hassabis y John Jumper desarrollaron un modelo de inteligencia artificial que permite predecir las estructuras de las proteínas a partir de las secuencias de sus aminoácidos, logrando lo que diversos investigadores habían perseguido desde 1970.

En 2018, la empresa DeepMind, fundada y dirigida por Demis Hassabis, construyó un programa computacional al que llamaron AlphaFold (ahora conocido como AlphaFold1 o AF1) que fue entrenado con estructuras del banco de datos de proteínas para producir un mapa de distribuciones de probabilidad para las distancias, basado en múltiples alineamientos de secuencias.

En 2020 Demis Hassabis y John Jumper presentaron el modelo de inteligencia artificial llamado AlphaFold2 con el que han podido predecir la estructura de prácticamente todas las proteínas que se han identificado hasta hoy (200 millones).

Google DeepMind hizo público el código de AlphaFold2 y cualquiera puede acceder a él, gracias a ello ha sido utilizado por más de dos millones de personas de 190 países. Entre una gran cantidad de aplicaciones científicas, AlphaFold2 se ha usado para la investigación en productos farmacéuticos y tecnología medioambiental; para comprender mejor la resistencia a los antibióticos y crear imágenes de enzimas que pueden descomponer el plástico. Anteriormente se necesitaban años para obtener una estructura proteica, gracias a la aportación de Demis Hassabis y John Jumper, ahora se lleva a cabo en unos minutos. El equipo de AlphaFold2 creó inmediatamente grandes bases de datos de estructuras de proteínas predichas, primero para el proteoma humano y luego para la mayoría de secuencias (> 200 millones) disponibles en la base de datos UniProt (Universal Protein Resource).

De acuerdo con la Real Academia de Ciencias de Suecia, los logros de David Baker, Demis Hassabis y John Jumper en los campos del diseño computacional y la predicción de la estructura de las proteínas son realmente importantes y tienen implicaciones profundas, ya que la mayoría de las estructuras de proteínas monoméricas ahora se pueden predecir con alta fidelidad y se han creado grandes bases de datos de cientos de millones de estructuras, lo cual ha abierto una nueva era de investigación bioquímica y biológica que incluso tiene ya aplicaciones sobre todo biomédicas (vacunas e inhibidores basados en proteínas) y en la biología sintética<sup>1</sup>.

#### Referencia

- The Royal Swedish Academy of Science. They cracked the code for proteins' amazing structures. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2024/press-release/>



# Cómo recuperar tu cuenta de Whatsapp

Rangel-Rivera Omar  
Sección de Cómputo, IIBO

De acuerdo con un estudio realizado por la empresa Statista, en 2023 el 92.2 por ciento de la población mexicana que cuenta con un teléfono inteligente utiliza la red social Whatsapp, por otro lado, el *Consejo Ciudadano para la Seguridad y Justicia (CCPJS)* estima que el *hackeo* a cuentas de Whatsapp en México ha aumentado más del 600 por ciento en relación con los casos reportados el año pasado, el objetivo sigue siendo realizar prácticas de extorsión y estafas utilizando las cuentas robadas.

## ¿Cómo funciona el robo de cuentas en whatsapp?

Un ataque directo donde nos envían un enlace a través del mismo Whatsapp o a través de un mensaje de texto (SMS) puede ser suficiente para tomar el control de nuestro dispositivo completo, sin embargo, la práctica más común en el robo de cuentas de Whatsapp se da de la siguiente manera:

1. Recibimos una llamada de un número desconocido, no la respondemos y ésta se va al buzón de voz, ahí el atacante valida que puede acceder a escuchar nuestros mensajes de voz, si es así, continúa el ataque.
2. Generalmente, en horas inhábiles nos vuelven a llamar para entrar a nuestro buzón, desde otro teléfono con Whatsapp y utilizando el código de recuperación que es enviado como mensaje de voz, el atacante inicia la recuperación de la cuenta gracias al acceso que obtuvo a nuestro buzón.
3. Inicia el ataque, nuestros contactos reciben mensajes de suplantación con mensajes variados los cuales generalmente solicitan que se deposite o transfiera dinero a un número de cuenta.

## ¿Cómo evitar el hackeo o robo de nuestra cuenta?

La prevención es la mejor herramienta para la ciberseguridad, la forma en la que podemos evitar el robo de nuestra cuenta de Whatsapp es de la siguiente manera:


- A través del soporte de nuestro proveedor de servicio de telefonía, activar el pin de seguridad del buzón de voz, pero si no ocupamos el buzón es mejor solicitar su desactivación.
- En la aplicación de Whatsapp, habilitar la verificación de dos pasos, para lo cual nos solicitarán un código de 6 dígitos los cuales no debemos compartir con nadie, y un correo electrónico para vincularlo a nuestra cuenta de Whatsapp.

Con estas dos simples acciones estaremos “blindando” nuestra cuenta ante las amenazas actuales de esta red social de mensajería instantánea, aunque siempre es posible caer ante un engaño y vulnerar nosotros mismos estas medidas de seguridad.

## ¿Cómo recuperar nuestra cuenta después de un hackeo, robo o extravío de nuestro dispositivo?

Cuando el ataque ha tenido éxito y no tenemos acceso a nuestra cuenta pueden existir dos escenarios:

- Si tenemos vinculada una dirección de correo electrónico a nuestra cuenta de Whatsapp, bastará con solicitar la recuperación de la cuenta por medio de un mensaje de correo electrónico al momento de reinstalar la aplicación en nuestro dispositivo, y revisar la configuración de seguridad del equipo y del buzón de voz para evitar que nos vuelvan a hackear la cuenta.
- Si no teníamos ninguna de las medidas de seguridad habilitadas, el camino es contactar al soporte de Whatsapp, donde nos pedirán autenticarnos y comprobar la propiedad de la línea para recuperar la cuenta e inmediatamente después aplicar la configuración de seguridad en la aplicación y en el buzón de voz.

Whatsapp y la mensajería instantánea en general representa una herramienta muy útil y poderosa para la vida cotidiana y laboral, es importante tomarse el tiempo para configurar adecuadamente nuestros dispositivos y aplicaciones para aprovechar sus beneficios con el menor riesgo posible para nosotros y nuestros contactos. 

Más información: <https://es.wired.com/articulos/como-reconocer-un-mensaje-malicioso-de-whatsapp>