

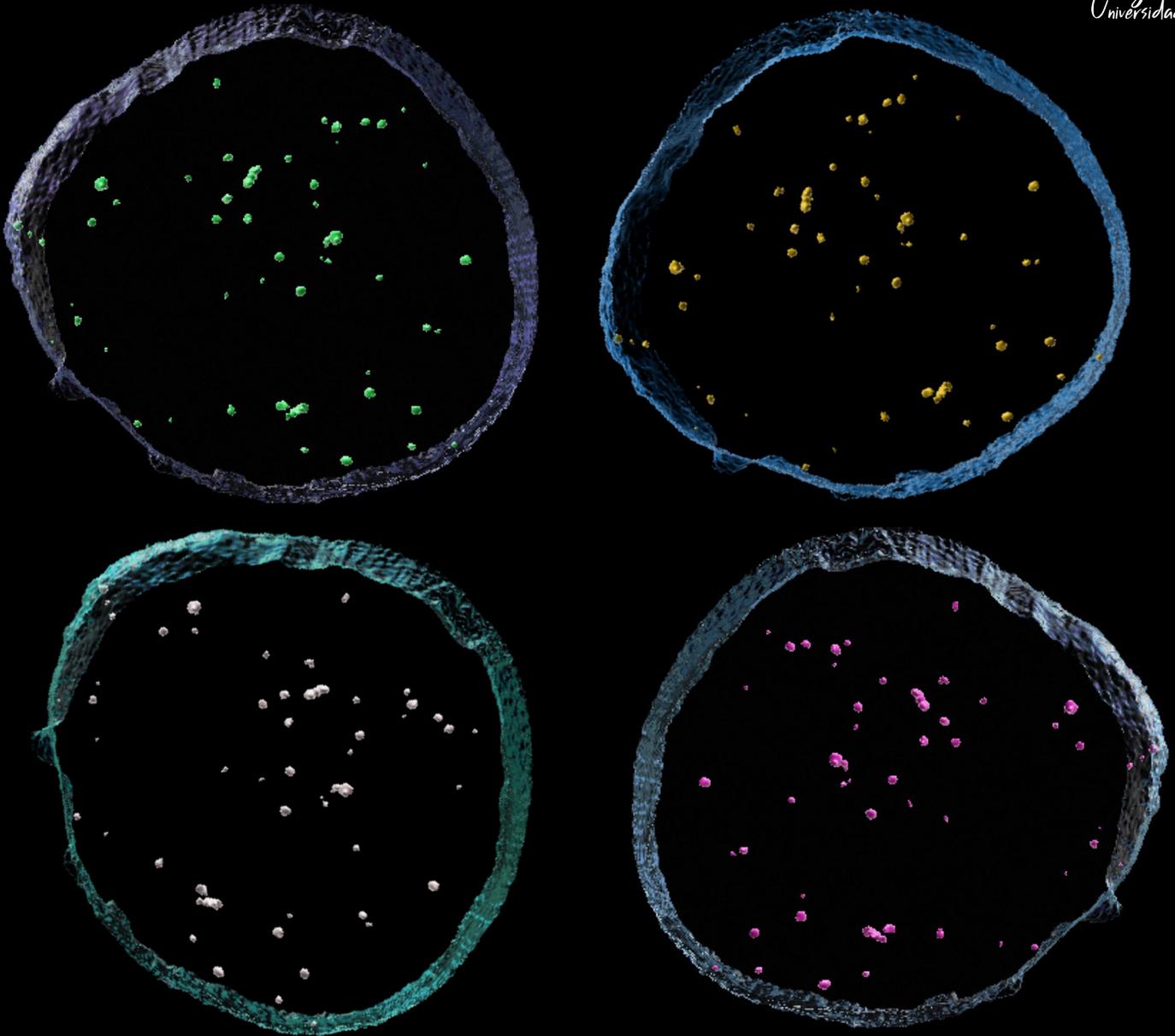


Gaceta Biomédicas



Febrero, 2025 | Año 30 | Número 2 | ISSN 1607 - 6788

UNAM
Nuestra gran
Universidad



5 μ m

Alfredo Rodríguez
recibe importantes apoyos económicos
para realizar investigación en enfermedades
de telómeros cortos



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

Lic. 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 30, número 2. 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 28 de febrero del 2025.

Información disponible en:

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

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

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

CONTENIDO

Febrero, 2025 Año 30 Número 2

3 La terapia génica

al rescate de los pacientes con anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad monogénica rara que se debe a variantes patogénicas (VP).

6 Alfredo Rodríguez

recibe importantes apoyos económicos para realizar investigación en enfermedades de telómeros cortos

Durante 2024, el grupo del doctor Alfredo Rodríguez recibió de la American Society of Hematology (ASH) y la asociación Team Telomere importantes apoyos económicos.

8 Informar

para disminuir el riesgo de cáncer por consumo de alcohol

El consumo de bebidas alcohólicas es una de las principales causas evitables de cáncer en el mundo.

10 El organizador de Spemann-Mangold

y el fenómeno de inducción a 100 años de su descubrimiento

La cuestión del desarrollo ha sido uno de los temas más enigmáticos para el ser humano.

12 Métodos para inhibir la síntesis

de proteínas en *Trypanosoma cruzi*

Para tratar enfermedades sabemos muy bien que existen moléculas naturales, sintéticas o semisintéticas que se diseñan para poder ser administradas.

14 Programa de Jóvenes hacia la Investigación

reconoce a cinco alumnos que realizaron estancias cortas en el IIBO. En el marco de su 35 aniversario, el Programa de Jóvenes hacia la Investigación (PJHI) reconoció a los ganadores de las estancias cortas 2024.

16 Windows App:

el futuro del sistema operativo más utilizado en computadoras de escritorio

Abarca más del 70 por ciento de usuarios de computadoras de escritorio y portátiles en el mundo, el sistema operativo Microsoft Windows.



En portada:
Reconstrucción 3D de los telómeros humanos obtenida con microscopía de iluminación estructurada (SIM) de súper alta resolución. Imagen de Blanca María Salas López, estudiante de la Maestría en Ciencias Biológicas del grupo del doctor Alfredo Rodríguez.

Ediciones anteriores:



La terapia génica al rescate de los pacientes con anemia de Fanconi

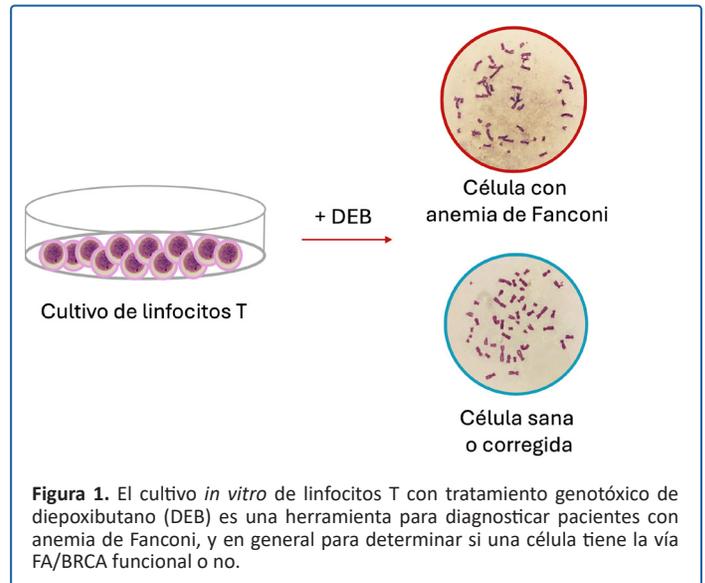


Sara Frías
Unidad Periférica del IIBO en el Instituto Nacional de Pediatría

La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad monogénica rara que se debe a variantes patogénicas (VP) en alguno de los por lo menos 22 genes que participan en la vía llamada FA/BRCA, encargada de reconocer y reparar por recombinación homóloga un tipo de lesiones en el ADN que entrecruzan covalentemente sus dos hebras (ICLs por sus siglas en inglés).

Dentro de estos genes *FANC*, las VP en uno de ellos denominado *FANCA* originan del 60-70 por ciento de los casos de AF reportados en el mundo. La falta de una reparación fidedigna de ICLs, hace que las células de los pacientes con AF utilicen vías alternas propensas a error, que generan inestabilidad cromosómica, la cual tiene consecuencias devastadoras en los individuos que la presentan¹. Su fenotipo se puede resumir en 1) alteraciones en el desarrollo físico (malformaciones congénitas); 2) falla de la médula ósea por pérdida de células madre hematopoyéticas (HSC, por sus siglas en inglés), que puede llegar a pancitopenia, que es la producción disminuida de todas las estirpes hemáticas a una edad promedio de siete años; y 3) alta predisposición a diversos tipos de cáncer¹. Con respecto a esta última característica, para leucemia el riesgo es >200 veces más alto que para la población general, y para la neoplasia mielodisplásica es >5000 veces. Estas neoplasias se presentan en la adolescencia primordialmente. En cuanto a tumores sólidos, el riesgo para cáncer de cabeza y cuello es >500 veces más alto que para la población sana, por lo que un considerable número mueren jóvenes, con una mediana de edad de deceso de 17 años y las principales causas de muerte son la falla medular y el cáncer^{2,3}. Tanto la falla medular como el cáncer tienen su origen en la inestabilidad cromosómica, que a su vez se debe a la falla en la reparación de ICLs que se generan por agentes alquilantes endógenos o exógenos como la mitomicina C (MMC) y el diepoxibutano (DEB), compuestos con los que se reta a las células AF para realizar un diagnóstico preciso, ya que las células con genes *FANC* íntegros, tienen una vía FA/BRCA capaz de reparar eficientemente los ICLs, mientras que las células de los pacientes con AF no lo hacen y esto es evidente si se analizan sus cromosomas¹ (Figura 1).

El tratamiento para los pacientes con AF ha sido un reto para los médicos, actualmente el trasplante alogénico (cuando las células provienen de un donante) de células madre/progenitoras hematopoyéticas es la única terapia curativa para la falla de la médula ósea y para disminuir la frecuencia del cáncer hematológico. Esta terapia incluye un régimen preparativo utilizando radioterapia y quimioterapia, agentes genotóxicos que tienen como objetivo eliminar las células hematopoyéticas AF, para que se implanten las del donador. Aunque el acondicionamiento ha tenido grandes avances, se continúan administrando agentes altamente tóxicos, a los cuales los pacientes con AF son extremadamente sensibles debido a su intrínseco defecto en la reparación del ADN, de manera que se presentan efectos secundarios graves, como un incremento en la incidencia



de cáncer, sobre todo de cabeza y cuello, que es muy posible esté relacionado con el acondicionamiento y la enfermedad de injerto contra huésped^{4,5}.

Ante este panorama, la terapia génica (TG) ha surgido como una estrategia alternativa al trasplante alogénico, lo que da esperanza a los pacientes con AF debido a que 1) es una enfermedad monogénica, de manera que restaurando un solo gen, se puede restablecer la funcionalidad celular; 2) las complicaciones graves como la falla medular y las neoplasias hematológicas tienen su origen en las HSCs que, si recuperan la función génica perdida, rescatan la hematopoyesis y disminuyen el riesgo de cáncer hematológico; 3) las HSCs pueden ser accesibles para modificarlas *ex vivo* (fuera del individuo), y 4) no producen una reacción injerto contra huésped, por ser células autólogas.

A pesar de varios ensayos clínicos que iniciaron hace cerca de tres décadas⁶, no se había podido implementar una estrategia de TG que fuera exitosa. Afortunadamente, los doctores Paula Río, Juan Bueren y sus colegas en España lo han logrado⁷, y no ha sido azaroso, ha sido más bien el resultado de un gran trabajo preliminar con el que resolvieron grandes retos para implementar exitosamente la TG en los pacientes con AF mediante el ensayo clínico de fase 1/2, FANCOLEN-1. Los investigadores lograron superar obstáculos como el contar con pocas células HSCs que además tienen tendencia a la apoptosis, ambas características inherentes a esta enfermedad. También

resolvieron la alta sensibilidad a los acondicionamientos genotóxicos que pueden tener consecuencias adversas a corto y largo plazos, pero que se habían implementado como necesarios para “hacer lugar” para que el injerto de las células HSC modificadas se reinstalara en la médula ósea⁸.

El grupo español en primer lugar identificó un vector lentiviral, el PGK-FANCA.Wpre*, capaz de introducir el gen *FANCA* silvestre en células HSC deficientes en este gen y una estrategia de corta transducción, con lo que no sólo se obtenían células corregidas, sino que también presentaban una ventaja proliferativa sobre las células deficientes en *FANCA* en receptor murino⁹. Posteriormente, trabajaron en la obtención de grandes cantidades de HSCs de los pacientes, lo cual consiguieron mediante un tratamiento combinado de factor estimulante de colonias de granulocitos y plerixafor, esto les permitió movilizar las células HSCs desde la médula ósea hacia la sangre periférica, para su posterior colección; así el sacar a las células de la médula ósea y no aplicar la quimioterapia/radioterapia de acondicionamiento, fue un procedimiento clave para el éxito de su estrategia. Por último, seleccionaron a los pacientes adecuados, aquellos que no presentaran aún una falla medular severa^{10,11}.

Con todo este historial de investigación, finalmente a finales de 2024 Río y sus colegas publicaron el primer ensayo clínico en humanos, que con TG y sin acondicionamiento genotóxico, corrigió exitosamente las células HSC de pacientes con anemia de Fanconi para restablecer la funcionalidad de su médula ósea⁷.

El ensayo clínico de TG *ex vivo* se realizó en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús en Madrid y en el Hospital Vall d’Hebron en Barcelona. Se captaron nueve pacientes, de entre 3 y 7 años de edad, con AF debido a una VP en

el gen *FANCA* y sin presentar aún falla medular severa (modificación 5 del FANCOLEN-1).

A cada paciente se le movilizaron las HSCs de la médula ósea, mediante los fármacos filgrastim y plerixafor, para recolectarlas de su sangre periférica; en cinco pacientes las crio preservaron, en tres las manejaron en fresco y en un paciente se usó una mezcla de crio preservadas y frescas. En todos los casos, a cada paciente sin previo acondicionamiento citotóxico, se le infundieron vía intravenosa sus propias HSCs, inmediatamente después de que se habían corregido *ex vivo* mediante la transducción del gen *FANCA* normal por el vector terapéutico PGK-FANCA.Wpre* (Figura 2). El siguiente paso fue determinar la seguridad y eficacia del ensayo con un seguimiento a corto y largo plazos de hasta 7 años después del procedimiento. Para determinar la seguridad del procedimiento, se evaluaron hasta tres años después de la infusión de las HSCs corregidas todos los eventos adversos, tanto a corto como a largo plazo, para lo cual consideraron el análisis de los sitios de inserción y la competencia replicativa del lentivirus *in vitro*; se hicieron también análisis de laboratorio a los pacientes, así como exámenes médicos físicos. Por otra parte, la eficacia del tratamiento se demostró por el injerto exitoso de las células transducidas y se definió en primer lugar por la presencia de 0.1 copias del vector terapéutico por célula nucleada en médula ósea o en sangre periférica, dos años después de la infusión y sin que estos valores declinaran en el año previo. En segundo lugar, se consideró exitoso si el paciente había mostrado al final del segundo año un incremento substancial y sostenido por un año, de al menos un parámetro hematológico.

La estrategia de este ensayo clínico se aplicó a nueve pacientes con VP en el gen *FANCA*, con una media de edad de

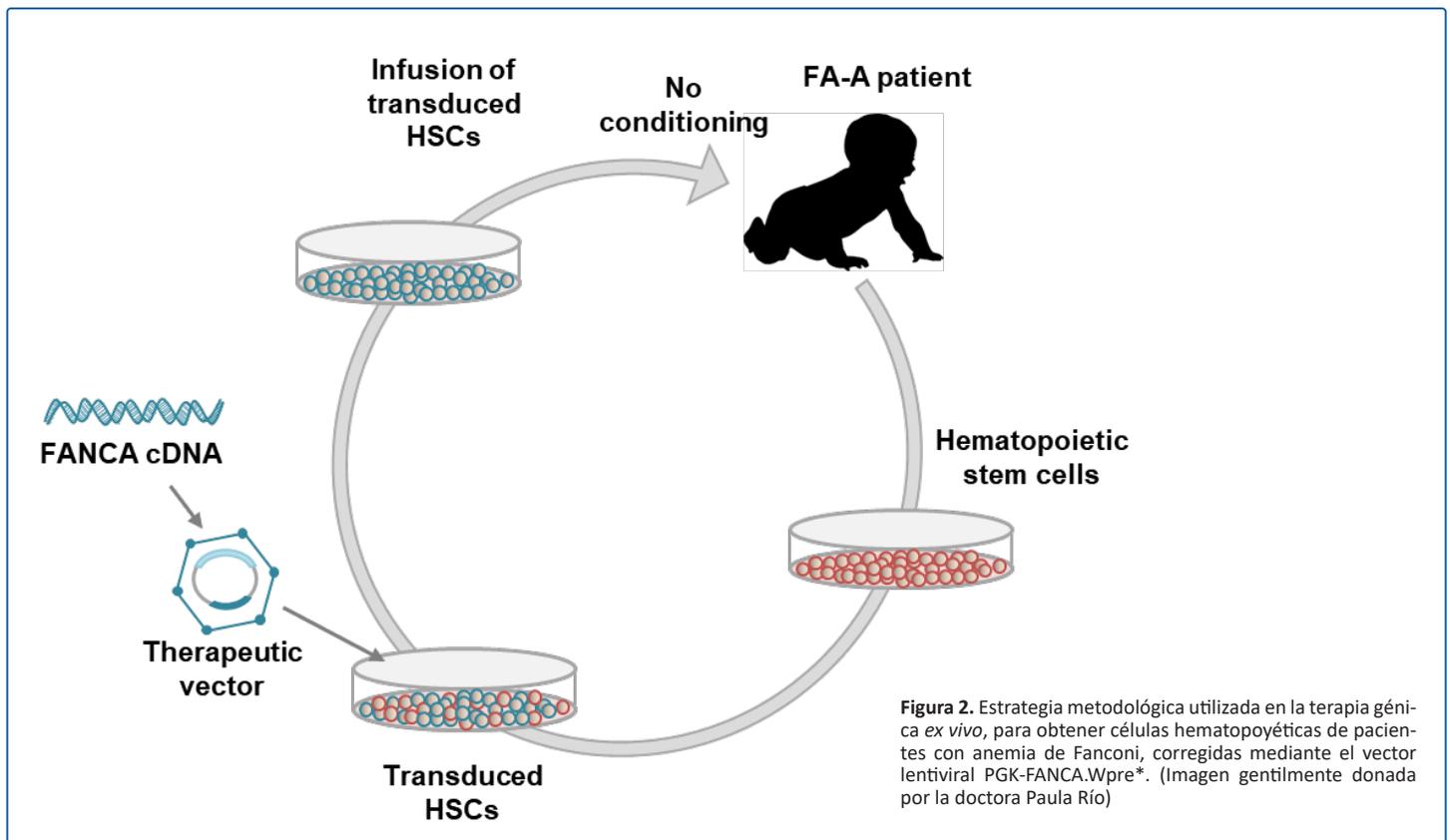


Figura 2. Estrategia metodológica utilizada en la terapia génica *ex vivo*, para obtener células hematopoyéticas de pacientes con anemia de Fanconi, corregidas mediante el vector lentiviral PGK-FANCA.Wpre*. (Imagen gentilmente donada por la doctora Paula Río)

cinco años y sin falla medular severa. En un paciente, el producto de la transfección presentó una contaminación bacteriana, por lo que sólo ocho pacientes cumplieron el criterio para evaluar la seguridad y eficacia.

Las HSCs transducidas mostraron una mediana de número de copias virales por célula de 0.49, lo cual indicaba que la mayoría de las células tenía por lo menos una copia por célula del gen *FANCA* funcional. No se detectaron eventos genotóxicos peligrosos, debido a la inserción viral. Por otra parte, como se esperaba en una infusión de células autólogas, no hubo reacción de injerto contra huésped y sin acondicionamiento tóxico, los eventos médicos adversos que se presentaron fueron pocos y se relacionaron más con la movilización y colección de las células de la médula ósea, que con el procedimiento de infusión o con la respuesta a las células corregidas. De hecho, no se registraron reacciones inmunes contra la proteína *FANCA* o contra proteínas virales.

A los ocho pacientes incluidos, se les infundieron entre 48 mil 575 y un millón 738 mil 100 células HSC corregidas por kilogramo de peso del paciente, cinco de ellos mostraron una eficacia de integración de por lo menos 0.1 copias del vector por célula, en todos los linajes celulares hematológicos. En tres pacientes se pudieron infundir más de 240 mil células corregidas; dos de ellos infundidos con un "pool" de colonias, mostraron altos niveles de injerto y una corrección sostenida de la falla medular, con mejoría evidente de las líneas de eritrocitos y plaquetas, así como estabilización de neutrófilos, que se sostuvo hasta 7 años después del tratamiento. El tercer paciente con más de 240 mil células corregidas, pero infundido con colonias individuales, no mostró mejoría en la celularidad de la médula ósea; él, al igual que los otros cinco pacientes en los que no se alcanzó el número aparentemente umbral de células infundidas, se les trató con terapias alternativas como terapia con fármacos o trasplante de HSCs.

Los estudios funcionales de linfocitos de sangre periférica de los dos pacientes con una TG exitosa mostraron resistencia a la MMC y disminución de las aberraciones cromosómicas cuando se trataban con DEB (como en la Figura 1). Estos análisis mostraron que las células corregidas se comportaban como normales, sin embargo, el reemplazo celular no fue total, de manera que aún presentaban células AF, es decir no corregidas. Esto fue también una enseñanza importante, ya que aunque las células corregidas pueden sostener una hematopoyesis por largo tiempo, la presencia de las células AF tienen aún potencial de transformación maligna. Esto fue evidente en uno de los pacientes que presentó —en células no corregidas— una duplicación del cromosoma 1q, que es una alteración cromosómica que se considera propia de una clona pre-leucémica¹² y por lo cual el paciente deberá tener un seguimiento médico cercano. Afortunadamente, los pacientes que no tuvieron una TG exitosa, se les puede tratar con las terapias convencionales, sin la desventaja de haber pasado por una quimioterapia/radioterapia.

Los resultados de este ensayo clínico fueron excelentes, no sólo porque por primera vez en la historia se utilizó exitosamente la terapia génica *ex vivo* para corregir el sistema hematopoyético de pacientes AF, sin acondicionamiento genotóxico. También fue exitoso porque de los casos en los que no se tuvo una mejoría de la falla medular, el análisis cuidadoso de sus resultados dejó enseñanzas útiles para los futuros ensayos clínicos para mejorar la estrategia de la TG en anemia de Fanconi. Será también tarea importante corro-

borar que, en efecto, esta estrategia de TG y la ausencia de acondicionamiento genotóxico, disminuye la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello, riesgo que incrementa en estos pacientes con otras terapias como el trasplante alogénico o TG que incluyen un pretratamiento tóxico.

En resumen, el trabajo de Paula Río y sus colaboradores en Madrid y Barcelona ha logrado tirar barreras tales como trabajar con un bajo número de células hematopoyéticas disponibles para realizar la TG y de manera importante, el no vulnerar la débil defensa de los pacientes con AF contra los agentes genotóxicos, eliminando la quimioterapia/radioterapia preparatoria para la infusión. Es un ejemplo de investigación traslacional que ha logrado llegar desde la mesa del laboratorio, hasta la cama del paciente exitosamente. ●

Bibliografía

1. García-de-Teresa, B., Rodríguez, A., Frias, S. (2020) Chromosome Instability in Fanconi Anemia: From Breaks to Phenotypic Consequences. *Genes (Basel)*, **11**:1528. <https://doi.org/10.3390/genes11121528>
2. Alter, B.P., Giri, N., Savage, S.A., et al. (2018) Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*, **103**:30-39. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.178111>
3. Altintas, B., Giri, N., McReynolds, L.J., Best A, et al. (2023). Genotype-phenotype and outcome associations in patients with Fanconi anemia: the National Cancer Institute cohort. *Haematologica*, **108**:69-82. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279981>
4. Mehta, P.A., Davies, S.M., Leemhuis, T., et al. (2017) Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood*, **129**:2308-2315. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-743112>
5. Bonfim, C., Nichele, S., Loth, G., et al. (2022) Transplantation for Fanconi anaemia: lessons learned from Braz. *Lancet Haematol*; **9**:e228-e236. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00032-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00032-1)
6. Liu, J. M., Kim S., Read E.J., et al. (1999) Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (*FANCC*). *Hum. Gene Ther.* **10**, 2337–2346. <https://doi.org/10.1089/10430349950016988>
7. Río, P., Zubizaray, J., Navarro, S., et al. (2024) Haematopoietic gene therapy of non- conditioned patients with Fanconi anaemia-A: results from open-label phase 1/2 (FANCOLEN-1) and long-term clinical trials. *Lancet*, **404**:2584-2592 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01880-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01880-4)
8. Oved, J.H., Russell, A., DeZern, A., et al. (2025) The role of the conditioning regimen for autologous and ex vivo genetically modified hematopoietic stem cell- based therapies: recommendations from the ISCT stem cell engineering committee. *Cytotherapy*, **27**:78-84. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2024.09.001>
9. Río, P., Navarro, S., Guenechea, G., et al. (2017) Engraftment and in vivo proliferation advantage of gene-corrected mobilized CD34+ cells from Fanconi anemia patients. *Blood*, **130**:1535-154. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-774174>
10. Río, P., Navarro, S., Wang, W., Sánchez-Domínguez, R., et al. (2019) Successful engraftment of gene- corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia. *Nat Med*, **25**:1396-1401. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>
11. Sevilla, J., Navarro, S., Río, P., et al. (2021) Improved collection of hematopoietic stem cells and progenitors from Fanconi anemia patients for gene therapy purposes. *Mol Ther Methods Clin Dev*, **22**:66-75. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.06.001>
12. Sebert, M., Gachet, S., Leblanc, T., et al. (2023) Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. *Cell Stem Cell*, **30**:153–170. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2023.01.006>

Alfredo Rodríguez recibe importantes apoyos económicos para realizar investigación en enfermedades de telómeros cortos

Mtra. Sonia Olguin
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

Durante 2024, el grupo del doctor Alfredo Rodríguez recibió de la *American Society of Hematology* (ASH) y la asociación *Team Telomere* importantes apoyos económicos para implementar en México el diagnóstico de enfermedades causadas por telómeros cortos, específicamente la disqueratosis congénita (DC) y otros desórdenes de la biología de los telómeros (TBD por sus siglas en inglés), y para realizar análisis espaciales de pulmón e hígado fibróticos de pacientes con DC/TBD, lo que permitirá descubrir determinantes celulares y moleculares de la fibrosis, respectivamente.

Los telómeros, explicó en entrevista el doctor Alfredo Rodríguez, son secuencias repetitivas de ADN compuestas por los nucleótidos (TTAGGG) que se encuentran en los extremos de los cromosomas y que protegen su integridad; con la edad los telómeros se van acortando con las divisiones celulares normales. Explicó que no todos nacemos con los telómeros del mismo tamaño, pero hay un rango de longitud telomérica que se considera “normal o sana”.

Mencionó que existe un grupo de enfermedades genéticas conocidas como TBD, y las personas que las padecen, desde muy pequeñas, tienen los telómeros más cortos que la población en general, debido a que presentan mutaciones en el gen que codifica para la telomerasa

(enzima responsable del mantenimiento de la longitud de los telómeros) o en genes que codifican para proteínas que protegen a los telómeros.

El doctor Alfredo Rodríguez, definió a la fibrosis como el depósito excesivo, por parte de los fibroblastos, de proteínas estructurales y matricelulares en el espacio extracelular.

El doctor Alfredo Rodríguez y sus colaboradores estudian la DC y los TBD, enfermedades congénitas que generalmente se heredan de uno o ambos padres, pero que también pueden ser el resultado de una mutación genética espontánea. La DC provoca falla medular y una triada mucocutánea que consiste en leucoplasia en la boca, un patrón pigmentario reticular en pecho y cuello, así como uñas displásicas. La DC/TBD afecta a cada paciente de forma diferente, explicó el doctor, “algunas personas tienen una función de la médula ósea normal y algunas características físicas leves de la afección; sin embargo, otras se ven afectadas de forma más grave y sufren falla medular, pueden requerir trasplante de médula, de pulmón o de hígado debido a que desarrollan fibrosis pulmonar y/o cirrosis hepática, y una de las complicaciones que deben enfrentar en la edad adulta es la aparición de cáncer.

El grupo del doctor Alfredo Rodríguez obtuvo un apoyo de la ASH durante 2024 para establecer el diagnóstico de la DC/TBD en México, el cual consiste en la medición de la longitud telomérica de aquellos pacientes en los que se sospecha DC/TBD, y la cual hasta el momento no se realiza de manera sistemática. Mencionó que, en nuestro país, no se ha logrado realizar el diagnóstico sistemático de los pacientes, debido a que para ello es necesario primero establecer la longitud telomérica de la población sana, sin ella no se puede saber cuáles de los pacientes tienen realmente telómeros muy cortos. Por ello, dijo, “un primer paso es establecer la longitud telomérica sana del mexicano y después detectar a los pacientes que tienen los telómeros muy cortos para posteriormente secuenciar su genoma y detectar las mutaciones o variantes patogénicas que están ocasionando su enfermedad”.

En la sede periférica del Instituto de Investigaciones Biomédicas ubicada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), el grupo del doctor Alfredo Rodríguez va a implementar la medición de longitud telomérica, para lo cual colaborarán con un grupo de investigación de Brasil que es el único en América Latina que realiza el diagnóstico, con el objetivo de convertirse en un Centro de Referencia para el Diagnóstico de DC/TBD, y poder contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes, objetivo que se puede alcanzar con un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Para el estudio, el grupo de científicos incorporará muestras de donadores sanos de todos los rangos de edad, desde cero días de vida (con muestras de cordón umbilical en colaboración con el doctor Héctor Mayani del Centro Médico Nacional Siglo XXI), de niños sanos (en colaboración del INP) y de adultos sanos, en colaboración con investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ) y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

La fibrosis

En diciembre 2024, la asociación *Team Telomere* en colaboración con el *Orphan Disease Center* de la Universidad de Pennsylvania, quienes apoyan desde 2014 a la ciencia de calidad para el estudio de los TBD, otorgaron el financiamiento llamado Million Dollar Bike Ride 2024 al grupo del doctor Alfredo Rodríguez para realizar un trabajo colaborativo entre la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y la Mayo Clinic en Rochester, Minnesota,

en el cual realizarán análisis espaciales de pulmón e hígado fibróticos de pacientes con DC/TBD para descubrir determinantes celulares y moleculares de la fibrosis.

El doctor Alfredo Rodríguez definió a la fibrosis como el depósito excesivo por parte de los fibroblastos, de proteínas estructurales y matricelulares en el espacio extracelular. Agregó que los pacientes con DC/TBD tienen una mayor predisposición a la fibrosis pulmonar y hepática, sin embargo, se sabe muy poco sobre cómo se compone el nicho fibrótico en estos pacientes.

En la fibrosis, dijo, se sabe que las interacciones célula a célula son relevantes, al igual que los vecindarios celulares compuestos por macrófagos y fibroblastos, que son productores de matriz extracelular y promueven el inicio de la fibrosis, mecanismo que sigue siendo mayormente desconocido en los pacientes con DC/TBD.

Mediante transcriptómica espacial de última generación e imágenes multidimensionales de muestras de tejido de pacientes con DC/TBD, el grupo del doctor Rodríguez identificará los tipos celulares y sus estados funcionales en el tejido fibrótico de pulmón e hígado. El análisis de las muestras permitirá a los especialistas crear un atlas celular de tejidos de estos pacientes, con marcadores y métricas que permitan descubrir determinantes fibróticos comunes y divergentes para la evaluación de riesgos y estratificación de los pacientes, así como para proponer dianas terapéuticas para el tratamiento de los mismos.

Los estudios de Alfredo Rodríguez y su equipo internacional y multidisciplinario permitirán aprender del pasado de los afectados y proyectar mejoras para el futuro de estos pacientes. ●

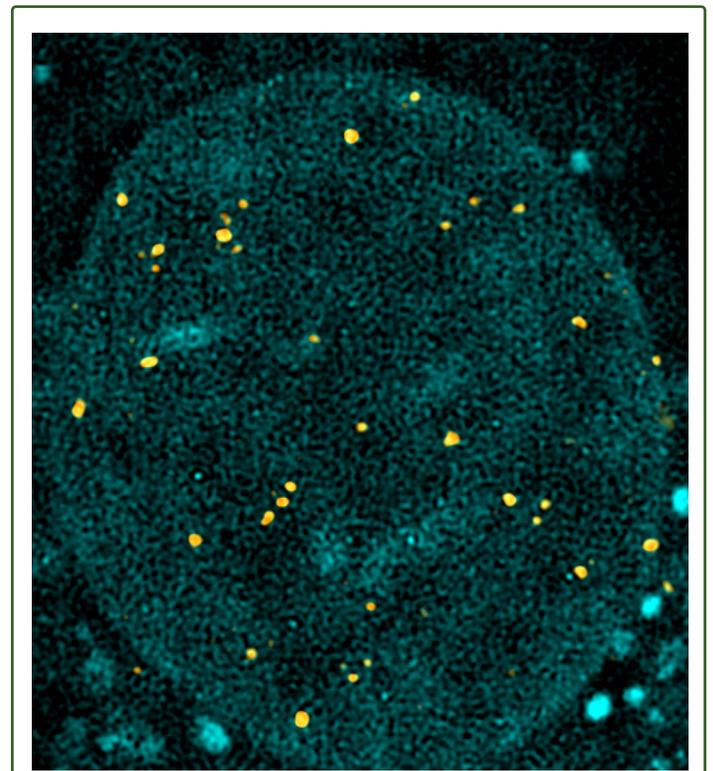


Imagen de los telómeros humanos obtenida con microscopía de iluminación estructurada (SIM) de súper alta resolución, tomada por Blanca María Salas López, estudiante de la Maestría en Ciencias Biológicas del grupo del doctor Alfredo Rodríguez.

Informar para disminuir el riesgo de cáncer por consumo de alcohol

Keninseb García
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

El consumo de bebidas alcohólicas es una de las principales causas evitables de cáncer en el mundo, pero hay una gran brecha entre la percepción que tienen las personas sobre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar cáncer; en Estados Unidos, por ejemplo, menos de la mitad de los adultos es consciente de dicho riesgo. Se trata de un problema de salud pública que requiere atención urgente, para que las personas conozcan de los riesgos y se desarrollen políticas públicas para controlar el consumo.

La Organización Mundial de la Salud ha alertado que consumir alcohol puede relacionarse con el desarrollo de unos 200 padecimientos de salud, entre ellos enfermedades no transmisibles como el cáncer, y desde hace unas cuatro décadas se han ido acumulando las evidencias que lo asocian con el desarrollo de cáncer de mama, hígado, cabeza y cuello, esófago y colorrectal.

A inicios de este año, el cirujano general de los Estados Unidos Vivek Murthy publicó un aviso que destaca la evidencia científica en torno a la relación causal entre el consumo de alcohol y el incremento en el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer, también ofrece recomendaciones para abordar esta cuestión; consideró que se trata de una problemática que requiere la conciencia y la acción inmediata de las autoridades, pues en ese país el consumo de alcohol es la tercera causa prevenible de cáncer (después del tabaquismo y la obesidad) y al año causa casi 100 mil casos y alrededor de 20 mil muertes.

En Estados Unidos el consumo de alcohol es muy común en la población, ya que, de acuerdo con el informe, entre 2019 y 2020 más de 70 por ciento de las personas adultas dijeron consumir una o más bebidas a la semana. “(En México) tenemos otro patrón de consumo: tenemos menos personas consumidoras, pero las que consumen lo hacen en grandes cantidades”, explicó en entrevista la doctora Nancy López Olmedo, del Centro de Investigación en Salud Poblacional del Instituto Nacional de Salud Pública.

En nuestro país, de acuerdo con la OMS, el porcentaje de consumidores excesivos es de 29.5%, siendo de las mayores prevalencias en las Américas, incluso por arriba de EUA (27.9%); lo cual no es trivial, pues la cantidad de alcohol que se bebe es justamente lo que incrementa el riesgo de cáncer.

En México y a nivel mundial se usan dos indicadores para el monitoreo del consumo de alcohol, explicó la doctora Nancy López Olmedo, uno es la prevalencia del consumo actual, “que se define como el consumo de al menos una copa de alcohol o bebida estándar en los doce meses previos y esta prevalencia indica el número de personas en el país que han consumido”; otro es el consumo excesivo de alcohol, “que se define como el consumo de cinco o más copas en hombres y en mujeres de cuatro o más copas por ocasión”, una bebida estándar equivale a 13 gramos de alcohol puro, que son los que contienen 330 mililitros de cerveza, 140 mililitros de vino o 70 mililitros de licor, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana de bebidas alcohólicas.

En cuanto a la prevalencia de consumo actual, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en el año 2023 fue de 21 por ciento en adolescentes de 10 a 19 años y de 55 por ciento en población adulta de 20 años o más, mientras que la de consumo excesivo fue de 14 por ciento en población adolescente y 42 por ciento en adultos, indicó la investigadora.

También se mide el consumo per cápita de alcohol, que estima la cantidad de alcohol puro que se consume (sin considerar el agua ni otros componentes de las bebidas alcohólicas) y se ha estimado que la población de 15 años o más de nuestro país consume alrededor de 5.6 litros de alcohol al año, que equivale a que cada persona de este grupo de edad beba una copa de alcohol al día, agregó.

Sobre un posible nivel seguro de consumo de alcohol, en 2023 la Organización Mundial de la Salud dio a conocer en la revista *The Lancet* que no se habían encontrado evidencias de un valor mínimo en particular a partir del cual comiencen a manifestarse los efectos cancerígenos del alcohol en el cuerpo humano, ni que pudiera existir un efecto protector contra enfermedades cardiovasculares o diabetes tipo 2 que reduzca el riesgo de cáncer, por lo cual no se puede establecer una cantidad segura de consumo para el cáncer, ni debe promoverse como factor protector de otras enfermedades.

La relación causal entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar cáncer se determina a partir de evaluaciones exhaustivas de la evidencia científica y la aplicación de criterios científicos que pongan de manifiesto su vinculación. Las evidencias al respecto se han ido acumulando desde la década de 1980; algunas provienen de estudios epidemiológicos observacionales y metaanálisis hechos en diferentes poblaciones del mundo en los que se ha analizado el consumo de alcohol y el subsecuente desarrollo de cáncer en cientos de miles de personas seguidas a lo largo del tiempo.

Además, se han realizado otras investigaciones enfocadas en entender los mecanismos biológicos por los cuales el alcohol puede llevar tanto al desarrollo de cáncer como de muerte, algunos de ellos utilizando modelos experimentales en los que se observó que el beber agua con etanol (el tipo de alcohol puro que se encuentra en las bebidas alcohólicas) incrementa la cantidad de tumores en distintas partes del organismo.

Fue por toda la evidencia acumulada que la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer de la Organización Mundial de la Salud (IARC, por sus siglas en inglés) catalogó al alcohol dentro del grupo 1 de carcinógenos, que es el más alto de su clasificación porque hay suficiente evidencia de la capacidad que tiene el agente de causar cáncer en humanos; de igual manera, el sistema

de puntuación estandarizado del Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer/Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (WCRF/AICR, por sus siglas en inglés) ubicó el vínculo entre consumo de alcohol y cáncer en la categoría más alta debido a la solidez de las pruebas al respecto, se menciona en el informe del cirujano general.

El doctor Alejandro Zentella Dehesa, investigador del departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas, explicó en entrevista que el cáncer tiene su origen en cambios a nivel de la molécula de ADN que contiene nuestra información genética, que son causados ya sea por la presencia de formas hereditarias de cáncer o por la exposición a diversos compuestos, como el etanol, y a procesos físicos.

Algunas de las formas por las que el alcohol produce sus efectos nocivos han sido mejor descritas que otras; la más clara de ellas está relacionada con el acetaldehído, uno de los productos del metabolismo que se realiza en el hígado para que el alcohol pueda ser eliminado y del que desde hace tiempo se conoce su potencial mutagénico, ya que puede reaccionar con el material genético y al hacerlo afecta la manera como la información genética se lee y se hereda, lo cual aumenta la probabilidad de mutaciones que hacen que las células proliferen de forma descontrolada e impiden que se corrijan los errores que se producen durante la replicación del ADN, detalló el doctor Zentella.

Durante la metabolización del alcohol también se producen especies reactivas de oxígeno, “que tienen ciertas funciones en condiciones normales, pero cuando están en exceso (y este exceso se puede deber al consumo de alcohol) pueden llevar a estrés oxidativo celular y al riesgo de cáncer”, explicó la doctora López Olmedo.

Aunado a esto se ha encontrado que el consumo de alcohol puede incrementar los niveles de hormonas, como los estrógenos, que tienen un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama y ovario; así mismo, puede alterar el metabolismo de folatos y retinoides, los cuales tienen funciones relacionadas con la división y la renovación celular, respectivamente, que al verse alteradas pueden favorecer el desarrollo de cáncer, explicó la investigadora.

Además otros carcinógenos provenientes del humo de cigarro y de la contaminación atmosférica pueden dis-

solverse en el alcohol y de esta manera absorberse más fácilmente en el cuerpo. “El alcohol también altera el sistema inmune, el sistema de defensa; entonces cuando una persona tiene cáncer también esto va a llevar a una metástasis y finalmente a la muerte”, añadió.

Con base en la información epidemiológica disponible, la doctora López Olmedo y sus colaboradores han hecho estimaciones que indican que en 2019 en nuestro país un alto porcentaje del total de muertes por distintos tipos de cáncer fueron atribuibles al consumo de alcohol; por ejemplo, en el caso del cáncer de garganta, 35 por ciento de las muertes se relacionaron con el consumo de alcohol, de boca 28 por ciento y de laringe 21 por ciento. Indicó que en nuestro país alrededor de 12 por ciento del total de las muertes por cáncer se debieron al consumo de alcohol, apenas unos tres puntos por debajo de la cifra a nivel mundial.

Pese a estas evidencias que relacionan directamente el consumo de alcohol con el cáncer, una encuesta de concientización sobre el riesgo realizada por el Instituto Americano para la Investigación del Cáncer en 2019 mostró que menos de la mitad de las personas adultas estadounidenses reconocieron que hay una relación clara entre el alcohol y el desarrollo de cáncer, en comparación con el alto porcentaje de participantes que sí conocían el riesgo de la exposición a la radiación, el tabaco y asbesto.

En opinión del doctor Zentella, en nuestro país la percepción del riesgo por consumo de alcohol se asocia más a otras complicaciones como la cirrosis hepática, que al cáncer; por ello consideró que es importante encontrar estrategias para “hacer que el alcohol sea equiparado al tabaco en términos de algo que consumimos y que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer. Es una tarea que tendríamos pendiente”.

La doctora López Olmedo apuntó que es necesario informar sobre los riesgos sin caer en la prohibición; “que se sepan los riesgos y a que partir de esto haya una decisión individual, pero también acciones a nivel de políticas públicas que prevengan y reduzcan el consumo de alcohol en la población”.

Para reducir los daños relacionados con el alcohol, la OMS promueve la implementación de una serie de intervenciones costo efectivas, que inciden sobre los precios e impuestos, la disponibilidad física, las medidas contra la conducción bajo los efectos del alcohol,

el marketing y publicidad, y la respuesta de los servicios de salud. El cirujano general de Estados Unidos considera que un paso importante en la prevención del cáncer relacionado al alcohol es realizar cambios en las características de las etiquetas de las bebidas alcohólicas —que en ese país no se ha modificado desde su creación en 1988— para hacer que la advertencia sanitaria sea más visible y más eficaz a la hora de informar sobre el riesgo de cáncer.

A esta medida de modificar el etiquetado de las bebidas alcohólicas, que en nuestro país por mandato de la “Norma Oficial Mexicana NOM-142-SSA1/SCFI-2014, Bebidas alcohólicas. Especificaciones sanitarias. Etiquetado sanitario y comercial”, sólo incluye la leyenda “EL ABUSO EN EL CONSUMO DE ESTE PRODUCTO ES NOCIVO PARA LA SALUD” en letra mayúscula helvética condensada y caracteres claros, se sumó el pasado 21 de enero la Academia Nacional de Medicina de México en voz de su presidente en turno, el doctor Raúl Carrillo Esper, quien anunció que en coordinación con el diputado Éctor Jaime Ramírez Barba se está trabajando en una iniciativa de ley para promover el etiquetado de advertencia en las bebidas alcohólicas, similar al que se incluye en las cajetillas de cigarros.

En el documento, el cirujano general de Estados Unidos afirma que existen pruebas considerables que respaldan el uso de las etiquetas de advertencia sanitaria como “métodos bien establecidos y eficaces para aumentar la conciencia sobre los peligros para la salud y fomentar el cambio de comportamiento”.

La doctora López Olmedo también consideró que, aunque hay opiniones que señalan que el etiquetado no modifica el consumo de ciertos productos, “es una forma de darle a conocer a la población los riesgos y empezar a discutir sobre el tema”.

Hay un consenso sobre la pertinencia de que la población reciba información sobre los riesgos de cáncer, y otras afectaciones, asociadas al consumo de alcohol, que pueda tomar en cuenta al momento de decidir si bebe o no y en qué cantidad. “Queremos cambiar un poco esta responsabilidad individual, porque hay todo un ambiente que promueve el consumo de alcohol. Desde el área de epidemiología promovemos políticas que van a impactar en la población”, finalizó la doctora López Olmedo. ●

El organizador de Spemann-Mangold y el fenómeno de inducción a 100 años de su descubrimiento

Samantha Acosta Cruz, Liam Aguilar Pérez, Jimena Martínez Mendez, Víctor Ángel Urbieto Ortiz y Daniel Ríos Barrera
Departamento de Biología Celular y Fisiología, IIBO-UNAM

La cuestión del desarrollo ha sido uno de los temas más enigmáticos para el ser humano. El origen de los seres vivos, incluidos nosotros mismos, ha dado lugar a innumerables explicaciones. Durante milenios, la religión, la filosofía y los mitos fueron las principales bases para interpretar este fenómeno.

No fue sino hasta el siglo XIX, con el surgimiento de condiciones instrumentales e ideológicas adecuadas, que el desarrollo comenzó a formalizarse como una disciplina científica moderna. El reconocimiento de que los tejidos están formados por células, resultó fundamental para el estudio comparativo del desarrollo a nivel anatómico y morfológico. La facultad del rastreo de tejidos con características particulares en distintos estadios, permitió entender los pasos de la formación de un embrión^{1, 2}. Sin embargo, aún permanecía oculto el mecanismo que permite a las estructuras ubicarse correctamente en el espacio. En la historia de la ciencia, existen sucesos de éxito, donde la curiosidad de algunos se combina con el

escenario de su época y con una serie de circunstancias favorables, que desembocan en experimentos dignos de un reconocimiento por su impacto en el conocimiento humano, uno de estos experimentos, y por mérito propio, es el descubrimiento del Organizador de Spemann-Mangold.

Esta hazaña sucedió en la República de Weimar en tiempos de posguerra, en donde la desolación y la desesperanza reinaba debido a la derrota y disolución del Imperio Alemán durante el fin de la Primera Guerra Mundial en 1918. En este contexto, Hans Spemann un embriólogo reconocido, ya había mostrado interés en el desarrollo embrionario. En 1903, realizó un experimento clave en salamandras, en el que separó el embrión en dos utilizando cabello de bebé, esto demostró que las células embrionarias poseen la capacidad de desarrollar estructuras completas, dependiendo de las interacciones entre distintos tejidos³. Spemann puso en debate dos corrientes del desarrollo existentes en el siglo XIX y principios del siglo XX, una es la visión reduccionista-mecanicista que intenta explicar los procesos de formación de organismos con ciencias exactas, y el vitalista apoyaba una visión de los organismos como expresiones de un carácter vital esencial⁴.

La llegada de una nueva estudiante de doctorado al laboratorio de Spemann en el Instituto Zoológico de Friburgo, supondría un hito en la biología del desarrollo. Esta estudiante fue Hilde Mangold-Proscholdt, la cual adquiere el apellido de su futuro esposo y asistente de Spemann, Otto Mangold. Los experimentos de Hilde Mangold-Proscholdt bajo la asesoría de Hans Spemann, culminaron en el descubrimiento del organizador

primario. Este hallazgo derivó en las bases de una visión materialista-orgánica del desarrollo, en la cual diferentes compuestos celulares ocasionan diversas respuestas coordinadas para dirigir el destino y comportamiento de los tejidos⁵.

¿En qué consisten los experimentos de Mangold y Spemann?

La brillante Hilde Mangold-Proscholdt, trabajó con dos especies de salamandras, *Triton cristatus* y *Triton taeniatus* (actualmente *Lissotriton vulgaris*) que se distinguen por sus patrones distintos de pigmentación, lo cual más adelante le permitió reconocer el tejido trasplantado entre los embriones de ambas especies^{6, 7}. Mangold-Proscholdt seleccionaba embriones que estaban en una etapa muy temprana de su desarrollo, la etapa de gástrula, de los cuales tomaba pequeños fragmentos de tejido de la región del blastoporo dorsal, zona que Spemann consideraba importante pues creía que era de donde se originaría la mayor parte de las capas germinales.

Estos embriones “quiméricos” se recuperaban de la manipulación y posteriormente eran observados para detectar anomalías, a partir del estudio de su morfología. El análisis de las fotografías de las secciones histológicas, de las cuales Mangold-Proscholdt realizó sus famosos dibujos (recientemente publicadas a color⁷), donde detalló cada célula, núcleo y gránulos de pigmento en caso de estar presentes, evidenció el fenómeno de inducción embrionaria. Observó que esos fragmentos del blastoporo actuaban como un centro organizador que inducían un eje secundario completo, donde los fragmentos trasplantados del embrión actuaban en células aledañas dirigiéndolas a linajes que normalmente no adquirirían, lo que evidencia que no existe un destino celular fijo, sino que hay influencias específicas de acuerdo con la región del embrión que determinan su destino celular final^{6, 8}.

El descubrimiento del organizador le dio a Hans Spemann el Premio Nobel de Medicina en 1935. Hilde Mangold-Proscholdt murió trágicamente en 1924, aunque su tesis doctoral fue directamente responsable del Premio Nobel de Spemann. En experimentos posteriores se descubrió cómo funciona el organizador: proteínas de la familia de las BMPs especifican estructuras ventrales; y WNT, las posteriores, ambos

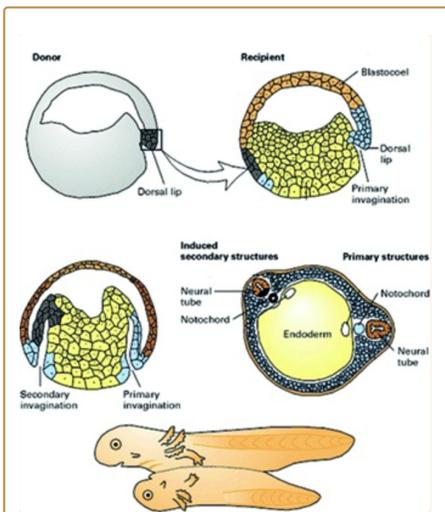


Figura 1. Esquema de los experimentos de Hilde Mangold-Proscholdt. En negro se muestran las células trasplantadas y cómo éstas sólo contribuyen a formar la notocorda al mismo tiempo que inducen un tubo neural y otras estructuras en la zona donde se trasplantaron. J. Van Robays, CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>, via Wikimedia Commons



Figura 2. Piezas de Hans Spemann en exhibición en el Museo de la Universidad de Friburgo, Alemania. Se muestra un microscopio, laminillas, cuaderno de notas, y un libro de Genética de Spemann. Si bien Spemann conocía los experimentos de la herencia realizados en *Drosophila*, (como se muestra en un libro con el cariotipo de *Drosophila*), Spemann no llegó a descifrar cómo el fenómeno de inducción se relacionaba con los mecanismos de la herencia. Fotografías por Daniel Ríos, IIBO-UNAM.

se extienden a lo largo de la blástula⁹. El organizador de Spemann implica fenómenos tan complejos que su explicación tuvo que esperar al descubrimiento de nuevos métodos de marcaje que permitieran trazar mapas de destino¹⁰. Eventualmente se descubrió que otros vertebrados también tienen un organizador, llamado “nódulo de Hansen” en aves, “escudo” en peces y simplemente “nodo” en mamíferos. Los procedimientos para la diferenciación de células troncales embrionarias o pluripotentes inducidas se basan en el conocimiento obtenido de los experimentos con anfibios iniciados por Spemann y Mangold-Proscholdt. Además, las señales que se producen desde el organizador son reutilizadas en otros procesos del desarrollo para dar información posicional a las células de muchos linajes.

De Hilde Mangold-Proscholdt a la actualidad: Celebración de los 100 años

En conmemoración del centenario de este hito científico, la comunidad académica celebró el impacto y legado que sigue teniendo esta investigación en el campo de la biología del desarrollo y en la biología evolutiva con el simposio internacional *Self-Organisation in Biology – Spemann-Mangold Centennial Symposium*, llevado a cabo del 16 al 19

de septiembre en la Universidad de Friburgo, Alemania; el mismo lugar donde Hans Spemann realizó sus investigaciones. Además del simposio, se exhibió una exposición temporal en el museo de la Universidad^{11, 12}.

El evento, organizado por Wolfgang Driever de la Universidad de Friburgo en colaboración con Eddie De Robertis de la Universidad de California, Roberto Mayor de la University College London, la Sociedad Internacional de Biología del Desarrollo y ELSEVIER, contó con la participación de más de 40 ponentes, entre ellos la galardonada con el Premio Nobel, Christiane Nüsslein-Volhard. Se abordaron temas actuales que derivan de los experimentos de Spemann y Mangold-Proscholdt, como la comprensión molecular y celular de la autoorganización de sistemas en desarrollo, la gastrulación, los gradientes morfogenéticos, el desarrollo de invertebrados y abordajes de evo-devo. En una entrevista con John Williamson, Eddie De Robertis comentó: “In the end, the wider influence of the work that Spemann-Mangold started is that we now know all animals develop with a toolkit of highly conserved genes, which is profound for the field of Evo-Devo”¹³, destacando cómo las bases de esta investigación histórica impulsaron nuevos descubrimientos en la ciencia. 🌱

Referencias

1. Stern C.D. (2022) Reflections on the past, present and future of developmental biology. *Dev Biol*, **488**: 30–34. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2022.05.001>
2. Fisher A.G. (2024) Cell and developmental biology: grand challenges. *Front Cell Dev Biol*, **12**: 1377073 <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1377073>
3. Sander, K., Faessler, P.E. (2001) Introducing the Spemann-Mangold organizer: experiments and insights that generated a key concept in developmental biology. *Int J Dev Biol*, **45**:1-11. <https://ijdb.ehu.es/article/11291840>
4. von Bubnoff A. (2024) The Spemann-Mangold organizer discovery and society. *Cells Dev*, **178**:203906. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2024.203906>
5. Gilbert, SF., Sarkar, S. (2000) Embracing complexity: organicism for the 21st century. *Dev Dyn*, **219**:1-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0177\(2000\)9999:9999::AID-DVDY1036>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0177(2000)9999:9999::AID-DVDY1036>3.0.CO;2-A)
6. Spemann, H., Mangold, H. (1924) über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Archiv f mikr Anat u Entwicklungsmechanik*. **100**:599–638 <https://doi.org/10.1007/BF02108133>
7. Driever, W., Holzschuh, J., Sommer, L., et al. (2024). Hilde Mangold: Original microscope slides and records of the gastrula organizer experiments. *Cells Dev*, **178**:203909. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2024.203909>
8. De Robertis, E.M., Driever, W., Mayor, R. (2024) Celebrating the centennial of the most famous experiment in embryology: Hilde Mangold, Hans Spemann and the organizer. *Cells Dev*, **178**:203921. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2024.203921>
9. Kumar, V., Park, S., Lee, U., Kim, J. (2021) The Organizer and Its Signaling in Embryonic Development. *J Dev Biol*, **9**:47. <https://doi.org/10.3390/jdb9040047>
10. Harland R. (2008) Induction into the Hall of Fame: tracing the lineage of Spemann's organizer. *Development*, **135**:3321-3. <https://doi.org/10.1242/dev.021196>
11. Elsevier. [s.f] Self-Organization in Biology. <https://www.elsevier.com/events/conferences/all/freiburg-spemann-mangold-symposium/committee-and-speakers>
12. Centre for Integrative Biological Signaling Studies [s.f.] Symposium on the Spemann-Mangold-Organiser. <https://www.cibss.uni-freiburg.de/news/spemann-mangold-centennial>
13. Williamson J. (2023) Celebrating Spemann-Mangold at 100: An interview with Eddy De Robertis. *Cells Dev*, **7**:203828. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2023.203828>

Métodos para inhibir la síntesis de proteínas en *Trypanosoma cruzi*

Berenice Prestegui Martel¹, Kevin Omar Zárate Muñoz², Bertha Espinoza Gutiérrez².

¹Departamento de Inmunología del IIBO.

²Facultad de Ciencias, UNAM.

Para tratar enfermedades sabemos que existen moléculas naturales, sintéticas o semi sintéticas que se diseñan para poder ser administradas. Existen algunas enfermedades para las cuales estos medicamentos son escasos, como ejemplo tenemos a la enfermedad de Chagas que requiere el desarrollo de nuevas y mejores estrategias.

La enfermedad de Chagas constituye un problema de salud que afecta a millones de personas en México y el mundo. Es ocasionada por el parásito *Trypanosoma cruzi* y se transmite principalmente por insectos hematófagos (se alimentan de sangre), que comúnmente reciben el nombre de chinches besuconas (Figura 1A). El curso de la enfermedad es asintomático en la mayoría de los casos. Sin embargo, alrededor de una tercera parte de las personas infectadas desarrollarán afecciones cardíacas y digestivas (Figura 1B). Para el tratamiento de la enfermedad se cuenta únicamente con dos fármacos, Nifurtimox y Benznidazol, que distan de ser tratamientos ideales debido a su escasa eficacia cuando la enfermedad se ha vuelto crónica, así como por sus efectos secundarios¹. Por lo tanto, una estrategia es estudiar cuáles son

sus proteínas consideradas factores de virulencia con el propósito de considerarlas posibles blancos terapéuticos y poder inhibirlas en un futuro².

En este sentido se han desarrollado herramientas capaces de inhibir la síntesis de proteínas codificadas en genes esenciales en *T. cruzi*. Una de estas primeras herramientas fue el uso de recombinación homóloga para reemplazar genes, sin embargo, se requería de grandes segmentos de secuencias (500 pb) y varias rondas de transfección (técnica de biología molecular para introducir material genético a una célula) para lograr la edición de todos los alelos (copia de un gen), esto se complicaba si los genes blanco estaban presentes en múltiples cromosomas, además implicaba la inversión de semanas de trabajo, una baja eficiencia de inhibición y la

necesidad de aislar las cepas mutantes. Esta técnica fue reemplazada por el uso de la tecnología de CRISPRCas9, basada en los siguientes componentes: a) la endonucleasa Cas9, b) el ARN guía único (sgRNA) el cual contiene la secuencia complementaria del gen objetivo. Cas9 y el sgRNA forman un complejo de ribonucleoproteína (RNP) que reconoce el gen objetivo y rompe una doble cadena precisa (DSB) seguida de una reparación del ADN. Esta técnica implica menor tiempo de trabajo y una alta eficiencia de inhibición³. Sin embargo, pocos grupos de investigación han dado a conocer sus resultados en la inhibición de genes de *T. cruzi*, empleando esta herramienta⁴. Una herramienta alternativa que nos permite inhibir proteínas y develar los efectos en el parásito son unas moléculas denominadas morfolinós de fosforodiamidato (PMO, por sus siglas en inglés).

Los PMO son moléculas similares a un ácido nucleico de cadena simple, como el ARN o el ADN. La estructura de un ácido nucleico se encuentra conformada por eslabones llamados nucleótidos, constituidos por un azúcar de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato, el cual también permite la unión entre ellos. Los PMO están conformados por nucleótidos modificados que, en lugar de tener una pentosa, presentan un anillo de morfolina, y en vez de unirse entre sí por un grupo fosfato, tienen un grupo fosforodiamidato⁵.

La información necesaria para la síntesis de una proteína se encuentra almacenada en el ADN y es trasladada a una molécula llamada ARNm, en un proceso conocido como transcripción, que tiene lugar en el núcleo celular. En condiciones normales, el ARNm sale al citoplasma, donde se une a los ribosomas para realizar la síntesis de proteínas, en un proceso denominado traducción. Los PMO se diseñan con una secuencia de nucleótidos complementaria al ARNm de la proteína a inhibir, por lo que se unen a él, impidiendo su unión a los ribosomas y la subsecuente síntesis de la proteína. Los PMO presentan una secuencia de 25 nucleótidos de longitud y se diseñan para ser complementarios a la región inicial del ARNm de la proteína de interés (Figura 2A). Específicamente, se unen a una región llamada 5'-UTR o a los primeros 25 nucleótidos de la secuencia codificante. El uso de PMO confiere una serie de ventajas sobre otros oligonucleótidos



Figura 1. A) La principal vía de transmisión de la infección es a través de las heces de insectos vectores infectados con *T. cruzi*. B) El curso de la enfermedad puede ser asintomático o presentar síntomas, divididos en dos fases; una aguda (inflamación del párpado, dolor de cuerpo, dolor de cabeza, fiebre) y una crónica con daño en órganos como corazón, colon y esófago.

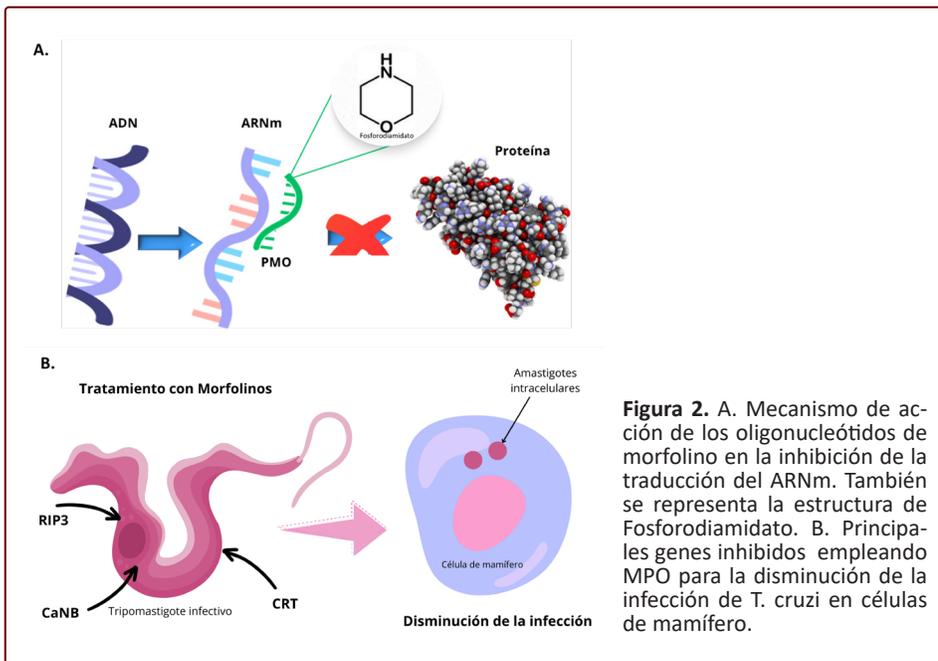


Figura 2. A. Mecanismo de acción de los oligonucleótidos de morfolino en la inhibición de la traducción del ARNm. También se representa la estructura de Fosforodiamidato. B. Principales genes inhibidos empleando MPO para la disminución de la infección de *T. cruzi* en células de mamífero.

con un principio similar, entre las que destacan una alta especificidad, gran resistencia a la degradación (incluso frente a nucleasas), escasos efectos fuera de la proteína objetivo y una buena solubilidad en agua⁶.

T. cruzi utiliza proteínas expresadas en su superficie para poder internalizarse en las células de mamífero; sirven como moléculas de señalización, que dan paso a una activación en serie de otras proteínas, esto se conoce como activación de una vía de señalización, con el objetivo de adaptar al parásito al ambiente intracelular y poder sobrevivir. Algunas de estas proteínas importantes para *T. cruzi* son la calcineurina (CaNB), la calreticulina (CRT) y el receptor inositol trifosfato (RIP3).

Un grupo de investigadores diseñó un PMO dirigido contra la porción inicial del ARNm de CaNB, proteína encargada de regular las concentraciones de calcio intracelulares y promover la entrada del parásito a las células. Cuando probaron el PMO observaron que hubo una disminución en la expresión proteica de CaNB y que los parásitos modificados invadían menos las células HeLa (línea celular humana)⁷.

Por otra parte, el grupo de Hashimoto ha estudiado al receptor de IP3 (RIP3), que participa en el control del flujo intracelular de calcio. En el parásito existen receptores sobre su membrana que son activados por señales externas que inician una activación de otras moléculas en su interior. En los vertebrados, la enzima fosfolipasa C, cuando es acti-

vada en la membrana, hidroliza al fosfatidil 4,5-bisfosfato (PIP₂), para generar dos segundos mensajeros (moléculas de comunicación celular), D-myo-inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y sn-1,2-diacilglicerol (DAG). El receptor de IP₃ (RIP3) se localiza en el retículo endoplásmico de *T. cruzi*, y cuando se une IP₃ se inicia un movimiento de calcio intracelular para contribuir a mantener la concentración de calcio en su estado basal, este flujo es importante para la transformación del parásito de su estado de tripomastigote en sangre a amastigote intracelular, además una elevación del calcio intracelular contribuye a una invasión celular eficiente; en los parásitos es importante para proliferar. Con estas características el grupo de Hashimoto diseñó un morfolino cuyo objetivo fue inhibir el ARNm de RIP3. Demostrando que esta inhibición de ARNm disminuye los niveles de la proteína RIP3, logrando una disminución en la proliferación de los epimastigotes y una disminución en la capacidad de infectar a células de mamíferos^{8,9}.

Finalmente, el grupo de investigación de la doctora Bertha Espinoza Gutiérrez, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, se ha centrado en el estudio de la calreticulina, molécula a la que se le han asignado varias funciones, entre ellas: como factor de virulencia, ya que es fundamental para infectar a las células, participa en la movilización de calcio intracelular y en el correcto plegamiento de las proteínas en el aparato de Golgi. El grupo ha diseñado un PMO dirigido contra la porción

inicial del ARNm del gen de calreticulina, e investigado su función dentro del parásito. Se encontró que al inhibir con el PMO a la CRT el número de parásitos que pueden invadir células fue menor, así como la cantidad de CRT de membrana², lo que nos indica que la proteína es un elemento importante del mecanismo de entrada del parásito a la célula hospedera (Figura 2B).

Los resultados de estos trabajos abren camino hacia el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, así como a la mejor comprensión de la biología del parásito causante de la enfermedad de Chagas.

Referencias

- Rodríguez-Hernández, K. D., et al. (2020). Mammae type coumarins isolated from *Calophyllum brasiliense* induced apoptotic cell death of *Trypanosoma cruzi* through mitochondrial dysfunction, ROS production and cell cycle alterations. *Bioorg Chem*, **100**, 103894. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103894>.
- Arroyo-Olarte, R.D., et al. (2020). Differential gene expression of virulence factors modulates infectivity of TcI *Trypanosoma cruzi* strains. *Parasitol Res.*, **119**, 3803-3815, DOI: <https://doi.org/10.1007/s00436-020-06891-1>
- Yagoubat, A., et al. (2020). Gene Editing in Trypanosomatids: Tips and Tricks in the CRISPR-Cas9 Era. *Trends Parasitol* **36**, 745–760, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.06.005>
- Chiuirillo, M.A., et al. (2023). Gene editing of putative cAMP and Ca²⁺-regulated proteins using an efficient cloning-free CRISPR/Cas9 system in *Trypanosoma cruzi*. *J Eukaryot Microbiol*, **70**, e12999, DOI: <https://doi.org/10.1111/jeu.12999>
- Eisen J.S., Smith J.C. (2008). Controlling morpholino experiments: don't stop making antisense. *Development*, **135**, 1735-1743, DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.001115>
- Heasman, J. (2002). Morpholino Oligos: ¿Making Sense of Antisense?, *Dev. Biol.*, **243**, 209-214, DOI: <https://doi.org/10.1006/dbio.2001.0565>.
- Araya, J.E., et al. (2008). Calcineurin B of the human protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* is involved in cell invasion. *Microbes Infect*, **10**, 892–900, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.05.003>
- Hashimoto, M., et al. (2013). Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor regulates replication, differentiation, infectivity and virulence of the parasitic protist *Trypanosoma cruzi*. *Mol Microbiol*, **87**, 1133-1150, DOI: <https://doi.org/10.1111/mmi.12155>
- Hashimoto, M., et al. (2016). Morpholino antisense oligo inhibits trans-splicing of pre-inositol 1,4,5-trisphosphate receptor mRNA of *Trypanosoma cruzi* and suppresses parasite growth and infectivity. *Parasitol Int*, **65**, 175–179, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2015.12.001>

Programa de Jóvenes hacia la Investigación reconoce a cinco alumnos que realizaron estancias cortas en el IIBO

Mtra. Sonia Olguín
Departamento de Prensa y Difusión, IIBO

En el marco de su 35 aniversario, el Programa de Jóvenes hacia la Investigación (PJHI) reconoció a los ganadores de las estancias cortas 2024, entre ellos a cinco alumnos que realizaron estancias en el Instituto de Investigaciones Biomédicas.

Las estancias cortas de investigación son experiencias inmersivas en los laboratorios de investigación, en donde los estudiantes desarrollan habilidades científicas y se despiertan vocaciones científicas. Los mejores trabajos fueron reconocidos en una ceremonia presidida por el doctor Manuel Suárez Lastra, director General de Divulgación de la Ciencia (DGDC), y la bióloga María Dolores Valle Martínez, directora General de la Escuela Nacional Preparatoria (ENP), y la maestra Alejandra Alvarado, coordinadora del PJHI. Los carteles de los trabajos ganadores formaron parte de la Muestra Científica de Carteles realizada durante la Fiesta de las Ciencias y las Humanidades 2024.

El primer lugar en el cartel y tercer lugar en el informe en la Categoría de Ciencias de la Salud fue para Ángel Iván Reyes Chávez de la ENP 3, quien realizó su estancia con el doctor Jorge Morales Montor del Departamento de Inmunología del IIBO. Los resultados presentados en el cartel titulado “Efectos de la exposición al plastificante butil, bencil ftalato (BBP) en las poblaciones de linfocitos T durante la etapa perinatal en ratas” mostraron que existe un incremento significativo en el porcentaje de linfocitos T (particularmente los cooperadores) en ratas hembras expuestas a BBP, que es un disruptor endocrino, lo que podría exacerbar el desarrollo de enfermedades.

El Primer lugar en el concurso de carteles científicos y Tercer lugar en el de Informes técnicos, en la categoría de Ciencias de la Salud en CU fue para Melissa Baltazar Castillo por su proyecto titulado “Células de Leydig en el testículo de *A. mexicanum*”, realizado en el grupo de la doctora Norma Moreno del departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, bajo la tutoría de la doctora Tania Janeth Porras Gómez. Este estudio, realizado en el departamento de Biología Celular y Fisiología del IIBO, identificó y caracterizó las células de Leydig en el testículo del ajolote (*A. mexicanum*), una especie conocida por su capacidad de regeneración. La investigación se centró en la búsqueda de marcadores clave expresados en otros vertebrados, con el fin de determinar si la producción de testosterona y su función están conservadas en este anfibio. Los resultados preliminares indicaron la presencia de células de Leydig en el compartimiento intersticial del testículo del ajolote, caracterizadas por su forma poligonal, núcleo grande y gotas lipídicas necesarias para la síntesis de hormonas sexuales. Este estudio piloto proporciona un panorama general sobre el papel del ambiente y su influencia en la regulación de la función de las células de Leydig en el ajolote. Dado que los anfibios son extremadamente sensibles a las condiciones ambientales, como la temperatura, la humedad



Ángel Reyes Chávez y el doctor Jorge Morales Montor.
Fotografía cortesía de Claudia Garay.



Melissa Baltazar y su asesora Tania Porras

y la disponibilidad de agua, estos factores podrían influir en la producción de hormonas sexuales y en la actividad de las células de Leydig. Además, considerando que el ajolote está en peligro crítico de extinción, es esencial caracterizar este linaje celular esteroideogénico para evaluar cómo las variaciones estacionales en la temperatura y la disponibilidad de agua pueden afectar la espermatogénesis, la producción de testosterona y, en consecuencia, el mantenimiento de la reproducción de la especie.

Alfonso Miranda Martínez obtuvo la mención honorífica en la categoría de Ciencias de la Salud CU de la ENP 5 por su proyecto titulado “¿La Secreción de monocitos CD14 y CD16 son afectados en el patrón de secreción de vesículas extracelulares por infección del virus del dengue?” realizado en el laboratorio de la doctora Blanca Ruiz del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO. Los resultados del proyecto sugieren que la infección induce cambios en la expresión de moléculas de superficie en monocitos, lo que podría afectar su función y actividad.

Ana Gabriela Jiménez Jiménez de la ENP 5 obtuvo también mención honorífica por el proyecto “Efecto de las microvesículas de las células del endotelio vascular infectadas por el virus dengue en la permeabilidad vascular”, desarrollado bajo la tutoría de la doctora Blanca Ruiz. En el proyecto observaron que las células del endotelio se activan y generan una respuesta ante la presencia del virus dengue, habiendo cambios en su morfología y en la liberación de micropartículas.

La alumna Rocío Molina de la Garza de la ENP 5, quien realizó su estancia en el laboratorio de la doctora María Elena Flores del Departamento de Biología Molecular y Biotecnología del IIBO, obtuvo mención honorífica en la categoría de Ciencias de la Salud CU con el proyecto “Gliceroldehído 3-fosfato deshidrogenasa en la vía glucolítica de *Streptomyces coelicolor* M-145”. Su proyecto tuvo como objetivo obtener el perfil de la actividad de esta enzima en *Streptomyces coelicolor* M-145 crecido en glucosa como fuente de carbono y obtuvo como resultado que la actividad específica disminuye coincidiendo con el consumo de glucosa. ●



Ana Jiménez con la doctora Blanca Ruiz



Rocío Molina y su tutora Ma. Elena Flores



Alfonso Miranda Martínez con su asesora Blanca Ruiz

Durante más de tres décadas, el PJHI ha brindado la oportunidad de desarrollar sus competencias científicas a más de 94 mil estudiantes de bachillerato de la UNAM, a través de talleres, conferencias y estancias cortas. Al vincular a los jóvenes con destacados académicos este programa fomenta una cultura de investigación de excelencia.

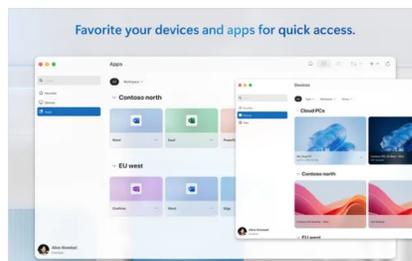
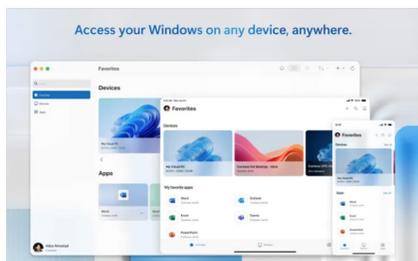


Windows App:

el futuro del sistema operativo más utilizado en computadoras de escritorio

Omar Rangel-Rivera
Sección de Cómputo, IIBO

Capturas de pantalla



Abarcando más del 70 por ciento de usuarios de computadoras de escritorio y portátiles en el mundo, el sistema operativo Microsoft Windows, en sus diferentes versiones, está dando un enorme salto evolutivo con Windows App, al pasar del consolidado sistema operativo 'on premise' (en sitio o en infraestructura) al nuevo concepto de Cloud PC, el cual consiste, en pocas palabras, en una instancia del sistema operativo Windows, la cual es accesible desde múltiples dispositivos a través de una app capaz de entregar un escritorio totalmente personalizado donde será posible ejecutar aplicaciones que requieren de la plataforma Windows desde dispositivos de escritorio y móviles sin importar el sistema operativo que utilicen de forma nativa.

A través de un nuevo ecosistema de productos Microsoft conformado principalmente por Azure Virtual Desktop, una solución de implementación y administración de escritorios remotos empresariales; Windows 365, una herramienta de virtualización diseñada para el trabajo híbrido; Microsoft Dev Box, un servicio en la nube que permite la creación y uso de ambientes de desarrollo de software totalmente configurables a medida, entre otros que se integrarán más adelante, Windows App redefine el concepto de trabajo remoto.

Sin duda, el interés general de Windows App recae en el nuevo concepto de "PC en la nube", si bien Microsoft ya nos permitía conectarnos remotamente a un equipo físico con sistema operativo Windows a través de su solución de escritorio remoto, es justo reconocer que este tipo de conexiones consumían muchos recursos y tenían limitantes de visualización y procesamiento que lo hacían poco atractivo para usuarios con altos requerimientos de gráficos avanzados o de aplicaciones de propósito específico que no estaban preparadas para ambientes de acceso remoto, con Windows App ahora es posible conectarnos desde un equipo físico como una computadora de escritorio, portátil o dispositivos móviles, además soporta las

plataformas más populares como el mismo Windows, MacOS, iOS, iPadOS y próximamente Android, incluso es posible ejecutar un ambiente Windows desde un navegador web sin necesidad de instalar ninguna aplicación.

¿Cómo funciona?

Es importante señalar que se trata de una solución empresarial, por lo que será necesario implementar la infraestructura física o virtual necesaria para soportar Windows App, cuya aplicación ya está disponible para su descarga gratuita a través de las respectivas tiendas de aplicaciones oficiales de cada plataforma. Una vez instalada en nuestro equipo o dispositivo, al abrir Windows App nos mostrará los ambientes disponibles para nuestra cuenta, y en cada caso se aplicarán las políticas que correspondan a nuestro perfil de usuario designado por el administrador del sistema. Por ejemplo, un perfil de estudiante puede tener acceso a una instancia de Windows 365 con permisos para ejecutar MS Office y algún software de propósito específico como puede ser una aplicación para análisis de secuencias genéticas, el usuario no necesitará instalar nada porque su ambiente de trabajo ya estará listo para ser usado cuando él ingrese. Por otro lado, el mismo usua-

rio podría tener disponible el acceso a una Dev Box o caja de desarrollo que no es más que otra instancia de Windows pero con un conjunto de herramientas de desarrollo o programación, preinstaladas y listas para llevar a cabo las prácticas de un curso de programación, análisis y visualización de datos con R, por ejemplo. En este contexto, las dos grandes diferencias de Windows App con el clásico escritorio remoto de Microsoft son que en un mismo dispositivo es posible abrir simultáneamente más de una PC en la nube, y que brinda una experiencia unificada, persistente y personalizada de manera que podemos iniciar el trabajo en una computadora y continuarlo en un dispositivo móvil prácticamente sin alteraciones.

En ambientes empresariales o educativos, el ecosistema de PC en la nube se complementa con la mini PC de Microsoft llamada Windows 365 Link, que es una pequeña computadora de recursos físicos limitados, lo que la hace mucho menos costosa, sin aplicaciones ni almacenamiento local, que permiten la gestión y control total de la información que en ellas se procesa. ●

Más información:

<https://adoption.microsoft.com/es-es/windows-app/>