

Células madre cancerígenas: Las arquitectas del cáncer.
pág. 10

Explorando el papel de las interacciones circRNA-miRNA en la desregulación de proteínas en la nefropatía diabética.
pág. 25

Órganos-en-un-chip: Tecnología al servicio de la biomedicina.
pág. 32

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Dra. Tania Hogla Rodríguez Mora

RECTORA

Mtro. César Enrique Fuentes Hernández

Coordinador Académico

Museógrafo Fernando Fco. Felix y Valenzuela

Coordinador de Difusión Cultural y

Extensión Universitaria

Mtra. Erika Lorena Álvarez Ramirez

Coordinadora del Colegio de Ciencia y Tecnología

Genómicas hoy

Boletín Cuatrimestral del Posgrado en Ciencias Genómicas

Septiembre de 2023

Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Contenido

Nuestros Investigadores. pág. 2

Publicaciones científicas recientes del PCG-UACM. pág. 3

Participación en congresos. pág. 4

Graduados. pág. 5

Primeras jornadas de divulgación de la ciencia de la licenciatura de Ciencias Genómicas 2023-1. pág. 7

Células madre cancerígenas: Las arquitectas del cáncer. pág. 10

Función de los RNAs largos no codificantes en la angiogénesis tumoral en cáncer de mama. pág. 14

Mecanismos anticancerígenos de las chalconas en cáncer gástrico. pág. 20

Explorando el papel de las interacciones circRNA-miRNA en la desregulación de proteínas en la nefropatía diabética. pág. 25

Círculos de RNA antiguos regulan la expresión de algunos genes de *Entamoeba histolytica*. pág. 29

Órganos-en-un-chip: Tecnología al servicio de la biomedicina. pág. 32

Importancia de los métodos *in silico*. pág. 36

De la biología del ajolote a la medicina regenerativa: ¿Será posible la regeneración de extremidades en humanos? pág. 40

Noticias del mundo de la ciencia. pág. 45

Anuncios. pág. 49

CienciArte. pág. 52

Desde el PortaObjetos. pág. 56

NUESTROS INVESTIGADORES



Dra. Elisa Azuara Liceaga

Profesora Investigadora
Posgrado en Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
elisa.azuara@uacm.edu.mx

Es Química Bacterióloga y Parasitóloga de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Realizó sus estudios de Maestría y Doctorado en el Programa Multidisciplinario de Biomedicina Molecular y en el Departamento de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del-IPN. Posteriormente, realizó una estancia en el Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular en este mismo centro de investigación. Es miembro del SNI nivel 1. Es Profesora Investigadora del Posgrado en Ciencias Genómicas y de la Licenciatura en Ciencias Genómicas de la Universidad Autónoma de la Ciudad de México desde el 2004. En la UACM participa como docente impartiendo los cursos de Introducción a las Ciencias de la Vida, Laboratorio de Investigación I, II y III, Ingeniería de proteínas, Genómica y Genética en la Licenciatura en Ciencias Genómicas; así como Procesos Genómicos de la Célula en el Programa de Maestría.

En la UACM ha participado como representante académico del Primer Consejo Universitario, Miembro del Consejo Editorial, Miembro de la Comisión de Titulación del Colegio de Ciencia y Tecnología, representante académico del Consejo del Plantel del Valle y Enlace de la Licenciatura en Ciencias Genómicas.

Ha publicado 26 artículos en revistas indexadas, 8 capítulos de libros, y coeditado tres libros relacionados con el Cáncer de Mujeres y Genómica de Parásitos. Ha titulado 16 estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado. Ha participado como Lectora de 56 tesis de licenciatura y Maestría en la UACM y el Cinvestav-IPN. Es evaluadora de las Convocatorias de Ciencia de Frontera de CONACYT. Es editora invitada de la revista *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* y revisora de las revistas *Prostist*, *Pattern Recognition* y *Molecular and Biochemical Parasitology* de la editorial Elsevier.

Ha recibido financiamiento como responsable técnica de 3 proyectos CONACYT y obtenido el reconocimiento de Caso de Éxito CONACYT en 2012. Sus proyectos de investigación están relacionados con el estudio de las funciones nucleares involucradas en el mantenimiento, la replicación y la regulación de la expresión del genoma en parásitos del género *Entamoeba*.



Fuente: Paul & Lindamare Ambrose

PUBLICACIONES CIENTÍFICAS recientes del PCG

LA PUBLICACIÓN DE RESULTADOS DE LOS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN REVISTAS CIENTÍFICAS INTERNACIONALES CON ARBITRAJE ESTRICTO, CONSTITUYE UN IMPORTANTE INDICADOR DE LA CALIDAD E IMPACTO DE LAS INVESTIGACIONES REALIZADAS EN EL PCG-UACM



Hugo G Castelán-Sánchez, Luis Delaye, Rhys PD Inward, Simon Dellicour, Bernardo Gutierrez, Natalia Martínez de la Vina, Celia Boukadida, Oliver Pybus, Guillermo de Anda Jáuregui, Plinio Guzmán, Marisol Flores-Garrido, Óscar Fontanelli, Maribel Hernández Rosales, Amílcar Meneses, Gabriela Olmedo-Alvarez, Alfredo Heriberto Herrera-Estrella, Alejandro Sánchez-Flores, José Esteban Muñoz-Medina, Andreu Comas-García, Bruno Gómez-Gil, **Selene Zárate**, Blanca Taboada, Susana López, Carlos F Arias, Moritz U G Kraemer, Antonio Lazcano, Marina Escalera Zamudio (2023) Comparing the evolutionary dynamics of predominant SARS-CoV-2 virus lineages co-circulating in Mexico eLife 12:e82069 <https://doi.org/10.7554/eLife.82069>



Velazquez-Salinas, Lauro, Gisselle N. Medina, Federico Valdez, **Selene Zarate**, Shannon Collinson, James J. Zhu, and Luis L. Rodriguez. 2023. Exploring the Molecular Basis of Vesicular Stomatitis Virus Pathogenesis in Swine: Insights from Expression Profiling of Primary Macrophages Infected with M51R Mutant Virus. Pathogens 12, no. 7: 896. <https://doi.org/10.3390/pathogens12070896>



Contreras-Sanzón E, Carlos-Reyes Á, Sierra-Martínez M, Acosta-Altamirano G, Luna-Rivero C, Núñez-Corona D, García-Hernández AP, Ibarra-Sierra E, Vidrio-Morgado H, **Álvarez-Sánchez ME**, Marchat LA, **López-Camarillo C**. 2023. Metastatic breast tumors downregulate miR-145 regulating the hypoxia-induced vasculogenic mimicry. Translational Oncology, 33, 101680. doi: 10.1016/j.tranon.2023.101680. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37121177



Álvarez-Sánchez ME, Ruiz-May E, Aguilar-Tipacamú G, Elizalde-Contreras JM, Bojórquez-Velázquez E, Zamora-Briseño JA, Vidal Limón AM, Vázquez-Carrillo. 2023. The ovaries of ivermectin-resistant Rhipicephalus microplus strains display proteomic adaptations involving the induction of xenobiotic detoxification and structural remodeling mechanisms. Journal of Proteomics, 280, 104892. doi: 10.1016/j.jprot.2023.104892. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36997062

Núñez-Corona, D.; Contreras-Sanzón, E.; Puente-Rivera, J.; Arreola, R.; Camacho-Nuez, M.; Cruz Santiago, J.; Estrella-Parra, E.A.; Torres-Romero, J.C.; **López-Camarillo, C.**; **Alvarez-Sánchez, M.E.** (2023). Epigenetic Factors and ncRNAs in Testicular Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12194.

Zepeda-Enríquez, P., Silva-Cázares, M. B., & **López-Camarillo, C.** (2023). Novel Insights into Circular RNAs in Metastasis in Breast Cancer: An Update. *Non-coding RNA*, 9(5), 55.
<https://doi.org/10.3390/ncrna9050055>

Avendaño-Felix, M., Aguilar-Medina, M., Romero-Quintana, J. G., Ayala-Ham, A., Beltran, A. S., Olivares-Quintero, J. F., **López-Camarillo, C.**, Pérez-Plasencia, C., Bermúdez, M., Lizárraga-Verdugo, E., López-Gutierrez, J., Sanchez-Schmitz, G., & Ramos-Payán, R. (2023). SOX9 knockout decreases stemness properties in colorectal cancer cells. *Journal of gastrointestinal oncology*, 14(4), 1735–1745.
<https://doi.org/10.21037/jgo-22-1163>

PARTICIPACIÓN EN CONGRESOS



Presentación de cartel: Méndez-García L.A, Baltazar-Pérez I., Ocampo-Aguilera N.A., Miranda-Arreola, J.A., Sotelo-Hernández J.A., Escobedo G. y **Solleiro-Villavicencio H.** "**ACE2 expression in the liver of obese people is associated with anthropometric, biochemical, and proinflammatory cytokine variables**", "23rd Annual Meeting of the Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS 2023)" que se llevó a cabo del 20 al 23 de junio en Boston, Massachusetts.



Conferencia: **Resveratrol: efectos antitumorales en cáncer de mama. Dr. Mario César López Camarillo**, "XX Jornadas de Biomedicina y Biotecnología Molecular" que se llevó a cabo del 12 al 14 de julio de 2023, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional

GRADUADOS

DESDE SU FUNDACIÓN, EL PCG HA TITULADO UN TOTAL DE 139 PROFESIONISTAS EN EL ÁREA DE LA INVESTIGACIÓN GENÓMICA: 117 MAESTROS EN CIENCIAS GENÓMICAS Y 22 DOCTORES EN CIENCIAS GENÓMICAS

Maestría



Ocampo Aguilera Nydia Angélica

16-may-23

Tesis: Asociación de los niveles de *ACE2* con el perfil proinflamatorio del tejido hepático en pacientes con obesidad

Directora de Tesis: Dra. Helena Solleiro Villavicencio



Zamora Salas Sayra Ximena

16-jun-23

Tesis: Caracterización de la vía del IFN- γ e identificación de sus miRNAs blanco en células de glioblastoma

Directora de Tesis: Dra. Ángeles Tecalco Cruz



Morales Reyna Marcos

21-jun-23

Tesis: Determinación del efecto de las chalconas preniladas sobre el potencial de membrana, apoptosis y metaboloma de las células de cáncer de próstata resistentes a la castración

Directora de Tesis: Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez



Heredia Mendez Alma Jaqueline

21-jun-23

Tesis: Evaluación del impacto del crecimiento de células de cáncer de mama en cultivos en 3D organotípicos sobre el perfil de metilación global del ADN y sus efectos en la invasión y metástasis

Director de Tesis: Dr. César López Camarillo



Figueroa Rivera Leslie Olimpia

26-jun-23

Tesis: Estudio de la expresión de SUN2 y sus implicaciones funcionales en células de meduloblastoma

Directora de Tesis: Dra. Ángeles Tecalco Cruz



Angeles C. Tecalco-Cruz, María Elizabeth Álvarez-Sánchez y Helena Solleiro-Villavicencio.

Las Primeras Jornadas de Divulgación de la Ciencia de la Licenciatura de Ciencias Genómicas se llevaron a cabo el pasado 23 de mayo del 2023 en el Plantel del Valle de la UACM. Este evento fue una iniciativa de la Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez, con el objetivo de promover la divulgación y el acceso universal al conocimiento hacia el público en general. La participación de los estudiantes de la licenciatura de Ciencias Genómicas y el apoyo de alumnos del posgrado de esta misma academia fue trascendental. Este evento permitió el acercamiento de los estudiantes y profesores de la Academia de Ciencias Genómicas con demás miembros de la comunidad Uacemita y visitantes externos, el cual sirvió para compartir experiencias y conocimientos de las áreas genómicas, así como su aplicación para entender y buscar soluciones a problemáticas que afectan a nuestra sociedad.

En este evento tuvimos la grata presencia de la Coordinadora del Colegio de Ciencia y Tecnología, la Mtra. Érika Lorena Álvarez Ramírez, quien atentamente inauguró el evento y posteriormente escuchó la explicación de nuestros carteles y participó en las dinámicas organizadas por los estudiantes.

Reconocemos y agradecemos el esfuerzo y entusiasta participación de nuestros profesores, alumnos y personal administrativo en este exitoso evento, así como el apoyo del encargado de la Coordinación del Plantel Del Valle, Francisco Diaz Bautista.



Profesoras-Investigadoras del PCG, y personal administrativo que participaron en las Primeras Jornadas de Divulgación de la Ciencia.

Fotografía: Angeles Tecalco



Interacción de estudiantes de Oncogenómica y Medicina Genómica con la Coordinadora del Colegio de Ciencia y Tecnología, la Mtra. Erika Lorena Álvarez Ramírez.

Fotografía: Alfredo Padilla



Una de las dinámicas del evento fue la toma de signos vitales, organizada por estudiantes de la Maestría en Ciencias Genómicas.

Fotografía: Angeles Tecalco



Fotografía: Angeles Tecalco



Fotografía: Alfredo Padilla



Algunos de los estudiantes de la Licenciatura en Ciencias Genómicas que participaron en las Primeras Jornadas de Divulgación de la Ciencia de la Licenciatura de Ciencias Genómicas-UACM.

Células madre cancerígenas: Las arquitectas del cáncer.

Martha Reséndiz Hernández¹, Macrina B. Silva-Cazares², César López-Camarillo^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Genómicas. Universidad Autónoma de la Ciudad de México. México.

²Unidad Académica Multidisciplinaria Región Altiplano. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México.

*Autor corresponsal: Dr. César López Camarillo cesar.lopez@uacm.edu.mx

Introducción

El cáncer es una enfermedad compleja que involucra la proliferación descontrolada de las células en los tejidos del cuerpo. El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial y en México. Sin embargo, dentro del tejido canceroso, no todas las células son iguales. Entre ellas, un grupo especializado de células llamadas “*Células Madre Cancerígenas*” (CMCs) ha ganado atención debido a su papel fundamental en el desarrollo y propagación del cáncer. (1). Las CMCs son una pequeña fracción de células dentro de un tumor que comparten características con las células madre normales. Al igual que las células madre normales, las CMCs tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en diferentes tipos de células dentro del tumor, entre otras características que se enumeran a continuación (Figura 1).

1. Recurrencia tumoral: Debido a su resistencia y capacidad para regenerar el tumor, las CMCs están vinculadas con la recurrencia tumoral después de la remisión inicial. Incluso si el tratamiento inicial parece efectivo, si las CMCs sobreviven, estas pueden volver a generar un tumor resistente y agresivo en el futuro.

2. Autorenovación: Una célula madre adulta es una célula indiferenciada que se encuentra en un tejido diferenciado, se renueva a sí misma y también, según los requerimientos de ese tejido, se hace especializada para satisfacer las demandas y necesidades funcionales y de conservación del conjunto al cual pertenece. Por tal razón, estas células madre son capaces de hacer copias idénticas de sí mismas durante toda la vida del organismo, propiedad que se conoce como “auto renovación”.

3. Resistencia a la Terapia: Las CMCs son notorias por su resistencia a tratamientos convencionales como la quimioterapia y la radioterapia. Esta resistencia se debe a su capacidad para permanecer en un estado de reposo, lo que las protege de la acción de los tratamientos que suelen dirigirse a células en fase de división activa. Una vez que los tratamientos convencionales eliminan las células más proliferativas, las CMCs pueden reactivarse y reiniciar el crecimiento tumoral (2).

4. Diferenciación y crecimiento tumoral: Una característica clave de las CMCs es su capacidad para adaptarse y cambiar de estado, lo que

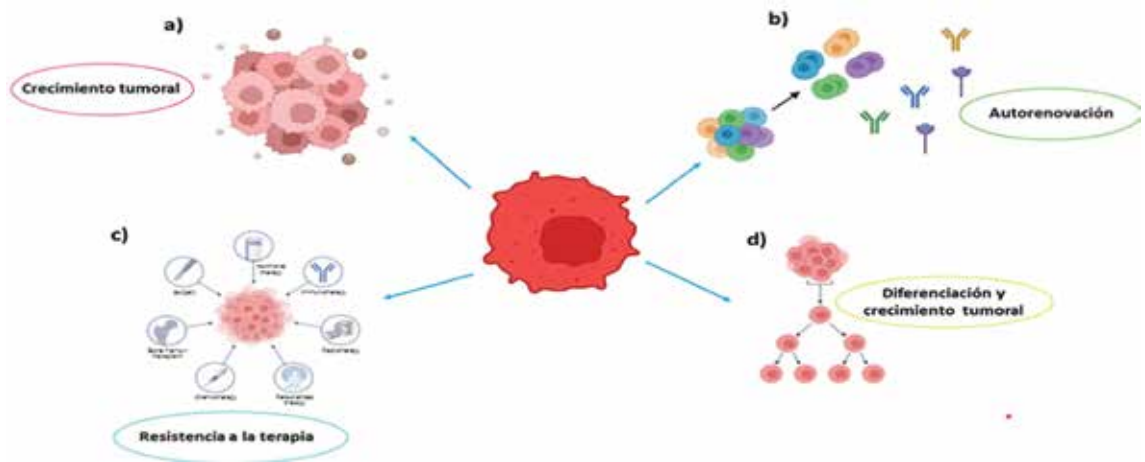


Figura 1. Características de las células madre cancerígenas. *Imagen cortesía de los autores.*

se conoce como plasticidad. Esta plasticidad permite a las CMCs transformarse en células más especializadas dentro del tumor, lo que puede contribuir a la heterogeneidad tumoral, es decir, la presencia de diferentes tipos de células dentro del mismo tumor (3). La investigación en CMCs ha llevado al desarrollo de terapias dirigidas específicamente a estas células. Los científicos están explorando nuevas estrategias para atacar a las CMCs y evitar su capacidad de regenerar tumores. Algunos enfoques prometedores incluyen terapias que interrumpen las vías de señalización responsables de la autorrenovación de las CMCs.

Marcadores Característicos de las CMCs.

Los marcadores de las CMCs son proteínas o moléculas específicas presentes en la superficie o el interior de estas células. Estos marcadores son clave para identificar y aislar las CMCs del resto de las células tumorales. En el cáncer de mama, varios marcadores moleculares se han asociado como indicativos de la presencia de CMCs. (Figura 2).

Algunas proteínas propias de las CMCs y que son responsables de mantener el fenotipo troncal se describen a continuación:

- CD44: Esta proteína está involucrada en la adhesión celular y la migración. Las CMCs

que expresan CD44 han sido asociadas con propiedades invasivas y metástasis.

- CD24: Otro marcador de superficie que a menudo se encuentra en células madre normales, pero también puede estar presente en CMCs. La relación entre CD44 y CD24 puede ser utilizada para clasificar diferentes subpoblaciones de células en tumores de mama.

- ALDH1: La enzima ALDH1 está involucrada en la detoxificación celular y se ha asociado con la resistencia a quimioterapia en las CMCs de cáncer de mama.

La identificación de marcadores de CMCs en el cáncer de mama no solo ayuda en la investigación, sino que también tiene implicaciones clínicas. Estos marcadores pueden usarse para predecir el pronóstico de un paciente y guiar las decisiones de tratamiento. Además, los científicos están investigando cómo dirigir terapias específicas a las CMCs utilizando estos marcadores (4).

Funciones de células madre cancerígenas en cáncer de mama

Uno de los retos más importantes en el campo de las CMCs de cáncer de mama es definir sus características funcionales. Diversos estudios han

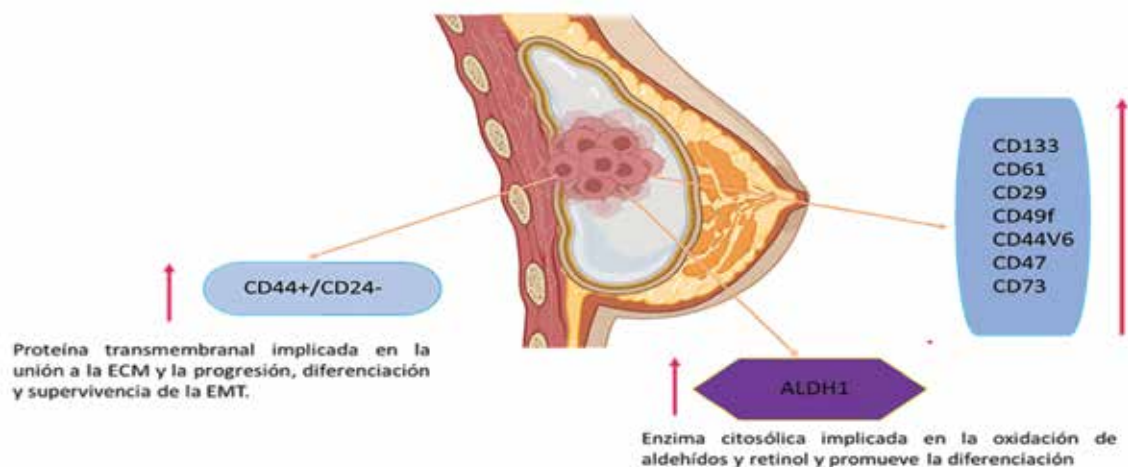


Figura 2. Marcadores de las CMCs en cáncer de mama. Las células madre del cáncer de mama se pueden diferenciar del cáncer y de las células normales basándose en la expresión aumentada de varios marcadores de superficie celular. *Imagen cortesía de los autores.*

definido algunas de sus funciones en el desarrollo y progresión del cáncer de mama.

A partir del modelo de neuroesferas descrito por Reynolds y Weiss (5) en el año 1992 para detectar células precursoras en cerebro adulto, se demostró que las células con capacidad de sobrevivir en suspensión formando colonias flotantes, denominadas mamosferas, estaban enriquecidas en CSCs (6). La región donde residen las células madre tumorales dentro del medioambiente tumoral recibe el nombre de nicho el cual está constituido por células que, mediante la secreción de diferentes factores, promueven la autorrenovación y plasticidad de las células madre tumorales, favoreciendo el crecimiento tumoral y el desarrollo de metástasis (7). La radioresistencia presentada por las CSCs es debida a su capacidad de recuperación frente a las lesiones inducidas por la radiación mediante la gran capacidad de reparación del DNA, la activación de puntos de control en el ciclo celular así como de distintas vías de supervivencia (Hedgehog, Notch, Wnt/ β -catenina) y de señales procedentes del entorno extracelular (nicho y microambiente) (8). Debido a esto, las CSCs están relacionadas con los procesos de metástasis y recurrencia tumoral (9-12) y, por tanto, están siendo candidatas para nuevas perspectivas terapéuticas (13).

Conclusiones

Los marcadores específicos identificados en las CMCs han demostrado ser una herramienta valiosa para el diagnóstico temprano, la predicción del pronóstico y la orientación de terapias personalizadas. Estos marcadores no solo permiten una mejor identificación de las CMCs, sino que también abren la puerta a tratamientos más dirigidos y efectivos que pueden atacar selectivamente las células responsables de la resistencia y la recurrencia. A medida que la investigación avanza, también se exploran nuevas estrategias terapéuticas que se centran en el microambiente tumoral y la interacción entre las CMCs y las células circundantes. Estas terapias pueden influir en la plasticidad y la comunicación entre células, lo que podría debilitar la capacidad de las CMCs para regenerar el tumor y desarrollar resistencia. Sin embargo, es importante reconocer que la investigación en este campo todavía está en curso y que quedan preguntas por responder. La plasticidad de las CMCs, su heterogeneidad y su capacidad para evadir tratamientos siguen siendo desafíos importantes. Pero a medida que se desentrañan estas complejidades, se abren nuevas oportunidades para el desarrollo de

terapias innovadoras y estrategias de tratamiento combinado que puedan transformar la forma en que enfrentamos el cáncer de mama. La investigación en esta área ha revelado un panorama complejo y fascinante, y aunque aún quedan desafíos por superar, los avances recientes están en el camino hacia un enfoque más preciso y efectivo para combatir el cáncer de mama.

Referencias bibliográficas

- 1.- López-Camarillo, C., Slaby, O., & Silva-Cázares, M. B. (2022). Editorial: Strategic molecular biomarkers and microRNAs in cancer. *Frontiers in oncology*, 12, 1031349. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1031349>
- 2.- Arvelo, Francisco, Cotte, Carlos, & Sojo, Felipe. (2014). Células madre y cáncer. *Investigación Clínica*, 55(4), 371-391. Recuperado en 28 de agosto de 2023, de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000400008&lng=es&tlng=es.
- 3.- Zhang, L., Chen, W., Liu, S., & Chen, C. (2023). Targeting Breast Cancer Stem Cells. *International journal of biological sciences*, 19(2), 552–570. <https://doi.org/10.7150/ijbs.76187>
- 4.- Campos-Parra, A. D., López-Urrutia, E., Orozco Moreno, L. T., López-Camarillo, C., Meza-Menchaca, T., Figueroa González, G., Bustamante Montes, L. P., & Pérez-Plasencia, C. (2018). Long Non-Coding RNAs as New Master Regulators of Resistance to Systemic Treatments in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2711. <https://doi.org/10.3390/ijms19092711>
- 5.- B.A. Reynolds, S. Weiss. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science*, 255 (1992), pp. 1707-1710
- 6.- D. Ponti, A. Costa, N. Zaffaroni, G. Pratesi, G. Petrangolini, D. Coradini, et al. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res*, 65 (2005), pp. 5506-5511 <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-0626>
- 7.- Plaks V., Kong N. et al. The cancer stem cell niche: How essential is the niche in regulating stemness of tumor cells? *Cell Stem Cell* 2015; 16(3): 225-238
- 8.- Sun L, Cabarcas SM and Farrar WL. Radioresistance and cancer stem cells: Survival of the fittest. *J Carcinog Mutagen*. 2011; S1: 1-12. doi: 4172/2157-2518.S1-004 16. Lawson JC, Blatch GL and Edkins AL. Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 118 (2): 241-54. doi: 10.1007/s10549-009-0524-9.
9. Hennequin C, Barillot I, Azria D, et al. [Radiotherapy of breast cancer]. *Cancer Radiother*. 2016; 20 Suppl: S139-46. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.025.
10. Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, et al. Roles of Long Noncoding RNAs in Recurrence and Metastasis of Radiotherapy-Resistant Cancer Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (9). doi: 10.3390/ijms18091903.
11. Eguiara A, Elorriaga K, Rezola R, et al. Cancer stem cells: a therapeutic target in breast cancer. *Rev Senol Patol Mamar*. 2012; 25 (3): 87-130. doi: 10.1016/S0214-1582(12)70024-5
12. Ogawa K, Yoshioka Y, Isohashi F, et al. Radiotherapy targeting cancer stem cells: current views and future perspectives. *Anticancer Res*. 2013; 33 (3): 747-54.
13. Li X, Lewis MT, Huang J, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100 (9): 672-9. doi: 10.1093/jnci/djn123.





Función de los RNAs largos no codificantes en la angiogénesis tumoral en cáncer de mama.

Gricelda Sánchez-Sánchez¹, Ivonne Méndez-Gómez¹, Karen Berenice Mondragón-Almaraz¹, César López-Camarillo^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

San Lorenzo 290. Col del Valle. 03100. CDMX. México.

*Autor corresponsal: Dr. César López Camarillo cesar.lopez@uacm.edu.mx

Resumen

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en las mujeres a nivel mundial y en México. Las terapias que hasta hoy se utilizan son limitadas y los tumores han desarrollado resistencia a la quimioterapia, por lo que se han propuesto innovadores tratamientos dirigidos a blancos moleculares específicos que gracias al avance de la transcriptómica y la genómica funcional han arrojado evidencias de su potencial intervención. Los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) son RNAs no codificantes que regulan la expresión de genes que participan en el desarrollo y progresión del cáncer de mama de mama, por lo que frecuentemente su expresión se desregula en los tumores. Las alteraciones en la producción de lncRNAs puede afectar el transcriptoma de las células activando cascadas de señalización oncogénicas, y por ende,

genes involucrados en la transformación maligna tumoral. Además, los lncRNAs están involucrados en la modificación de la cromatina generalmente promovida por cambios en el epigenoma celular. Cabe señalar que los lncRNAs son un blanco potencial de terapia ya que tienen características que los hacen únicos como el hecho de que se expresan en tejidos, células tumorales. En esta revisión, mostramos parte los avances en los mecanismos de biogénesis de los lncRNAs y cómo la desregulación en su producción dirigida por el microambiente tumoral activa los mecanismos de proliferación celular, angiogénesis y metástasis y resistencia a la terapia en cáncer de mama.

Palabras clave: RNAs largos no codificantes, cáncer de mama, angiogénesis.

Cáncer de mama

El cáncer de mama se refiere a un conjunto de enfermedades caracterizadas por una división descontrolada de las células del tejido mamario. El cáncer de mama es una enfermedad compleja y heterogénea. El cáncer se origina en el tejido glandular originando más comúnmente un adenocarcinoma; y otros tipos de cáncer de mama con una menor frecuencia que incluyen i) la enfermedad de Paget del pezón, ii) cáncer de mama inflamatorio, iii) carcinoma mucinoso, iv) carcinoma tubular, v) carcinoma medular y tumor filoides. Se conocen cuatro subtipos moleculares de cáncer de mama que difieren entre sí en su comportamiento biológico, respuesta a la terapia y pronóstico clínico, los cuales han sido redefinidos con base en sus perfiles globales de expresión genómica de mRNAs. Los hallmarks o características del cáncer, comprenden las capacidades que la célula cancerosa adquiere durante el desarrollo y la progresión de un tumor. En el 2001, Hannah y Weinberg propusieron agrupar las características del cáncer con el fin de obtener un enfoque conceptual que permitiera comprender la diversidad de las enfermedades neoplásicas. Para poder realizar la enumeración de los rasgos, se tomó en cuenta que, las células cancerosas presentan defectos en los circuitos reguladores que rigen el homeostasis y la proliferación celular. Parte del planteamiento de preguntas que surgieron se debió a la complejidad que presenta el cáncer, pues existen más de 100 tipos distintos de tumores y subtipos de estos. Es por ello que, debido al inmenso catálogo de genotipos de células cancerosas se clasificaron una serie de alteraciones esenciales dentro de la fisiología celular que dictan el crecimiento maligno, los cuales son: i) señalización proliferativa, ii) evasión de los supresores de crecimiento, iii) resistencia a la muerte celular (apoptosis), iv) potencial replicativo limitado y v) metástasis. Cada una de las nuevas capacidades adquiridas durante el desarrollo del tumor, representa la ruptura de un mecanismo de defensa anticancerígeno dentro de las células y tejidos. Por ello, estas seis capacidades son compartidas por (tal vez) todos los tumores humanos, además, puede explicar la rareza del Cáncer (Hannah y Weinberg et. al.,2000).

Generalidades de los RNAs largos no codificantes

Los RNAs largos no codificantes (lncRNAs) son transcritos no codificantes con cerca de 200 nucleótidos de longitud los cuales no se traducen a proteínas, pero tienen funciones importantes en los procesos celulares. Estos transcritos son producidos por la RNA polimerasa II y fueron anteriormente considerados como RNAs basura, sin embargo, con el desarrollo de nuevas tecnologías, como la secuenciación masiva de RNA, han sido de gran ayuda para entender sus funciones y características. Los lncRNAs se clasifican de acuerdo con su localización genómica y a la manera en cómo se generan (Figura 1). Así tenemos diferentes tipos de moléculas tales como los lncRNAs intergénicos que

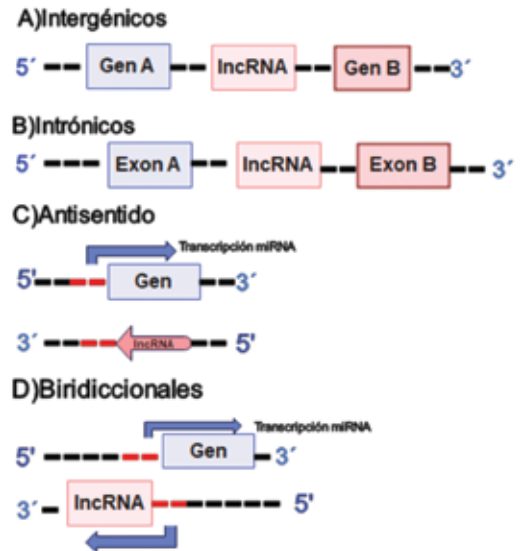


Figura 1. Ubicación genómica de los lncRNAs. (A) lncRNA intergénico, el cual es un transcrito que se deriva de un loci que se localiza entre dos genes codificantes y puede estar localizado en cualquiera de las dos cadenas. (B) lncRNA intrónico el cual es un transcrito que proviene de intrones de genes que codifican para proteínas. (C) lncRNA antisentido, transcrito de la cadena reversa del ADN que proviene de genes y exones codificadores de proteínas. (D) lncRNAs bidireccionales, transcrito a partir de la cadena sentido y antisentido de genes codificadores de proteínas, y que puede cubrir toda la secuencia codificante a través de un intrón. *Imagen cortesía de los autores.*

comúnmente se conocen como lincRNAs. Otro tipo son los lncRNAs intrónicos, que se originan a partir de un intrón presentes en los mRNA precursores. También tenemos a los lncRNAs bidireccionales que comienzan desde una región promotora o potenciadora de genes que codifican proteínas por lo que se pueden encontrar dentro a cientos de pares de bases del sitio de inicio de los genes. Finalmente, tenemos a los lncRNAs de sentido superpuesto, los cuales se van a transcribir en la misma dirección que un ORF clásico. Los lncRNAs tienen funciones en diferentes mecanismos celulares controlando la expresión génica lo cual puede afectar la expresión de múltiples genes a nivel epigenético y transcripcional. Algunos otros lncRNAs pueden funcionar lejos de sus loci, lo que implica involucrar diferentes etapas de la vida del RNAm, como su empalme, el recambio y la traducción, así como también diversas vías de señalización.

Los lncRNAs participan en la regulación de la expresión génica a través de diferentes mecanismos que incluyen el nivel epigenético, transcripcional, postranscripcional y traduccional (Figura 2). A nivel epigenético, los lncRNAs regulan las interacciones de proteínas involucradas en la metilación del ADN en la región promotora de genes codificantes para coadyuvar en el silenciamiento génico. De manera interesante, los lncRNAs también pueden alterar la metilación, acetilación y/o ubiquitinación de histonas al unirse a factores de modificación de histonas, este proceso lo hacen para alterar la conformación de la cromatina y poder regular la transcripción de los genes codificantes. A nivel transcripcional los lncRNAs poseen función de señuelo al reclutar a proteínas que son factores de transcripción para activar o suprimir la expresión génica. A un nivel postranscripcional, los lncRNAs van a regular la traducción de los mRNAs y van a regular su abundancia y vida media mediante la formación de

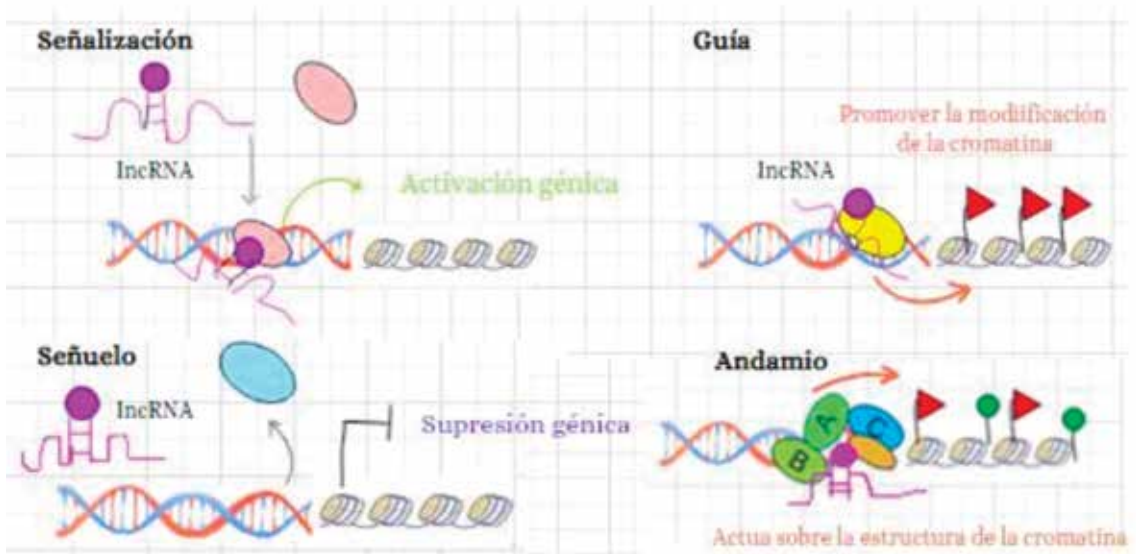


Figura 2. Funciones celulares de los lncRNAs. Los lncRNAs participan en procesos biológicos regulando la expresión génica, incluida las funciones a nivel transcripcional, la regulación epigenética de la modificación de la cromatina y la regulación postranscripcional. Los lncRNAs regulan las interacciones de proteínas como señuelo, andamiaje y guía involucradas en diversos procesos regulatorios incluyendo la metilación del ADN en la región promotora de genes codificantes para coadyuvar en el silenciamiento génico. Los lncRNAs pueden modular indirectamente la metilación del ADN en los sitios CpG encendiendo y apagando genes modificando las histonas y la compactación de la cromatina, lo que a su vez regula la transcripción de genes. *Imagen cortesía de los autores.*

RNAs bicatenarios estables. Los lncRNAs también pueden funcionar como moléculas de andamio o soporte de manera que se van a ensamblar en complejos proteicos que pueden modificar la cromatina en loci específicos del genoma. Por último, la función más estudiada para estas moléculas es la de esponja de microRNAs lo cual resulta en el secuestro de estos pequeños RNAs no codificantes y la reversión de la supresión de sus mRNAs blanco. Los lncRNAs pueden funcionar como ARN endógenos competitivos al secuestrar o esponjear a microRNAs oncogénicos o supresores de tumor en diversos tipos de cáncer.

Papel de los lncRNAs en el desarrollo de la angiogénesis tumoral

La angiogénesis se refiere a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes,

así mismo, desempeña un papel importante en diversos procesos fisiológicos, como lo es la regeneración de tejidos, cicatrización, desarrollo embrionario y morfogénesis. De igual manera, la angiogénesis tiene relevancia en procesos patológicos como lo es el crecimiento tumoral y la metástasis, convirtiéndola en una de las características más distintivas del cáncer. El proceso de neovascularización está íntimamente asociado con el desarrollo y progresión del cáncer de mama, debido a que es el mecanismo que proporciona oxígeno y nutrientes al tumor para su crecimiento. La angiogénesis cumple un papel importante en los tumores sólidos mamarios resaltando estas características como una de las principales ya que marca el grado del tumor, la malignidad y el pronóstico de la enfermedad. Las proteínas clave que participan en el proceso de formación de la red vascular mediante de la estimulación del endotelio

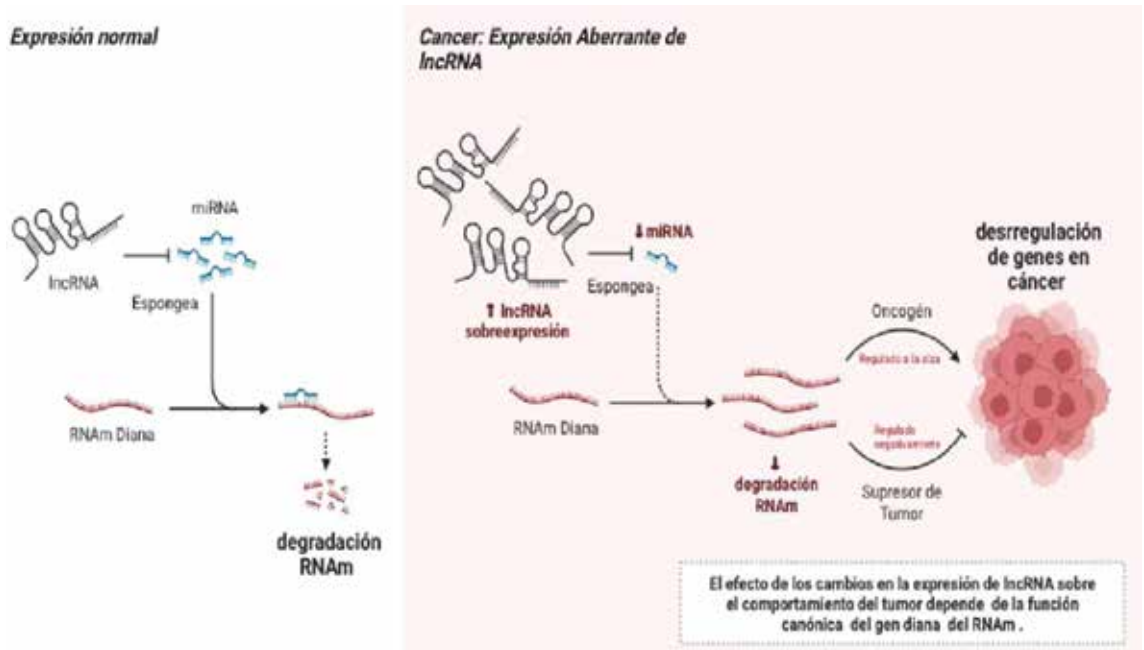


Figura 3. Regulación de la expresión genética de lncRNA-miRNA en el cáncer. Los lncRNAs pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Expresión normal de los lncRNAs actúa para secuestrar a un microRNA objetivo emparejando sus bases complementarias entre el lncRNA y el mRNA, si no hay un emparejamiento de bases el mRNA es degradado por lo que no hay traducción de proteínas. La expresión aberrante de lncRNAs controla la disponibilidad de mRNA que determinan la estabilidad y la traducción de mRNA que codifican proteínas activando genes oncogénicos o supresores de tumores. *Imagen cortesía de los autores. Dibujada en Biorender.*

vascular incluyen el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1A), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFA), el factor de crecimiento transformante (TGF β 1), las angiopietinas (ANGPT1 y ANGPT2), el plasminógeno y las endostatinas, entre otras, las cuales son secretadas por las células tumorales estimulando de esta manera el endotelio vascular para formar nuevos vasos sanguíneos.

Se ha reportado recientemente que los lncRNAs pueden regular la angiogénesis activando o reprimiendo a genes pro- y anti-angiogénicos clave involucrados en el proceso. Se ha evidenciado que la expresión de algunos lncRNAs tales como H19, MEG3 y HOTAIR entre otros, que participan en la activación de las vías de señalización angiogénicas VEGF y TGFB. A nivel transcripcional, los lncRNAs regulan la transcripción a través de interacciones con factores de transcripción y promotores de genes específicos. Uno de estos lncRNAs es el ARN intergénico antisentido HOX (HOTAIR) el cual promueve la angiogénesis cuando se sobreexpresa activando la transcripción de VEGFA. Al modular las proteínas que se requieren en las primeras etapas de la formación de vasos tumorales, estos lncRNAs desempeñan un papel clave en el switch angiogénico.

Otro ejemplo es el lncRNA-HIF2PUT el cual puede actuar como un activador de HIF1A el cual activa la angiogénesis en varios tipos de tumores incluyendo el cáncer de mama. La activación del factor de transcripción HIF-2 regula positivamente la expresión de NEAT1 en el cáncer de mama, lo que resulta en una mayor proliferación celular.

La translocación de variante de plasmacitoma 1 (PVT1) y LINC00313 son dos ejemplos de lncRNAs reguladores de la angiogénesis que ejercen su acción a nivel epigenético. Tanto PVT1 como LINC00313 se combinan con PRC2 e inhiben la transcripción de ANGPTL4 y los genes reguladores de la migración celular. Otro lncRNA en esta categoría es el H-19, que regula la angiogénesis en la microvasculatura tumoral y está regulado positivamente en múltiples tipos de cáncer.

Por otra parte, se ha reportado que MALAT1 y el gen (TUG 1) están sobreexpresados en varios tumores incluyendo el cáncer colorrectal, el cáncer de mama,

el glioblastoma y el carcinoma hepatocelular. Su función es promover la angiogénesis al aumentar la expresión de VEGF a través de microRNAs.

Se ha reportado también que los lncRNAs denominados UBE2CP3, LINC00312 y HOTAIR participan en la activación de angiogénesis en cáncer de mama (Dlamini, Z. (2022)). Por otra parte, LUNAR1 es un lncRNA específico regulado por Notch, que tiene la capacidad de mejorar la expresión del ARNm del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y promover la angiogénesis y la supervivencia celular (Goyal, R. (2017)).

Un dato clínico importante en las pacientes con cáncer de mama es la aparición de resistencia a los medicamentos lo cual ha sido un grave problema en el tratamiento quimioterapéutico el cual empobrece el pronóstico. Se ha visto que varios lncRNAs desregulados realizan un papel central en la resistencia a los medicamentos utilizados en cáncer de mama. Un ejemplo es el ARN 1 largo no codificante (DILA1) que interacciona con la ciclina D1, la cual se sobreexpresa en células de cáncer de mama resistentes al tamoxifeno, por lo que reduce la ubiquitinación de la ciclina D1 y ocasiona que las células de cáncer de mama sean menos sensibles al tratamiento con tamoxifeno (Jia S,2023).

Conclusión

Los lncRNAs participan en el desarrollo y progresión del cáncer de mama, actuando como oncogénicos y genes supresores de tumor que activan cascadas de señalización y regulación de genes implicados en la diferenciación celular y mecanismos relacionados a la angiogénesis tumoral y metástasis. A su vez, los lncRNAs también pueden tener función de protooncogénicos regulando la proliferación y crecimiento celular, por ello, se consideran como biomarcadores moleculares y posibles blancos terapéuticos. Considerando la función que desempeñan a nivel transcripcional, postranscripcional y en la regulación y organización de la cromatina podemos afirmar que los lncRNAs están implicados en procesos importantes en la transformación maligna y es por ello que no pueden pasar desapercibidos en la investigación científica y médica de la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONAHCYT por el apoyo a través del proyecto A3-S-33674

Referencias bibliográficas

Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non-coding RNAs. *RNA Biol.* 2013 Jun;10(6):925-33. doi: 10.4161/rna.24604. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23696037; PMCID: PMC4111732.

Na Gao, 18 de diciembre de 2020. *Sec. Oncología Molecular y Celular Volumen 10 - 2020* | <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.598817>.

Zhang T, Hu H, Yan G, Wu T, Liu S, Chen W, Ning Y, Lu Z. Long Non-Coding RNA and Breast Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2019 Jan 1;18:1533033819843889. doi: 10.1177/1533033819843889. PMID: 30983509.

Statello L, Guo CJ, Chen LL, Huarte M. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):96-118. doi: 10.1038/s41580-020-00315-9. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Jan 8; PMID: 33353982.

Gan, L., Liao, S., Xing, Y., & Deng, S. (2021). The regulatory functions of lncRNAs on angiogenesis following ischemic stroke. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 613976.

Hernández-Romero, I. A., Guerra-Calderas, L., Salgado-Albarrán, M., Maldonado-Huerta, T., & Soto-Reyes, E. (2019). The regulatory roles of non-coding RNAs in angiogenesis and neovascularization from an epigenetic perspective. *Frontiers in oncology*, 9, 1091.

Mabeta, P., Hull, R., & Dlamini, Z. (2022). lncRNAs and the angiogenic switch in cancer: Clinical significance and therapeutic opportunities. *Genes*, 13(1), 152.

Liu, J., Zhang, Q., Yang, D., Xie, F., & Wang, Z. (2022). The role of long non-coding RNAs in angiogenesis and anti-angiogenic therapy resistance in cancer. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*.

Teppan, J., Barth, D. A., Prinz, F., Jonas, K., Pichler, M., & Klec, C. (2020). Involvement of long non-coding RNAs (lncRNAs) in tumor angiogenesis. *Non-coding RNA*, 6(4), 42.

M Kumar, M., & Goyal, R. (2017). lncRNA as a therapeutic target for angiogenesis. *Current topics in medicinal chemistry*, 17(15), 1750-1757.

Mack, J. J., & Iruela-Arispe, M. L. (2018). NOTCH regulation of the endothelial cell phenotype. *Current opinion in hematology*, 25(3), 212.

Kretschmer, M., Rüdiger, D., & Zahler, S. (2021). Mechanical Aspects of Angiogenesis. *Cancers*, 13(19), 4987. <https://doi.org/10.3390/cancers13194987>

Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K et al. Breast molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-85.

Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Estrategias para los subtipos: tratamiento de la diversidad del cáncer de mama: puntos destacados del Consenso internacional de expertos de St. Gallen sobre el tratamiento primario del cáncer de mama temprano 2011. *Ann Oncol.* 2011; 22 :1736-1747.

Tang G, Shak S, Paik S, et al. Comparación de las utilidades de pronóstico y predicción del ensayo de puntuación de recurrencia de 21 genes y el adyuvante! para mujeres con cáncer de mama con ganglios negativos y RE positivos: resultados de NSABP B-14 y NSABP B-20. *Tratamiento del cáncer de mama Res.* 2011; 127 :133-142.

Badodekar N, Sharma A, Patil V, Telang G, Sharma R, Patil S, Vyas N, Somasundaram I. Angiogenesis induction in breast cancer: A paracrine paradigm. *Cell Biochem Funct.* 2021 Oct;39(7):860-873. doi: 10.1002/cbf.3663. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34505714.





Mecanismos anticancerígenos de las chalconas en cáncer gástrico.

Yussel Fernando Perez Navarro¹, Yarely M. Salinas-Vera², César López Camarillo¹, Marco Antonio Vargas Hernández³, María Elizabeth Álvarez Sánchez^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM, CDMX, México.

²Departamento de Bioquímica. CINVESTAV-IPN. CDMX, México.

³Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Secretaría de la Defensa Nacional, CDMX, México

*Autor correspondiente: Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez maria.alvarez@uacm.edu.mx

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el cáncer más común del tracto gastrointestinal y la cuarta causa de muerte relacionada con el cáncer [1]. A pesar de los avances recientes en el tratamiento del cáncer gástrico, no existe un tratamiento eficaz para los pacientes en estadios avanzados de esta enfermedad, esto se debe a gran medida a que el cáncer se ha diseminado a distintas partes del cuerpo, como los pulmones, el hígado, los ganglios linfáticos distantes y el tejido que recubre la pared del abdomen [1]. Uno de los principales tratamientos contra el cáncer es la quimioterapia. Sin embargo, la resistencia a múltiples fármacos (MDR, por sus siglas en inglés) y los efectos secundarios son impedimentos importantes para el tratamiento eficaz contra el CG [2, 3]. De modo que, es extremadamente importante identificar nuevos compuestos con efectos anticancerígenos para el tratamiento del CG. En los últimos años,

la atención se ha centrado en las propiedades anticancerígenas de las plantas, que tienen una función importante en el tratamiento de esta enfermedad. Los fitoquímicos como las chalconas han demostrado ser económicos, fácilmente disponibles y relativamente no tóxicos [4].

Las chalconas son productos químicos naturales que se encuentran en plantas [5]. Pertenecen a la familia de los flavonoides y son intermediarios en la biosíntesis de estos. Estas moléculas son farmacológicamente activas y tienen una amplia gama de actividades biológicas como pueden ser: propiedades anticancerígenas, antimicrobianas, antioxidantes, anti mutagénicas, anti protozoarias, antiinflamatorias entre otras [6]. Dentro de sus actividades antidiabéticas *in vitro* se ha demostrado que la chalcona 4 (buteína) genera una inhibición de la α -glucosidasa y la α -amilasa [7]. Ensayos

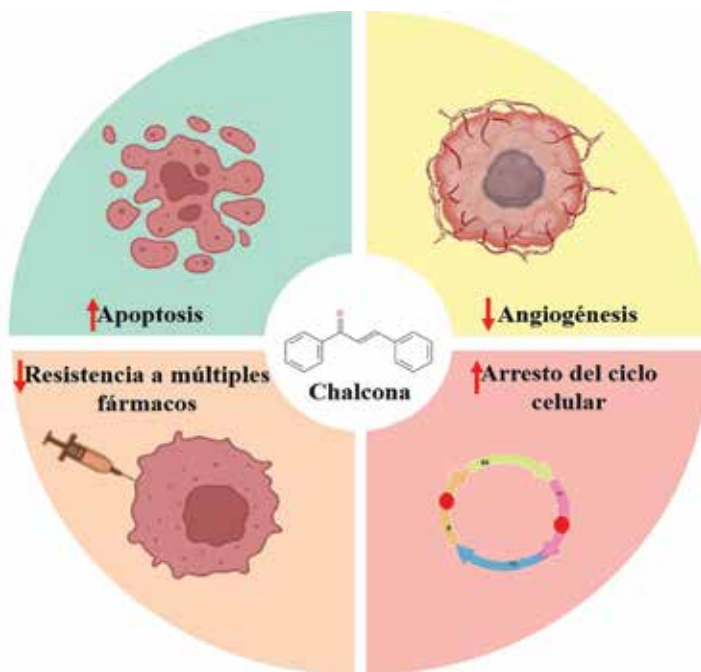


Figura 1. Mecanismos de acción anticancerígena de las chalconas en cáncer gástrico. Los compuestos de las chalconas presentan un scaffold químico que puede modificarse para alterar su actividad biológica, dando como resultado un papel anticancerígeno a través de la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la anti-angiogénesis, el arresto del ciclo celular y la represión de proteínas que promueven la resistencia a múltiples fármacos. *Imagen cortesía de los autores.*

clínicos demostraron que el tratamiento con *Ruscus aculeatus*-hesperidina-metil-chalcona-ácido ascórbico (HMC-AA) mejoró significativamente los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con trastornos venosos crónicos [8]. Así mismo se ha demostrado una actividad potencial *in vitro* e *in vivo* contra los adenocarcinomas de CG a través de múltiples mecanismos, que incluyen el arresto del ciclo celular, la inducción de la apoptosis, efectos anti-angiogénicos y la respuesta a fármacos (Figura 1) [9].

Síntesis de las chalconas

Su estructura consiste en un scaffold químico 1,3-diaril-2-propen-1-ona en isómeros *trans* (E) o *cis* (Z) con dos anillos aromáticos (A y B) los cuales están unidos por un sistema carbonilo α , β – insaturado de tres carbonos [10]. En la mayoría de los casos, el isómero *trans* es termodinámicamente más estable y, por lo tanto, es la configuración

dominante en las chalconas [11]. Su scaffold químico, se puede modificar acoplando grupos funcionales como: carboxilo, hidroxilo, fenilo, halógeno, prenilo, metoxi, entre otros para alterar su actividad biológica [5], lo que permite el uso de varios métodos y protocolos para la síntesis de derivados de chalcona [12]. En cada método, la parte más importante es la condensación de dos anillos aromáticos (con grupos nucleófilos y electrofílicos) para generar el scaffold de chalcona. La condensación de Claisen-Schmidt es el método más común para la síntesis de chalconas.

Mecanismos moleculares de acción anticancerígena de las chalconas en cáncer gástrico

La actividad biológica de amplio espectro de las chalconas conlleva a generar esfuerzos para comprender sus mecanismos moleculares

implicados en la supresión del tumor, así como posibles blancos terapéuticos contra el CG (Figura 2).

Las chalconas promueven la apoptosis en cáncer gástrico

La apoptosis, o muerte celular programada, es una de las principales vías de regulación de la carcinogénesis [13]. Estudios previos han demostrado que el tratamiento con las chalconas en líneas celulares de CG promueve la inducción de vías intrínsecas de la apoptosis, regulando la actividad de las proteínas de la familia Bcl-2, impactando en la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, pérdida del potencial de membrana mitocondrial (PMM), la liberación de factores pro apoptóticos, dando lugar a la activación de caspasas y muerte celular [14]. Otro factor importante en la regulación de la apoptosis son las especies reactivas de oxígeno (ROS), la chalcona S14 induce la apoptosis celular mediante la activación de la vía de señalización ROS/MAPK y a través de la modulación de las proteínas de la familia Bcl-2 en células de CG [15]. De manera similar, el tratamiento con la licochalcona A, induce niveles elevados de ROS, promoviendo la activación de la apoptosis en la línea celular BGC-823 de CG [16].

Arresto del ciclo celular mediado por las chalconas en cáncer gástrico

Cuando existe algún daño genético, los puntos de control del ciclo celular ejercen una función importante, previniendo la proliferación de células dañadas. Durante este proceso, las células facilitan la reparación del ADN [17]. Las chalconas tienen diferentes funciones anticancerígenas y son capaces de inhibir la proliferación celular a través de impedir la progresión del ciclo celular en la fase G2/M [18]. Guan y colaboradores mostraron que el tratamiento con la chalcona-quinolina en la línea celular MGC-803 de cáncer gástrico, promueve el arresto del ciclo celular en la fase G2/M, lo que resulta en la activación de las caspasas-3 y -9, que converge en la activación de la apoptosis vía intrínseca [19]. De manera similar, el tratamiento con la chalcona 2',4'-Dihydroxychalcon favorece el arresto del ciclo celular en la fase G2/M, promoviendo la actividad de caspasa-3 e inhibiendo la expresión del ARNm de survivina en la línea celular MGC-803 de CG [20]. Finalmente, el tratamiento con la licochalcona A inhibe la expresión de la ciclina A y ciclina B, dando lugar al arresto del ciclo celular en la fase G2/M en las líneas celulares MKN-28, AGS, y MKN-45 de CG [21].

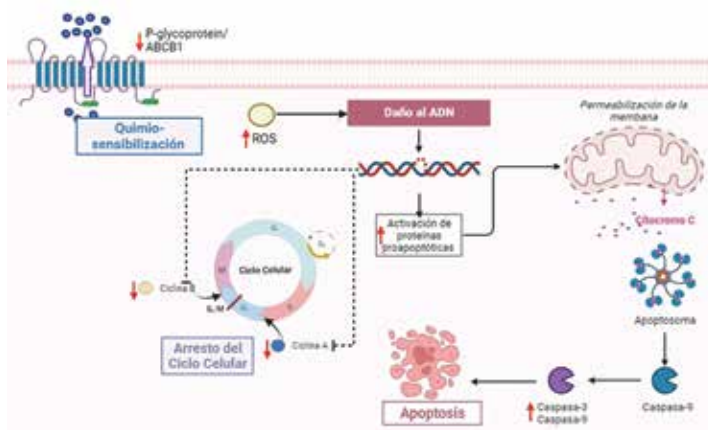


Figura 2. Vías de señalización que participan en los procesos anticancerígenos de las chalconas en cáncer gástrico. Las chalconas promueven el arresto del ciclo celular, apoptosis y quimio sensibilización en cáncer gástrico. ROS: especies reactivas de oxígeno. Imagen cortesía de los autores.

Las chalconas inhiben la expresión de proteínas que promueven la resistencia a múltiples fármacos en cáncer gástrico

La resistencia a múltiples fármacos (MDR) mediada por proteínas de la superfamilia de transportadores de casetes de unión a ATP o transportadores ABC, es considerado uno de los principales mecanismos que impacta en resultados terapéuticos insuficientes [12], en particular el miembro de la subfamilia B del casete de unión a ATP 1 (ABCB1) o glicoproteína P (P-gp), es el regulador maestro en este proceso. La proteína ABCB1 se encuentra sobre expresada en CG y se ha demostrado una correlación entre la sobreexpresión y la resistencia a múltiples fármacos [22, 23]. Hou y colaboradores demostraron que la cardamonina, una chalcona natural inhibe la expresión de ABCB1 a nivel de mRNA y proteína, lo que conlleva a la quimiosensibilización a 5-FU en células GC a través de la vía de señalización de Wnt/ β -catenina. Adicionalmente, demostraron que la acción sinérgica de la combinación de cardamonina y 5-FU promueve la apoptosis y el arresto del ciclo celular de las células BGC-823/5-FU, a través de la inhibición de ABCB1, la β -catenina y el TCF4 [24]. En resumen, las chalconas afectan a los transportadores ABC en función de sus estructuras y dosis, así como del tipo de línea celular, mostrando sus diferentes mecanismos de acción.

Mecanismo anti angiogénico de las chalconas en cáncer gástrico

La angiogénesis es un factor clave en el desarrollo y progresión del cáncer [25]. Las proteínas pro angiogénicas como, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son blancos principales en el tratamiento del cáncer [26]. Previamente, se demostró que los compuestos naturales, incluidas las chalconas, tienen mecanismos anti angiogénicos, la chalcona HSYA reprime la expresión del ARNm de VEGF, impactando en la inhibición de la angiogénesis en CG [27].

Conclusión

Las chalconas representan una estrategia prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anticancerígenos. Además, se espera que la

combinación de chalconas con otras terapias sea una forma eficaz de mejorar la eficacia del tratamiento del cáncer.

Referencias bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396(10251):635-648. doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5
3. Hussain S, Singh A, Nazir SU, et al. Cancer drug resistance: A fleet to conquer. *J Cell Biochem.* 2019;120(9):14213-14225. doi:10.1002/jcb.28782
4. Jandial DD, Blair CA, Zhang S, Krill LS, Zhang YB, Zi X. Molecular targeted approaches to cancer therapy and prevention using chalcones. *Curr Cancer Drug Targets.* 2014;14(2):181-200. doi:10.2174/1568009614666140122160515
5. Karthikeyan C, Moorthy NS, Ramasamy S, et al. Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 2015;10(1):97-115. doi:10.2174/1574892809666140819153902
6. Mahapatra DK, Bharti SK, Asati V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: structural and molecular target perspectives. *Eur J Med Chem.* 2015;101:496-524. doi:10.1016/j.ejmech.2015.06.052
7. Rocha S, Sousa A, Ribeiro D, et al. A study towards drug discovery for the management of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the carbohydrate-hydrolyzing enzymes α -amylase and α -glucosidase by chalcone derivatives [published correction appears in *Food Funct.* 2019 Aug 27;]. *Food Funct.* 2019;10(9):5510-5520. doi:10.1039/c9fo01298b
8. Guex JJ, Enriquez Vega DM, Avril L, Boussetta S, Taïeb C. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral *Ruscus aculeatus*-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - 'QUALITY Study'. *Phlebology.* 2009;24(4):157-165. doi:10.1258/phleb.2009.008066
9. Ouyang Y, Li J, Chen X, Fu X, Sun S, Wu Q. Chalcone Derivatives: Role in Anticancer Therapy. *Biomolecules.* 2021;11(6):894. Published 2021 Jun 16. doi:10.3390/biom11060894
10. Gomes MN, Muratov EN, Pereira M, et al. Chalcone Derivatives: Promising Starting Points for Drug Design. *Molecules.* 2017;22(8):1210. Published 2017 Jul 25. doi:10.3390/molecules22081210
11. Sahu NK, Balbhadra SS, Choudhary J, Kohli DV. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. *Curr Med Chem.* 2012;19(2):209-225. doi:10.2174/092986712803414132

12. Bukhari SN, Jasamai M, Jantan I. Synthesis and biological evaluation of chalcone derivatives (mini review). *Mini Rev Med Chem.* 2012;12(13):1394-1403. doi:10.2174/13895575112091394
13. Hikita H, Kodama T, Shimizu S, et al. Bak deficiency inhibits liver carcinogenesis: a causal link between apoptosis and carcinogenesis. *J Hepatol.* 2012;57(1):92-100. doi:10.1016/j.jhep.2012.01.027
14. Michalkova R, Kello M, Cizmarikova M, Bardelcikova A, Mirossay L, Mojzis J. Chalcones and Gastrointestinal Cancers: Experimental Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5964. Published 2023 Mar 22. doi:10.3390/ijms24065964
15. Zhang S, Li T, Zhang L, et al. A novel chalcone derivative S17 induces apoptosis through ROS dependent DR5 up-regulation in gastric cancer cells. *Sci Rep.* 2017;7(1):9873. Published 2017 Aug 29. doi:10.1038/s41598-017-10400-3
16. Hao W, Yuan X, Yu L, et al. Licochalcone A-induced human gastric cancer BGC-823 cells apoptosis by regulating ROS-mediated MAPKs and PI3K/AKT signaling pathways. *Sci Rep.* 2015;5:10336. Published 2015 May 18. doi:10.1038/srep10336
17. Lan B, Liu BY, Cheng XH, Zhang J, Wang KK, Zhu ZG. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2006;28(8):568-571.
18. You Q, Xu J, Zhu Z, Hu Z, Cai Q. Phloretin flavonoid exhibits selective antiproliferative activity in doxorubicin-resistant gastric cancer cells by inducing autophagy, inhibiting cell migration and invasion, cell cycle arrest and targeting ERK1/2 MAP pathway. *J BUON.* 2020;25(1):308-313.
19. Guan YF, Liu XJ, Yuan XY, et al. Design, Synthesis, and Anticancer Activity Studies of Novel Quinoline-Chalcone Derivatives. *Molecules.* 2021;26(16):4899. Published 2021 Aug 13. doi:10.3390/molecules26164899
20. Lou C, Yang G, Cai H, et al. 2',4'-Dihydroxychalcone-induced apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells via down-regulation of survivin mRNA. *Toxicol In Vitro.* 2010;24(5):1333-1337. doi:10.1016/j.tiv.2010.05.003
21. Xiao XY, Hao M, Yang XY, et al. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis. *Cancer Lett.* 2011;302(1):69-75. doi:10.1016/j.canlet.2010.12.016
22. Wang S, Guo J, Mo Z, Shi X, Qu C. Clinical significance and correlation of miR-200c and P-gp expression in gastric cancer and the effects on multidrug resistance. *J Gastrointest Oncol.* 2022;13(2):581-592. doi:10.21037/jgo-22-167
23. Xu HW, Xu L, Hao JH, Qin CY, Liu H. Expression of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein is associated with multidrug resistance in gastric cancer. *J Int Med Res.* 2010;38(1):34-42. doi:10.1177/147323001003800104
24. Hou G, Yuan X, Li Y, Hou G, Liu X. Cardamonin, a natural chalcone, reduces 5-fluorouracil resistance of gastric cancer cells through targeting Wnt/ β -catenin signal pathway. *Invest New Drugs.* 2020;38(2):329-339. doi:10.1007/s10637-019-00781-9
25. Salati M, Caputo F, Bocconi A, et al. Successes and failures of angiogenesis blockade in gastric and gastro-esophageal junction adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2022;12:993573. Published 2022 Sep 23. doi:10.3389/fonc.2022.993573
26. Mojzis J, Varinska L, Mojzisova G, Kostova I, Mirossay L. Antiangiogenic effects of flavonoids and chalcones. *Pharmacol Res.* 2008;57(4):259-265. doi:10.1016/j.phrs.2008.02.005
27. Xi SY, Zhang Q, Liu CY, Xie H, Yue LF, Gao XM. Effects of hydroxy safflower yellow-A on tumor capillary angiogenesis in transplanted human gastric adenocarcinoma BGC-823 tumors in nude mice. *J Tradit Chin Med.* 2012;32(2):243-248. doi:10.1016/s0254-6272(13)60019-9





Explorando el papel de las interacciones circRNA-miRNA en la desregulación de proteínas en la nefropatía diabética.

Magdalena Leticia Pérez Velázquez¹, Lilia Lopez-Canovas^{1*}

¹Posgrado en Ciencias Genómicas

*Autor corresponsal: Dra. Lilia López Canovas lilia.lopez.canovas@uacm.edu.mx

El dilema de la diabetes

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud frecuente (>10%) en México y en el mundo caracterizado por hiperglucemia crónica resultante de la deficiencia de insulina o de una acción deficiente de la misma¹⁻². Esta enfermedad crónica da lugar a complicaciones micro y macrovasculares que afectan a múltiples órganos y tejidos. Entre estas complicaciones una de las más prevalentes (~60 %) es la nefropatía diabética (ND), la cual se caracteriza por albuminuria y deterioro de la función renal debido a alteraciones glomerulares. La ND no sólo es una de las complicaciones más comunes de la DM, sino también es una de las principales causas de mortalidad entre los pacientes que la padecen³.

Los enigmas de la enfermedad renal diabética

En la ND se ha observado una gran variedad de proteínas desreguladas, que incluyen proteasas, inhibidores de proteasas, proteínas relacionadas con la apoptosis, reguladores del estrés oxidativo, proteínas de unión a calcio y proteínas de señalización celular, entre otras⁴. Además, la progresión de la ND se correlaciona con alteraciones en diferentes vías de señalización, incluida la activación del eje AGE-RAGE a partir del incremento de la glicación de proteínas y formación de productos finales de glicación avanzada (AGE) y la unión a su receptor (RAGE), la formación de especies reactivas de oxígeno y la activación de vías inflamatorias. La activación de la vía AGE-RAGE influye de manera importante en el

desarrollo y la progresión de la enfermedad⁵⁻⁶. Los AGEs, que se acumulan en la hiperglucemia crónica, pueden exacerbar el daño renal a través de interacciones con RAGE. RAGE, el cual es un receptor en la superficie celular que se expresa en varios tipos de células, incluidas las células renales, activa diferentes vías de señalización intracelular, lo que provoca inflamación, estrés oxidativo y la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Estas respuestas provocan inflamación, fibrosis, daño tisular e hipertrofia renal, los cuales son los principales cambios patológicos observados en la ND. Sin embargo, aún no se comprende bien como se desencadenan esas respuestas, ni todos los factores que interactúan para modularlas.

Los RNAs no codificantes y la desregulación de proteínas en la ND

Los microRNAs (miRNAs) son RNAs no codificantes que regulan la expresión genética y se conoce que algunas de estas moléculas están desreguladas en la ND⁴. Se han identificado diferentes miRNAs que funcionan como actores centrales en la vía AGE-RAGE, modulando la expresión de genes asociados con esta vía como los que codifican componentes de la matriz extracelular, mediadores inflamatorios y otras moléculas que participan en la progresión de la ND. Por ejemplo, el miRNA-21 está sobreexpresado en ND, regulando la expresión de RAGE, y promoviendo la activación de la vía AGE-RAGE y el daño renal⁷. Otros miRNAs, como el miRNA-192, la familia miRNA-200, miRNA-29 y miRNA-377, participan en la regulación de la fibrosis, la inflamación y el estrés oxidativo en la ND^{6,8}.

Los RNA circulares (circRNAs) son también moléculas de RNA no codificantes formadas mediante un proceso de *back-splicing*^{3,9}. Los circRNAs pueden funcionar como esponjas de miRNAs y proteínas, regulando así postranscripcionalmente la expresión génica³.

Hasta el momento se han identificado 34 circRNAs, en modelos animales de ND, en líneas celulares tratadas con altas concentraciones de glucosa y en pacientes con ND, que interactúan con miRNAs y regulan la expresión de diferentes proteínas que

participan en los procesos de inflamación, fibrosis y hipertrofia renal que ocurren en la ND (resultados no publicados). Sin embargo, a pesar de que se han identificado proteínas desreguladas en la ND producto de la interacción circRNA-miRNA, aún no se comprende completamente el papel de estas interacciones en la modulación de los procesos fisiopatológicos que ocurren en la ND. La investigación acerca de estas moléculas promete la generación de conocimientos que podrían conducir a nuevas estrategias terapéuticas para preservar la función renal y así prevenir o mitigar la progresión de la ND.

Descifrando los acertijos

En una investigación, aún en curso, realizada en el grupo de trabajo se realizó una revisión sistemática de la literatura científica y bases de datos publicadas a la fecha, lo cual nos permitió identificar 59 proteínas desreguladas a nivel renal en la ND. El análisis de ontología genética puso de manifiesto que 12 de esas proteínas participaban solamente en el proceso inflamatorio que caracteriza a la ND, mientras que 7 en fibrosis y 3 en el proceso hipertrófico. Cabe destacar que 12 de las proteínas identificadas participan simultáneamente en hipertrofia/fibrosis, 9 en inflamación/fibrosis y solamente 5 en hipertrofia/inflamación. Por último, 11 de las proteínas identificadas participan simultáneamente en los 3 procesos que caracterizan a la ND (Fig. 1A). Además, el análisis de ontología genética realizado en PANTHER reveló que las proteínas identificadas se agrupaban mayoritariamente en la "*vía de señalización AGE-RAGE en las complicaciones diabéticas*", lo cual verifica reportes previos acerca de la importancia de la activación de esta vía en el desencadenamiento de la ND.

Entre las proteínas desreguladas que participan en los tres procesos (inflamación/fibrosis/ hipertrofia) identificamos a la proteína Janus cinasa 2 (JAK2) y al transductor de señales y activador de la transcripción 3 (STAT3) (Fig. 1A). Se ha demostrado la sobreexpresión de los genes JAK-STAT en el glomérulo renal y otras células del riñón en la fase temprana y durante la progresión de la ND, por lo que JAK2 ha sido evaluada como blanco terapéutico por diferentes autores¹⁰. En consecuencia, nos

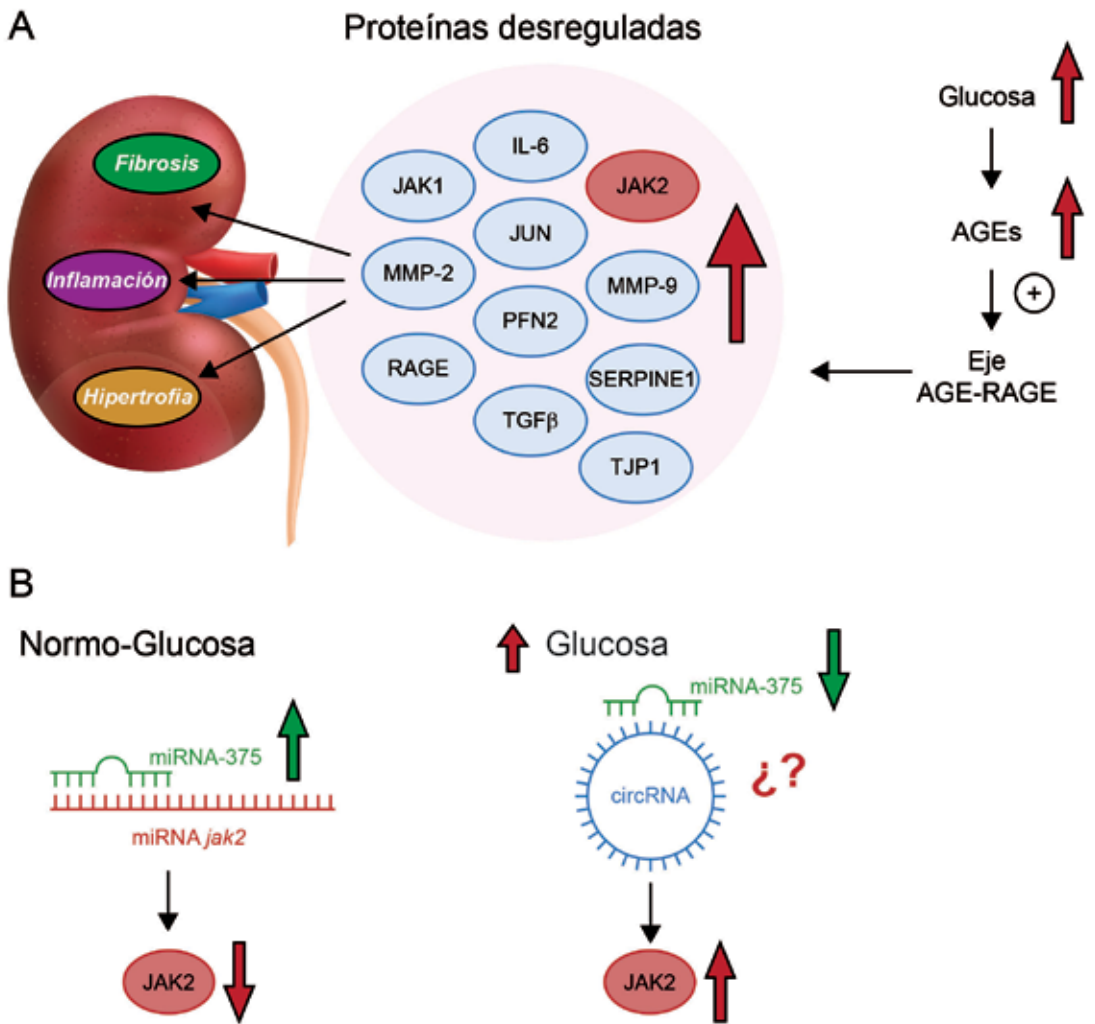


Figura 1. Proteínas desreguladas en la nefropatía diabética y posible mecanismo de desregulación. A. Proteínas desreguladas en tejido renal que participan en los procesos de hipertrofia, inflamación y fibrosis renal en la nefropatía diabética por la activación del eje AGE-RAGE. B: Propuesta de mecanismo de desregulación de Janus cinasa 2 (JAK2) a partir de la interacción del miRNA-375 con una molécula de RNA circular (circRNA) cuando se incrementan las concentraciones de glucosa. Normo-Glucosa: concentraciones fisiológicas de glucosa. *Imagen cortesía de los autores.*

propusimos estudiar si JAK2 y STAT3 podrían ser reguladas a través de interacciones con circRNAs-miRNAs y de esta manera identificar nuevas moléculas con potencial terapéutico.

Utilizando métodos bioinformáticos encontramos que al menos 35 miRNAs, que se expresan en tejido renal, potencialmente interactúan con

STAT3, mientras que otros 23 con JAK2. De estos últimos, determinamos experimentalmente que el miRNA-375 está subexpresado en células renales tratadas con altas concentraciones de glucosa y que interactúa potencialmente con 11 circRNAs que se expresan en tejido renal. En teoría, uno de esos circRNAs podría interactuar con el miRNA-375 y ser el responsable de la subexpresión de esta molécula

y por ende de la sobreexpresión de *jak2* (Fig. 1B). Aunque todavía queda mucho camino por recorrer para demostrar que las interacciones predichas son responsables de los procesos que ocurren en la ND, este hallazgo abre la posibilidad de explicar los procesos fisiopatológicos que ocurren en la ND a través de la desregulación de la expresión génica que puede provocar la interacción circRNA-miRNA-mRNA, o incluso de utilizar estas moléculas como nuevos agentes terapéuticos.

En resumen, los resultados preliminares de esta investigación subrayan el papel potencial de las interacciones circRNA-miRNA en la modulación de la expresión de proteínas del eje AGE/RAGE, las cuales juegan un papel clave en la fisiopatología de la ND. El establecimiento de una red de interacción circRNA-miRNA-mRNA de genes que codifican proteínas del eje AGE-RAGE brindará conocimientos novedosos sobre los fundamentos moleculares que subyacen en la fisiopatología de la ND, con implicaciones prometedoras para el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas e identificación de marcadores de diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, BB., & Magliano, D.J. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin.Pract.*, 183, 109119.

2. INEGI. (2022). Estadística de defunciones Enero-Junio 2021 (preliminar). <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2022/dr/dr2021.pdf>.

3. Liu M, Zhao J. (2022).Circular RNAs in Diabetic Nephropathy: Updates and Perspectives. *Aging Dis.* 13(5):1365-1380. doi: 10.14336/AD.2022.0203.

4. Thongboonkerd, V., Barati, M.T., McLeish, K.R., Pierce, W.M., Epstein, P.N. & Klein, J.B. (2004). Proteomics and diabetic nephropathy. *Contrib. Nephrol.* 141:142-154.

5. Piperi, C., Goumenos, A., Adamopoulos, C. & Papavassiliou, A.G. (2015). AGE/RAGE signalling regulation by miRNAs: associations with diabetic complications and therapeutic potential. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 60:197-201.

6. Regazzi, R. (2018). MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Expert Opin. Ther. Targets*, 22(2), 153-160.

7. Chau, B.N., Xin, C., Hartner, J., Ren, S., Castano, A.P., Linn, G. & Duffield, J.S. (2012). MicroRNA-21 promotes fibrosis of the kidney by silencing metabolic pathways. *Sci. Transl. Med.* 4:121:121ra18.

8. He, X., Kuang, G., Zuo, Y., Li, S., Zhou, S. & Ou, C. (2021). The role of non-coding RNAs in diabetic nephropathy-related oxidative stress. *Front Med*, 8:626423. doi: 10.3389/fmed.2021.626423.

9. Samavarchi Tehrani, S., Goodarzi, G., Panahi, G., Maniati, M. & Meshkani, R. (2021). Multiple novel functions of circular RNAs in diabetes mellitus. *Arch. Physiol. Biochem.* 4:1-30.

10. Brosius FC, Tuttle KR, Kretzler M. (2016). JAK inhibition in the treatment of diabetic kidney disease. *Diabetologia.* 59(8):1624-7. doi: 10.1007/s00125-016-4021-5.



Círculos de RNA antiguos regulan la expresión de algunos genes de *Entamoeba histolytica*.

Jesús Valdés^{1*}, Elisa Azuara-Liceaga², Mario Alberto Rodríguez³

¹Departamento de Bioquímica, Cinvestav-IPN.

²Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM.

³Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular, Cinvestav-IPN.

*Autor corresponsal: Dr. Jesús Valdés jvaldes@cinvestav.mx

Los RNAs no codificantes (ncRNAs) incluyen formas cortas, largas (lncRNAs) y circulares (circRNAs). Entre las formas cortas se encuentran los microRNAs (miRNAs) que regulan la expresión génica a múltiples niveles, los RNAs cortos que reducen los niveles de transcritos (siRNAs) y los RNAs que interactúan con PIWI (piRNAs), involucrados en la diferenciación de células germinales. Los análisis evolutivos de genomas no codificantes de metazoarios no bilaterios y de holozoarios unicelulares y hongos mostró que los lncRNAs y los circRNAs antecedieron a los piRNAs, que emergieron junto con los metazoarios multicelulares [1]. En particular los circRNAs han ganado mucha importancia pues se ha evidenciado su participación en el control epigenético de la expresión y variación génicas así como su relación con la evolución orgánica [2].

Entamoeba histolytica es un parásito de importancia clínica pues sigue causando numerosos casos de disentería y abscesos hepáticos en el mundo. En la

búsqueda incesante de tratamientos antiamebianos y para comprender mejor la biología del parásito se han identificado algunos ncRNAs, entre ellos circRNAs provenientes de transcritos 5' externos espaciadores ribosomales (etsRNAs) [3], y miRNAs [4]. Posiblemente los etsRNAs estén involucrados en la inhibición del procesamiento del pre-rRNA en condiciones de estrés, sin embargo, las posibles funciones de los miRNAs en la biología del parásito no han sido exploradas.

En nuestro grupo identificamos numerosos circRNAs intrónicos derivados del splicing de transcritos de la RNA Polimerasa II [5]. Después de verificar que dichos circRNAs no eran artefactos de los métodos de estudio, verificamos que los intrones circulares no eran productos de autosplicing. Posteriormente, por medio de ensayos de splicing in vivo en presencia de Ácido Bórico (AB, que inhibe la reacción en la que los dos exones son esterificados y se libera el intrón) demostramos que se acumulan los intrones

sin procesar concomitante con la reducción de los circRNAs, indicando que los circRNAs son producto del procesamiento de los pre-mRNA. Para confirmar este punto hicimos la contraprueba. Se establecieron transfectantes que sobreexpresan el factor estimulador de splicing EhU2AF2-ΔKQ y los ensayos de splicing in vivo mostraron que en esas condiciones ocurrió mayor splicing y la población de circRNAs se incrementó, en tanto que esto no ocurrió en transfectantes con un el factor de splicing constitutivo EhSF1. Además, usando transfectantes que enlentecen la desramificación de los intrones lariat (intermediarios del splicing de los que se originan los circRNAs) notamos que en ellas la formación de circRNAs aumenta, demostrando que la enzima desramificadora participa en la biogénesis de los circRNAs. Además, la secuencia donadora de splicing del intrón es necesaria para dicha biogénesis pues mutaciones de la misma reducen drásticamente la formación de circRNAs.

En el mismo trabajo notamos que la reducción en la expresión de circRNAs estimulaba la transcripción de sus genes parentales, sugiriendo que los circRNAs estaban involucrados en la regulación de la expresión de sus propios genes [5]. Para demostrar esta posibilidad, atendiendo a uno de los cuestionamientos no resueltos previamente, de nuevo usamos AB para medir por qRT-PCR la expresión de los genes en función de la inhibición de la formación de circRNAs. Estos datos, en conjunto con la detección de circRNAs inmunoprecipitados con la RNA Polimerasa II marcada con el epítipo de hemaglutinina y la detección, mediante inmunoprecipitación de cromatina, de secuencias de los promotores de genes productores de circRNAs demostraron sin lugar a dudas que los circRNAs regulan la expresión de sus genes parentales, en ocasiones activando su transcripción aunque en otras inhibiéndola [6].

Hasta ese momento habíamos caracterizado los circRNAs intrónicos (predominantemente nucleares) de *E. histolytica*. Así, usando las bases de datos de transcriptómica disponibles [7] identificamos los circRNAs exónicos e intergénicos en la ameba [8]. Encontramos que *E. histolytica* expresa 605 circRNAs exónicos/intergénicos, localizados en el citoplasma (éstos corresponden a el 8% del genoma amebiano). 329 circRNAs son

específicos de cepas amebianas virulentas, 172 circRNAs son específicos de cepas avirulentas y 104 circRNAs son compartidos por ambas cepas. También identificamos 32 circRNAs expresados diferencialmente en la cepa virulenta respecto a la cepa avirulenta y analizamos el potencial de estos 32 circRNAs para regular vía titulación (“esponjas” moleculares) de los miRNAs hasta ahora reportados en *E. histolytica*. Este mecanismo de titulación es muy utilizado en metazoarios bilaterios para regular la expresión génica en circuitos de regulación miRNA/circRNA/mRNA. Encontramos que 20 de los circRNAs diferencialmente expresados tienen sitios blanco putativos para al menos 15 miRNAs amebianos. Con estos datos podemos proponer que para un mRNA sobreexpresado en una cepa virulenta amebiana podría haber un miRNA regulatorio que redujera la expresión de dicho mRNA (Figura 1). En su caso tal reducción podría estar epirregulada por un circRNA diferencialmente expresado en la cepa virulenta que titulara al miRNA regresando a su nivel de expresión al mRNA virulento.

Los registros fósiles de organismos unicelulares del *Phylum Amoebozoa* datan de unos 750 millones de años, y posiblemente desde entonces ya parasitaban artrópodos primitivos, de manera similar a lo que ocurre en la actualidad [9]. Por esta razón sospechamos que los circRNAs relacionados a la regulación de las particularidades metabólicas de *Entamoeba* (el metabolismo de azufre) así como su capacidad de enquistamiento se originaron previo a su expansión y adaptación a la vida. Posterior a esos eventos, también colonizaron y parasitaron reptiles (*E. invadens*), primates no humanos (*E. nuttalli*) y humanos (*E. dispar*, *E. moshkovskii* y *E. histolytica*) surgiendo entonces la regulación de la expresión de genes relacionados a la virulencia vía circRNAs [10]. *Entamoeba histolytica* es un claro ejemplo de cómo se han reutilizado moléculas originadas hace millones de años para regular procesos biológicos fundamentales.

Agradecimientos

Al CONAHCYT por brindar el financiamiento del proyecto CF-2019-194163

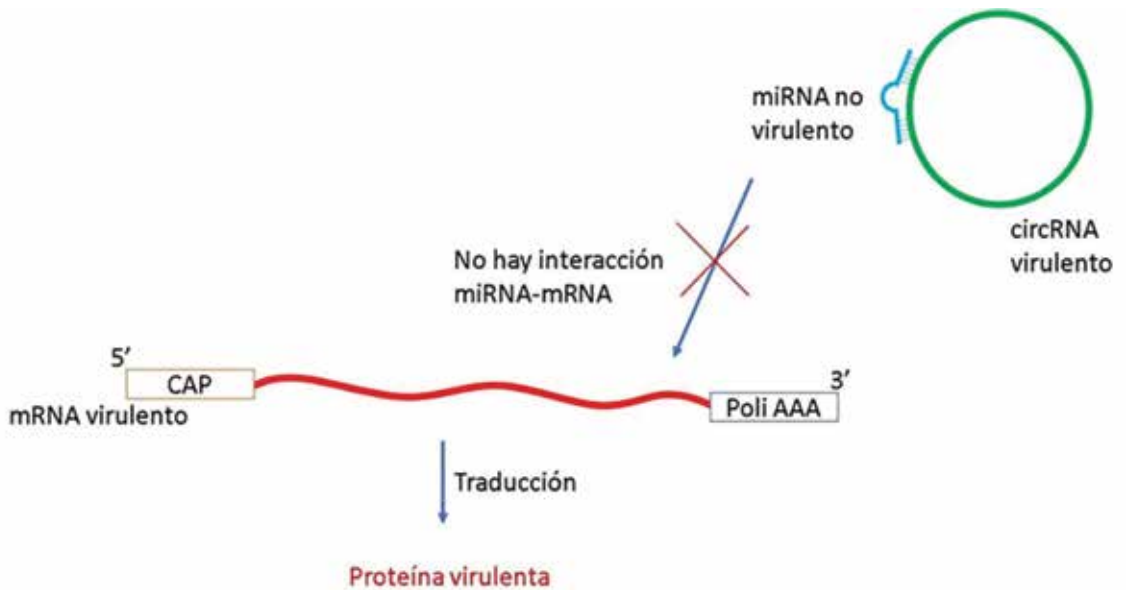


Figura 1. Vía de coregulación mRNA/miRNA/circRNA propuesta para un mRNA específico de cepas virulentas de *E. histolytica*. Imagen cortesía de los autores.

Referencias bibliográficas

- Gaiti, F.; Calcino, A.D.; Tanurdzic, M.; Degnan, B.M. Origin and evolution of the metazoan non-coding regulatory genome. *Dev Biol* 2017, 427, 193-202, doi:10.1016/j.ydbio.2016.11.013.
- Frias-Lasserre, D.; Villagra, C.A. The Importance of ncRNAs as Epigenetic Mechanisms in Phenotypic Variation and Organic Evolution. *Front Microbiol* 2017, 8, 2483, doi:10.3389/fmicb.2017.02483.
- Gupta, A.K.; Panigrahi, S.K.; Bhattacharya, A.; Bhattacharya, S. Self-circularizing 5'-ETS RNAs accumulate along with unprocessed pre-ribosomal RNAs in growth-stressed *Entamoeba histolytica*. *Scientific reports* 2012, 2, 303, doi:10.1038/srep00303.
- Mar-Aguilar, F.; Trevino, V.; Salinas-Hernandez, J.E.; Tamez-Guerrero, M.M.; Barron-Gonzalez, M.P.; Morales-Rubio, E.; Trevino-Neavez, J.; Verduzco-Martinez, J.A.; Morales-Vallarta, M.R.; Resendez-Perez, D. Identification and characterization of microRNAs from *Entamoeba histolytica* HM1-IMSS. *PLoS one* 2013, 8, e68202, doi:10.1371/journal.pone.0068202.
- Mendoza-Figueroa, M.S.; Alfonso-Maqueira, E.E.; Velez, C.; Azuara-Liceaga, E.I.; Zarate, S.; Villegas-Sepulveda, N.; Saucedo-Cardenas, O.; Valdes, J. Postsplicing-Derived Full-Length Intron Circles in the Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018, 8, 255, doi:10.3389/fcimb.2018.00255.
- Garcia-Lerena, J.A.; Gonzalez-Blanco, G.; Saucedo-Cardenas, O.; Valdes, J. Promoter-Bound Full-Length Intronic Circular RNAs-

RNA Polymerase II Complexes Regulate Gene Expression in the Human Parasite *Entamoeba histolytica*. *Noncoding RNA* 2022, 8, doi:10.3390/ncrna8010012.

7. Hon, C.C.; Weber, C.; Sismeiro, O.; Proux, C.; Koutero, M.; Deloger, M.; Das, S.; Agrahari, M.; Dillies, M.A.; Jagla, B.; et al. Quantification of stochastic noise of splicing and polyadenylation in *Entamoeba histolytica*. *Nucleic acids research* 2013, 41, 1936-1952, doi:10.1093/nar/gks1271.

8. López-Luis, M.A. In silico identification and characterization of circRNAs with miRNA-sponge potential in virulent and non-virulent strains of *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba invadens*. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, México city, 2022.

9. Kawano, T.; Imada, M.; Chamavit, P.; Kobayashi, S.; Hashimoto, T.; Nozaki, T. Genetic diversity of *Entamoeba*: Novel ribosomal lineages from cockroaches. *PLoS one* 2017, 12, e0185233, doi:10.1371/journal.pone.0185233.

10. González-Blanco, G., Jáuregui-Wade, J.M., Ruiz-Luis, T.A., Saito-Nakano, Y., Valdés, J. Old Circular RNAs, New Habits: Repurposing Noncoding RNAs in Parasitic Amebozoa. *Frontiers in Systems Biology* 2022, 2, 1-4, doi:doi: 10.3389/fsysb.2022.951295.





Órganos-en-un-chip: Tecnología al servicio de la biomedicina.

Diana Alondra Coquis-Bucio¹, Marcela Sosa-Garrocho² y Marina Macías-Silva^{2,*}

¹Facultad de Medicina e ²Instituto de Fisiología Celular de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, 04510. México.

*Autor corresponsal: Dra. Marina Macías Silva mmacias@ifc.unam.mx

Introducción

La creatividad en la ciencia es fundamental para lograr nuevos desarrollos tecnológicos e innovaciones para la investigación. La industria farmacéutica requiere de la creatividad para implementar nuevas tecnologías que permitan descubrir nuevos fármacos y mejorar las pruebas toxicológicas, reduciendo tiempos y costos, y reemplazando el uso de animales en los ensayos biológicos. De manera similar, la biomedicina que busca entender tanto la fisiología del cuerpo humano, a nivel de órganos, tejidos y células, así como la fisiopatología de las enfermedades, también requiere de nuevas tecnologías para avanzar en el conocimiento básico y en la investigación clínica. En el 2016, el Foro Económico Mundial de Davos considero a los órganos-en-un-chip (OOAC, del inglés *Organs-On-A-Chip*) como una de las 10 tecnologías emergentes más importantes, dada su relevancia en la ciencia básica y la clínica.

¿Qué son y para qué sirven los microchips biológicos?

Los microchips biológicos o Bio-MEMS (del inglés, *Biomedical or biological Microelectromechanical Systems*) surgen con el fin de mimetizar *in vitro* a los sistemas biológicos, facilitando las investigaciones a una escala reducida y evitando el uso de animales. Entre los más famosos Bio-MEMS están los OOAC, que son plataformas biomiméticas para cultivo celular y están fabricados en escala micrométrica con polímeros biocompatibles. En los OOAC se busca recapitular *in vitro* la unidad funcional de un órgano, en cuanto a su arquitectura, microambiente y fisiología. Los OOAC son una de las tecnologías más novedosas con mayor auge en los últimos 15 años, que surge de la necesidad de buscar alternativas a los cultivos bidimensionales o 2D y al uso de modelos *in vivo* (animales) para las pruebas de fármacos.

El diseño y fabricación de estos dispositivos está inspirado en la biología, buscando lograr cocultivos celulares tridimensionales (3D) dentro de canales microfluídicos, que permiten el flujo

de distintos tipos de fluidos en volúmenes en el rango de microlitros o nanolitros. Al final, se busca reproducir la estructura y función de la unidad mínima funcional de un órgano, manteniéndola en condiciones óptimas de cultivo por periodos prolongados y con ello mimetizar el microambiente de los tejidos humanos. Estos dispositivos permiten estudiar las interacciones célula-célula, los microambientes fisiológicos, la comunicación tisular y la función vascular, en formas y escalas que en ningún otro modelo anterior se podía. Como resultado estos dispositivos permiten predecir el comportamiento de órganos ante un fármaco, conocer su farmacocinética, las respuestas celulares y el desenlace *a priori* de su uso en humanos. Es una plataforma que permite estudiar y comprender la complejidad de la fisiología humana y con ello permitir una extrapolación real para las investigaciones clínicas y la medicina personalizada.

Historia del desarrollo de los microchips

A inicios del presente milenio, Dongeun Huh y Shuichi Takayama en Harvard, fabrican un dispositivo microfluídico para emular la respiración en un pulmón dañado, y a partir de este trabajo nace la idea de fabricar los dispositivos del tipo OOAC, con el objetivo de emular la fisiología de distintos órganos en plataformas con escalas reducidas, usando cultivos de células humanas e implementando los factores mecánicos necesarios para recrear la fisiología tisular. El grupo de Donald E. Ingber en el Instituto Wyss del MIT en Harvard fabrica en el 2010, el primer y más famoso OOAC, conocido como pulmón-en-un-chip (*Lung-on-a-chip*) (<https://wyss.harvard.edu/media-post/lung-on-a-chip/>), y así se da el inicio del desarrollo y actual comercialización de los OOAC, generando una de las tecnologías más prometedoras al servicio de la biomedicina, su empresa se llama *Emulate* (<https://emulatebio.com/>). A la fecha, investigadores de todo el mundo han generado diversos sistemas de microingeniería para múltiples órganos, entre los cuales destacan los OOAC de pulmón, corazón, cerebro, hígado, riñón, piel, intestino y cáncer (Figura 1).

Los dispositivos del tipo OOAC están fabricados con materiales poliméricos transparentes, inertes

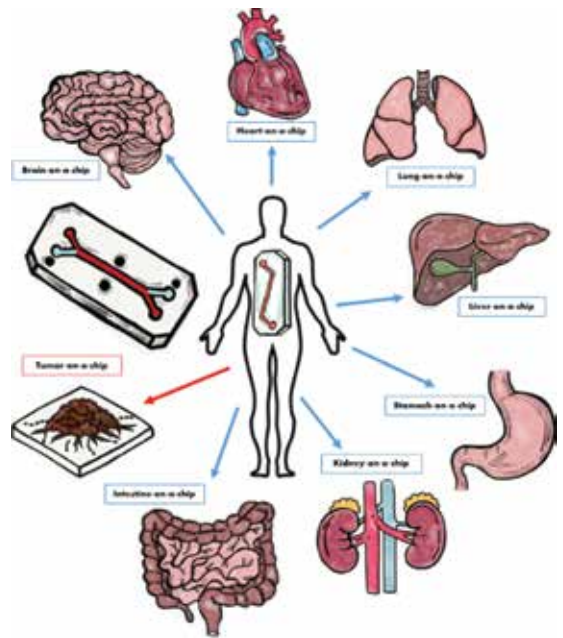


Figura.1. Los OOAC son plataformas biomiméticas (1 cm x 3 cm) para estudiar in vitro la fisiología de distintos órganos y contienen pequeños canales microfluídicos (en rojo y azul). *Imagen cortesía de los autores.*

y moldeables, similares a los utilizados en la fabricación de los dispositivos del tipo *Lab-on-a-chip* o *LOAC*, que se usan para realizar reacciones químicas en volúmenes micro- o nano-métricos. Utilizando como base a los LOAC, se diseñaron los OOAC al incorporar cultivos celulares, desde monocultivos hasta co-cultivos complejos en 3D, para mimetizar la estructura de los tejidos principales de un órgano. En la realidad, los órganos están en continua comunicación en el organismo, por lo que surgió la idea de conectar distintos OOAC para construir un *Human-body-on-a-Chip* (HBOAC) y estudiar las interacciones entre órganos, lo que permite estudiar las interacciones fisiológicas, la homeostasis y con ello predecir la toxicidad de los fármacos; posteriormente, se buscó modificar estos microdispositivos para emular distintas enfermedades y con ello estudiar la patogénesis de la enfermedad en tejidos reconstituidos, destacado el uso de esta tecnología para el estudio del cáncer,

y fue así como surgieron los *Tumor-on-a-Chip* (TOAC).

La implementación del uso de estos dispositivos OOAC ha permitido estudiar múltiples procesos celulares como el crecimiento, la proliferación, la diferenciación, la migración la plasticidad y la muerte, así como procesos metabólicos y de secreción, entre muchos otros. A nivel tisular, se han emulado diversos procesos biológicos normales como la contracción muscular, el latido cardíaco, la peristalsis, la respiración, la vasculogénesis, la mecanobiología, etc. Uno de sus usos más importantes se enfoca en el estudio de patologías tan complejas como el cáncer, buscando emular procesos como el crecimiento tumoral, la angiogénesis, la invasión y la metástasis. Así, los OOAC pretenden funcionar también como un ensayo de análisis pre-clínico.

Métodos de fabricación de los microchips

Uno de los mayores retos en la fabricación de los OOAC es mimetizar la microarquitectura 3D de los tejidos, la cual está determinada por la organización espacial de los distintos tipos de células que lo constituyen, además es clave lograr emular la comunicación entre las células que determina su funcionalidad y lleva al establecimiento de un microambiente con componentes mecánicos y bioquímicos, bastante complejos. En la fabricación de los microchips se usan métodos como la fotolitografía, la litografía suave y la impresión 3D. Uno de los retos técnicos más importantes es la elección del material para la fabricación de estos dispositivos, que debe reunir características importantes como ser biocompatible, inerte, moldeable, transparente y que permita el libre flujo de gases, entre otros. A la fecha el material más usado es el polímero PDMS (polimetilsiloxano) que reúne las características mencionadas; sin embargo, este material carece de propiedades fisicoquímicas que ayuden a emular la matriz extracelular, importante en la adhesión celular, además de ser muy hidrofóbico, con poca resistencia a los solventes y con una capacidad de absorber diferentes moléculas. Por lo tanto, actualmente se combina el PDMS con otros materiales, como los hidrogeles recubiertos de diferentes proteínas. Los hidrogeles mejoran a los dispositivos fabricados

con PDMS, ya que pueden fabricarse variando su rigidez en los rangos encontrados en distintos órganos, facilitando con esto el poder emular la mecánica tisular.

La mecanobiología es la encargada de estudiar el comportamiento de células, tejidos y órganos en respuesta a los estímulos mecánicos. Por lo que otro reto importante ha sido lograr la inclusión de la microfluídica en los microchips, con el fin de emular las señales mecánicas generadas por los fluidos fisiológicos, como el flujo sanguíneo y el flujo intersticial. Lo cual ha requerido del uso de bombas peristálticas conectadas a los canales microfluídicos, para hacer circular fluidos que emulen a la sangre o al líquido intersticial. Entre las innovaciones más importantes en el desarrollo de los OOAC se encuentra la incorporación de biosensores, los cuales permiten obtener información sobre el estado fisiológico de las células en cultivo (consumo de oxígeno, síntesis de proteínas, metabolismo, etc.), así como la inclusión del monitoreo celular por microscopía de fluorescencia. Además, se ha contemplado la realización de análisis bioquímicos de alta resolución con muestras obtenidas de los OOAC, con el fin de poder hacer análisis pre-clínicos, que complementen los demás análisis clínicos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades en humanos.

La información y publicaciones disponibles sobre los OOAC ha crecido enormemente en los últimos años, por lo que se han creado dos bases de datos importantes, específicas para los OOAC: BAP (*BioSystics Analytics Platform*) (<http://www.biosystics.com>) y OOCDB (<http://www.organchip.cn>), ambas son plataformas que recaban e integran la información relacionada con los OOAC de diversas fuentes, como publicaciones, patentes y datos crudos disponibles. Cabe señalar que el desarrollo de esta tecnología, desde su diseño y fabricación hasta su implementación, requiere de alianzas entre ingenieros, bioinformáticos, físicos, químicos, biólogos y médicos, para trabajar de forma coordinada y lograr emular la fisiología de un órgano en los dispositivos del tipo OOAC.

Usos de los microchips y su relevancia para la ciencia y la medicina

La medicina personalizada o de precisión surge con el fin de mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y con ello el desenlace de las enfermedades, de la manera más adecuada para cada uno de los pacientes, basándose en la información de sus genes, sus proteínas y su estilo de vida. Por lo tanto, en su implementación es primordial escalar al mínimo los ensayos bioquímicos y clínicos, con el fin de realizarlos con muestras pequeñas, tomadas de cada paciente. A partir de esta necesidad se espera que los OOAC permitan el desarrollo de esta nueva rama de la medicina. Cabe mencionar que los OOAC y en particular los HBOAC son modelos ideales para investigar la potencia, la eficacia, el metabolismo y la toxicidad de fármacos, lo que resulta de gran utilidad en la medicina personalizada, al permitir analizar el efecto de fármacos quimioterapéuticos directamente en las biopsias de cada paciente. Así, en los HBOAC es importante recapitular la fisiopatología humana para poder predecir la respuesta humana a los fármacos usados clínicamente, realizando ensayos de farmacodinámica y farmacocinética.

Conclusiones

Los OOAC representan muchas ventajas para la investigación en la ciencia básica y la clínica, pero esta metodología, aunque prometedora, se encuentra en sus primeras etapas y es necesario resolver algunas de sus limitaciones. Aún la industria enfrenta el reto de disminuir los costos de fabricación para tener un producto comercial con mayor disponibilidad. Por lo tanto, es muy importante el establecimiento de acuerdos entre la academia, la industria y el gobierno, para apoyar a los científicos interesados en el desarrollo e implementación de esta tecnología, cuyas aplicaciones serán muy relevantes y tendrán un impacto en los campos de la biomedicina y la farmacéutica.

Agradecimientos

Financiamiento del proyecto No. 304023 (CONAHCYT) y del proyecto No. IV200220 (PAPIIT/DGAPA/UNAM).

Referencias bibliográficas

1. Feitor, J.F., et al. Organ-on-a-Chip for Drug Screening: A Bright Future for Sustainability? A Critical Review. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2023**, 9, 2220–2234.
2. Huh, D., et al. Acoustically detectable cellular-level lung injury induced by fluid mechanical stresses in microfluidic airway systems. *PNAS USA.* **2007**. 104(48):18886-18891.
3. Jiang, L., et al. Organ-On-A-Chip Database Revealed—Achieving the Human Organ-On-A-Chip Database Revealed—Achieving the Human Avatar in Silicon. *Bioengineering.* **2022**, 9, 685.
4. Lafleur, J.P., et al. Recent advances in lab-on-a-chip for biosensing applications. *Biosensors and Bioelectronics.* **2016**, 76, 213–233.
5. Li, J., et al. Organs-on-a-chip Database (OOCDB): A Comprehensive, Systematic, and Real-time Organs-on-a-chip Database. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics.* **2023**.
6. Ma, C., et al. Organ-on-a-Chip: A New Paradigm for Drug Development. *Trends Pharmacol. Sci.* **2021**, 42(2):119-133.
7. Macías-Silva, M. De la ficción a la realidad: Órganos-en-chip al Servicio de la Ciencia y la Medicina. *Revista Odontológica Mexicana*, **2016**, 20(2):74-76.
8. Mastrangeli, M., et al. Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip. *ALTEX - Alternatives to animal experimentation.* **2019**, 36, 650–668.
9. Singh, D., et al. Journey of organ on a chip technology and its role in future healthcare scenario. *Applied Surface Science Advances.* **2022**, 9:100246.
10. Yan, J., et al. Organ-on-a-chip: A new tool for *in vitro* research. *Biosensors and Bioelectronics.* **2022**, 216, 114626.
11. Zommiti, M., et al. Organs-on-Chips Platforms Are Everywhere: A Zoom on Biomedical Investigation. *Bioengineering.* **2022**, 9, 646.





Importancia de los métodos *in silico*.

Martínez-Archundia Marlet

1 Laboratorio de Diseño y Desarrollo de Nuevos Fármacos e Innovación Biotecnológica, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México City 11340, Mexico

*Autor corresponsal: Dra. Marlet Martínez Archundia mtmartineza@ipn.mx

Introducción

La bioinformática es una de las disciplinas científicas que han cobrado gran importancia y protagonismo en los últimos años debido a su utilidad en el desarrollo y manejo de datos biológicos, además de la investigación de las moléculas de interés biológico a nivel molecular.

Existen alrededor de 20,000 proteínas en el cuerpo humano y se estima que alrededor de un 10% de las proteínas siguen siendo desconocidas. A finales de 1930 la cristalización de moléculas surgió como una técnica vital en la elucidación de la estructura de varias proteínas de interés a través de rayos X (1).

A principio de la década de los 1950, Francis Crick y James Watson propusieron su famoso modelo de la doble hélice del ADN abriendo un universo de investigación en diversas ramas de la Biología, particularmente la genética. Alrededor de dos décadas después se trabajó arduamente en la mejoría de estas técnicas de purificación de muestras para una cristalización óptima de las proteínas (2).

El Protein data Bank (PDB) es un repositorio de archivos que contienen información de las coordenadas atómicas de macromoléculas biológicas, y donde una mayoría corresponde a cristales de proteínas (3). En el año 2015 se contaba con 109 000 estructuras depositadas en este banco de datos y se estima que alrededor de un 89% han sido elucidadas por el método de rayos X. De manera interesante, hay proteínas que debido a su complejidad estructural o funcional no han podido ser cristalizadas, tal es el caso de diversas proteínas de membrana (ejem: receptores acoplados a proteína G, tetraspaninas, canales iónicos, etc.) y es aquí donde las técnicas computacionales son sumamente útiles, ya que nos ayudan a predecir las estructuras tridimensionales en ausencia de sus estructuras cristalizadas, por medio de lo que se denomina Modelado Molecular.

Modelado Molecular

El objetivo principal del Modelado Molecular es la generación de estructuras predictivas de proteínas de interés, considerando su secuencia

primaria. Los tres métodos principales de este método computacional incluyen: a) modelado por homología, b) threading/fold recognition y c) *Ab initio*.

El modelado por homología es una técnica que se basa en considerar una estructura cristalográfica (idealmente con más de 45% de homología) para obtener una estructura 3D (tri-dimensional) fidedigna. De manera general, esta aproximación utiliza análisis de secuencias (BLAST) con el objetivo de comparar el modelo con alguna estructura previamente cristalizada. Por otro lado, si no se cuenta con alguna proteínas homóloga se tienen que emplear otras técnicas como "threading", la cual implica la búsqueda de proteínas con plegamiento similar (4), por último, "*Ab initio*" utiliza en ausencia de información experimental, de tal modo que los modelos son generados por una computadora mediante cálculos energéticos de los posibles arreglos de las cadenas peptídicas (5).

Una vez obtenido el modelo tridimensional conforme a algunas de las metodologías mencionadas, se procede a la validación estructural de los mismos, por ejemplo, evaluando la distribución estadística de las distintas combinaciones de ángulos ϕ and ψ) mediante diferentes Servidores para que puedan ser utilizados en estudios bioinformáticas posteriores, ejemplo: SAVESs6.0, PSBSUM, Verify 3D, entre otros.

Los modelos tridimensionales validados pueden utilizarse en técnicas computacionales, por ejemplo, investigar detalles estructurales de las proteínas, el modo de unión de compuestos de interés farmacológico sobre las proteínas (estudios de acoplamiento molecular o docking), evolución estructural de las proteínas (simulaciones de dinámica molecular), etc.

Estudios de simulación de dinámica molecular (SDM)

La dinámica molecular es una técnica computacional que permite estudiar la evolución estructural de una proteína a través del tiempo, por medio del cálculo de las fuerzas entre los átomos que la conforman mediante las ecuaciones del movimiento de Newton. Al integrar estas ecuaciones se obtiene

información de la evolución de la proteína a lo largo de una trayectoria determinada. En general los pasos principales de la simulación incluyen: a) especificar el sistema de los átomos o moléculas, lo cual incluye el modelo de las interacciones moleculares o atómicas para el desarrollo de ecuaciones de movimiento, b) Resolución de ecuaciones de movimiento para generar las trayectorias atómicas, c) Analizar las trayectorias para obtener propiedades de interés.

Las primeras simulaciones por dinámica molecular fueron reportadas en 1956 por Alder y Wainwright, quienes propusieron simulaciones con conjuntos de esferas duras. Posteriormente, el primer análisis de dinámica molecular de un líquido fue reportado en 1964 por Rahman y Argonne. Fue hasta en los años 1970s cuando aparecieron sistemas fuera del equilibrio con la idea de medir coeficientes de transporte, coeficiente de difusión, conductividad térmica, entre otros.

Actualmente las simulaciones de dinámica molecular (DM) en combinación con técnicas experimentales son de gran utilidad para investigar rasgos estructurales de la proteína a nivel atómico y que nos permite elucidar posibles detalle estructura-función a detalle. Una de las aplicaciones más relevantes de esta técnica, incluyen, por ejemplo: estudio de diferentes tipos de interacciones: proteína-proteína, lípido-proteína, lípido-fármaco, efecto de permeabilidad de la membrana, efecto de la composición de la membrana lipídica, etc (6).

Estudios de acoplamiento molecular (docking)

En los años 1970s, también se trabajó en la identificación de interés de características de las superficies de interacción para poder interpretar las consecuencias de unión de un ligando en la función y actividad de las proteínas. El acoplamiento molecular o docking es una herramienta computacional que involucra dos componentes, una estructura cuaternaria de una proteína y algún compuesto de interés.

Uno de los primeros estudios de acoplamiento molecular utilizados se llevó a cabo en 1978 con el complejo tripsina- inhibidor de tripsina bovina pancreática (BPTI), con el objetivo de estudiar su

modo de unión e investigando mediante distintos modelos empleado funciones de evaluación (scoring function) en el espacio de interacción (7).

Posteriormente se trabajó en la mejoría de algoritmos para predecir la unión de un ligando con una proteína de interés. En el año 1996 el primer acoplamiento molecular (ciego) fue publicado en donde se investigaron las interacciones entre TEM-1-Beta-lactasa con el inhibidor de Beta-lactamase (BLIP) (8).

De manera general, los estudios de acoplamiento molecular (docking) pueden llevarse a cabo mediante dos estrategias a) docking enfocado: en el caso que se tenga información previa acerca del modo de unión de la molecular sobre la proteína, b) docking ciego: no se tiene información ni teórica ni experimental.

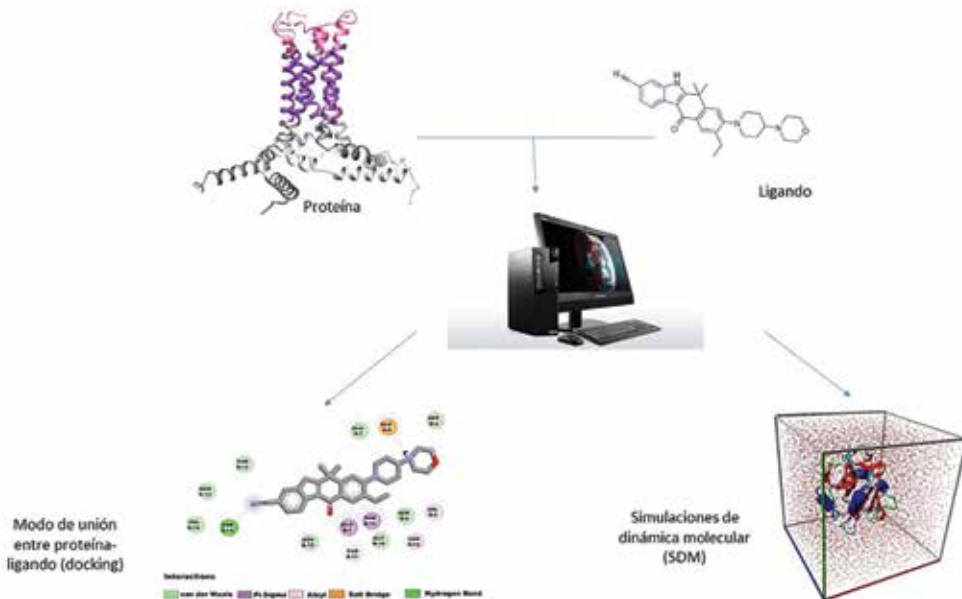
Al igual que otras técnicas computacionales han evolucionado en gran medida, en diferentes

campos, como por ejemplo en el diseño de nuevos fármacos, y de manera particular en librerías de cribado virtual, como es el caso de estudios de acoplamiento molecular en serie (Virtual-library screening (VS) la cual permite investigar el modelo de unión de miles de ligandos sobre un blanco farmacológico en tiempos muy reducidos (9).

Nuevas Perspectivas de los métodos *in silico*

Actualmente los métodos computacionales son de vital importancia para el desarrollo de nuevos fármacos potenciales en el tratamiento de diversas patologías o enfermedades.

En particular la pandemia de COVID-19 en 2019 quedo en claro la urgencia de buscar nuevos fármacos en tiempo record, de tal forma que una de las técnicas innovadoras que se empleo fue el Reposicionamiento de fármacos. El Reposicionamiento de fármacos es un método



Métodos *in silico* representativos. Estudios de acoplamiento molecular o docking (imagen inferior a la izquierda) y estudios de simulación molecular (imagen inferior a la derecha). *Imagen cortesía de los autores.*

que utiliza grandes bases de datos de fármacos previamente aprobados por instituciones acreditadas para tales fines, y se les busca un nuevo uso farmacológico (10).

Respecto a este tema, nuestro grupo de trabajo ha publicado estudios que proponen fármacos ya existentes para el tratamiento de COVID-19 (11).

Referencias bibliográficas

1. Dickerson, R. E. (2005). Present at the flood: How structural molecular biology came about. *FASEB J.* **20**, 809–810.
2. McPherson, A. (1982). *Preparation and Analysis of Protein Crystals*. New York: John Wiley & Sons.
3. Berman H.M., Battistuz T., Bhat T.N., Bluhm W.F., Bourne P.E., Burkhardt K., Feng Z., Gilliland G.L., Iype L., Jain S., et al. The Protein Data Bank. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **2002**;58:899–907.
4. Jian Peng and Jinbo Xu. . Boosting Protein Threading Accuracy. *Res Comput Mol Biol.* **2009**; 5541: 31–45. doi: 10.1007/978-3-642-02008-7_3
5. Filip Radom, Andreas Plückthun, Emanuele Pac. Assesment of ab initio models of protein complexes by molecular dynamics. *Plos Computational Biology.* **14**(11): e1006598.
6. Filipe H.A.I and Loura L.M.S. Molecular Dynamics Simulations : *Advances and Applications. Molecules* **2022.** 27(7): 2105. <https://doi.org/10.3390/molecules27072105>
7. Wodak SJ, Janin J (1978). "Computer Analysis of Protein-Protein Interactions". *Journal of Molecular Biology.* **124** (2): 323–342. doi:10.1016/0022-2836(78)90302-9. PMID 712840.
8. Strynadka NC, Eisenstein M, Katchalski-Katzir E, Shoichet BK, Kuntz ID, Abagyan R, Totrov M, Janin J, Cherfils J, Zimmerman F, Olson A, Duncan B, Rao M, Jackson R, Sternberg M, James MN. "Molecular Docking Programs Successfully Predict the Binding of a Beta-lactamase Inhibitory Protein to TEM-1 Beta-Lactamase". 1996. *Nature Structural & Molecular Biology.* **3** (3): 233–239. doi:10.1038/nsb0396-233. PMID 8605624. S2CID 40212654.
9. Jorgensen W.L. The many roles of computation in drug discovery. *Science.* **2004**;303:1813–1818. doi: 10.1126/science.1096361
10. Domínguez -Gómez G, Chávez-Blanco A, Medina-Franco J.L, Salvidor-Gonzalez F, Flores-Torontegui Y, Juárez M; et al. Ivermectin as an inhibitor of cáncer stem-like cells. *Mol Med Rep.* **2018.** 17(2): 3397-3403.
11. Ramirez-Salinas G.L, Lopez Rincon A, Garcia Machorro J, Correa Basurto J, Martinez Archundia. In Silico Screening of Drugs that target different forms of E protein for Potential Treatment of COVI-19. *Pharmaceuticals.* **16**(2): 10.3390/ph16020296





De la biología del ajolote a la medicina regenerativa: ¿Será posible la regeneración de extremidades en humanos?

Rosa Laura Avante Valencia¹⁺; Sianka'an Harlem Ziu López Mignon¹⁺, María Elizabeth Alvarez-Sanchez², Stephanie I. Núñez Olvera³, Jonathan Puente Rivera^{4*}

¹Licenciatura en Ciencias Genómicas, UACM

²Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM

³Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM

⁴División de Investigación, Hospital Juárez de México

+Contribución igual

*Autor corresponsal: Dr. Jonathan Puente Rivera jo_puenter@hotmail.com

Regeneración de tejidos

La regeneración de tejidos y órganos ha sido objeto de investigación en la biología durante décadas, y ha llevado a descubrimientos sorprendentes, como la capacidad de ciertos animales para regenerar extremidades. La regeneración de tejidos y órganos es importante para la medicina regenerativa y la comprensión de la biología del desarrollo y la evolución. En este sentido, el ajolote es un anfibio que ha llamado la atención de los científicos por su capacidad para extremidades, y órganos internos. Algunas de las moléculas y vías de señalización celular que desempeñan un papel importante en

este proceso han sido identificadas, lo que puede ser de gran interés para el desarrollo de terapias regenerativas en humanos [1].

No obstante, la regeneración de extremidades en humanos ha sido siempre un tema de interés para la comunidad científica y médica durante mucho tiempo. A pesar de los avances en la medicina moderna, la regeneración de extremidades sigue siendo, en la práctica, un desafío para los médicos y cirujanos. La capacidad de regenerar extremidades como el ajolote podría tener aplicaciones médicas

importantes en la regeneración de extremidades amputadas o dañadas en humanos.

Además, la regeneración de tejidos y órganos es importante para la medicina regenerativa, la comprensión de la biología del desarrollo y la evolución, debido a que es un proceso biológico complejo que involucra la interacción de múltiples sistemas celulares y moleculares y tiene implicaciones importantes para la biología fundamental y la evolución.

Ajolote, el pokémon mexicano

El ajolote (*Ambystoma mexicanum*), es un anfibio que habita en los lagos del Valle de México, muy parecido a los famosos personajes de *pokemon*, y que al igual que estos personajes de fantasía que tienen una asombrosa habilidad como usar rayos eléctricos y lanzar fuego, el ajolote tiene la regeneración de no solo sus extremidades, sino también su corazón, pulmones, cerebro y otros órganos. La capacidad de regeneración de los ajolotes ha sido objeto de estudio y se han identificado diversas moléculas y vías de señalización celular

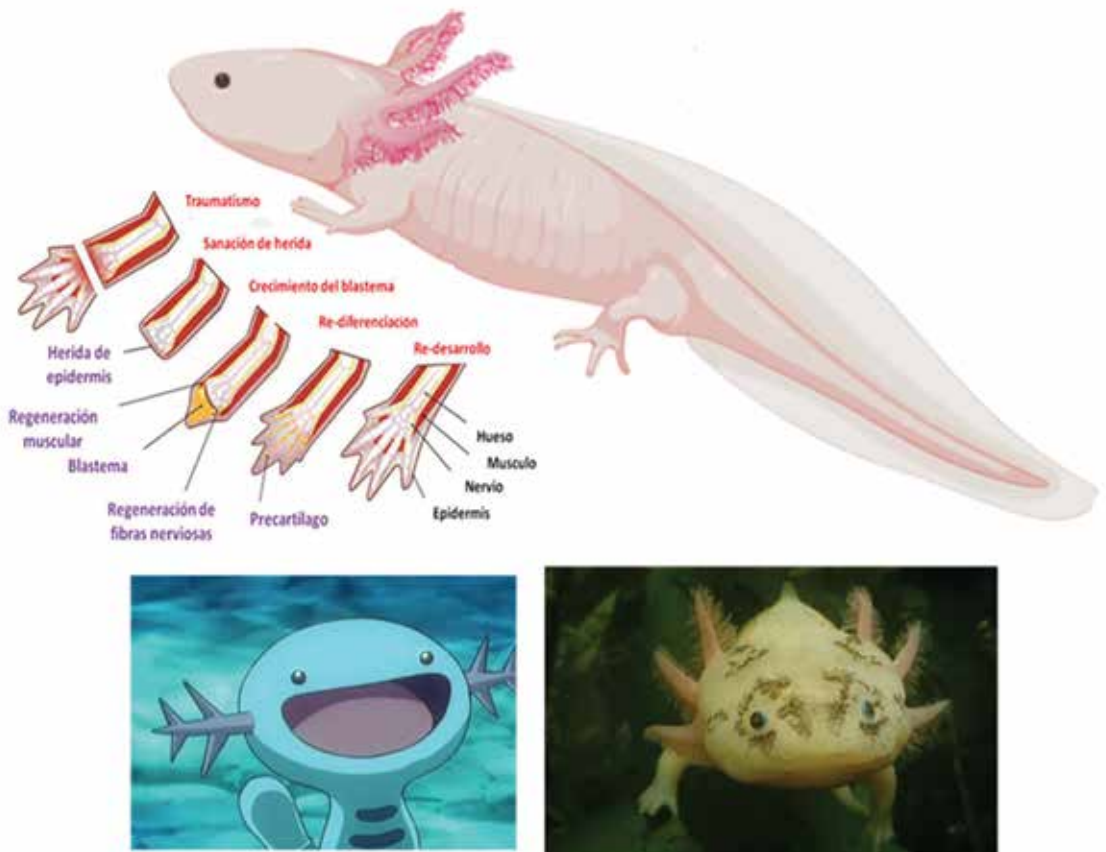


Figura 1. 'Monstruo' asombroso. Mecanismos de regeneración de extremidades encontrados en el ajolote *Ambystoma mexicanum* (modificado de <https://www.mooreillustrations.com/fullscreen-page/comp-j1odd0b2/eb669568-6772-4166-8966-22a6acfb2179/1/%3F%3D1>). Este peculiar y simpático animalito y sus habilidades pueden compararse con personajes de ficción como los pokémon (imagen de <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:%CE%91%CE%BE%CE%BF%CE%BB%CF%8C%CF%84%CE%BB.jpg?uselang=es#Licencia>).

que desempeñan un papel importante en este proceso. Algunas de estas moléculas incluyen factores de crecimiento, proteínas morfogenéticas óseas, proteínas Wnt, proteínas BMP y la vía de señalización FGF (una vía de señalización es una especie de "línea de comunicación" que permite que las células interactúen y respondan a su entorno, señales o mensajes que las células pueden enviar y recibir para desencadenar ciertas respuestas). Las proteínas Wnt son una familia de proteínas que desempeñan funciones en el desarrollo embrionario y la regeneración de tejidos. Se ha demostrado que las proteínas Wnt son esenciales para la regeneración de las extremidades del ajolote. En particular, la proteína Wnt5a es esencial para la formación del blastema, una estructura celular que se forma durante la regeneración [2] (Figura 1).

Estudios recientes han identificado también al gen *Pax7* como uno de los principales responsables de la regeneración en ajolotes [3]. *Pax7* es un gen importante en la formación de células musculares y en el mantenimiento de la reserva de células musculares en mamíferos [4].

Regeneración de tejidos en otros animales y el potencial de la edición génica

Existen varias otras especies además del ajolote que tienen la capacidad de regenerar extremidades, incluyendo algunos reptiles y peces [5]. Esto debido a la presencia de células madre (materia prima de los organismos, a partir de ellas se generan todas las demás células con funciones especializadas) y factores de crecimiento en los tejidos que les permiten regenerarse después de una lesión. En algunos casos, como el del pez cebra (*Danio rerio*), los investigadores han identificado los genes y las señales moleculares involucradas en la regeneración de las extremidades [6].

Aunque no se encuentra en otras especies, el gen *Pax3* lleva a cabo la regeneración de la cola en ratones y ratas [7], similar a como lo haría el ajolote en sus extremidades. La pregunta entonces es: ¿podríamos introducir el gen *Pax7* en ratones para que regeneren extremidades como lo hace el ajolote? Pues bien, existe una técnica llamada transgénesis, que implica la introducción de un ADN externo en un organismo original, se podría utilizar

para insertar el gen *Pax7* en células embrionarias de ratas Wistar [8].

Sin embargo, esta técnica puede tener efectos imprevistos en los organismos, por lo que es importante considerar otras técnicas de edición genética más avanzadas, como CRISPR-Cas9 [9]. Con CRISPR-Cas9, se podría cortar y reemplazar el gen *Pax3* en ratones con el gen *Pax7* de ajolotes, lo que permitiría a los ratones regenerar sus extremidades. Es importante tener en cuenta que la edición genética es una tecnología aún en desarrollo, y se necesita más investigación antes de que se pueda aplicar en humanos. Además, es esencial que los comités bioéticos evalúen cuidadosamente los riesgos y beneficios de cualquier aplicación de edición genética en humanos.

La regulación y la discusión ética son importantes antes de que se apliquen las técnicas de edición genética en seres humanos. Algunas personas argumentan que la edición genética podría conducir a la creación de seres humanos diseñados a medida, lo que plantea cuestiones éticas y sociales sobre la igualdad y la diversidad humana [10]. La terapia de células madre ha sido otro enfoque prometedor para la regeneración de tejidos y órganos [11]. Sin embargo, esta terapia también plantea cuestiones éticas, como la obtención de células madre y la posibilidad de teratomas, tumores que contienen una mezcla de diferentes tipos de células [12].

Aunque como ya revisamos, la regeneración de extremidades es un proceso natural en algunas especies, como el ajolote, en los humanos, es mucho más limitado. En los humanos, la capacidad de regeneración se limita a la reparación de tejidos dañados, como la piel y el hígado. La regeneración de extremidades en humanos ha sido un tema de ciencia ficción durante mucho tiempo, y aunque aún no es posible en humanos, la investigación continúa en esta área.

Uno de los principales desafíos en la regeneración de extremidades en humanos es que los seres humanos no tienen una población de células madre adultas en la mayoría de los tejidos, como ocurre en el ajolote [12]. Las células madre son células que tienen la capacidad de convertirse en cualquier tipo de célula en el cuerpo, lo que las convierte en

una herramienta valiosa para la regeneración de tejidos y órganos.

La investigación sobre la regeneración de extremidades en humanos se ha centrado en la identificación de factores moleculares y celulares que controlan la capacidad de las células para regenerarse. Por ejemplo, se ha demostrado que la vía de señalización Wnt es importante en la regeneración de extremidades en algunos animales [2].

Nuevas estrategias en la búsqueda de regeneración de tejidos.

Actualmente también se están investigando nuevas tecnologías para la regeneración de tejidos y órganos en humanos, como la ingeniería de tejidos y la bioimpresión 3D, una técnica que utiliza una impresora 3D para imprimir células vivas en una estructura tridimensional siendo una de las técnicas más novedosas en el estudio de la regeneración de tejidos. La ingeniería de tejidos por otro lado implica la creación de tejidos artificiales utilizando células y materiales de soporte.

Como podemos observar, la regeneración de extremidades en el ajolote es un proceso complejo que implica la interacción de diversas moléculas y vías de señalización celular. Aunque todavía hay mucho que aprender sobre los mecanismos subyacentes a este proceso, el estudio de estas moléculas y vías de señalización es un paso importante para entender cómo se podría aplicar la regeneración en humanos, ya que la regeneración de extremidades en humanos sigue siendo un desafío importante para la medicina regenerativa. Si bien existen varias estrategias prometedoras para estimular la regeneración en humanos, se necesita más investigación para comprender completamente los mecanismos subyacentes de la regeneración y desarrollar tratamientos efectivos. Además, es esencial que se aborden las cuestiones éticas y sociales relacionadas con la edición genética y la terapia con células madre antes de que se puedan aplicar en humanos.

La regeneración de tejidos y órganos es un tema importante en la biología que ha llevado a muchos descubrimientos y avances. Aunque la edición



Figura 2. Bioimpresión tridimensional de tejidos. La bioimpresión 3D de tejidos será importante porque permitirá crear tejidos y órganos artificiales para trasplantes y para probar medicamentos en condiciones más cercanas a las del cuerpo humano. Su futuro es prometedor ya que se están investigando nuevas formas de imprimir tejidos más complejos y funcionales, lo que podría revolucionar la medicina regenerativa (imagen tomada de <https://www.nytimes.com/2020/07/27/science/bioprinting-covid-19-tests.html>)

genética puede ser una posible solución, se necesita más investigación y evaluaciones éticas antes de que pueda aplicarse en humanos. La terapia de células madre es otra opción prometedoras para la regeneración de tejidos y órganos, pero también plantea cuestiones éticas.

En resumen, la regeneración de extremidades en humanos es un tema de investigación emocionante y en evolución en la biología y la medicina. Si bien aún no es posible en humanos, se están haciendo avances significativos en esta área, incluyendo la identificación de factores moleculares y celulares que controlan la regeneración y el desarrollo de nuevas tecnologías, como la ingeniería de tejidos y la bioimpresión 3D. A medida que la investigación continúa, es posible que algún día podamos encontrar formas de regenerar extremidades en humanos, lo que cambiaría la forma en que pensamos sobre la medicina y la biología.

Referencias bibliográficas

- [1] Kane, G. (2014, abril 25). Absurd Creature of the Week: The Adorable Salamander That Can Regrow Amputated Limbs. Wired. <https://www.wired.com/2014/04/absurd-creature-of-the-week-the-adorable-salamander-that-can-regrow-amputated-limbs/>
- [2] Lovely, A. M., Duerr, T. J., Qiu, Q., Galvan, S., Voss, S. R., & Monaghan, J. R. (2022). Wnt Signaling Coordinates the Expression of Limb Patterning Genes During Axolotl Forelimb Development and Regeneration. *Frontiers in cell and developmental biology*, 10, 814250. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.814250>
- [3] Fei, J. F., Schuez, M., Knapp, D., Taniguchi, Y., Drechsel, D. N., & Tanaka, E. M. (2017). Efficient gene knockin in axolotl and its use to test the role of satellite cells in limb regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(47), 12501–12506. <https://doi.org/10.1073/pnas.1706855114>
- [4] von Maltzahn, J., Jones, A. E., Parks, R. J., & Rudnicki, M. A. (2013). Pax7 is critical for the normal function of satellite cells in adult skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(41), 16474–16479. <https://doi.org/10.1073/pnas.1307680110>
- [5] Daponte, V., Tylzanowski, P., & Forlino, A. (2021). Appendage Regeneration in Vertebrates: What Makes This Possible?. *Cells*, 10(2), 242. <https://doi.org/10.3390/cells10020242>
- [6] Lebedeva, L., Zhumabayeva, B., Gebauer, T., Kisselev, I., & Aitasheva, Z. (2020). Zebrafish (*Danio rerio*) as a Model for Understanding the Process of Caudal Fin Regeneration. *Zebrafish*, 17(6), 359–372. <https://doi.org/10.1089/zeb.2020.1926>
- [7] Azhar, M., Wardhani, B. W. K., & Renesteen, E. (2022). The regenerative potential of Pax3/Pax7 on skeletal muscle injury. *Journal, genetic engineering & biotechnology*, 20(1), 143. <https://doi.org/10.1186/s43141-022-00429-x>
- [8] Tiburcy, M., Markov, A., Kraemer, L. K., Christalla, P., Rave-Fraenk, M., Fischer, H. J., Reichardt, H. M., & Zimmermann, W. H. (2019). Regeneration competent satellite cell niches in rat engineered skeletal muscle. *FASEB bioAdvances*, 1(12), 731–746. <https://doi.org/10.1096/fba.2019-00013>
- [9] Hsu, M. N., Chang, Y. H., Truong, V. A., Lai, P. L., Nguyen, T. K. N., & Hu, Y. C. (2019). CRISPR technologies for stem cell engineering and regenerative medicine. *Biotechnology advances*, 37(8), 107447. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107447>
- [10] Mandrioli M. (2021). Genome Editing among Bioethics and Regulatory Practices. *Biomolecules*, 12(1), 13. <https://doi.org/10.3390/biom12010013>
- [11] Kwon, S. G., Kwon, Y. W., Lee, T. W., Park, G. T., & Kim, J. H. (2018). Recent advances in stem cell therapeutics and tissue engineering strategies. *Biomaterials research*, 22, 36. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0148-4>
- [12] Blum, B., & Benvenisty, N. (2008). The tumorigenicity of human embryonic stem cells. *Advances in cancer research*, 100, 133–158. [https://doi.org/10.1016/S0065-230X\(08\)00005-5](https://doi.org/10.1016/S0065-230X(08)00005-5)



NOTICIAS

del mundo de la ciencia



TRIM11: Una prometedora proteína con implicaciones terapéuticas en las tauopatías.

La agregación de tau en marañas neurofibrilares se asocia con el desarrollo de las llamadas tauopatías neurodegenerativas, que incluyen a la enfermedad de Alzheimer (EA). No existen tratamientos eficientes para las tauopatías, dado que su patogenia se desconoce. Recientemente, el grupo del Dr. Xiaolu Yang de la Universidad de Pensilvania, estudió la posible implicación de proteínas de la familia de proteínas TRIM. Sus resultados, demostraron por primera vez que TRIM11 se expresaba en bajos niveles en los cerebros con AD en comparación con un cerebro libre de enfermedad. De manera interesante, evidenciaron que TRIM11 contribuye a la patogenia de las tauopatías. Dentro de sus aportaciones, determinaron que: 1) TRIM11 es una

E3-ligasa de ubiquitina implicada en la degradación proteasomal de tau; 2) TRIM11 se puede asociar con tau para evitar su incorrecto plegamiento de tau; 3) TRIM11 participa disgregando las fibrillas de tau preformadas; y 4) TRIM11 mantiene la conectividad y viabilidad de las neuronas. Estos hallazgos son importantes, porque la administración intracraneal de TRIM11 a través de virus adenoasociados, redujó la neuroinflamación y mejoró las características cognitivas en modelos animales de tauopatías. Por lo tanto, la restauración de la expresión de TRIM11 se apuntala como una estrategia terapéutica prometedora, que podría ser eficaz para las tauopatías, incluyendo la EA.

Science
MAGAZINE

Zhang, Z. Y., Harischandra, D. S., Wang, R., Ghaisas, S., Zhao, J. Y., McMonagle, T. P., Zhu, G., Lacuarta, K. D., Song, J., Trojanowski, J. Q., Xu, H., Lee, V. M., & Yang, X. (2023). TRIM11 protects against tauopathies and is down-regulated in Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)*, 381(6656), eadd6696.

Para conocer más: <https://doi.org/10.1126/science.add6696>

Uso de nanopartículas para el tratamiento del cáncer

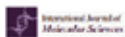
En los últimos años se ha desarrollado el uso de nanoportadores seguros para el tratamiento del cáncer con el propósito de superar algunas de las limitaciones de las terapias convencionales. La biocompatibilidad, la baja toxicidad y la alta eficiencia terapéutica de la hidroxiapatita (HAp) y la apatita carbonatada han justificado su uso como nanoportadores para la administración de fármacos. Un buen ejemplo es la evaluación de la ceniza de hueso de ganso (GBA) como un portador sensible al pH para la administración de doxorubicina (DOX) en las células de cáncer de mama.

Otro ejemplo interesante es la encapsulación de cloranfenicol en nanopartículas HAp, la cual ha mostrado una incorporación efectiva en las células tumorales a través de endocitosis y su capacidad de degradarse dentro del lisosoma ácido.

Por otra parte, las nanopartículas de carbonato de calcio de aragonito derivadas de conchas de berberecho (ACNP) también se han evaluado como portadores prometedores dirigidos contra las células cancerosas. En ese sentido, se observó la liberación del fármaco sensible al pH y la administración controlada de doxorubicina/timoquinona. El complejo fármaco-nanoportador mostró una apoptosis mejorada, reducciones en la actividad de la enzima aldehído deshidrogenasa y en la expresión de glicoproteínas transmembrana, reducciones en la migración e invasión celular, y finalmente inhibición de la formación de esferas 3D con respecto al uso de los fármacos libres o las partículas cargadas simples.

A pesar de los resultados prometedores, se ha planteado que la eficacia de este tipo de terapias se ve limitada por la dificultad de penetrar profundamente en los tejidos tumorales. Razón por la cual se han explorado pequeños péptidos hidrófilos (CPP) que penetran en las células para funcionalizar la superficie de las micelas poliméricas. Estos péptidos pueden transportar moléculas grandes y evitar la dependencia del proceso típico de endocitosis. Un ejemplo de ellos es un copolímero de bloque de polietilenglicol (PEG)-PLA atado a maleimida conjugado con el activador transcripcional transactivador (TAT). El autoensamblaje de tales compuestos proporcionó nuevas nanopartículas capaces de incorporar medicamentos contra el cáncer como el paclitaxel. Los ensayos *in vitro* demostraron un alto efecto citotóxico contra las células de cáncer de mama humano debido a la mayor acumulación de partículas dada por la actividad del pequeño péptido TAT.

Como se ilustra, los nanoportadores son herramientas complementarias que mejoran la biodisponibilidad y, en consecuencia, la acción de distintos fármacos. Para ello, los estudios deberán centrarse en conocer mejor la actividad farmacológica de los nanocompuestos, la cual puede mejorarse mediante un conocimiento profundo de la captación celular y la localización de partículas.



Puiggalí J. Development of Responsive Nanoparticles for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Jun 20;24(12):10371. doi: 10.3390/ijms241210371. PMID: 37373517; PMCID: PMC10299338.

Para conocer más: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/12/10371>

Terapias sistémicas para revertir el envejecimiento cerebral

El envejecimiento induce cambios moleculares, celulares y funcionales en el cerebro adulto que impulsan al deterioro cognitivo y aumentan la vulnerabilidad a las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la demencia. Gracias a los avances en los análisis proteómicos y transcriptómicos los investigadores han comenzado a decodificar el impacto funcional de la comunicación intertisular en el envejecimiento cerebral. Un marcador distintivo del envejecimiento cerebral son los cambios desadaptativos en las propiedades funcionales de las neuronas, los cuales se pueden ver reflejados en una disminución de la expresión génica relacionada con la plasticidad sináptica, una densidad sináptica reducida y procesos electrofisiológicos aberrantes, lo cual conduce al deterioro cognitivo en procesos como el aprendizaje espacial y la memoria, la memoria asociativa y la memoria episódica y de trabajo. Un sello distintivo del envejecimiento cerebral es la neuroinflamación, proceso dado por el incremento de tamaño de los macrófagos presentes en el cerebro, lo cual tiene como consecuencia una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, citocinas proinflamatorias y componentes del sistema del complemento, cambios morfológicos extensos y alteraciones en la fagocitosis. Además, la disfunción fagocítica microglial relacionada con la edad se ha relacionado con el deterioro cognitivo.

La vasculatura en el cerebro forma una barrera hematoencefálica especializada (BBB), que regula el transporte de nutrientes, moléculas y células de la sangre al cerebro. El envejecimiento de la BBB se caracteriza por cambios en la morfología vascular y la rigidez, la desregulación en el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la oxigenación tisular. Con el envejecimiento, la BBB comienza a descomponerse, lo cual trae consigo la fuga de moléculas que pueden conducir a la disfunción cognitiva.

En la actualidad existe un amplio campo de estudio entorno a la aplicación de enfoques moleculares para desacelerar el envejecimiento cerebral. Dichos enfoques incluyen las intervenciones sistémicas y de estilo de vida, como la parabiosis heterocrónica (administración de plasma de individuos jóvenes), el ejercicio y la restricción calórica. Los estudios in vivo que involucran a estas terapias han demostrado que tienen el potencial de contrarrestar la pérdida de plasticidad en el cerebro de ratones viejos, mejorando significativamente la memoria y la función cognitiva. A pesar de que aún falta mucha investigación respecto a los llamados “rejuvenecedores sistémicos”, estos comienzan a desafiar el paradigma clásico que dicta que el “envejecimiento cerebral es inmutable”.



Bieri, G., Schroer, A.B. & Villeda, S.A. Blood-to-brain communication in aging and rejuvenation. *Nat Neurosci* 26, 379–393 (2023).

Para conocer más: <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01238-8>

TMEM106B: Otro receptor celular involucrado en la infección por SARS-CoV-2

La colaboración de grupos de investigación originarios de Bélgica y Londres, se enfocaron en estudiar los mecanismos moleculares involucrados en la infección por SARS-CoV-2 en células deficientes de ACE2. Previamente, se había demostrado que la infección de este virus dependía de un tropismo tisular determinado por la disponibilidad de receptores de entrada en las células huésped, que consisten en la proteína ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2). Sin embargo, en esta investigación, identificaron a la proteína TMEM106B también puede actuar como

un receptor celular alternativo para la entrada del SARS-CoV-2, y que por tanto, TMEM106B podría ser particularmente importante en aquellas células que no expresan o tienen una baja expresión de ACE2. Además, el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen a TMEM106B condujo al bloqueo de la infección por SARS-CoV-2. En conjunto, estos hallazgos son críticos al identificar un nuevo mecanismo de infección por SARS-CoV-2, el cual puede ocurrir en una manera independiente de ACE2.



Baggen, J., Jacquemyn, M., Persoons, L., Vanstreels, E., Pye, V. E., Wrobel, A. G., Calvaresi, V., Martin, S. R., Roustan, C., Cronin, N. B., Reading, E., Thibaut, H. J., Vercruysse, T., Maes, P., De Smet, F., Yee, A., Nivitchanyong, T., Roell, M., Franco-Hernandez, N., Rhinn, H., ... Daelemans, D. (2023). TMEM106B is a receptor mediating ACE2-independent SARS-CoV-2 cell entry. *Cell*, S0092-8674(23)00645-1. Advance online publication.

Para conocer más: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.005>

ANUNCIOS

SE SOLICITAN ESTUDIANTES DE LICENCIATURA PARA REALIZAR TESIS, SERVICIO SOCIAL Y/O POSGRADO EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN GENÓMICA Y PROTEÓMICA EN EL PCG-UACM. ENAH.

Se solicita estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación en *Trichomonas vaginalis* y en cáncer de próstata.

Requisitos: Estar inscrito en una institución de educación superior. Contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: **Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez.** Email: maria.alvarez@uacm.edu.mx

Se solicita estudiante para realizar su servicio social y/o tesis de Licenciatura en el proyecto: Control co-transcriptional de genes relacionados a la virulencia y el enquistamiento de Entamoeba.

Requisitos: Estar inscrito en la UACM en las licenciaturas de Ciencias Genómicas o Nutrición o bien en una Institución de Educación Superior en el área de las Ciencias de la Vida. Contar al menos con el 80% de los créditos de la licenciatura.

Informes: **Dra. Elisa Azuara.** Email: elisa.azuara@uacm.edu.mx

Solicito dos estudiantes para desarrollar proyectos en Genómica y Proteómica del Cáncer de Mama.

Se desarrollarán proyectos de investigación enfocados al análisis funcional de microRNAs y análisis proteómico de biopsias de carcinomas mamarios.

Informes: **Dr. César López-Camarillo.** Email: cesar.lopez@uacm.edu.mx

Se solicita estudiante interesado en desarrollar servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación sobre Diagnóstico molecular y vacunas.

Requisitos: estar inscrito en alguna institución de educación superior, contar con al menos el 75% de los créditos de la licenciatura y con un promedio general mínimo de 8.0.

Informes. **Dra. Helena Solleiro Villavicencio.** Email: helena.solleiro@uacm.edu.mx

Se solicita estudiante interesado en desarrollar servicio social y/o tesis de licenciatura en proyectos de investigación sobre Interacción hospedero-patógeno en enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.

Contar con al menos el 80% de los créditos de la licenciatura y con un promedio general mínimo de 8.0.

Informes. **Dr. Mauricio Castañón Arreola.** Email: mauricio.castanon@uacm.edu.mx

Se solicita estudiante para realizar su servicio social en el Laboratorio de Genética Molecular de la Escuela Nacional de Antropología e Historia, apoyando proyectos de investigación en Genética Antropológica.

Requisitos: Estar inscritos en la licenciatura en Ciencias Genómicas, contar al menos con el 85% de los créditos de la licenciatura. Promedio mínimo de 8.

Informes: **Dra. Paola Everardo Martínez.** Email: paola.everardo@uacm.edu.mx

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México
NADA HUMANO ME ES AJENO

**POSGRADO
EN CIENCIAS
GENÓMICAS**

Maestría en Ciencias Genómicas

Líneas de Generación y Aplicación del Conocimiento:
Genómica de Bacterias y Virus
Genómica de Parásitos
Genómica Humana

CONVOCATORIA Maestría 2024 - I

REQUISITOS

Licenciatura en áreas afines a las Ciencias Biológicas, Bioquímicas o Biomédicas.
Promedio mínimo de 7.8

Capturar la siguiente documentación en: <http://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio/>

- Título
- Cédula profesional
- Certificado total de estudios de licenciatura
- Comprobante de domicilio
- Identificación oficial
- CURP
- Acta de nacimiento
- * PDF's completos, ambos lados con buena resolución que no excedan los 4 MB

Y enviar la siguiente documentación a: posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx

- 1 *Curriculum vitae* con copia de comprobantes
- 2 cartas de recomendación (no mayores a 3 meses de expedición)

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS: Del 18 de Septiembre al 15 de Noviembre de 2023, en línea

PROCESO DE ADMISIÓN: Del 21 de Noviembre al 13 de Diciembre del 2023

Evaluación diagnóstica de conocimientos, entrevista con los miembros de la Junta Académica del PCG y presentación de un artículo científico

RESULTADOS FINALES: 13 de Diciembre del 2023

INICIO DE CURSOS: 22 de Enero del 2024

PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez	Dra. Lilia López Cánovas
Dra. Elisa Irane Azuara Liceaga	Dr. José de Jesús Olivares Trajo
Dra. Minerva Camacho Nuez	Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dr. Mauricio Castañón Arreola	Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Paola Everardo Martínez	Dra. Martha Yocupicio Monroy
Dr. Mario César López Camarillo	Dra. Claudie Seiene Zarate Guerra

Para mayores informes
visita:



Registro vigente en el
Sistema Nacional de Posgrados (SNP)
Número de Registro: 000027

UACM

Universidad Autónoma
de la Ciudad de México
NADA HUMANO ME ES AJENO

POSGRADO
EN CIENCIAS
GENÓMICAS

Doctorado en Ciencias Genómicas

Líneas de Generación y Aplicación del Conocimiento:
Genómica de Bacterias y Virus
Genómica de Parásitos
Genómica Humana

CONVOCATORIA Doctorado 2024 - I

REQUISITOS

Maestría en áreas afines a las Ciencias Biológicas, Bioquímicas o Biomédicas.

Capturar la siguiente documentación en: <http://aspirantes-posgrado.uacm.edu.mx/inicio/>

- *Título de Licenciatura
- *Cédula profesional de Licenciatura
- *Título de Maestría
- *Certificado total de estudios de Maestría
- *Cédula profesional de maestría
- *Comprobante de domicilio (no mayor a 3 meses de expedición)
- *Identificación oficial
- *CURP
- *Acta de nacimiento
- * PDF's completos, ambos lados con buena resolución que no excedan los 4 MB

Y enviar la siguiente documentación a: posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx

- *Curriculum vitae con copia de comprobantes
- *2 cartas de recomendación académicas (no mayor a 3 meses de expedición)
- *Carta de postulación emitida por el profesor de la JAPCG responsable del aspirante, con el nombre del proyecto que presentaría en el proceso de admisión.

RECEPCIÓN DE DOCUMENTOS: Del 18 de Septiembre al 15 de Noviembre de 2023, en línea

PROCESO DE ADMISIÓN: Del 21 de Noviembre al 13 de Diciembre del 2023
Entrevista y presentación de Proyecto Predoctoral

RESULTADOS FINALES: 13 de Diciembre del 2023

INICIO DE CURSOS: 22 de Enero del 2024

PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez	Dr. Lilia López Cánovas
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga	Dr. José de Jesús Olivares Trejo
Dra. Minerva Camacho Nuez	Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dr. Mauricio Castañón Arreola	Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Paola Everardo Martínez	Dra. Martha Yocupicio Monroy
Dr. Mario César López Camarillo	Dra. Claudia Selene Zérate Guerra

Para mayores informes
visite:



Registro vigente en el
Sistema Nacional de Posgrados (SNP)
Número de Registro: 007059

CIENCIAArte

MITOCONDRIA. Inmersión en el linaje materno

**Paola Everardo Martínez^{1*}, Sandra Romero Hidalgo², Minerva Hernández Trejo³,
Eurídice Navarro Villagómez³ y Alejandro Ortíz González³**

¹Instituto Nacional de Medicina Genómica

²Posgrado en Ciencias Genómicas, UACM

³Bioescenica. Cuerpo digital y transdisciplina

*Autor corresponsal: Dra. Paola Marcela Everardo Martínez paola.everardo@uacm.edu.mx

En el interior de cada una de nuestras células habitan dos tipos de material genético, el ADN nuclear y el ADN mitocondrial. Como su nombre lo indica, el primero está localizado en el núcleo de la célula y se encarga del mantenimiento, estructura y función de la célula. El ADN mitocondrial, por su parte, se localiza en unos pequeños, pero muy importantes orgánulos celulares que se encuentran fuera del núcleo de la célula: las mitocondrias.

Hoy sabemos que las mitocondrias se incorporaron a la célula hace aproximadamente 2 mil millones de años y desde entonces juegan un papel fundamental: proveer a la célula de la energía necesaria para llevar a cabo sus funciones. Las mitocondrias son nada menos que la fuente de poder de la célula, generando la energía química necesaria para activar sus reacciones bioquímicas.

Además de su función, otras diferencias entre el ADN mitocondrial y el ADN nuclear son su tamaño, su arreglo y la forma en la que se transmiten de generación en generación. El ADN mitocondrial es circular, consta de aproximadamente 16 mil pares de bases, contiene 37 genes y cada célula tiene aproximadamente 1000 mitocondrias (Anderson et al., 1981). Algunos tipos de células tienen diferentes cantidades de mitocondrias porque necesitan más energía, por ejemplo, los músculos, el hígado, el riñón, y en cierta medida, el cerebro.

El ADN nuclear es lineal, tiene entre 20,000 y 25,000 genes y una longitud total aproximada de 3,200 millones de pares de bases, empaquetado en 23 pares de cromosomas, uno heredado por nuestro padre y otro heredado por nuestra madre, esto significa que el ADN nuclear es una mezcla del ADN de nuestros padres.

A diferencia del ADN nuclear, el ADN mitocondrial se transmite sólo por vía materna. La razón es que cuando el óvulo y el espermatozoide se fusionan, el óvulo es el único que porta consigo las mitocondrias (Giles et al., 1980). Las mitocondrias en el espermatozoide se encuentran en su parte intermedia o cuello y se pierden durante la fecundación, sin embargo, son las responsables de producir la energía necesaria para que éste se desplace.

Que el ADN mitocondrial se transmita sólo por vía materna, significa que todos los hermanos tenemos exactamente el mismo ADN mitocondrial que tiene nuestra madre, y que tiene nuestra abuela materna, y nuestra bisabuela materna, y nuestra tatarabuela materna, es decir, que compartimos el mismo ADN mitocondrial con todo nuestro linaje materno.



Figura 1. Árbol de las relaciones entre los haplogrupos mitocondriales humanos. Imagen cortesía de los autores.



Figura 2. Logo del proyecto MITOCONDRIA. Inmersión en el linaje materno. Autor: Juan Carlos Guevara López, 2023. *Imagen cortesía de los autores.*

MITOCONDRIA / Inmersión en el linaje materno es una exposición que sucede en la intersección entre Arte y Ciencia, que a su vez se propone como híbrida, al plantearse para el espacio físico y virtual simultáneamente, no como réplicas uno del otro, sino como complementos y espacios expandidos.

Partiendo de la entrega de resultados del ADN mitocondrial para rastrear el linaje materno de lxs artistas participantes, *MITOCONDRIA / Inmersión en el linaje materno*, propone una serie de obras comisionadas, que abordan, recorren, cuestionan y discurren, en una deriva por el “linaje materno”, para fijar un posicionamiento político, poético y estético de reivindicación y actualización de la historia de las mujeres que nos antecedieron.

Hay que apuntar que todos los seres humanos tenemos ADN mitocondrial, que heredamos de nuestras madres, pero sólo las mujeres pueden heredarlo a las siguientes generaciones. Se

conforma, pues, lo que podemos identificar como el “linaje materno” desde el principio de los tiempos, hasta el presente. Éste, se proyecta al futuro a través de la herencia que dan las mujeres a sus hijos, para que sean sólo las hijas quienes puedan a su vez heredarlo a sus hijos, y así sucesivamente.

MITOCONDRIA / Inmersión en el linaje materno es una EXPOSICIÓN colectiva, física y virtual, con la participación de 31 artistas, teóricxs y científicxs, para abordar su linaje materno a partir del ADN mitocondrial como detonador.

Si consideramos que el número de ancestros se duplica retrospectivamente de generación en generación, todos, sin excepción, tenemos dos padres biológicos, 4 abuelos, 8 bisabuelos, 16 tatarabuelos... 1028 ancestros apenas 10 generaciones atrás.

El ADN nuclear puede o no, contener información de todos estos ancestros y ancestras. Sin embargo, el ADN mitocondrial nos relata la historia de una y solo una de estas hebras, aquella formada por eslabones de mujeres que nos anteceden, así, nos cuentan una historia de mujeres. Históricamente las mujeres han sido situadas en una posición de desventaja con relación a casi todos los aspectos de la vida en sociedad, y uno de los mecanismos más socorridos para este fin ha sido la invisibilización, por ejemplo, en muchas culturas los descendientes únicamente adquieren el apellido paterno. En esta propuesta señalamos y resaltamos al ADN mitocondrial como punto de partida para pensar el universo simbólico, político, civil y social de la mujer y desde allí cuestionar la realidad actual y el pasado.

Partimos de un elemento que podría parecer oculto, para desde allí hacerlo enfáticamente visible, para repensar, cuestionar, replantear y proponer desde el arte, otras formas posibles de mirar, sentir y habitar el mundo. Paradójicamente, pretendemos desde esta propuesta, desdibujar la línea que divide y ha dividido a la sociedad en dos grupos definidos por su sexo biológico, en una marcada desigualdad. Nos proponemos decididamente desinvisibilizar a nuestras mujeres y reconfigurar su estar en todos los ámbitos públicos y privados.

Es así que nos resulta no sólo prudente sino urgente, presentar en esta exposición la mirada, el sentir y la reflexión de artistas, sin importar sexo o género, que fundamenten su obra indagando en su propio linaje materno, pero también abrir espacios de diálogo, intercambio de saberes y prácticas artísticas, antropológicas y científicas, así como laboratorios de creación colectiva transdisciplinaria, para desde allí dar cuenta y proponer, desde el arte, aspectos sociales que competen a la humanidad entera.

En el mes de octubre se llevarán a cabo paneles abiertos al público para la divulgación de la investigación científica y una serie de conciertos, la sede será el Centro Nacional de las Artes, los días 27 y 28 de Octubre. La inauguración será el día 7 de diciembre de 2023 en la misma sede. Para más información siguenos en redes y explora la página web <https://www.mitocondria.org>.

Referencias bibliográficas

Anderson, S., Bankier, A., Barrell, B., De Bruijn, M., Coulson, A., Drouin, J., Eperon, I., Nierlich, D., Roe, B., Sanger, F., Schreier, P., Smith, A., Staden, R., & Young, I. (1981). Sequence and Organization of the Human Mitochondrial Genome. *Nature*, 290(457–465).

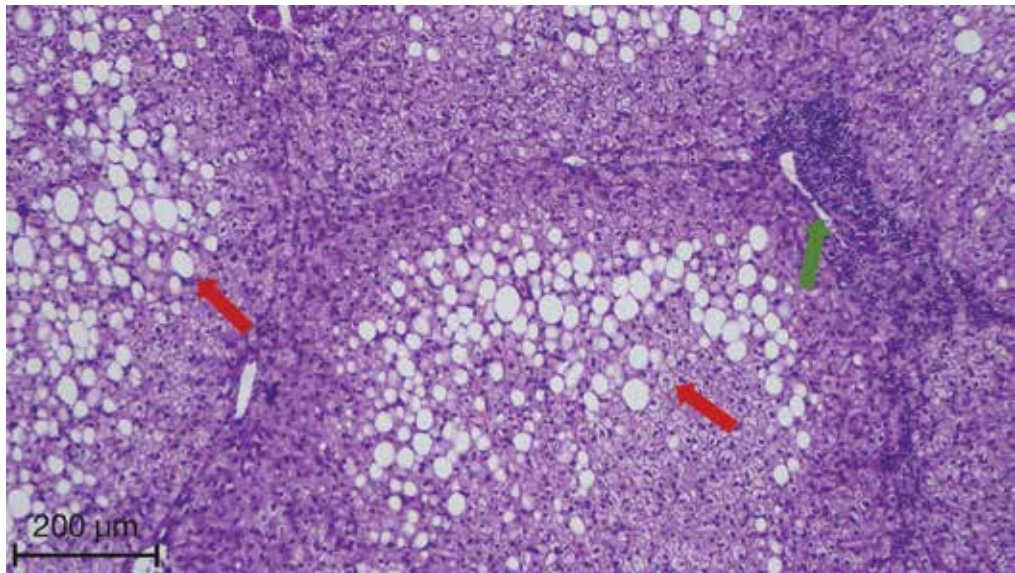
Giles, R. E., Blanc, H., Cann, H. M., & Wallace, D. C. (1980). *Maternal inheritance of human mitochondrial DNA*. 77(1), 6715–6719.



DESDE EL _____

PORTA OBJETOS:

Imágenes del MicroUniverso



Tejido hepático de paciente con obesidad mórbida. En esta imagen se observan lobulillos hepáticos con un alto grado de esteatosis (las gotas de grasa están señaladas con una flecha roja), así como con focos de infiltración de células inflamatorias (inflamación lobular, flecha verde). Tanto la esteatosis como la inflamación lobular son firmas histológicas que caracterizan a un hígado “enfermo”. Tinción H&E, 40x.

Crédito: Dra. Ana Alfaro Cruz, Unidad de Patología, Hospital General de México.

PLANTA ACADÉMICA

Dra. María Elizabeth Álvarez Sánchez
Dra. Elisa Irene Azuara Liceaga
Dra. Minerva Camacho Nuez
Dr. Mauricio Castañón Arreola
Dr. Mario César López Camarillo
Dra. Paola Marcela Everardo Martínez
Dra. Lilia López Cánovas
Dr. Máximo Martínez Benítez
Dr. José de Jesús Olivares Trejo
Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz
Dra. Martha Yocupicio Monroy
Dra. Claudia Selene Zárata Guerra

RESPONSABLES DE LA EDICIÓN DE ESTE NÚMERO

Dra. Helena Solleiro Villavicencio
Dra. Angeles Concepción Tecalco Cruz

RESPONSABLE DE GENÓMICAS HOY

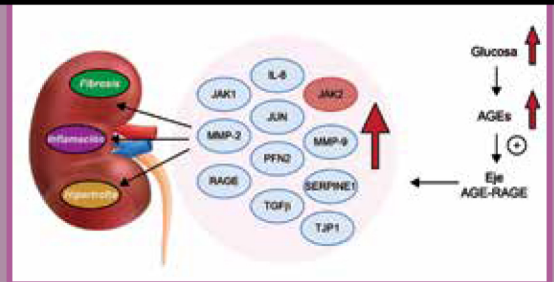
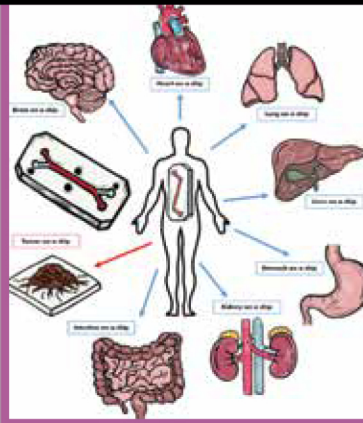
Dr. Mario César López Camarillo



Posgrado en Ciencias Genómicas
Universidad Autónoma de la Ciudad de México
PLANTEL DEL VALLE

San Lorenzo 290, Colonia Del Valle
Alcaldía Benito Juárez, C.P. 03100, Ciudad de México
5488 6661 ext. 15313

http://www.uacm.edu.mx/oferta_academica/ccyt/posgrados/maestria_y_doctorado_en_ciencias_genomicas
posgrado.ciencias.genomicas@uacm.edu.mx



POSGRADO EN CIENCIAS GENÓMICAS

Genómicas hoy es una publicación del
Posgrado en Ciencias Genómicas de la UACM

Diseño: Alfredo Padilla Barberi



Síguenos en:
Genómicas Hoy UACM

UACM
Universidad Autónoma
de la Ciudad de México
NADA HUMANO ME ES AJENO