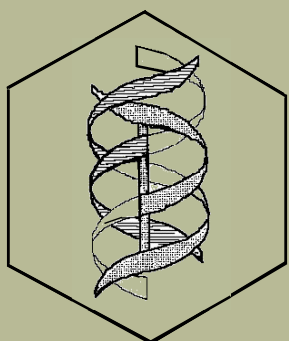


REB 2012

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA



Órgano de información de la
**Asociación Mexicana de
Profesores de Bioquímica, A.C.**

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



Facultad de Medicina
UNAM



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 31

No. 2

JUNIO 2012

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Departamento de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental
Universidad Nacional Autónoma de México

ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MINA KÖNIGSBERG FAINSTEIN

División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa

GRACIELA MEZA RUIZ

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

LUIS ORTIZ HERNÁNDEZ

Departamento de Atención a la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

GUADALUPE REYES CRUZ

Departamento de Biología Celular
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

ANA CECILIA ZAZUETA MENDIZÁBAL

Departamento de Bioquímica
Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez"

ASISTENTE EDITORIAL

MARIVEL ROJAS GARCÍA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

JOSÉ CARLOS GARCÍA PIÑEIRO

Facultad de Ciencias Básicas "Victoria de Girón"
Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

MARÍA MALDONADO VEGA

Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., México

AURELIO MENDOZA MEDELLÍN

Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de México

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie y Latindex, así mismo en Redalyc de la Universidad Autónoma del Estado de México.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), publicación trimestral. La presentación y disposición en conjunto y de cada página de la Revista de Educación Bioquímica son propiedad del editor. Derechos reservados © Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Queda estrictamente prohibida la reproducción parcial o total por cualquier sistema o método mecánico o electrónico sin autorización por escrito del editor. Certificados de: Licitud de Título: 12000; Licitud de Contenido: 8397, expediente No. 1/432"2"/15792; Reserva al título en Derechos de Autor No. 04-2002-030616225500-102. (ISSN: 1665-1995); Reserva de título en Derechos de Autor para publicación electrónica No. 04-2005-092612014100-203 (ISSN: 187-3690). Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza; UNAM-Departamento de Bioquímica y Facultad de Medicina. Distribución electrónica: Programa Universitario de Investigación en Salud (PUIS), UNAM (<http://computo.sid.unam.mx/Bioquimica> o bien <http://www.puis.unam.mx>). Correspondencia: Comité Editorial, Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C. P. 04510, México, D. F. Correo electrónico: reb@bq.unam.mx.

El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

- ESTATINAS-ATEROSCLEROSIS VS. ESTATINAS-DIABETES: EL DEBATE TERAPÉUTICO
Marco Antonio Juárez-Oropeza y
Patricia V. Torres-Durán.....39

ARTÍCULOS

- CONTROL HORMONAL DE LA HOMEOSTÁSIS ENERGÉTICA: DE LA CÉLULA AL CEREBRO
Ixchel Osorio Paz y
Rocío Salceda Sacanelles.....41

- ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS UNIONES ESTRECHAS EN LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA (TEM) Y LA TUMORIGÉNESIS DEL CÁNCER DE MAMA HUMANO
Javier Esteban Jiménez-Salazar,
Leticia González-Núñez,
Mina Königsberg-Fainstein,
Luis Enrique Gómez-Quiroz,
Alejandro Zentella-Dehesa y
Pablo Damián-Matsumura.....49

- MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE ENZIMAS DEL CITOCROMO P450 HEPÁTICAS DURANTE LAS ETAPAS FETAL Y PEDIÁTRICA
Dora Molina Ortiz,
Rafael Camacho Carranza,
Adriana Miriam Domínguez Ramírez y
Araceli Vences Mejía.....60

OTRAS COMUNICACIONES

- CRUCIBIOQ
SÍNTESIS LIPÍDICA
Yolanda Saldaña Balmori.....72

- LA PROMISCUIDAD DEL GENOMA EUCARIONTE PRIMITIVO
Fernanda Vargas Romero,
Angela Downie Ruiz Velasco,
Alberto José Cabrera Quintero,
Francisco Aarón Cruz Navarrete.....75

- SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
SÍNTESIS LIPÍDICA
Yolanda Saldaña Balmori.....77

- CONVOCATORIA PARA PRESENTAR TRABAJOS EN EL XX CONGRESO
Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.....78

- CONVOCATORIA AL XX CONGRESO
Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C.....80

- XXIX CONGRESO NACIONAL DE BIOQUÍMICA
Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C.....81

- INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....82

EDITORIAL

ESTATINAS-ATEROSCLEROSIS vs. ESTATINAS-DIABETES: EL DEBATE TERAPÉUTICO

Desde su descubrimiento, hace más de 30 años, las estatinas han demostrado ser útiles en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad isquémica coronaria (EIC). Son ampliamente utilizadas para inhibir la síntesis endógena de colesterol a nivel de la enzima reguladora de la colesterogénesis, la HMG-CoA reductasa. Como consecuencia de la inhibición de su síntesis endógena, disminuye el colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) al aumentar su demanda, afectando no sólo el curso de la aterosclerosis en la enfermedad isquémica del corazón, sino que también en la prevención de eventos vasculares cerebrales (EVC). Además, las estatinas han mostrado tener diversos efectos independientes de la síntesis de colesterol, conocidos como efectos pleiotrópicos, entre los que destacan el aumento de la síntesis de óxido nítrico (mejora la función endotelial), favorece la angiogénesis (disminuye la isquemia), aumentan las defensas antioxidantes y tienen efectos anti-inflamatorios (evitan la formación de LDL oxidadas). Todos estos efectos se han traducido en una reducción importante en la prevalencia de muerte por EIC y EVC, así como un mejor estilo de vida en estos pacientes. Por todo lo anterior, el uso terapéutico de las estatinas en las enfermedades asociadas con la aterosclerosis (EIC, EVC) está ampliamente justificado.

Aunque el uso de las estatinas tiene un buen margen de seguridad, éstas no son inocuas, por lo que deben ser utilizadas bajo supervisión médica. La asociación del uso de estatinas y la presencia de nuevos casos de diabetes fue investigada desde finales del siglo pasado, los primeros hallazgos mostraron un 30% de reducción en la incidencia de nuevos casos de diabetes; sin embargo, este efecto protector, mostrado por el estudio llamado "Prevención Coronaria en el Oeste de Escocia" (WOSCOP, por sus siglas en inglés) no fue corroborado en estudios posteriores al usar simvastatina, pravastatina y atorvastatina. Por el contrario, en

el estudio llamado "Justificación para el uso de estatinas en la prevención primaria: estudio intervencional para evaluar la rosuvastatina" (JUPITER, por sus siglas en inglés) se observó un aumento en el número de nuevos casos de diabetes. Las discrepancias entre estos estudios fueron explicadas por los criterios utilizados para definir los nuevos casos de diabetes, así como en el poder estadístico utilizado. Estudios más recientes, utilizando meta-análisis, han demostrado concluyentemente que el uso de seis diferentes estatinas se asocia con un riesgo entre 9 y 13 % de presentar nuevos casos de diabetes tipo 2. No obstante, se ha observado que la asociación estatina-diabetes es dependiente de la dosis y de la edad del paciente. Por lo anterior, el uso terapéutico de las estatinas y su asociación con nuevos casos de diabetes está ampliamente demostrado.

Debido a que la diabetes es la principal causa de muerte en la mayor parte de los países, el debate terapéutico que surge es ¿en qué casos deben ser usadas las estatinas? Analizando los mismos estudios en donde se demuestra un aumento en los nuevos casos de diabetes tipo 2 se demuestra también un 54% de disminución en el infarto al miocardio, 48% de disminución en EVC, 46% de incremento en la revascularización, por lo que los beneficios son claramente mayores al riesgo de diabetes. Sin embargo, no hay que olvidar que la asociación es dependiente de la dosis y de la edad. La disminución en la concentración de LDL no explica el aumento del riesgo de diabetes, pero sí la edad del paciente, en donde aumenta la presencia de indicadores del síndrome metabólico, tales como glucosa en ayunas elevada, hipertriglicerolemia, hipertensión, entre otros.

Entre las posibles mecanismos por los que las estatinas pueden aumentar el riesgo de diabetes se han sugerido: disminución en la secreción de insulina dependiente de canales de Ca^{2+} , dismi-

nución en la síntesis de metabolitos isoprenoides lo que conduce a disminución en la expresión y/o actividad de las proteínas de la vía de señalización de la insulina y la de los transportadores de glucosa GLUT-2 de (célula β -pancreática) y GLUT-4 (adipocitos), disminución de la producción de ATP en la célula β -pancreática asociado a menor concentración de ubiquinona(Q10), estado pro-inflamatorio de la célula β -pancreática como consecuencia de la elevada captación de LDL. No obstante, recordando que la presencia de nuevos casos de diabetes está más relacionada con la edad y los indicadores de síndrome metabólico, se ha sugerido que el uso de estatinas puede acelerar el establecimiento de diabetes en los pacientes con predisposición a ésta. En apoyo a esta propuesta, otros estudios usando meta-análisis han sugerido que el uso de estatinas no modifica la sensibilidad a la insulina, y que la presencia de nuevos casos de diabetes tipo 2 puede estar relacionado a otros factores tales como el criterio utilizado para identificar el establecimiento de diabetes, la edad del paciente y la pre-existencia de síndrome metabólico.

Con base en las evidencias anteriores, la Agencia de Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos de Norte América ha emitido recientemente la instrucción de agregar en la etiqueta de las estatinas que "su uso puede aumentar la hemoglobina glicada (HbA1c)

y la concentración de glucosa sérica en ayuno"; además, resalta "la FDA continúa con la creencia de que los beneficios cardiovasculares de las estatinas sobrepasan los pequeños aumentos señalados".

En conclusión, el uso de estatinas para el manejo de las dislipidemias reduce significativa e importantemente las consecuencias de la aterosclerosis, es decir, aumenta la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con EIC y EVC. Aún más, el establecimiento de diabetes en estos pacientes no invalida el continuar usándolas, puesto que las principales complicaciones de la diabetes continúan siendo EIC y EVC. Es importante resaltar la importancia de recomendar un estilo de vida saludable, en donde se debe controlar la glucemia, la HbA1c, mejorar la alimentación, aumentar la actividad física y disminuir el estrés, lo que redundará en una mejor salud. Por último, se vislumbra que los nuevos estudios epidemiológicos que entrarán al debate tienen que considerar la mezcla de distintas variables confusoras, solo así se resolverá éste.

Se agradece el apoyo financiero del Programa UNAM-DGAPA-PAPIIT, donativo IN-205410.

Marco Antonio Juárez-Oropeza y
Patricia V. Torres-Durán.
Departamento de Bioquímica,
Facultad de Medicina, UNAM.

CONTROL HORMONAL DE LA HOMEOSTÁSIS ENERGÉTICA: DE LA CÉLULA AL CEREBRO*

Ixchel Osorio Paz y Rocío Salceda Sacanelles

División de Neurociencias. Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Circuito Exterior S/N Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México D. F. Correo E: ixchelo@email.ifc.unam.mx

RESUMEN

El contenido de glucosa, tanto en las células como en el organismo completo, depende de su ingreso, síntesis y consumo. Este flujo se encuentra regulado por señales que son generadas en respuesta a los cambios del estado energético. A nivel orgánico, la sensación de hambre y saciedad, modulada por el hipotálamo, desemboca en la producción de neuropéptidos que estimulan a órganos como el páncreas, intestino y tejido adiposo, que responden y promueven la producción de hormonas, como la insulina y el glucagón, cuyos receptores generan a nivel celular el aumento o disminución del metabolismo de la glucosa. Esta regulación a nivel celular incluye la activación de factores de transcripción de diferentes enzimas, así como su fosforilación, lo que lleva a un control de su actividad. La fina regulación energética del organismo es un ejemplo claro de la compleja función de la homeostasis celular.

PALABRAS

CLAVE:

Homeostasis de glucosa, hormonas, hipotálamo, órganos periféricos

ABSTRACT

The glucose content in cells and in the whole organism, depends on its input and consumption. This flow is regulated by signals that are generated in response to changes in its energetic state. At the organic level, hunger and satiety directed by the hypothalamus results in the production of neuropeptides that stimulate organs like the pancreas, intestine and adipose tissue, which in turn produce hormones; among the most important, insulin and glucagon which generate the activation and inactivation of the enzymes that regulate metabolic pathways in the cells. At the cellular level, this regulation occurs by activation of transcription factors that influence the increase or decrease of the enzymes, as well as its regulation by phosphorylation. The precise body energy regulation is a clear example of the complex role of cell homeostasis.

KEY WORDS:

Glucose homeostasis, hormones, hypothalamus, peripheral organs

INTRODUCCIÓN

Los organismos vivos son sistemas abiertos, que intercambian materia y energía con el medio que les rodea. Estos sistemas son capaces de mantener una estabilidad interna que les permite llevar a cabo sus funciones, a este proceso se le conoce como homeostasis. La mayoría de los organismos utilizan la glucosa como principal fuente de energía para realizar sus procesos, el contenido de esta molécula dentro del organismo debe también permanecer estable. La concentración de glucosa en sangre (glucemia) se mantiene alrededor de 100 mg/dl (5.6 mM) debido al balance entre la ingesta de alimentos y la utilización de los nutrientes.

Esta regulación se ejerce sobre diferentes niveles del organismo y es fácil intuir que es la propia molécula de glucosa la iniciadora de este proceso homeostático.

EFFECTO DIRECTO DE LA GLUCOSA

El metabolismo de la glucosa comienza con su transporte del flujo sanguíneo al interior de las células, esta molécula entra a través de transportadores específicos que pueden ser dependientes o independientes de sodio. El transporte dependiente de sodio es característico de tejidos epiteliales tales como el epitelio intestinal. Los transportadores de glucosa independientes de sodio constituyen una

familia de proteínas transmembranales llamadas GLUT, las cuáles se diferencian básicamente en cuanto a su ubicación tisular (1). Una vez dentro de la célula, la glucosa es fosforilada a glucosa 6 fosfato (G6P) por la hexocinasa (HK), entonces es oxidada en la vía glucolítica formando piruvato y ATP; el piruvato es oxidado a CO_2 y H_2O en las mitocondrias, en donde se producen 30 a 32 molas de ATP por molécula de glucosa. Cuando la demanda corporal de glucosa es baja esta molécula es almacenada en forma de glucógeno, principalmente en el hígado y músculo esquelético; en el tejido adiposo se almacena en forma de triacilglicerol a partir de la acetil CoA proveniente del piruvato.

Entre estos procesos catabólicos y anabólicos existe una gran coordinación y ésta representa el primer nivel regulador del metabolismo energético. Moléculas como el ATP, el $\text{NADH}+\text{H}^+$ y otras producidas por reacciones catabólicas funcionan como señales que inhiben las vías que las producen. De manera recíproca, un exceso de moléculas como el ADP y el NAD^+ funcionan como señales de carencia de energía y promueven la activación de vías catabólicas. De esta manera las enzimas reguladoras en las vías metabólicas como la glucólisis, el ciclo de Krebs, y la fosforilación oxidativa responden a la regulación alostérica por ATP, ADP y AMP; esta regulación puede involucrar la fosforilación y desfosforilación de las proteínas (Tabla 1). En 1968 Daniel Atkinson definió la relación $([\text{ATP}] + 1/2[\text{ADP}]) / ([\text{ATP}] + [\text{ADP}] + [\text{AMP}])$ en la célula como la carga energética (2). El valor de la carga energética es de 1 si el conjunto de nucleótidos de adenina se halla en forma de ATP, y si el valor es 0, los nucleótidos de adenina se hallan solamente en forma de AMP. Normalmente la carga energética de las células es alrededor de 0.9. El cociente de la carga energética es adecuado para interpretar las distintas señales entre los procesos metabólicos que liberan energía y los que la consumen. Las concentraciones relativas de ATP y ADP, no solo controlan la velocidad de la fosforilación oxidativa sino también de la glucólisis.

La proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), fue purificada y secuenciada en 1994, esta proteína heterotrimérica es el ejemplo más claro de activación por la carga energética, es decir, se activa con el incremento de la relación AMP/ATP. Su activación enciende vías catabólicas que favorecen la producción de ATP y la inhibición de los procesos que lo consumen, se ha demostrado su activación e inactivación en células del hipotálamo en condiciones de ayuno y alimentación, respectivamente (3), por lo que se ha sugerido que esta proteína participa en la regulación del apetito. Asimismo, la activación de AMPK en respuesta a varias de las hormonas

revisadas más adelante, tales como la grelina, la colecistocinina y la leptina (4), desencadena cambios en diferentes vías metabólicas actuando sobre factores de transcripción o directamente sobre la actividad de enzimas clave de las diferentes rutas metabólicas.

El organismo cuenta con diferentes sensores de glucosa, uno de los mecanismos más estudiados es la secreción de insulina por las células β del páncreas, que depende del metabolismo de la glucosa y la despolarización celular (Fig. 1). Otro mecanismo es la regulación alostérica de enzimas por la propia glucosa, como la inhibición de la glucógeno fosforilasa (GP) que es la enzima encargada de romper el glucógeno y la activación de la glucógeno sintasa (GS) (5, 6). Asimismo, existen factores de transcripción tales como CREBP (por sus siglas en inglés "Carbohydrate Response Element-Binding Protein"), que en respuesta a la ingesta de carbohidratos, es activada y reconoce elementos de respuesta a carbohidratos dentro de regiones del DNA, promotoras de los genes que inducen la expresión de la proteína gluconeogénica piruvato cinasa (LPK) y las proteínas lipogénicas acetil CoA carboxilasa (ACC) y ácido graso sintasa (FAS) (7). Adicionalmente existen receptores de glucosa, por ejemplo los receptores del sabor dulce T1R1/T1R3, que se encuentran en las papilas gustativas pero que además se han encontrado en el intestino, páncreas, riñón y cerebro, específicamente en el núcleo del tracto solitario por lo que se ha propuesto que están implicados en el proceso de homeostasis energética (8). Todos estos sistemas sensores de glucosa logran adaptar la actividad celular con el estado energético del organismo completo a través de diversas señales que revisaremos en seguida.

AYUNO Y LIBERACIÓN DE GLUCOSA

Durante el ayuno, el hígado mantiene los niveles de glucosa en sangre por el rompimiento de sus reservas de glucógeno. Si el ayuno es prolongado, es capaz de liberar glucosa por la gluconeogénesis, lo cual permite el abastecimiento de energía al resto del organismo. Esta producción de glucosa hepática es regulada principalmente por el glucagón, liberado de las células α pancreáticas. Esta hormona se une a un receptor asociado a proteínas G, provocando la estimulación de la enzima adenilato ciclasa (AC), generándose AMPc; el aumento en la producción de AMPc, promueve la gluconeogénesis y glucogenólisis, permitiendo la liberación de la glucosa hepática.

Asimismo, durante el ayuno aumentan los niveles de una hormona llamada grelina, esta hormona

TABLA 1
Control de las vías metabólicas en el hígado.

Vías catabólicas	Enzimas limitantes	Inhibidores	Activadores
Glucólisis	Fosfofructocinasa	AMPc, ATP, citrato, ácidos grasos, cuerpos cetónicos	Fructosa 2,6 bifosfato, AMP, ADP
Glucogenólisis	Glucógeno fosforilasa	Fosforilación por PKA	AMPc y Ca ⁺⁺
Oxidación del piruvato	Piruvato deshidrogenasa	Acetil-CoA, NADH, ATP, ácidos grasos, cuerpos cetónicos y fosforilación por PDK	CoA, NAD, ADP, piruvato
β oxidación		NADH, ATP, Malonil Coenzima-A	Oxalacetato, NAD, ADP
Ciclo de Krebs	Citrato sintasa	ATP	ADP
Cadena respiratoria		NADH+H ⁺ , FADH ₂	NAD ⁺ FAD
Fosforilación oxidativa	ATP sintetasa	ATP	ADP
Vías anabólicas			
Gluconeogénesis	Piruvato carboxilasa	ADP	Acetil CoA
Glucogénesis	Glucógeno sintasa	AMPc, Ca ⁺⁺ y fosforilación por GSK3	
Lipogenesis	Acetil-CoA carboxilasa	Acil Co-A, AMPc	Citrato, ATP, acetil-CoA

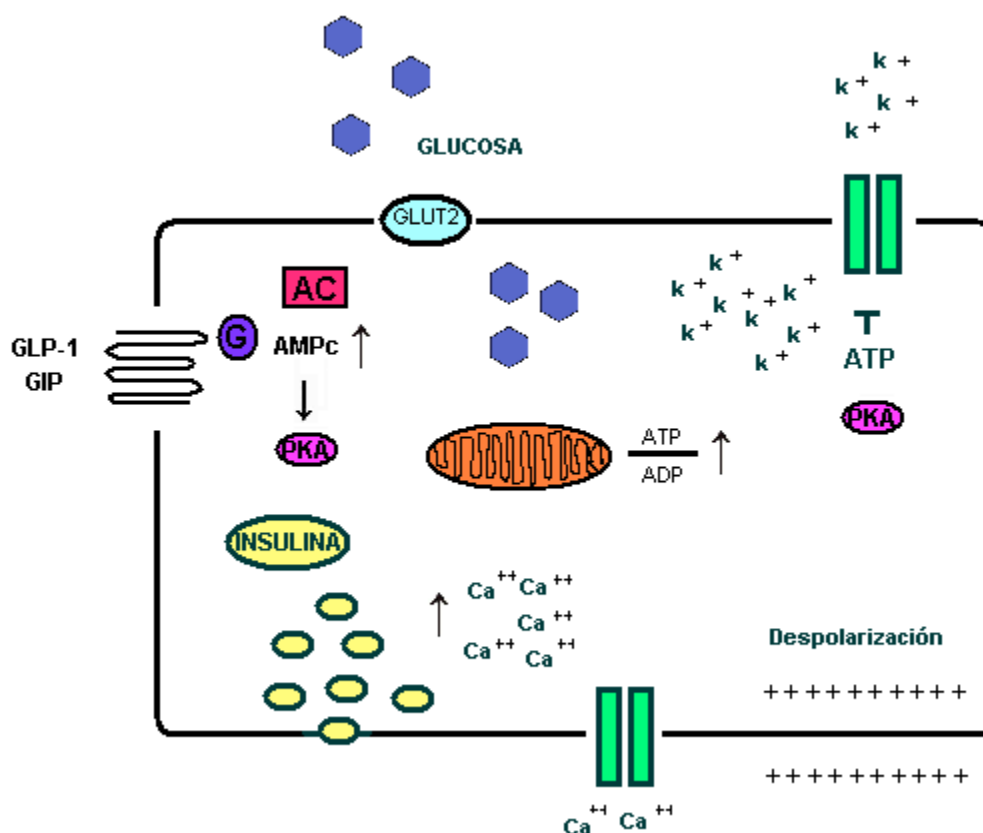
Modificada (de referencia 25). PKA, proteína cinasa A; PDK, piruvato deshidrogenada cinasa; GSK3, glucógeno sintasa cinasa 3.

es un potente estimulante del apetito, es la única hormona hasta ahora conocida que provoca este efecto. Se sintetiza principalmente en el estómago y se libera al torrente sanguíneo cuando el estómago se encuentra vacío; sus efectos se ejercen a través del receptor de moléculas que promueven la liberación de la hormona de crecimiento (GHS-R) (9), presente en el sistema nervioso central, específicamente activando neuronas localizadas en el núcleo arcuato (NArq) del hipotálamo donde se genera la señal que produce hambre.

Los niveles de glucosa en sangre, se pueden elevar en situaciones de emergencia, en las que la corteza suprarrenal libera adrenalina, esta hormona actúa sobre un receptor acoplado a una proteína G que activa a la AC, lo que estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado y en el músculo. Si la situación de alerta se vuelve crónica, la corteza suprarrenal secreta un grupo de hormonas llamadas glucocorticoides, de las cuales el cortisol es el más importante en humanos. Su

efecto metabólico más conocido consiste en estimular la gluconeogénesis en el hígado, debido principalmente a dos efectos: primero induce la expresión de enzimas gluconeogénicas y segundo, moviliza los aminoácidos de los tejidos extra hepáticos, principalmente del músculo. El cortisol difunde fácilmente a través de la membrana celular, y se une al receptor de glucocorticoides (GR) en el citoplasma, el complejo hormona receptor se traslada al núcleo donde interactúa con secuencias reguladoras específicas (GREs, del inglés "glucocorticoid response elements") del DNA, aumentando la síntesis de proteínas, principalmente gluconeogénicas (10). El cortisol aumenta la glucemia a través de evitar la captura de glucosa ya que reduce la sensibilidad del músculo esquelético y del tejido adiposo a los efectos estimuladores de insulina. El incremento de la tasa gluconeogénica y la reducción moderada de la utilización de glucosa explica el aumento de la glucemia.

Figura 1. Secreción de insulina. La célula β pancreática transporta a la glucosa a través del GLUT 2; el aumento en su metabolismo provoca el incremento en las concentraciones de ATP, el cierre de canales de K^+ sensibles a ATP y la entrada de Ca^{++} ; la despolarización de la célula promueve la secreción de insulina. Las incretinas GIP y GLP-1 incrementan la eficacia en la respuesta a la glucosa, por la activación de la adenilato ciclasa (AC), la proteína cinasa A (PKA) y aumento en la producción de ATP mitocondrial (26).



INGESTA DE ALIMENTOS, APETITO Y SACIEDAD

Después de la ingesta de alimentos, se induce la liberación de la insulina, (Fig. 1) que es la principal reguladora del contenido de glucosa en plasma y lo hace a través de tres mecanismos: 1. Estimula la entrada de glucosa a los tejidos periféricos tales como el músculo esquelético y tejido adiposo por la transferencia del transportador de glucosa tipo GLUT4 a la membrana celular. 2. Promueve el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en el hígado y 3. Inhibe la secreción de glucagon de las células α pancreáticas, evitando así la producción de glucosa hepática. Además, la insulina estimula la síntesis de grasa, promueve el almacenamiento de triacilglicérols en las células adiposas y promueve la síntesis de proteínas en el hígado y músculo esquelético (11).

La secreción de insulina se favorece por la secreción de hormonas intestinales denominadas incretinas ("Incretine: INtestine seCRETtion Insulin") (Fig. 1), que son las hormonas responsables de que exista una mayor respuesta a la glucosa administrada vía oral, en comparación con aquella intravenosa. Las incretinas, son sintetizadas y liberadas por el tracto gastrointestinal, éste es considerado el órgano endocrino más grande del

organismo ya que libera más de 20 diferentes hormonas peptídicas que influyen en un gran número de procesos fisiológicos (12). Se encuentra inervado por el sistema nervioso simpático a través del nervio esplácnico que contiene 50% de las fibras nerviosas y por el sistema nervioso parasimpático a través del nervio vago que nace del bulbo raquídeo y aloja alrededor del 75% de las fibras nerviosas parasimpáticas (13). Las incretinas activan circuitos neuronales que comunican con los órganos periféricos incluyendo el hígado, músculo esquelético, tejido adiposo y el páncreas, regulando así la ingesta y asimilación de la glucosa.

Dentro del grupo de las incretinas se encuentran el péptido similar al glucagon (GLP-1) y el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) los cuáles son secretados por las células L y K de la pared intestinal, respectivamente, en respuesta a la presencia de alimento. Estos péptidos ejercen su efecto por su unión específica a sus respectivos receptores GPI-R y GLP1-R, los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G (14). El GLP-1 aumenta la transcripción del gen que codifica para insulina y la secreción de ésta, únicamente en respuesta a un aumento de la glucosa en plasma; además, inhibe la secreción de glucagon durante la alimentación y ayuda a regular la salida de glu-

cosa al torrente sanguíneo retardando el vaciado gástrico. El GIP por su parte, estimula la secreción de insulina dependiente de glucosa, efecto mediado por el aumento en la concentración de AMPc y la inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP (15); el GIP además promueve la biosíntesis de insulina, manteniendo la secreción de la insulina. La acción de estos péptidos debe ser rápida ya que en poco tiempo la proteína dipeptidil peptidasa 4 (DDP-4) presente en el plasma sanguíneo rompe dos aminoácidos de su región amino terminal, interrumpiendo su función insulínica (14).

Después de la ingesta de alimentos, el aumento de glucosa en sangre estimula la secreción de amilina de las células β pancreáticas. La amilina evita cambios abruptos de glucosa durante la ingesta de alimentos por su capacidad de regular el vaciado gástrico y controla la secreción de ácidos gástricos y de glucagon (16). Esta hormona activa principalmente neuronas del área postrema en el cerebro, un área medial localizada en la parte caudal del cuarto ventrículo, que carece de barrera hematoencefálica. Una inyección de amilina en el área postrema genera inhibición del apetito y disminución en la ingesta de alimento, por lo que su agonista pramlintida, es usado en el tratamiento de la diabetes. Se ha propuesto al GMPc como segundo mensajero mediador de la acción de la amilina, ya que su concentración en el área postrema aumenta por la administración directa de la hormona; asimismo la inyección de GMPc genera los mismos efectos que la hormona (17). Es interesante el hecho de que los niveles de amilina en sangre son mayores en los sujetos obesos comparados con los de individuos normales (18), lo que sugiere que este mecanismo está alterado en la obesidad.

Durante el proceso de absorción de nutrientes, las células I del intestino delgado, secretan la colecistocinina, su liberación es estimulada principalmente por la ingesta de grasas y proteínas. Esta incretina se ha encontrado además en algunas neuronas del sistema nervioso entérico. La función más conocida de esta hormona es promover la contracción de la vesícula biliar, favoreciendo la liberación de la bilis importante para la digestión; se conoce además que estimula la actividad motora intestinal, la secreción pancreática de amilina e inhibe el vaciado gástrico, efectos logrados por su unión a su receptor CCK1 en el nervio vago. La presencia de receptores de colecistocinina en el cerebro favorece la sensación de saciedad (19).

Otra hormona implicada en la generación de la sensación de saciedad es la leptina (del griego *leptos* que significa delgado), se sintetiza principalmente en el tejido adiposo y también en el estóma-

go, su producción es directamente proporcional a la cantidad de grasa corporal. El descubrimiento de la leptina cambió la manera de ver al tejido adiposo solo como un órgano de reserva, considerándolo actualmente como una glándula endocrina reguladora de la homeostasis energética.

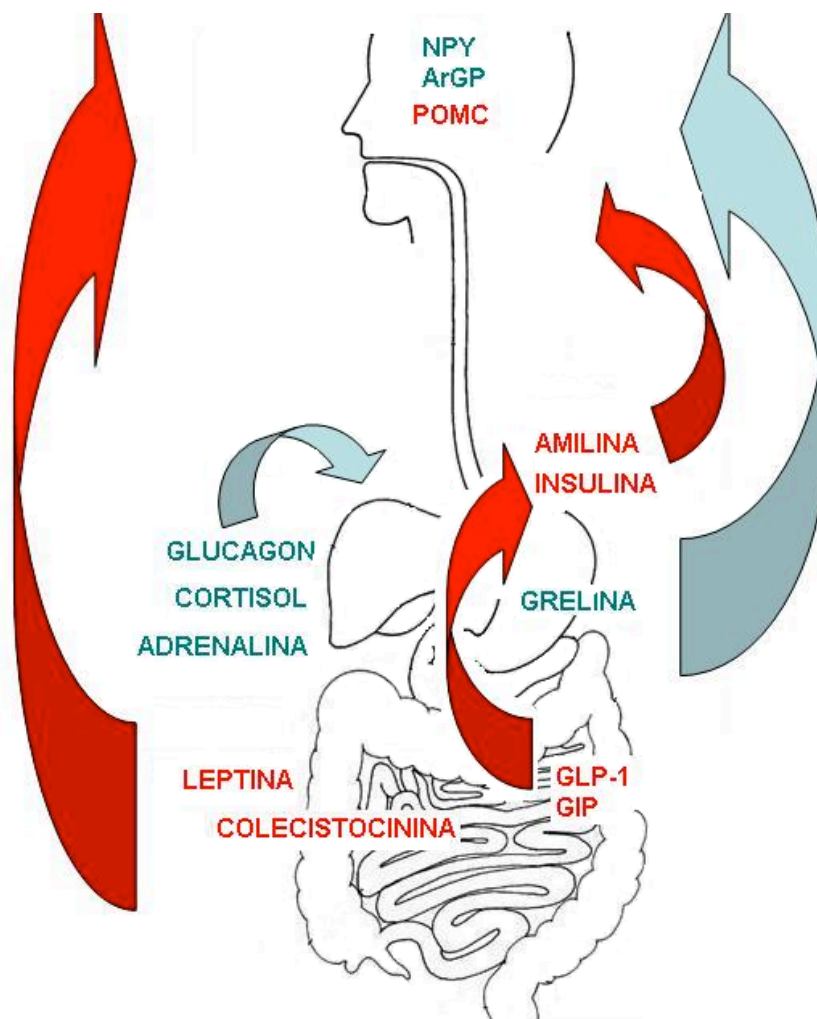
Esta hormona otorga información sobre la cantidad de las reservas energéticas del tejido adiposo directamente a las células del hipotálamo y regula la masa corporal. Aunque el receptor de leptina se encuentra expresado en la mayoría de las células del cuerpo (20), los principales efectos de esta hormona son: inhibir el apetito y aumentar el gasto energético, a través de disminuir la actividad de AMPK e incrementar la actividad de mTOR. Ésta última es una cinasa de proteínas-serina/treonina, altamente conservada, considerada otro importante sensor energético, principalmente de aminoácidos; se encuentra en neuronas de núcleos hipotalámicos específicos, funcionando como transductor de los efectos de la leptina. Se ha reportado la activación de mTOR, por otras hormonas como la insulina, el factor parecido a la insulina (IGF-1) y señales de abundancia energética, su activación promueve la respuesta celular anabólica y los defectos en la señalización río abajo de esta cinasa se han relacionado con patologías como la diabetes, obesidad y cáncer (21).

REGULACIÓN HIPOTALÁMICA

El hipotálamo constituye menos del 1% de la masa total del encéfalo humano y es el principal centro de control del balance energético de nuestro cuerpo (Fig. 2). El hipotálamo participa en la regulación de una variedad de funciones como la temperatura, sed, balance hormonal, reproducción y los ritmos biológicos. Se encuentra por debajo del tálamo junto a las paredes del tercer ventrículo y está conectado por un tallo a la hipófisis, que cuelga bajo la base del encéfalo justo en el techo de la cavidad oral. Dentro del hipotálamo se han descrito regiones importantes en la regulación de la ingesta de alimentos: la región ventromedial (VMH), denominada centro de la saciedad ya que su estimulación inhibe el deseo de comer y su ablación provoca un apetito insaciable. La VMH está formado por el núcleo ventromedial y el NArq región clave donde se integran las señales periféricas del estatus energético y la cantidad de tejido adiposo del organismo.

La región lateral del hipotálamo (LH) es considerada el centro del apetito, su estimulación eléctrica genera hambre voraz y su eliminación evita los deseos de comer hasta llevar al animal a la completa desnutrición.

Figura 2. Control hormonal de la homeostasis energética. En rojo, las señales generadas después de la alimentación, provocan la sensación de saciedad. En azul, las señales presentes en el ayuno que generan el apetito. NPY, neuropéptido Y; ArGP, proteína relacionada con aguti; POMC, pro-opiomelanocortina; GLP-1, péptido similar al glucagon 1; GIP, polipéptido inhibidor gástrico.



Adicionalmente los ocho órganos circumventriculares (OCVs), localizados alrededor del tercero y cuarto ventrículo, carecen de barrera hematoencefálica y son considerados el puente de comunicación entre el flujo sanguíneo, el fluido cerebroespinal y el parénquima cerebral. Dentro de los OCVs, el órgano subfornical (SFO) y el área postrema (AP) expresan el receptor GHS-R, son sensibles a grelina y proyectan terminales nerviosas al núcleo paraventricular y el NArq del hipotálamo.

El NArq del hipotálamo, también carece de barrera hematoencefálica, por lo que se facilita la llegada de diversas señales presentes en la circulación sistémica. Las neuronas localizadas en la zona ventromedial del NArq son orexigénicas (generan señales que promueven la ingesta de alimentos), mientras que las neuronas que se encuentran en la parte ventrolateral son anorexigénicas (provocan señal de saciedad) (22). Dentro de los neurotransmisores más importantes implicados en la producción de hambre y saciedad se encuentran el neuropéptido Y (NPY) que junto con la proteína

relacionada con aguti (AgRP), son los principales neuropéptidos orexigénicos. El más abundante es el NPY, pertenece a la familia de los polipéptidos pancreáticos (PP), activa una gran cantidad de neuronas orexigénicas y anorexigénicas; en el tejido adiposo disminuye la expresión de enzimas lipogénicas, aumenta la acumulación de grasa y disminuye el gasto energético. Por otro lado, el aumento de leptina y colesistocinina, estimulan a las neuronas anorexigénicas del NArq y estimulan la producción de melanocortinas, péptidos derivados de la molécula pro-opiomelanocortina (POMC), con lo cual se inhibe el apetito y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, lo que reduce la secreción basal de insulina y como consecuencia se controla el peso corporal (23).

Además de la respuesta a los péptidos y hormonas circulantes que reflejan el estado energético, el cerebro es capaz de detectar los cambios en los niveles de glucosa en el torrente sanguíneo. En el hipotálamo se han identificado dos poblaciones de neuronas sensibles a glucosa, las neuronas GE

(del inglés "glucose-excited") que incrementan su actividad eléctrica en respuesta a la cantidad de glucosa del medio y aquellas neuronas GI (del inglés "glucose-inhibited") que la disminuyen. Este tipo de neuronas son abundantes en el NArq, aunque se han reportado también en el núcleo solitario, la amígdala, la vena portal, venas mesentéricas y el intestino. Se ha propuesto un mecanismo de sensibilidad a glucosa similar al de las células β del páncreas, debido a la presencia del transportador de glucosa GLUT 2 y canales de potasio dependientes de ATP (Fig. 1) en regiones del hipotálamo (24, 25).

CONCLUSIONES

Queda claro que el contenido de glucosa, tanto en las células como en el organismo completo, depende de la entrada y el consumo de ésta molécula, flujo que se encuentra regulado por señales que mantienen el estado energético. Preservar los niveles de energía en equilibrio es un proceso

finamente orquestado, que comienza con la generación de señales en el estómago e intestino y que son recibidas y detalladas por el cerebro, para finalmente generar la regulación metabólica celular que se refleja en el organismo completo. La regulación autonómica de la homeostasis energética involucra el esfuerzo coordinado de varias regiones cerebrales interconectadas, incluyendo el hipotálamo, la amígdala y el tallo cerebral. Sin embargo los mecanismos que actúan sobre el sistema nervioso central, el reconocimiento de las hormonas y la liberación de péptidos que permiten el control de esta homeostasis, no es totalmente conocido. El esclarecimiento de estos procesos permitirán entender la fisiología normal del organismo y estados patológicos como la anorexia, bulimia, diabetes y obesidad, enfermedades que aquejan actualmente a nuestra sociedad.

Agradecimientos. IOP. es becaria de Conacyt (263808/221053) y RSS contó con el apoyo del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM (IN207810). 

REFERENCIAS

1. Aufderheide AC, W Salo M, Madden J, Streitz, Mueckeler M (1994) Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 219:713-725.
2. Atkinson DE (1968) Energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* 7:4030-4034.
3. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B, Mu J, Foufelle F, Ferré P, Birnbaum MJ, Stuck BJ, Kahn BB (2004) AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 428, 569-574.
4. Steinberg GR, Kemp BE (2009) AMPK in Health and Disease. *Physiol Rev* 89:1025-1078.
5. Lorek A, Wilson KS, Sansom MS, Stuart DI, Stura EA, Jenkins JA, Zanotti G, Hajdu J, Johnson LN (1984) Allosteric interactions of glycogen phosphorylase b. A crystallographic study of glucose 6-phosphate and inorganic phosphate binding to di-imidate-cross-linked phosphorylase b. *Biochem J* 218:45-60.
6. Hanashiro I, Roach PJ (2002) Mutations of muscle glycogen synthase that disable activation by glucose 6-phosphate. *Arch Biochem Biophys* 397:286-292.
7. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, Arnot D, Uyeda K (2001) A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:9116-9121.
8. Treesukosol Y, Smith KR, Spector AC (2011) Behavioral evidence for a glucose polymer taste receptor that is independent of the T1R2+3 heterodimer in a mouse model. *J Neurosci* 31:13527-13534.
9. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Liberatore PA, Rosenblum CI, Hamelin M, Hreniuk DL, Palyha OC, Anderson J, Paress PS, Diaz C, Chou M, Liu KK, McKee KK, Pong SS, Chaung LY, Elbrecht A, Dashkevich M, Heavens R, Rigby M, Sirinathsinghji DJ, Dean DC, Melillo DG, Patchett AA, Nargund R, Griffin PR, DeMartino JA, Gupta SK, Schaeffer JM, Smith RG, Van der Ploeg LH (1996) A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:974-977.
10. Zilliacus J, Dahlman-Wright K, Wright A, Gustafsson JA, Carlstedt-Duke J (1991) DNA binding specificity of mutant glucocorticoid

- receptor DNA-binding domains. *J Biol Chem* 266:3101-3106.
11. Saltiel, RA, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414:799-806.
 12. Breen DM, Yang CS, Lam TK (2011) Gut-brain signalling: how lipids can trigger the gut. *Diabetes Metab Res Rev* 27:113-119.
 13. Routh VH (2010) Glucose Sensing Neurons in the Ventromedial Hypothalamus. *Sensors (Basel)* 10:9002-9025.
 14. Yabe D, Seino Y (2011) Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and β cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol* 107:248-256.
 15. Drucker DJ (2007) The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 117:24-32.
 16. Lutz TA (2010) The role of amylin in the control of energy homeostasis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298:1475-1484.
 17. Mollet A, Gilg S, Riediger T, Lutz TA (2004) Infusion of the amylin antagonist AC 187 into the area postrema increases food intake in rats. *Physiol Behav* 81:149-155.
 18. Pieber TR, Roitelman J, Lee Y, Luskey KL, Stein DT (1994) Direct plasma radioimmunoassay for rat amylin-(1-37): concentrations with acquired and genetic obesity. *Am J Physiol* 267:156-164.
 19. Bi S, Moran TH (2003) Response to acute food deprivation in OLETF rats lacking CCK-A receptors. *Physiol Behav* 79:655-661.
 20. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 83:1263-1271.
 21. Roa J, Tena-Sempere M (2010) Energy balance and puberty onset: emerging role of central mTOR signaling. *Trends Endocrinol Metab* 21:519-28.
 22. Wang R, Liu X, Hentges ST, Dunn-Meynell AA, Levin BE, Wang W, Routh VH (2004) The regulation of glucose-excited neurons in the hypothalamic arcuate nucleus by glucose and feeding-relevant peptides. *Diabetes* 53:1959-1965.
 23. Murphy KG, Bloom SR (2006) Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 444:854-859.
 24. Arluison M, Quignon M, Thorens B, Leloup C, Penicaud L (2004) Immunocytochemical localization of the glucose transporter 2 (GLUT2) in the adult rat brain. II. Electron microscopic study. *J Chem Neuroanat* 28:137-146.
 25. Harvey J, McKenna F, Herson PS, Spanswick D, Ashford ML (1997) Leptin activates ATP-sensitive potassium channels in the rat insulin-secreting cell line, CRI-G1. *J Physiol* 504:527-535.
 25. Laguna J, Piña-Garza E (2002) *Bioquímica de Laguna. El manual moderno*, México, p 649.
 26. Seino S, Shibasaki T, Minami K (2011) Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 121:2118-2125.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS UNIONES ESTRECHAS EN LA TRANSICIÓN EPITELIO-MESÉNQUIMA (TEM) Y LA TUMORIGÉNESIS DEL CÁNCER DE MAMA HUMANO*

Javier Esteban Jiménez-Salazar^{1*}, Leticia González-Núñez¹, Mina Königsberg-Fainstein², Luis Enrique Gómez-Quiroz², Alejandro Zentella-Dehesa^{3,4} y Pablo Damián-Matsumura¹

Departamentos de ¹Biología de la Reproducción y ²Ciencias de la Salud, Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana (UAM). México D.F. Tel: 5804-4701.

³Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, IIB, UNAM y

⁴Departamento de Bioquímica, INCMNSZ, México D. F. MÉXICO.

Correo E: javier840221@yahoo.com.mx. *Posgrado en Biología Experimental, UAM.

RESUMEN

El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte oncológica en la población femenina mexicana mayor de 25 años. Afortunadamente, si es diagnosticado oportunamente puede ser controlado y el tiempo de supervivencia excede los 10 años. El pronóstico es más favorable cuando se detectan los sitios de migración antes de que se establezca la metástasis; por esta razón, el estudio de las uniones intercelulares ha cobrado gran interés. La unión estrecha (TJ, por sus siglas en inglés) es uno de los componentes de las uniones célula-célula que contribuye en el mantenimiento de la polaridad de células epiteliales. Recientemente, algunos estudios han sugerido que componentes del complejo ocluyente están relacionados en la activación de señales asociadas con el aumento en la proliferación celular y con la transición epitelio-mesénquima (TEM) en el cáncer de mama, por lo que pueden servir de marcadores para su detección temprana. En esta revisión se presenta una visión general de la importancia de las proteínas que componen el complejo ocluyente de las TJ en los procesos antes mencionados, especialmente aquellas que se asocian directamente al fenotipo metastático invasivo en la glándula mamaria humana.

PALABRAS

CLAVE:

Cáncer de mama, uniones estrechas, metástasis, transición epitelio-mesénquima (TEM), transducción de señales

ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer death among Mexican women above 25 years old. Fortunately, with early detection the survival rate for breast cancer exceeds 10 years. To enable improvements in its prognosis, early sites of cell migration should be detected before the onset of metastasis; consequently, the study of the intercellular junctions has gained considerable attention. The tight junction (TJ) is one component of cell-to-cell adhesion in epithelial cells that contributes to maintain its polarity. Recently several lines of evidence have suggested that proteins of the occludens complex regulates signaling for favoring cell proliferation, and has more recently been implicated in the epithelial-mesenchymal transition (EMT) during the breast cancer process, and therefore can be used as markers for early detection. In this review the significance of tight junctions and its proteins is discussed, with a focus on the proteins forming the occludens complex directly associated to the human breast cancer metastatic phenotype.

KEY WORDS:

Breast Cancer, tight junctions, metastasis, epithelium-mesenchyme transition (EMT), signal transduction

INTRODUCCIÓN

El término cáncer es genérico y designa un amplio grupo de enfermedades en donde las células de

cualquier parte del cuerpo se vuelven anormales, proliferan rápidamente y sin control, además de que adquieren la capacidad de invadir partes adyacentes del cuerpo y pueden propagarse a

otros órganos. Este proceso es conocido como metástasis, por lo que cuando una célula pierde la capacidad de regular su proliferación se convierte en neoplásica o maligna. La acumulación de estas células malignizadas forma tumores, entre éstos los malignos se distinguen porque adquieren la capacidad de desprenderse del tejido que los originó y pueden viajar por la sangre o linfa para invadir otros tejidos y formar nuevos tumores. La metástasis es la causa más común de muerte en pacientes con cáncer (1).

De los diferentes tipos de cáncer, el de mama es considerado la primera causa de muerte en México en mujeres mayores de 25 años. Los especialistas han señalado que el principal obstáculo en la lucha contra este tipo de cáncer es el diagnóstico tardío, ya que la mayoría de las pacientes llegan a los servicios de salud en las etapas muy avanzadas de la enfermedad; por el contrario, si es detectado antes de que se presente la metástasis, la prognosis es muy favorable, pues el tiempo de supervivencia puede exceder los 10 años (2).

El cáncer de mama es una enfermedad que se puede desarrollar principalmente en las células de los lóbulos, lobulillos y alveolos o en los conductos formadores de leche. Cada glándula mamaria tiene de 15 a 20 lóbulos que a su vez están compuestas de secciones más pequeñas denominadas lobulillos que terminan en bulbos minúsculos (alveolos) que son los que producen la leche. Los lóbulos, los lobulillos y los bulbos están conectados por tubos ramificados y delgados denominados conductos lactóforos que desembocan en el pezón. Los principales tejidos donde se desarrolla el cáncer de mama son en lóbulos, lobulillos y bulbos (carcinoma lobulillar; 20%) y en los conductos (carcinoma ductal; 70%), siendo este último el más frecuente (3).

Cabe destacar que la mayoría de los tipos de cáncer, incluyendo el de mama, son originados a partir de tejido epitelial, como el que recubre el interior de los ductos lactóforos, y se caracterizan por el control aberrante en la proliferación celular, así como la pérdida de la diferenciación y la arquitectura del tejido de donde son originados. Estos cambios son propiedades fundamentales de las células cancerosas, en donde la disminución de las interacciones entre células, permite a las cancerosas perder la polaridad, ocasionando que algunas células se desprendan. Aunado a estos procesos, se presenta la pérdida en la inhibición de crecimiento por contacto, la cual refleja el desorden en las vías de transducción de señales que están directamente relacionadas con las interacciones intercelulares, y el proceso de transición del fenotipo original, epitelial, a uno de tipo mesenquimal. Estas

características son típicas de los primeros estadios de progresión del tumor antes de que inicie la metástasis (4) y es el tema que trataremos aquí.

INHIBICIÓN POR CONTACTO DEL CRECIMIENTO CELULAR

Se ha demostrado que cuando las células crecen *in vitro*, se adhieren al sustrato y proliferan hasta que al tener contacto entre sí detienen su movimiento y duplicación, proceso que se le conoce como inhibición por contacto; asimismo, cuando el crecimiento celular alcanza su máximo sobre una superficie se denomina confluencia. La inhibición por contacto implica la participación de receptores de membrana y de moléculas de adhesión celular que activan inhibidores de la mitosis, bloquean el ciclo celular, por lo que las células pueden mantenerse en este estado, relativamente estacionario, incluso durante varias semanas (5). Las células cancerosas suelen perder la capacidad de inhibición por contacto en cultivos celulares a confluencia, debido principalmente a la sobre expresión de factores de transcripción asociados al proceso denominado transición epitelio-mesénquima (EMT, por sus siglas en inglés de Epithelium-Mesenchyme Transition) y, por consecuencia, acelerar la proliferación celular (6).

Los contactos célula-célula son una forma crítica de controlar las funciones de endotelios y epitelios. Estas uniones intercelulares están formadas por complejos proteínicos que restringen el movimiento y la migración celular, inhiben la proliferación, la apoptosis y contribuyen al mantenimiento de la polaridad celular y del tejido, así como también regulan la permeabilidad y selectividad al paso de solutos a través de endotelios y epitelios (Fig. 1).

Aunque la composición de los diferentes tipos de uniones varía, generalmente están formadas por proteínas con regiones transmembranales (occludina, claudina, tricelulina, JAM, etc.) y proteínas intracelulares (ZO-1/2/3, ZONAB, etc.). En cada unión, las proteínas de adhesión forman dímeros y se unen a otro complejo idéntico en la célula adyacente. Por otro lado, los sitios de reconocimiento entre ambos dímeros o puntos de adhesión, son las regiones donde se registra gran parte de la información extracelular, la cual se envía hacia el interior de la célula por señales citoplasmáticas y, en menor proporción, transmembranales. De esta manera, las uniones intercelulares se comportan como verdaderos complejos de señalización, por lo que la falta de estímulos causa que las células detengan su división mediante la activación de inhibidores de la progresión celular, particularmen-

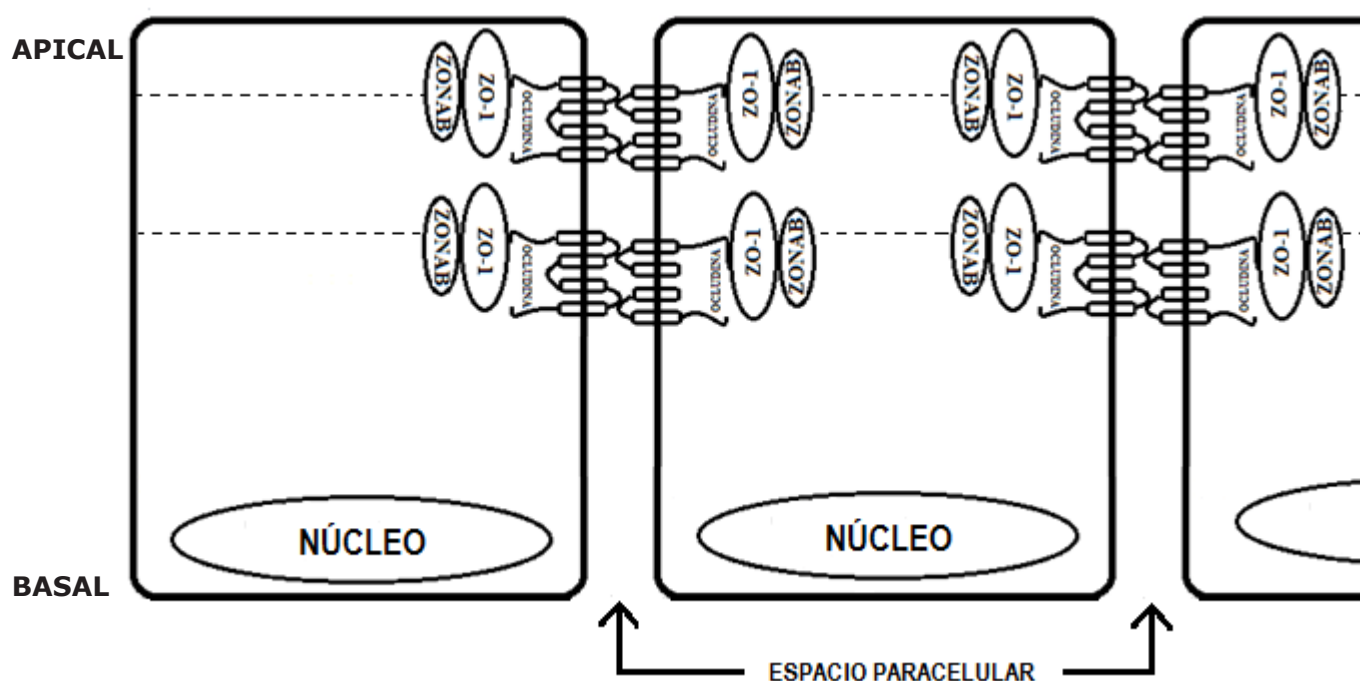


Figura 1. Las células que forman epitelios se unen entre sí a través de contactos célula-célula, lo que ocasiona la formación de una zona apical y otra basal (polaridad). Estas uniones impiden la permeabilidad de solutos a través del espacio paracelular desde la zona apical a la basal del epitelio. Los componentes de las uniones de oclusión son las proteínas transmembranales (occludina) y las citoplasmáticas (ZO-1 y ZONAB).

te los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK, por sus siglas en inglés) (7).

La mayoría de las células epiteliales adultas, no cancerosas, tienen la capacidad de detectar el microambiente que las rodea y responder a los cambios en el mismo; por ejemplo, si una célula detecta que está rodeada en todos sus costados por otras células, ésta frenará su división. De esta forma, las células crecen cuando es necesario, pero se detienen cuando el espacio ha sido ocupado. Las células cancerosas han perdido los mecanismos de inhibición por contacto, permaneciendo independientes unas de otras, ya que continúan multiplicándose y migrando, aún cuando se encuentran rodeadas por otras células, haciendo que se forme una masa de células o tumor. Esta autonomía de las células tumorales se relaciona con la ausencia de intercambio de información intercelular; así, las células transformadas carecen de los mecanismos que rigen la proliferación de las células no cancerosas. En este sentido, las células malignizadas inmortalizadas (líneas celulares cancerosas) proliferan más rápidamente que las normales al no depender de factores de crecimiento presentes en el medio de cultivo, además, la mayoría de las líneas celulares en cultivos en confluencia han perdido su capacidad de crecer en monocapas,

es decir, no tienen la necesidad de una superficie sólida a la cual adherirse (8).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS UNIONES ESTRECHAS

Como se ha mencionado, las interacciones célula-célula son de crucial importancia en el desarrollo de organismos multicelulares, así como en la integridad y la función de tejidos en adultos. Como se muestra en la figura 2, en los tejidos epiteliales estas uniones intercelulares se caracterizan por presentar un complejo apical que contiene uniones estrechas (TJ, "tight junctions"), uniones adherentes (AJ, "adherens junctions") y desmosomas, donde cada una de ellas posee características morfológicas y funcionales únicas (9). Tanto las TJ como las AJ se unen al citoesqueleto, el cual es remodelado durante la diferenciación y polarización epitelial; es importante notar que las primeras son esenciales para la función de todos los epitelios y endotelios.

Las TJ están formadas por microdominios de la membrana plasmática, compuestos de múltiples puntos fusionados ("kissing points") entre las caras exteriores de las membranas plasmáticas de células adyacentes, de tal manera que rodean el

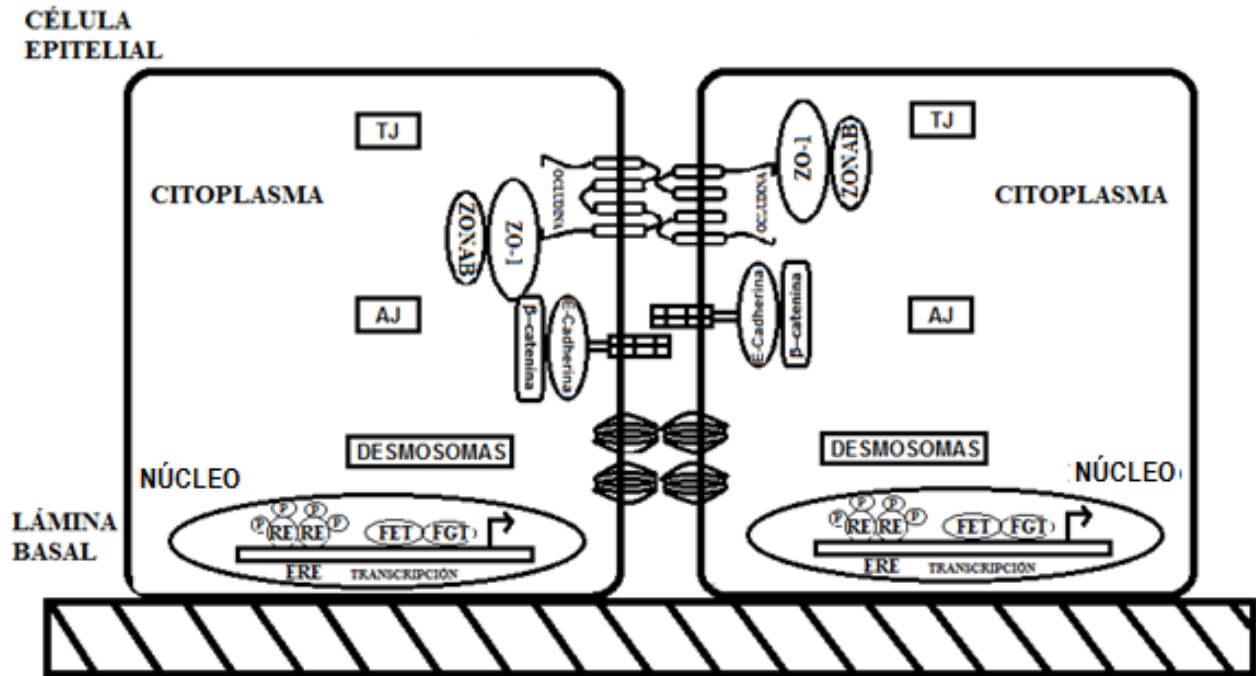


Figura 2. La figura muestra los diferentes tipos de uniones intercelulares: uniones estrechas u ocluyentes (TJ, "tight junctions"), uniones adherentes (AJ, "adherens junctions") y desmosomas, los dos primeros tipos de unión están compuestas por proteínas integrales de membrana como ocludina o E-cadherina que genera la unión entre las células epiteliales, proteínas citoplasmáticas ZO-1, β -catenina que estructuran los complejos y proteínas de señalización ZONAB que induce la activación transcripcional de diferentes blancos nucleares.

polo apical de cada célula en forma de una franja continua. Esta estructura separa el lado apical del basolateral en el epitelio, generando compartimentos con diferentes composiciones, por lo que los epitelios y las mismas TJ actúan como barrera a la difusión de fluidos entre dos compartimentos, pero con permeabilidad selectiva a los iones, factores de crecimiento, agentes patógenos y otros solutos. La barrera formada por las TJ tiene selectividad con respecto al tamaño molecular y el tipo de iones, donde las diferencias en permeabilidad dependen del tipo de epitelio y las condiciones en las que se encuentran. Asimismo, las TJ también impiden la difusión de las proteínas y los lípidos de la membrana plasmática que se encuentra en la región apical a la basolateral y viceversa, manteniendo la composición diferencial en cada zona. En el caso de las TJ presentes en los epitelios de la glándula mamaria, se han descrito como estructuras altamente dinámicas cuando se lleva a cabo la producción de leche en los lóbulos y lobulillos (lactogénesis) y se ha reportado que su estructura y función, especialmente la permeabilidad paracelular, son reguladas por hormonas como prolactina y progesterona. En este caso, la integridad de las TJ es crucial para que se realice la secreción de leche

durante la lactancia, ya que las TJ del epitelio de los conductos son impermeables e impiden la fuga de leche del lumen. Por lo que éste es un ejemplo de cambios dinámicos en la función de barrera que cumplen las TJ e indica su importancia durante el mantenimiento de la homeostasis en este tejido (10).

A la fecha se han identificado una gran cantidad de proteínas que componen a las TJ. Estas pueden ser categorizadas dentro de tres grupos: 1) proteínas integrales de membrana (occludina, E-cadherina y claudinas, principalmente); 2) proteínas citoplasmáticas asociadas a la periferia (ZO-1/2/3, PATJ, etc.), que organizan a las proteínas integrales de membrana y las conectan a los filamentos de actina o a otras proteínas citoplasmáticas; y 3) proteínas de señalización (β -catenina, ZONAB, etc.), que pueden estar involucradas en el proceso de ensamble de las uniones, cuya función es activar ciertas vías de señalización en el interior de la célula y además regular la transcripción de diferentes genes asociados con el movimiento y la proliferación celular (11).

Estudios recientes han puesto en evidencia la participación de los componentes de las TJ en la transición epitelio-mesénquima, la inducción de

la proliferación celular y la metástasis entre otros procesos, por lo que la presente revisión se enfoca en analizar la participación de las proteínas componentes de este complejo en el proceso tumorigénico.

La proteína ocludina fue la primera molécula de las uniones estrechas identificada como proteína integral de membrana. Con un peso aproximado de 60 kDa, la ocludina presenta cuatro dominios transmembranales, un dominio carboxilo-terminal largo y uno amino-terminal corto, ambos citoplasmáticos, así como dos asas extracelulares que son similares en tamaño y ricas en residuos de tirosina (12).

La familia de proteínas denominada *Zonula Occludens* (ZO) está compuesta por tres variantes, ZO-1, ZO-2 y ZO-3, que son proteínas citoplasmáticas asociadas a la periferia de la membrana. ZO-1 fue el primer componente de las TJ en ser identificado y cuenta con una masa molecular de 220 kDa. Cuando se inmunoprecipitó ZO-1, con ella coprecipitaron otras dos proteínas con masas moleculares de 160 y 130 kDa, que también mostraron localización específica en las TJ, por lo que estas proteínas fueron designadas ZO-2 y ZO-3. Existen dos variantes de la proteína ZO-1 resultado del corte alternativo de intrones ("splicing"), que se caracterizan por la presencia de un dominio de 80 aminoácidos denominado dominio α . La isoforma que contiene dicho dominio ($\alpha+$) está presente en las células epiteliales, mientras que la isoforma $\alpha-$ se limita a las células endoteliales y células de Sertoli (13).

Diversos experimentos han mostrado que ZO-1 puede tener una potencial función como supresor de tumores en tejidos epiteliales de mamíferos. Se ha observado en diversas líneas celulares invasivas y en muestras de tumor de cáncer de mama humano, que cuando disminuye la expresión de ZO-1, existe una correlación directamente proporcional con la pérdida en la diferenciación. Un estudio usando la línea celular tumorigénica de carcinoma mamario humano MCF-7, mostró que la activación del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-IR) induce el incremento en la expresión de ZO-1; en el mismo estudio se demostró que la activación de IGF-IR amplifica la expresión de la E-cadherina, proteína que media la adhesión célula-célula y reduce la capacidad invasiva de las células tumorigénicas (14). Estos resultados sugieren que ZO-1 puede reducir la habilidad metastásica de cierto tipo de células de cáncer de mama en respuesta a la señalización de factores de crecimiento, lo que sugiere que las proteínas de andamiaje localizadas en las uniones estrechas tienen efectos potenciales como

supresores de tumores en células ductales de la glándula mamaria.

El tercer componente del grupo de proteínas que conforman a las TJ son las proteínas de señalización, que pueden estar relacionadas en el ensamble de las uniones, además funcionan como moléculas de señalización intracelular y como factores de transcripción de diferentes genes como es el caso de β -catenina y ZONAB (factor de transcripción asociado a ZO-1); este último es un componente clave en las TJ, pertenece a un grupo de factores de transcripción que contienen un dominio central de choque térmico, seguido de un dominio rico en residuos de arginina y prolina, se une a ciertos promotores a través del dominio de unión a cajas Y. Se le ha relacionado con la organización de la transducción de señales de genes relacionados con procesos cancerosos, regula la proliferación e incrementa la densidad de células epiteliales (15).

TRANSICIÓN EPITELIO-MESENQUIMA (TEM)

Durante la cascada de eventos que preceden al desarrollo de la metástasis, el primer proceso es la invasión, el cual es el menos conocido y estudiado. Ésta ocurre por el movimiento de algunas células malignas desde el cúmulo de células donde se originó el tumor, hacia los tejidos circundantes y queda implícita las capacidades de pérdida de la adhesión celular, inhibición de la apoptosis al salir del epitelio, mayor proliferación celular y adquisición de la capacidad de migrar (16). Es importante recordar que los carcinomas mamarios se originan principalmente de células epiteliales cohesivas, unidas entre sí por las TJ y AJ, e inicialmente están separadas del estroma por la matriz extracelular y la membrana basal, ésta última es una estructura especializada que proporciona el soporte adecuado para realizar las funciones y le brinda la estabilidad al epitelio. Para que las células neoplásicas puedan acceder al compartimiento del estroma y convertirse en invasivas, tienen que superar la restricción física generada por la adhesión entre las células y con la membrana basal (17).

A pesar de la importancia clínica que representa comprender los mecanismos de la progresión hacia metástasis, aún no es claro cómo las células del carcinoma realizan la invasión, ni cómo se lleva a cabo el primer evento responsable de iniciar dicho proceso. Cada vez existen más evidencias de que el desprendimiento de células cancerosas conlleva su invasión, preferentemente el estroma, en lugar de salir al lumen de los conductos mediante el proceso de TEM, el cual permite a las células epiteliales fijas convertirse en células móviles, cambiando su fenotipo epitelial por uno semejante al del tejido

mesenquimal, lo cual le permitirá llegar a otros tejidos. Las células que experimentan el proceso de TEM pierden las propiedades epiteliales características, tales como la adhesión con otras células y la polaridad apical/basolateral, adquiriendo mayor capacidad para migrar e invadir, ya que secretan enzimas que hidrolizan las proteínas de la matriz extracelular de la membrana basal, propiedad característica de los tejidos mesenquimales. Molecularmente, el proceso de TEM se asocia con la pérdida de expresión y cambios en la localización de las proteínas implicadas en la formación de las uniones estrechas y adherentes, principalmente E cadherina, ZO-1, ocludina y claudinas, así como el incremento en la expresión de proteínas del mesénquima, como la proteína específica de fibroblastos 1 (FSP-1, por sus siglas en inglés de Fibroblast-Specific Protein-1), fibronectina, y las integrinas. El proceso de TEM también se asocia con cambios en la expresión de filamentos intermedios, queratinas, vimentina y la pérdida de expresión de E-cadherina, como un acontecimiento frecuente durante la progresión del cáncer de mama (18).

Si bien la TEM por sí misma no es suficiente para inducir espontáneamente a una célula neoplásica a que realice metástasis, es considerada como un interruptor que permite a estas células, no invasivas, adquirir capacidades de infiltración en tejidos circundantes que podrían generar metástasis, ya que si múltiples células activan la TEM, algunas de ellas pueden sobre expresar genes asociados con la proliferación celular e inactivar aquellos que permiten que las células que se desprenden de un epitelio activen la muerte celular por apoptosis, amplificando las posibilidades de progresión del tumor y, por consecuencia, la metástasis (19).

METÁSTASIS

En el cáncer de mama, la metástasis es un proceso muy complejo que implica la desregulación de la interacción entre proteínas y genes que son responsables de la invasión, la angiogénesis (de la que se hablará mas adelante), y la intravasación de las células cancerosas en los vasos sanguíneos o linfáticos, la colonización a sitios secundarios de otro órgano, principalmente pulmón, cerebro y hueso, junto con la evasión de los sistemas de defensa del organismo. La diseminación a través del sistema linfático y, en menor medida el vascular, es previa a la etapa final de esta enfermedad, que hasta la aparición de metástasis se desarrolla en un lapso de entre 5 y 20 años. Por tal motivo, la detección de las células que se encuentran en transición de precancerosas a

carcinoma invasivo y metastático, es un objetivo importante para detener el cáncer de mama y, en general de cualquier tipo de cáncer; por lo que es necesario identificar nuevos blancos moleculares que estén asociados con la adquisición de la propiedad invasiva de las células, sin que se haya presentado la metástasis.

Cuando un tumor primario crece, necesita un suministro de sangre, que transporta oxígeno y nutrientes para apoyar sus necesidades metabólicas y lograr desarrollarse, por lo que es necesaria la generación de nuevos vasos sanguíneos, a partir de los existentes, a este proceso se le conoce como angiogénesis. Es importante mencionar que los nuevos vasos sanguíneos formados, también pueden proporcionar una ruta de escape por la cual las células pueden dejar el tumor y entrar en el sistema circulatorio (intravasación). Otra forma por la cual las células tumorales pueden pasar al sistema circulatorio, de manera indirecta, es a través del sistema linfático. Las células tumorales individuales o agregadas necesitan sobrevivir en la circulación después de haber entrado en ella, por lo que deben evadir diferentes mecanismos de la respuesta inmune (por ejemplo, la acción de linfocitos T y B, neutrófilos, macrófagos y células asesinas (NK; por sus siglas en Inglés de "Natural Killer") o el sistema de complemento), así como sortear el ambiente vascular, entre turbulencias y la disminución del calibre de los vasos. El flujo sanguíneo o linfático arrastra a las células metastásicas pasivamente hacia órganos y tejidos distantes, donde deben salir (extravasación) para que puedan adherirse y establecerse para formar más lesiones (cáncer secundario). Una vez en el nuevo sitio a colonizar, las células deben iniciar y mantener la proliferación para formar micrometástasis, este crecimiento también debe mantenerse mediante el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos para formar un tumor macroscópico (20).

Un tumor se considera como maligno cuando hay metástasis y las células presentan fenotipos más resistentes y agresivos que las del tumor primario; en éste último la proliferación sostenida no es la característica primordial, ya que el crecimiento por sí solo no implica que una neoplasia pueda llegar a ser maligna. La verdadera amenaza del tumor maligno es el comportamiento de las células, su propensión a infiltrar y usurpar la estabilidad de las células del órgano o tejido al cual invade (21). El crecimiento celular por sí mismo no causa metástasis, se necesitan mutaciones genéticas adicionales que induzcan tanto la proliferación descontrolada como la pérdida de las uniones intercelulares.

Los genes que son necesarios para la remodela-

ción vascular del tumor primario también pueden propiciar el ambiente metastático. Se han reconocido cerca de 18 genes derivados de células de cáncer de mama que favorecen la diseminación hacia los pulmones, entre los que se encuentran la heparanasa, epiregulina (EREG), la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el gen supresor de tumores de cáncer de mama de inicio temprano 1 y 2 (BRCA1/2, por sus siglas en inglés de BReast CAncer), el receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2, por sus siglas en inglés de human EGF receptor), el del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR, por sus siglas en inglés de vascular epidermal growth receptor) y la metaloproteínasa de matriz-1 (MMP-1). Los productos de estos genes cooperan tanto en la remodelación de la red vascular en sitios donde se establece un tumor en el tejido mamario, como en la metástasis hacia el pulmón. Estas proteínas permiten la neoangiogénesis e intravasación de células cancerosas de la mama; además, en el pulmón median la extravasación de células cancerosas circulantes a los capilares del parénquima (22).

Los defectos genéticos en el cáncer de mama se traducen en alteraciones proteómicas en las vías de transducción de señales, resultando en trastornos que conllevan a un persistente estado patológico de comunicación entre las células tumorales, en donde las células que son capaces de invadir exitosamente y generar metástasis son seleccionadas debido a la progresión genética somática, lo que resulta en un circuito de comunicación alterada que conlleva a una fuerte inducción de la invasión y la supervivencia (23).

UNIONES ESTRECHAS E IMPLICACIONES MOLECULARES EN EL PROCESO DE TUMORIGÉNESIS DE LA GLANDULA MAMARIA

Diversas evidencias sugieren que las TJ son una plataforma para el inicio de la señalización intracelular coordinada que desencadenará el proceso de metástasis (24); sin embargo, no se sabe con precisión cómo es que la activación de las vías de señalización a través de algunos de los componentes intracelulares de las TJ influyen en la morfogénesis en algunos procesos cancerosos, especialmente el inicio de la TEM. Recientemente se ha descrito que algunos componentes de las TJ pueden actuar como factores de transcripción tanto en células no cancerosas como cancerosas, funcionando como reguladores multifuncionales de la expresión génica, especialmente se ha propuesto que presenta actividad promotora de la proliferación celular. El caso mejor documentado es el componente de las TJ con actividad de factor de transcripción ZONAB,

en el cual se demostró por primera vez su capacidad de modular la proliferación de la línea celular MDCK (Madin-Darby Canine Kidney), del epitelio de riñón de perro. Uno de los mecanismos propuestos es la unión de ZONAB con la cinasa dependiente de la ciclina 4 (CDK4), ocasionando su secuestro en el citoplasma y, por consiguiente, la incapacidad de entrar al núcleo. La localización de CDK4 es una de las vías por las cuales ZONAB puede regular la transición entre las fases G1 y S del ciclo celular. También se ha demostrado que la ciclina D1 activa tanto a la CDK4, como a la CDK6, por lo tanto promueve la transición de la fase G1/S y ZONAB por su parte también se une a CDK4, lo que sugiere que la translocación nuclear del complejo de ZONAB/CDK4 resulta en la regulación positiva de la expresión de la ciclina D1 y por tanto, una mayor estimulación de la cinasa (25).

Otro mecanismo es a través de su interacción con el coactivador ZO-1, lo cual se lleva a cabo a través de la interacción de sus dominios SH2. Se han reportado evidencias de que el complejo ZO-1/ZONAB estimula la progresión del ciclo celular en el mismo punto de transición G1/S, especialmente en células epiteliales, mediante la activación transcripcional de proteínas reguladoras del ciclo celular. Además, algunos experimentos (26) sugieren que la sobreexpresión de ZONAB induce la síntesis de varios componentes que participan en la replicación (p. ej. la proteína RFC 40 y otros factores que permiten la replicación), en la remodelación de la cromatina (p. ej. la histona H4 y grupos de proteínas de alto peso molecular, con grupos de alta movilidad; HMG-I) o el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA), el cual además de ser un factor esencial de la replicación, participa en mecanismo de reparación del DNA en células eucariontes. Recientemente se ha demostrado que ZONAB se une al promotor de PCNA en una región identificada entre los sitios de unión de p53 y E2F, demostrando que ZONAB puede modular positiva o negativamente la expresión de PCNA (25).

La regulación de la expresión transcripcional inducida por ZONAB sugiere que las TJ pueden generar entrecruzamiento de señales ("cross talk") con las provenientes de la matriz extracelular y de las vías de adhesión celular para regular su proliferación. Otro ejemplo de ello es la forma en que actúa el complejo ZONAB/ZO-1 en la regulación de la expresión del oncogén HER-2, donde el mecanismo propuesto establece que la proteína ZO-1 no cuenta con dominios de unión al DNA, por lo que tiene que interaccionar con la proteína ZONAB, la cual se une directamente al DNA por medio de motivos con dedos de zinc presentes en esta proteína, induciendo la transcripción de HER-

2, el cual activa la proliferación y diferenciación celular. La sobre expresión del oncogen HER-2 tiene un papel determinante en algunos tipos de cáncer de mama, ya que su expresión está alterada en algunos tipos de tumores de origen epidérmico.

Existen dos tipos de receptores que tiene gran importancia en los mecanismos de TEM inducidos por componentes de las TJ. El primero es el receptor HER-2, que es parte de la familia de receptores con actividad de cinasa de tirosinas (RTK), junto con EGFR/ERBB1 (HER1), HER3 y HER4. El ligando de HER1 es el factor de crecimiento epidérmico (EGF), mientras que no se conoce un ligando para HER2. Para que estos receptores puedan ser activados deben formar homodímeros o heterodímeros entre algunos de los cuatro miembros de la familia, lo que induce la activación del dominio de cinasa de tirosinas del receptor complementario. Este dominio fosforilado sirve como sitio de reclutamiento para un grupo de proteínas que permiten la activación de la vía del inositol trifosfato (IP₃) o la vía de la proteína cinasa en serina/treonina (AKT). El receptor HER2 ha sido ampliamente estudiado por su importancia en el cáncer de mama y como blanco terapéutico, inclusive se han diseñado algunos inhibidores (trastuzumab, lapatinib) que actualmente están siendo utilizados en la clínica, pero con ciertas limitantes debido a su alto costo (26).

El otro tipo de receptor de gran importancia en el cáncer de mama es el de estrógenos, que en realidad son dos diferentes proteínas, el receptor de estrógenos alfa (RE α) y el beta (RE β). Ambos pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares (NR) que actúan como factores de transcripción en forma dependiente de su unión a ligando e inclusive en ausencia de éste (27). La unión con el estradiol favorece la fosforilación del receptor, alterando su conformación e induciendo su entrada al núcleo y la dimerización para activar la transcripción de genes blanco, lo que a su vez genera aumento de la proliferación en las células normales y cancerosas. Recientemente se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar por mecanismos no genómicos, por lo que sus efectos pueden observarse en tiempos cortos, desde segundos hasta minutos. Se ha demostrado la existencia de receptores que existen dentro de las balsas caveolares en la membrana plasmática de las células del endotelio ductal de la mama. El receptor de estrógenos de membrana físicamente se asocia con otras proteínas de andamiaje, como caveolina 1 y una amplia variedad de moléculas proximales de señalización, incluyendo las proteínas G monoméricas, Src, Ras y B-Raf. Esto resulta en la activación de cascadas de señalización que activan a la fosfolipasa C (PLC), la

proteína cinasa C (PKC), la cinasa ERK, la fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K) y la enzima óxido nítrico sintasa (NOS); toda esta amplia gama de efectos muestra las posibles vías por cuales los estrógenos pueden favorecer al proceso canceroso a través de mecanismos totalmente diferentes a los canónicos, inducidos por las hormonas esteroides (28).

Es importante destacar que el RE puede generar un entrecruzamiento de señales con HER-2 en dos direcciones, una de ellas es vía ERK1/2 que es activada por las proteínas cinasas de activación mitogénica (MAPK), que a su vez son activadas por la señalización de HER-2 que es fosforilado por RE (Fig. 3).

El receptor HER-2 se puede activar por diversos mecanismos incluyendo la mutación, la sobreexpresión y la producción autocrina o paracrina del factor de crecimiento epidermal (EGF) o alguno de los miembros de la familia de ligandos. La activación autocrina se puede generar a través del RE y la interacción con su respectivo ligando (E₂), el cual genera que las metaloproteinasas de la membrana plasmática liberen un pro-EGF (proceso conocido como liberación del ectodominio). La activación del receptor HER-2 estimula numerosas vías de señalización a través del reclutamiento de diversas proteínas y la fosforilación de residuos específicos como se explicó antes. La vía de fosfatidil inositol 3 cinasa (PI3K)-AKT es estimulada a través del reclutamiento de la subunidad adaptadora p85 de PI3K al receptor. En consecuencia la proteína mTOR actúa como un sensor central de nutrientes y energía, además de ser también modulado por PI3K-AKT. Por otra parte, la activación de la vía de las MAPK depende del reclutamiento del receptor del factor de crecimiento y su unión con la proteína 2 (GRB2) o la interacción de SHC (proteína adaptadora que contiene dominios de homología con SRC) con el receptor. La cinasa SRC es activada por el receptor HER-2, Receptores acoplados a proteínas G (GPCR's) y por RE. Para la activación final río abajo de la cascada de señalización de efectores nucleares de HER-2 en células del tumor como el caso de p27, un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK). Otro de los principales efectores nucleares activados por HER-2 es el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT), un activador transcripcional de diferentes genes, que al ser fosforilado tiene la capacidad de llegar al núcleo de la célula e interaccionar directamente con el DNA, en las regiones promotoras de genes blanco para activar funciones de sobrevivencia celular (29) (Fig. 3).

Por otra parte, los componentes de las TJ interactúan con diferentes moléculas de transducción de señales como las proteínas G, las proteínas

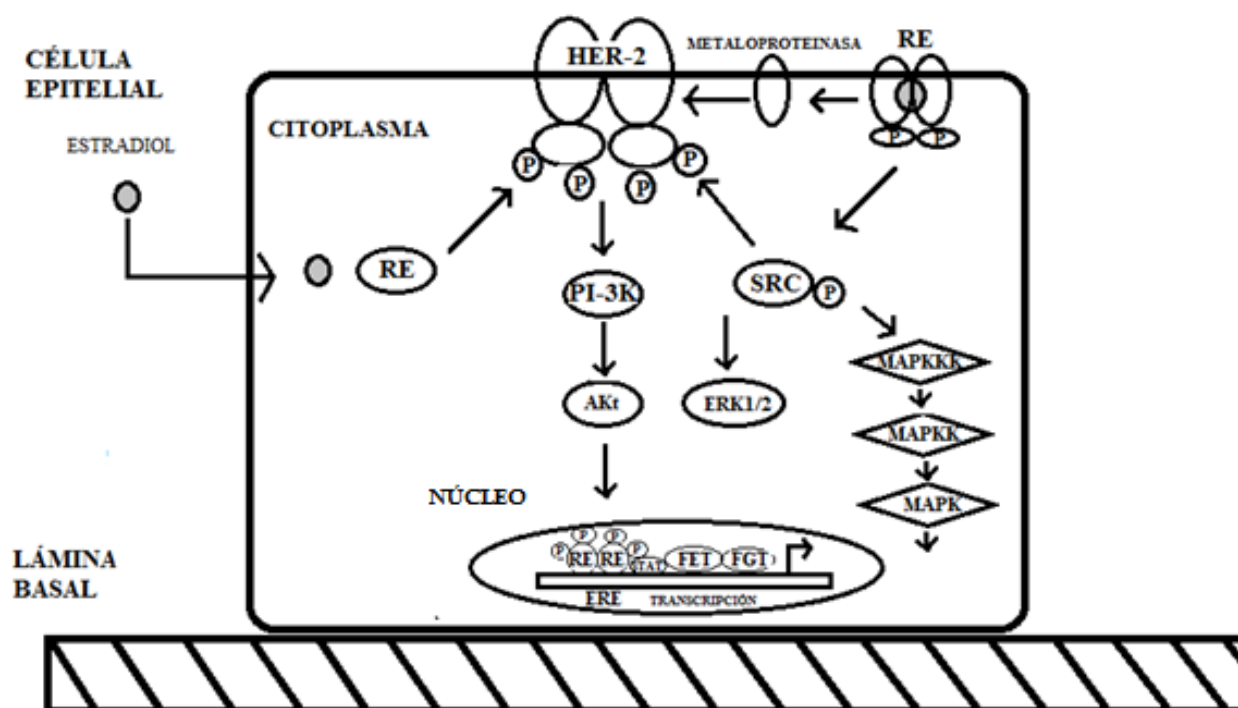


Figura 3. Entrecruzamiento de señales entre el RE y HER-2 que genera la activación de diferentes vías de señalización (PI-3K, ERK1/2 y MAPK) y que tienen como blanco final la activación de efectores transcripcionales para inducir la expresión de genes específicos.

cinastas, y en general con moléculas que regulan el crecimiento celular y la supervivencia. ZO-1 junto con sus proteínas homólogas ZO-2/-3, son miembros de las cinastas homólogas al guanilato asociado a la membrana MAGUKs, y en algunos sistemas, la pérdida de la función por mutación de las proteínas MAGUK conlleva a un fenotipo de crecimiento excesivo, lo que sugiere que estas proteínas participan en la señalización de las uniones célula a célula para regular la inhibición de crecimiento por contacto. Recientemente, se ha demostrado en cultivos confluentes que ZONAB interactúa directamente con un miembro de la familia Ras, RalA, lo cual conlleva a la activación transcripcional de promotores de genes blanco que normalmente eran reprimidos por ZONAB en células no confluentes (30).

Otro hecho interesante es el efecto de ciertas hormonas esteroides sobre las TJ y los procesos de señalización que se activan por efecto de ésta, tal es el caso del E_2 , que puede inducir una amplia gama de efectos dependiendo del tipo celular y del tejido que se trate. E_2 puede actuar a través de dos posibles mecanismos, el primero es por la vía genómica tradicional, en donde el E_2 actúa como un ligando que se une al receptor respectivo generando dímeros, los cuales funcionan como

un factor de transcripción que regula la expresión de genes específicos. El efecto de esta vía usualmente toma horas o días para ser efectiva. El segundo mecanismo, es la vía no genómica y ocurre rápidamente a través de una serie de procesos de señalización: 1) activación del RE por la unión con E_2 , 2) fosforilación de proteínas G asociadas al RE, 3) fosforilación de algunas cinastas asociadas a la membrana plasmática (Src, Ras, Rho, etc.) 4) fosforilación en residuo de tirosina por una tirosina cinasa en ZO-1 lo que culmina con la disociación del citoesqueleto y la redistribución del complejo de proteínas que componen las TJ, como una vía más asociada al proceso canceroso en una de las etapas previas a la metástasis (Fig. 4) (31).

CONCLUSIÓN

En resumen, las diferentes etapas y estadios de progresión del carcinoma mamario humano son ampliamente conocidos; sin embargo, poco se conoce sobre la cascada de eventos que implican la pérdida de la adhesión celular que anteceden a la transición epitelio mesénquima y que conlleva a la metástasis, en donde el papel de las uniones intercelulares, en especial las uniones estrechas son

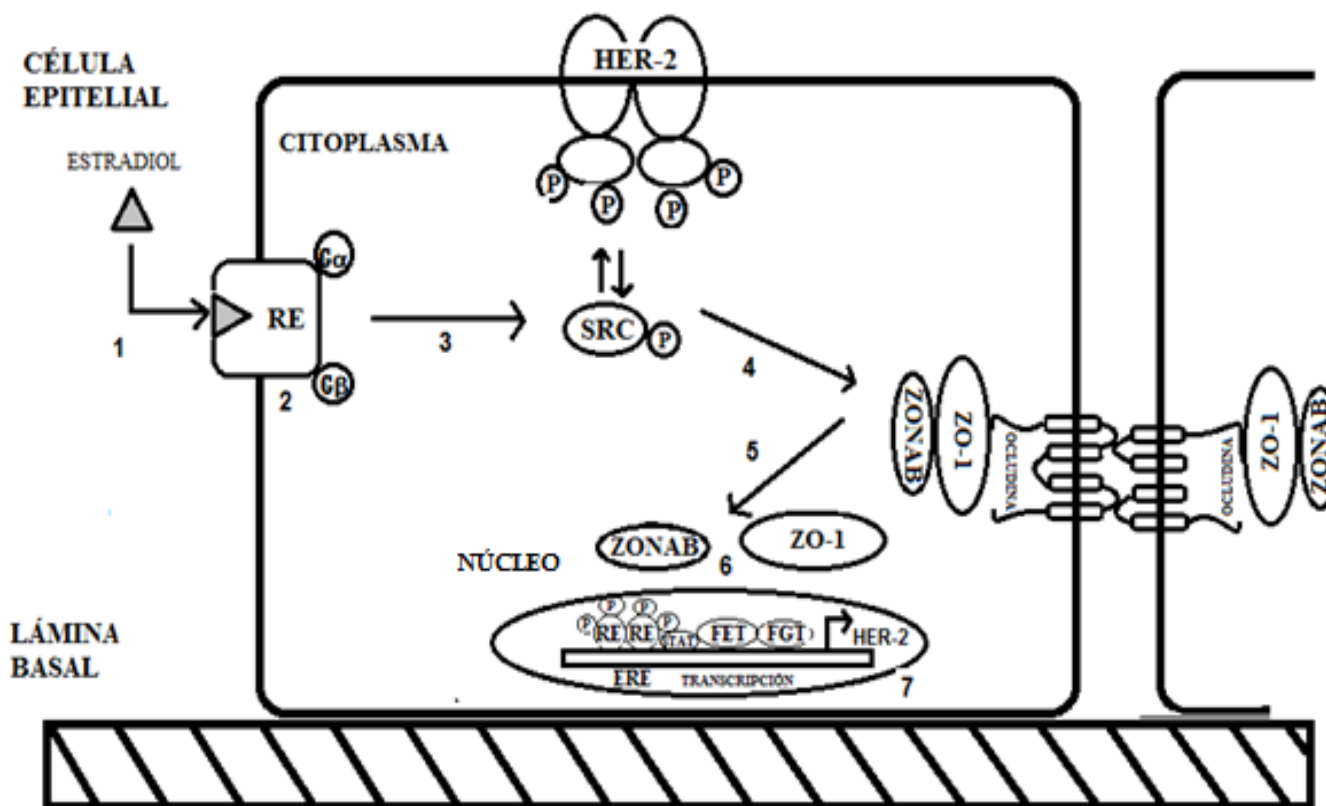


Figura 4. Representación del posible mecanismo por el cual E2 regula el desensamblaje del complejo ocluyente, induciendo la translocación al núcleo de ZO-1 y ZONAB para estimular la expresión de HER-2 en las células de cáncer de mama.

determinantes como posibles blancos terapéuticos. Estos hallazgos en conjunto nos llevarán a plantear y entender los mecanismos mediante los cuales las proteínas componentes de las uniones estrechas, en colaboración con algunas hormonas esteroides, sus respectivos receptores y algunos oncogenes promueven la metástasis de las células de cáncer de mama. Por lo que ahondar en el tema permitirá entender el proceso metastático y con el fin de plantear nuevos blancos terapéuticos para con-

trarrestar esta enfermedad en etapas tempranas, cuando las células cancerosas pierden las interacciones célula a célula.

Agradecimientos. Este trabajo fue parcialmente apoyado por el CONACYT, a través de la beca de estudios de doctorado para Javier Esteban Jiménez Salazar (212870) y al Programa de Posgrado en Biología Experimental, el cual pertenece al PNPC.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Estadística a propósito del día mundial contra el Cáncer 2010. México, DF: INEGI. www.inegi.gob.mx. http://www.who.int/mediacentre/events/annual/world_cancer_day/es/index.html
2. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC, De Bock GH (2009) Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after the primary treatment for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 114:403-412.
3. Solej M, Ferronato M, Nano M (2005) Locally advanced breast cancer in the elderly: curettage mastectomy. *Tumori* 4:321-324.
4. Mareel M, Leroy A (2003) Clinical, cellular,

- and molecular aspects of cancer invasion. *Physiol Rev* 83:337-376.
5. Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H (2008) Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:603-615.
 6. Liu Y, Dean DC (2010) Tumor initiation via loss of cell contact inhibition versus Ras mutation: do all roads lead to EMT? *Cell Cycle* 9:897-900.
 7. Johnson PF (2005) Molecular stop signs: regulation of cell-cycle arrest by C/EBP transcription factors. *J Cell Sci* 118:2545-2555.
 8. Mareel M. and Leroy A (2003) Clinical, cellular, and molecular aspects of cancer invasion. *Physiol Rev* 83:337-376.
 9. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG (2008) The role of adherens junctions and VE-cadherin in the control of vascular permeability. *J Cell Sci* 121:2115-2122.
 10. González-Mariscal L, Betanzos A, Nava P, Jaramillo BE (2003) Tight junction proteins. *Prog Biophys Mol Biol* 1:1-44.
 11. Itoh M, Bissell MJ (2003) The Organization of Tight Junctions in Epithelia: Implications for Mammary Gland Biology and Breast Tumorigenesis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 4:449-462.
 12. Balda MS, Matter K (2008) Tight junctions at a glance. *J Cell Sci* 22: 3677-3682.
 13. Balda MS, Anderson JM (1993) Two classes of tight junctions are revealed by ZO-1 isoforms. *Am J Physiol* 264:C918-924.
 14. Mauro L, Bartucci M, Morelli C, Ando S, Surmacz E (2001) IGF-I receptor-induced cell-cell adhesion of MCF-7 breast cancer cells requires the expression of junction protein ZO-1. *J Biol Chem* 276:39892-39897.
 15. Tracey A, Martin, Tapas Das, Robert E. Mansel, Wen G. Jiang (2007) Enhanced Tight Junction Function in Human Breast Cancer Cells by Antioxidant, Selenium and Polyunsaturated Lipid. *J Cell Biochem* 101:155-166.
 16. Christofori G (2006) New signals from the invasive front. *Nature* 441:444-450.
 17. Foroni C, Broggin M, Generali D, Damia G (2012) Epithelial-mesenchymal transition and breast cancer: Role, molecular mechanisms and clinical impact. *Cancer Treat Rev* 38:689-697.
 18. Thiery JP, Sleeman JP (2006) Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:131-142.
 19. Lou Y, Preobrazhenska O, auf dem Keller U, Sutcliffe M, Barclay L, McDonald PC, Roskelley C, Overall CM, Dedhar S (2008) Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is not sufficient for spontaneous murine breast cancer metastasis. *Dev Dyn* 237:2755-2768.
 20. MacDonald IC, Groom AC, Chambers AF (2002) Cancer spread and micrometastasis development: quantitative approaches for in vivo models. *Bioessays* 10:885-893.
 21. Mego M, Mani SA, Cristofanilli M (2010) Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer--clinical applications. *Nat Rev Clin Oncol* 7:693-701.
 22. Chiang AC, Massagué J (2008) Molecular basis of metastasis. *Engl J Med* Dec 26:2814-2823.
 23. Pierobon M, Geho D, Belluco C, Liotta LA (2007) Invasion and Metastasis. *The Cancer Handbook* 2:2-10.
 24. Martin TA, Mason MD, Jiang WG (2011) Tight junctions in cancer metastasis. *Front Biosci* 16:898-936
 25. Sourisseau T, Georgiadis A, Tsapara A, Ali RR, Pestell R, Matter K, Balda MS (2006) Regulation of PCNA and cyclin D1 expression and epithelial morphogenesis by the ZO-1-regulated transcription factor ZONAB/DbpA. *Mol Cell Biol* 6:2387-2398.
 26. Lima WR, Parreira KS, Devuyst O, Caplanusi A, N'kuli F, Marien B, Van Der Smissen P, Alves PM, Verroust P, Christensen EI, Terzi F, Matter K, Balda MS, Pierreux CE, Courtoy PJ. (2010) ZONAB promotes proliferation and represses differentiation of proximal tubule epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 3:478-488.
 27. Hynes NE, Lane HA (2005) ERBB Receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev* 5:341-354.
 28. Noriega-Reyes Y, McCarron L (2008) Correguladores del Receptor de Estrógenos y su Implicación en el Cáncer Mamario. *Cancerología* 3:29-40.
 29. Razandi M, Oh P, Pedram A, Schnitzer J, Levin ER (2002) ERs associate with and regulate the production of caveolin: implications for signaling and cellular actions. *Mol Endocrinol* 1:100-115.
 30. Ellis MJ, Ma C (2007) Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial. *Breast Cancer Res Treat* 1:33-43.
 31. González-Mariscal L, Tapia R, Chamorro D (2008) Crosstalk of tight junction components with signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 3:729-756.
 32. Radhakrishna K, Shyamali B, Vijay U, Karnaky J, Gupta Akshay (2002) Tyrosine phosphorylation and dissociation of occludin-ZO-1 and E-cadherin-beta-catenin complexes from the cytoskeleton by oxidative stress. *Biochem J* 368:471-481.

MODULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE ENZIMAS DEL CITOCROMO P450 HEPÁTICAS DURANTE LAS ETAPAS FETAL Y PEDIÁTRICA*

**Dora Molina Ortiz^{1,2}, Rafael Camacho Carranza³,
Adriana Miriam Domínguez Ramírez⁴ y Araceli Vences Mejía¹**

¹Laboratorio de Toxicología Genética, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

²Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. México D.F. ³Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.

⁴Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Correo E: doramolina29@yahoo.com.mx, aritaven@yahoo.com.mx

RESUMEN

Los citocromos P450 (CYP450) son las principales enzimas de fase I, involucradas en el metabolismo de xenobióticos y sustratos endógenos. Las familias de CYP450 1, 2 y 3 desempeñan un papel crucial en el metabolismo y excreción de fármacos. Los miembros de las familias de CYP450 1 y 2 se encuentran en concentraciones bajas o ausentes en etapa fetal, su expresión aumenta después del nacimiento hasta alcanzar su máxima expresión en la etapa adulta. Mientras que los miembros de la familia CYP450 3 son los principales citocromos en el hígado humano en todas las etapas del desarrollo. Los cambios de expresión de CYP450 en las diferentes etapas del desarrollo humano pueden contribuir a la respuesta farmacológica y/o toxicológica de fármacos de importante uso clínico. Esta revisión integra información de la expresión de enzimas CYP450 hepáticas durante el desarrollo fetal hasta la edad adulta.

PALABRAS

CLAVE:

Citocromo
P450,
metabolismo,
ontogenia

ABSTRACT

The Cytochromes P450 (CYP450) are the principal enzymes of phase I involved in the metabolism of xenobiotics and endogenous substrates. CYP450 1, 2 and 3 families play a crucial role in the metabolism and excretion of drugs. Members of CYP450 1 and 2 are absent or in low concentration in fetal stage; their expression are increased after birth until they reach the highest quantity in the adult phase. While members of the family CYP450 3 are the major CYP450 in human liver at all stages of development. Changes in expression of CYP450 in different period of human development can contribute to drug response and / or toxicological effects of them. This review integrates information about the expression of CYP450 enzymes hepatic during fetal development to adulthood.

KEY WORDS:

Cytochrome
P450,
hepatic
metabolism,
ontogeny

INTRODUCCIÓN

Los cambios anatómicos y fisiológicos durante el desarrollo aportan una medida de complejidad a la forma en que el metabolismo de fármacos contribuye a la problemática en la terapéutica (eficacia, toxicidad y reacciones adversas) de pacientes en edad pediátrica, ya que algunas de las enzimas

que metabolizan fármacos no se activan hasta que se alcanza cierta edad (1). A pesar de que se ha demostrado que en hígado fetal se lleva a cabo el metabolismo de algunos xenobióticos, en neonatos, muchos fármacos exhiben prolongados tiempos de vida media. Durante el primer año de vida se observa aumento significativo de la expresión de las enzimas que metabolizan fármacos,

alcanzando máxima expresión entre los 12 y 16 años (2). El metabolismo de fármacos es el principal proceso que determina la farmacocinética en un individuo, en el cual intervienen factores como el tamaño del hígado, flujo sanguíneo, grado de unión a proteínas y la activación o inhibición de enzimas participantes. El metabolismo hepático de los fármacos se lleva a cabo en varias reacciones generalmente divididas en reacciones de fase I y II, a menudo la eliminación de fármacos requiere de la intervención de ambas fases (3). En el hígado adulto estas reacciones están bien caracterizadas, sin embargo, existe poca información acerca de estas reacciones en infantes. Las reacciones de fase I son mediadas principalmente por el sistema enzimático de los citocromos P450 (CYP450), hemoproteínas que catalizan la biotransformación de una amplia variedad de compuestos endógenos y exógenos. Ejemplo de los primeros son esteroides, ácidos biliares y ácidos grasos; y de los segundos son fármacos y contaminantes ambientales (4, 5). La diversidad en la especificidad de sustrato, regulación y expresión de enzimas CYP450 generan variabilidad interindividual en el metabolismo y la respuesta farmacológica. En el hígado humano las principales isoformas de CYP450 son los miembros de las subfamilias CYP2C y CYP3A, cuya expresión es constitutiva y varía de individuo a individuo en relación a su carga genética y a su grado de exposición a xenobióticos (6). El patrón de desarrollo post-natal de enzimas CYP450 desempeña un papel importante en la eficacia terapéutica y la susceptibilidad de una sustancia tóxica en el recién nacido y durante el desarrollo infantil. Se ha reportado que la expresión de los genes de CYP450 depende de la etapa de desarrollo del individuo, identificándose baja o nula expresión en etapa fetal, e incrementa inmediatamente después del nacimiento. Las diferencias interindividuales, los patrones de desarrollo, polimorfismos genéticos (cambios en la secuencia de nucleótidos dentro de los genes, modificando la expresión de éstos) y el potencial de inducción/inhibición afectan la maduración de las enzimas CYP450, lo cual puede alterar la farmacocinética en el recién nacido y de los individuos en etapa infantil (7, 8). En esta revisión, se informa de los cambios en la expresión de las enzimas CYP450 en diferentes etapas del desarrollo infantil.

METABOLISMO DE XENOBIÓTICOS

Un xenobiótico es cualquier sustancia extraña al organismo, que puede actuar como tóxico. Tanto los productos exógenos como los propios constituyentes del organismo cuando se encuentran en él

en excesivas cantidades pueden producir trastornos tóxicos (9). Por consiguiente, la biotransformación o metabolismo de xenobióticos es una actividad importante realizada por el organismo en la cual se eliminan sustancias potencialmente tóxicas (desintoxicación) o se producen metabolitos reactivos (activación metabólica) (1). El hígado contribuye de forma mayoritaria a la eliminación de los xenobióticos, mediante un conjunto de reacciones metabólicas en las que se modifica la estructura química de los xenobióticos, lo que aumenta su solubilidad y facilita su eliminación (2).

GENERALIDADES DE ENZIMAS DEL CITOCROMO P450

La reacción principal que catalizan los CYP450 es la mono oxidación (Fig. 1), comienza con la incorporación del xenobiótico (RH) al centro catalítico de la enzima que en ese momento tiene al átomo de Fe del grupo prostético hemo, en estado oxidado (Fe^{+3}). La reacción es dependiente de NADPH, que suministra el electrón necesario para la reducción a Fe^{+2} . Posteriormente, el oxígeno molecular entra en el centro catalítico de la enzima y se une al grupo hemo. El electrón del Fe^{+2} es transferido a la molécula de oxígeno, un segundo electrón, donado por el citocromo b_5 reduce a la molécula de oxígeno unida y con un H^+ se libera uno de sus átomos en forma de H_2O . El otro átomo de oxígeno aún unido al centro catalítico, oxida al xenobiótico (ROH). Al final de la reacción, el compuesto oxidado se libera de la enzima, por lo que la enzima puede iniciar ahora un nuevo ciclo de catálisis (4, 10-12).

Los CYP450 catalizan más de 20 reacciones distintas, la hidroxilación aromática y alifática, la N-, O- y S-desalquilación, sulfoxidación, epoxidación, desaminación, desulfuración, deshalogenación, deshidrogenación, peroxidación y la N- y S-oxidación, son algunos ejemplos de reacciones catalizadas por CYP450 (11, 13). Los CYP450 se clasifican de acuerdo a la similitud e identidad de sus secuencias de aminoácidos, la nomenclatura se basa en la evolución de sus genes, por lo que son agrupados en varias familias y subfamilias en función del grado de homología de los genes que los codifican (Tabla 1). Los genes de CYP450 son nombrados con la raíz CYP, seguida por un número arábigo que denota a la familia, entre los miembros de una familia se tiene hasta un 40% de homología en sus secuencias de aminoácidos, una letra correspondiente a la subfamilia y otro número arábigo que numera secuencialmente la isoforma individual (14, 15). En el ser humano existen 18 familias y 33 subfamilias, con un total de 57 isoformas de CYP450 funcionales y 59 pseu-

Figura 1.
Ciclo catalítico
general de
CYP450. El
ciclo inicia con
la interacción
de un sustrato
(RH) y
culmina con la
disociación de
un producto
oxidado (ROH)
por CYP450.
Modificado de
Guengerich,
2002 (12).

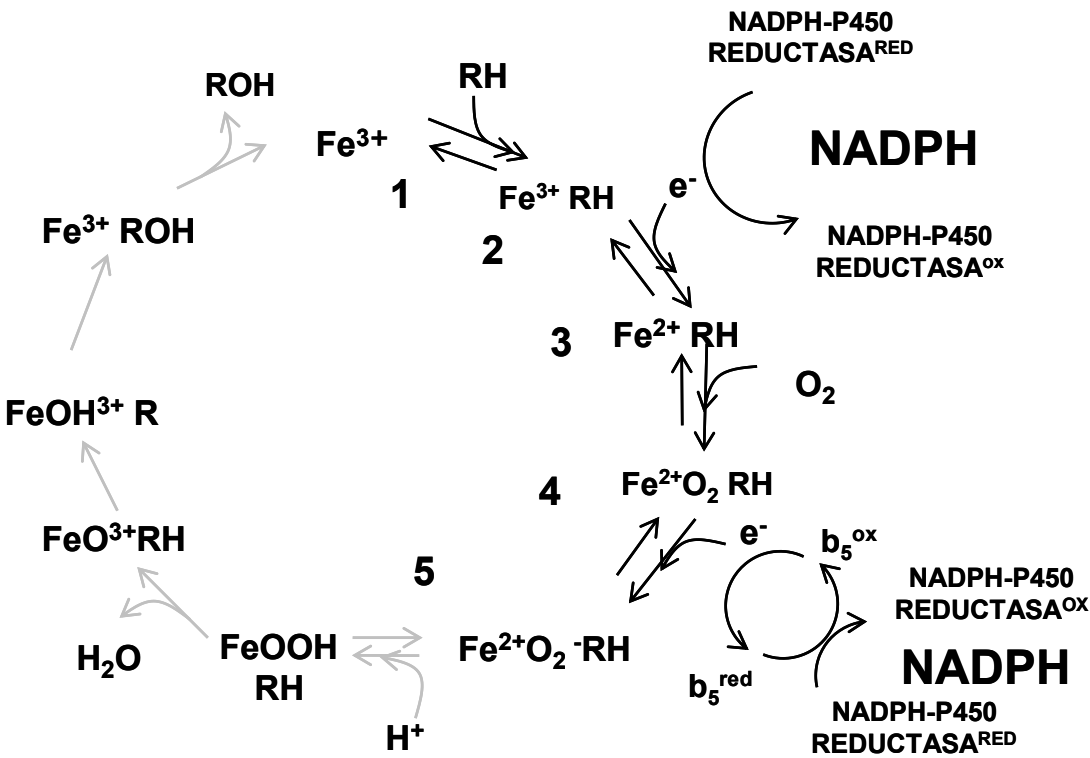


TABLA 1
Citocromos P450 de humano y sustratos que metabolizan.

Esteroides	Xenobióticos	Ácidos grasos	Eicosanoides	Vitaminas	Desconocido
1B1	1A1	2J2	4F2	2R1	2A7
7A1	1A2	4A11	4F3	24A1	2S1
7B1	2A6	4B1	4F8	26A1	2U1
8B1	2A13	4F12	5A1	26B1	2W1
11A1	2B6		8A1	26C1	3A43
11B1	2C8			27B1	4A22
11B2	2C9				4F11
17A1	2C18				4F22
19A1	2C19				4V2
21A2	2D6				4X1
27A1	2E1				4Z1
39A1	2F1				20A1
47A1	3A4				27C1
51A1	3A5				
	3A7				

Texto traducido al español. Tomado de Guengerich PF, 2008 (15).

dogenes cuya secuencia de nucleótidos es similar al gen normal, pero no son expresados debido a que presentan mutaciones o reorganizaciones de su secuencia nucleotídica no tienen funcionalidad (16). Sin embargo, actualmente se ha demostrado que los pseudogenes pueden actuar como reguladores de la expresión génica por medio de interferencia de la traducción del RNA como lo hacen los miRNA (17).

Particularmente, las familias 1, 2 y 3, catalizan la biotransformación de una amplia variedad de compuestos xenobióticos. En concreto, las isoformas CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/7 son las responsables del metabolismo de la gran mayoría de los fármacos actualmente en uso clínico, figura 2B (18, 19).

En organismos procariontes, las enzimas CYP450 se encuentran presentes en el citosol, mientras que en los eucariontes se encuentran en las mitocondrias y en diversos tipos de membranas celulares, siendo particularmente abundante en el retículo endoplásmico liso (microsomas) (3). El principal órgano donde se expresan altos niveles de CYP450 es el hígado, se ha identificado que los CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9/19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 ocupan el 70% del contenido total de CYP450

hepático, figura 2A. En esta figura, se muestran los niveles de estas enzimas en el hígado adulto, detectadas por inmunoensayos. Se puede apreciar que los niveles de CYP450, no necesariamente corresponden a la contribución en el metabolismo de fármacos en el adulto. Por ejemplo, la isoforma CYP3A4 representa cerca del 30% del contenido total de CYP450 en el hígado y es responsable del metabolismo de aproximadamente el 50% de fármacos, mientras que CYP2D6 metaboliza cerca del 30% de los fármacos y representa cerca del 2% del contenido total hepático (19). Una característica significativa de las enzimas CYP450 es su inducibilidad por el propio sustrato (xenobiótico). Algunos xenobióticos inducen más de una familia de genes de CYP450, por ejemplo, las enzimas CYP1A son inducidas por hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), las subfamilias CYP2B y CYP2C por fenobarbital (PB) o bifenilos policlorados, la subfamilia 2E por compuestos de bajo peso molecular como isoniazida, acetona y etanol, CYP3A es inducida por glucocorticoides y antibióticos macrólidos (13, 20). Por otro lado, la existencia de polimorfismos genéticos puede generar aumento o disminución de la actividad enzimática, que conlleva a marcada variabilidad interindividual en la farmacocinética.

Figura 2. A) Distribución porcentual del contenido de CYP450 en hígado adulto humano, B) Estimación porcentual de la contribución de enzimas CYP en el metabolismo de fármacos disponibles actualmente en el mercado. Tomado de Alcorn J, 2002 (19).

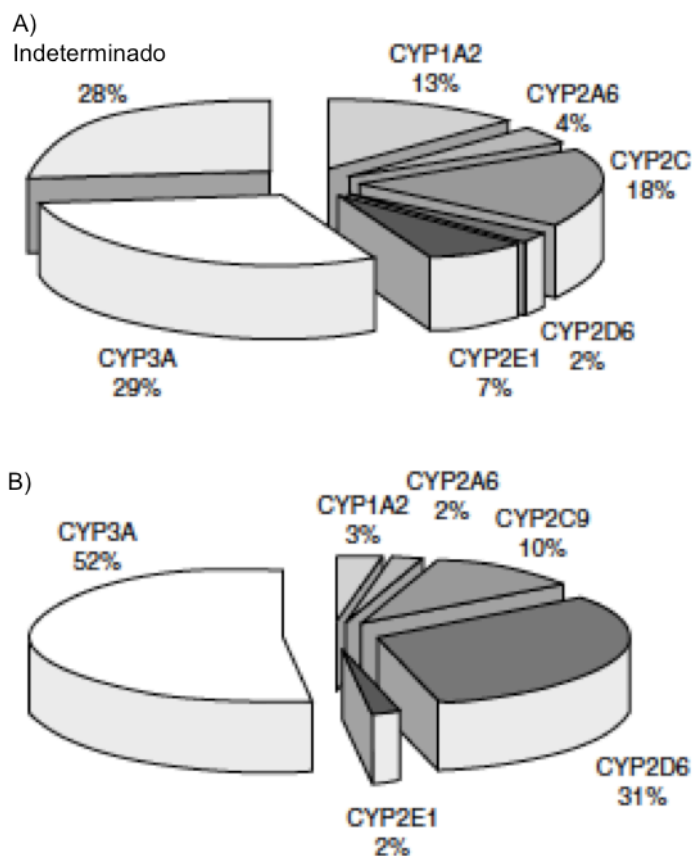
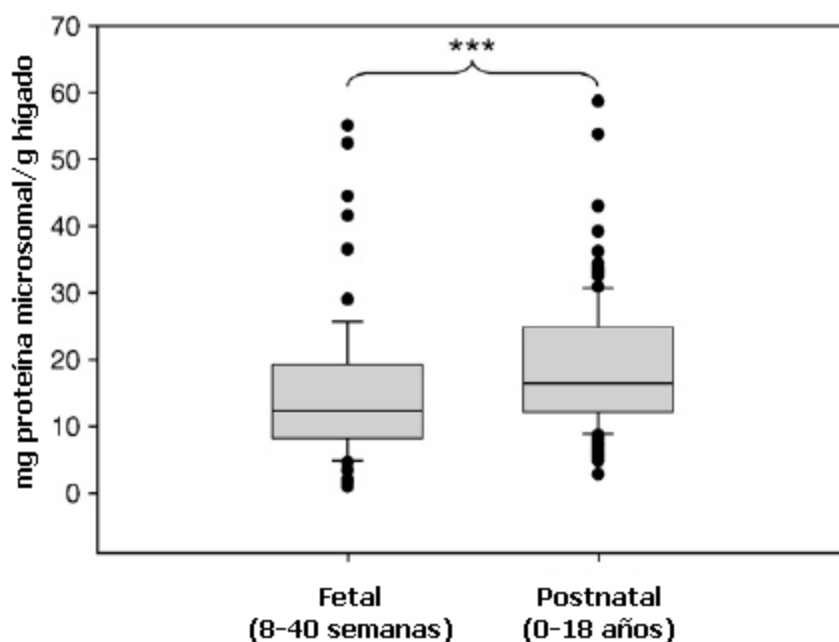


Figura 3. Cambios en el contenido de proteína microsomal durante etapas tempranas de la vida. Microsomas de 234 donadores de hígado fueron analizados, las muestras se encontraban en el intervalo de edad de 8 semanas de gestación a 18 años. Los datos son graficados como medianas (barras), valores intercuartiles (cajas) y 10 a 90 percentiles (bigotes). Los valores atípicos se definieron como 1.5 veces los valores intercuartiles. Los datos del contenido microsomal fetal y postnatal se compararon usando una prueba de Mann Whitney (***) ($P < 0.001$). Texto traducido al español. Tomado de Hines RN, 2008 (22).



Varias isoformas de CYP450 (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 y CYP1A1) exhiben polimorfismos genéticos, los cuales pueden incrementar el riesgo de un efecto adverso debido a una exposición crónica de fármacos en el infante. Los polimorfismos de CYP450 se relacionan principalmente con la carcinogénesis ambiental y con la respuesta aguda a medicamentos (RAM), que tienen que ver con el grado de actividad enzimática, clasificados como ultrarrápidos (UM), rápidos o extensivos (EM), intermedios (IM) y lentos (PM) (13, 19).

CONTENIDO HEPÁTICO DE CITOCROMOS P450 DURANTE EL DESARROLLO

Durante el desarrollo fetal y posnatal, el hígado sufre importantes cambios anatómicos y fisiológicos que pueden tener impacto significativo en la eliminación de xenobióticos durante el desarrollo infantil. La organogénesis hepática inicia en el mesodermo y endodermo durante las primeras 4 semanas de gestación. En las semanas 5 y 6 inicia la hematopoyesis e incrementa la síntesis de proteínas debido a un aumento de retículo endoplásmico liso y aparato de Golgi. Durante la 8ª semana, se ha evidenciado la expresión de enzimas involucradas en el metabolismo de xenobióticos, mientras que para la décima semana, el retículo endoplásmico está desarrollado y el hígado tiene la capacidad de metabolizar lípidos y carbohidratos. En la etapa infantil el hígado contiene cerca del 20% menos hepatocitos que el hígado

adulto. Además, los hepatocitos infantiles tienen la mitad del tamaño que los hepatocitos adultos. En comparación al adulto, el hígado del recién nacido es anatómico y funcionalmente inmaduro. El desarrollo hepático postnatal se caracteriza por marcados cambios en la distribución cuantitativa de células, cesación de hematopoyesis, cambios en el volumen celular e incremento en la actividad enzimática y capacidad metabólica de hepatocitos. Se ha demostrado que con la edad el contenido de proteína microsomal cambia, en la etapa fetal se observan aproximadamente 26 mg/g de hígado, incrementándose los niveles al nacimiento hasta alcanzar su nivel máximo a los 30 años de edad. La figura 3 muestra los niveles de proteína microsomal hepática durante etapas tempranas de la vida (fetal y postnatal) (21-23). Mediante inmunoensayos se ha identificado que niveles CYP450 se mantienen estables a un tercio del valor de los adultos en toda la vida del feto. Proponiendo que la presencia de CYP450 funcionales en etapa temprana del desarrollo permite mantener el equilibrio entre los niveles de sustratos endógenos involucrados en los procesos que afectan la homeostasis, crecimiento y diferenciación. Posteriormente, en el periodo postnatal se observa incremento de los niveles de CYP450 hepático, los cuales alcanzan los niveles de un adulto al año de edad (2).

Hakkola y cols. 1998 reportan que en la etapa fetal el contenido total de CYP450 en microsomas hepáticos, determinado mediante espectrofotometría, es de 0.3 nmol/mg de proteína, concentración

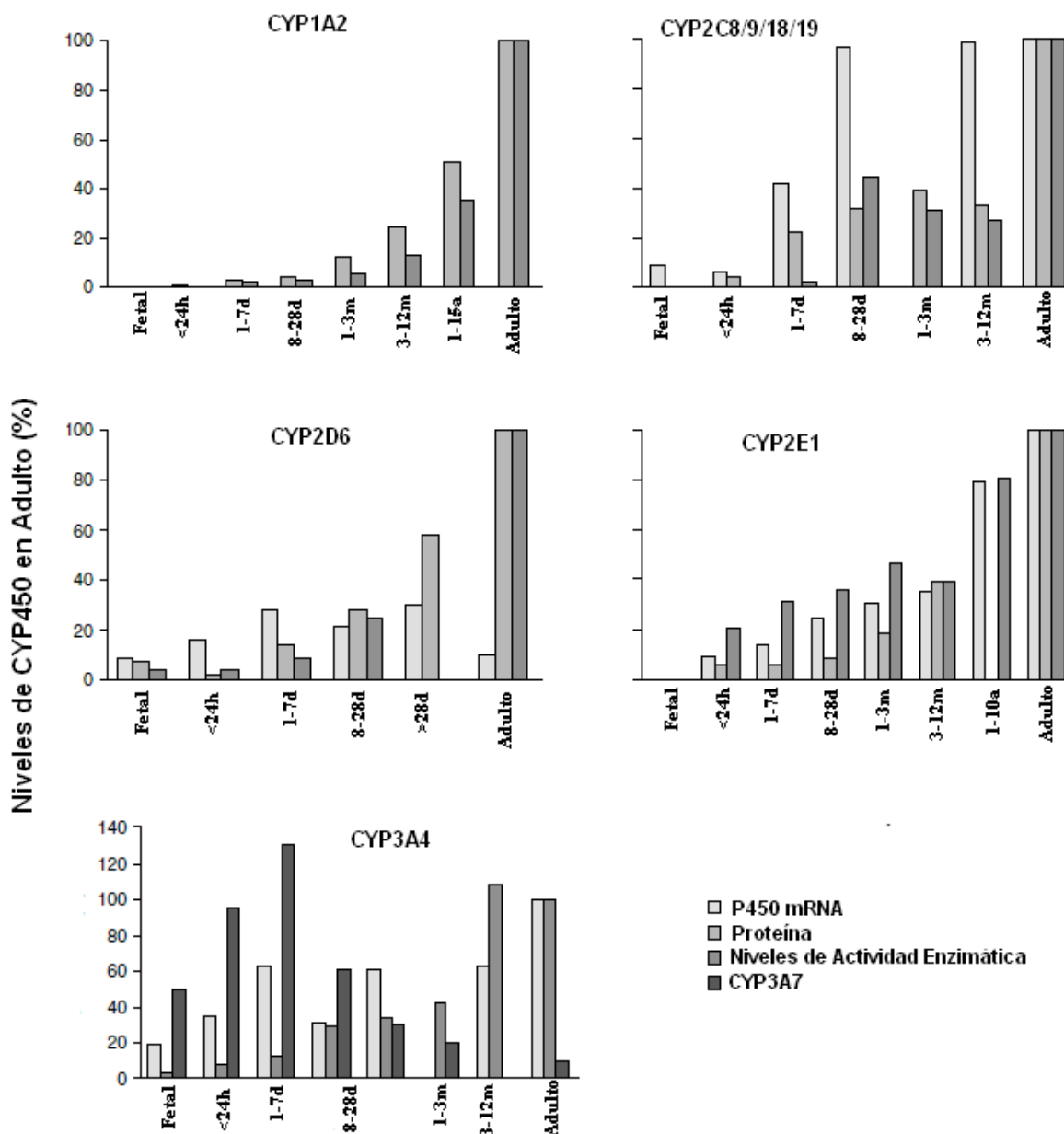


Figura 4. CYP450, niveles de mRNA, proteína y actividad enzimática en hígado humano durante la ontogenia. Todos los datos son expresados como porcentaje en relación a lo identificado en adultos. d= día, h= hora, m= mes y a= año. Texto traducido al español. Tomado de Alcorn J, 2002 (19).

menor a la reportada en hígado adulto (0.5 nmol/mg de proteína). Durante las etapas neonatal e infantil, los niveles de CYP450 son menores a los observados en etapa adulta. Los cambios en el contenido de enzimas microsomales dependientes de la edad pueden afectar el metabolismo de xenobióticos mediado por enzimas de CYP450, ya que las diferencias de expresión de CYP450 conllevan a perfiles de metabolismo y eliminación diferentes entre niños y adultos (21).

CYP450 DURANTE LA ONTOGENIA

En etapa fetal e infantil las enzimas CYP450 muestran marcadas diferencias de expresión de mRNA, proteína y actividad enzimática, en relación al comportamiento que presentan en el adulto (Fig. 4), por lo que estas diferencias se reflejan directamente en los perfiles de metabolismo y excreción de xenobióticos (14, 24). El metabolismo de teofilina es un ejemplo claro de estas diferencias,

este fármaco es metabolizado por CYP1A2, se ha reportado que microsomas fetales no muestran actividad enzimática, mientras que durante el primer trimestre de vida se observa un incremento, registrándose el 50% de la actividad reportada en el adulto al año de edad. Este patrón de desarrollo previene la biotransformación de la teofilina dando como resultado prolongados tiempos de vida media en el recién nacido y el infante. Otros ejemplos de fármacos donde los parámetros farmacológicos son alterados por la ontogenia de las enzimas que los metabolizan son la antipirina, teniposido, fenitoína, carbamazepina y quinidina entre otros (24, 25).

Familia 1

Esta familia está constituida por tres miembros: la isoforma CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, las cuales están involucradas en el metabolismo de hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) como dioxinas, β -naftoflavona y 3-metilcolantreno (3-MC), aminas aromáticas, estradiol y de fármacos como la aminotriptilina, teofilina, warfarina y el zolmitriptano. En el adulto CYP1A1 es expresado principalmente en tejidos extrahepáticos, donde es altamente inducible por compuestos como PAHs, 2,3,7,8-*p*-tetraclorodibenzodioxina (TCDD) y componentes del humo del tabaco. Debido a su importancia en la activación de procarcinógenos, se ha propuesto que CYP1A1 participa de manera importante en el desarrollo del cáncer inducido por agentes químicos. La isoforma CYP1A2 es principalmente hepática, constituye cerca del 13% del contenido total de citocromos del hígado, metaboliza diversas drogas, así como activa un gran número de carcinógenos principalmente aminas heterocíclicas y arilaminas (14). La ontogenia de la subfamilia CYP1A es controversial, Murray en 1992 (7) evidencia la expresión proteica de CYP1A en hígado de 16-20 semanas de gestación. En 1993 Mäenpää (26) no observa inmunodetección de CYP1A en microsomas de hígado humano en el periodo fetal. Omiecinski y cols. en 1990 (27) reportaron detección de mRNA de CYP1A1 en tejidos fetales como hígado (6 y 12 semanas) y pulmón (8 y 21 semanas), observando que en cada caso la expresión de CYP1A1 disminuye conforme aumenta la edad. En otros estudios donde se realizan ensayos de actividad enzimática utilizando como sustrato a la etoxiresorufina *O*-deetilasa (EROD). Shimada y cols. en 1996 (28) reportan actividades de 7.3 ± 5.5 y 290 ± 255 pmol/min/mg proteína en hígado fetal y adulto respectivamente. CYP1A2 es la principal enzima de la familia de CYP1A presente en el hígado adulto, contrariamente a CYP1A1 y CYP1B1, CYP1A2 no inter-

viene en el metabolismo de xenobióticos en etapa fetal. En trabajos donde se han aplicado métodos de inmunodetección y RT-PCR no ha sido posible evidenciar la expresión de CYP1A2 en etapa fetal (11 a 24 semanas). Sin embargo, en estudios *in vitro*, se ha evidenciado que en el primer trimestre de edad hay un incremento, al primer año de vida la actividad de CYP1A2 alcanza el 50% de la actividad que presenta un adulto (10, 20).

Por otro lado, se ha identificado que el CYP1B1 está presente en varios tejidos humanos y activa numerosos agentes carcinogénicos y mutagénicos como los PAH y las arilaminas, también puede hidroxilar compuestos endógenos como el 17 β -estradiol (14).

Hines y cols. 2002 (10) reportaron expresión de mRNA de CYP1B en hígado fetal (12 a 19 semanas de gestación). Contrariamente a lo reportado por Shimada en 1996 (28) quien no detectó el mRNA en hígado fetal y adulto. Mientras que Hakkola mostró en 1997 (29) expresión del mRNA en riñón, cerebro, glándula adrenal y pulmón fetal. Por último Choudhary y cols. en 2004 (30) detectaron la presencia de CYP1B1 en tejidos prenatales de humano, especialmente en los involucrados en la síntesis de hormonas.

Familia 2

Aunque no se expresan en altos niveles en el hígado, la expresión de las proteínas de esta familia es relativamente alta en varios tejidos extrahepáticos, incluyendo la mucosa olfatoria.

CYP2A

Subfamilia integrada por tres genes (CYP2A6, CYP2A7 y CYP2A13) y dos pseudogenes. Los genes CYP2A6, CYP2A7 y CYP2A13 están involucrados en el metabolismo de nicotina y otros precarcinógenos del humo del tabaco y otros tóxicos volátiles. CYP2A6 y CYP2A7, son expresadas en el hígado, CYP2A6 constituye alrededor del 4% del total de citocromos hepáticos humanos, mientras que la expresión de CYP2A7 es menor. Diversos reportes indican que el hígado fetal no expresa estas isoformas (21, 23). Hines y cols. (10), mediante inmunoensayos y análisis de expresión por RT-PCR, detectaron expresión de CYP2A6 y 2A13 en siete de ocho muestras de mucosa nasal de niños entre 13 y 18 semanas de edad.

CYP2B

Dos genes conforman esta subfamilia, de CYP2B6 y el CYP2B7. CYP2B6 cataliza reacciones como

la 7-etoxicumarina O-desmetilación (ECOD), la lidocaína N-deetilación y la testosterona 16α y 16β -hidroxilación. Además, lleva acabo el metabolismo de compuestos como la nicotina, el burpropión y muchas toxinas y carcinógenos. Su expresión en cerebro es específica en determinadas regiones y se localiza tanto en neuronas como en astrocitos. Los niveles de CYP2B6 se encuentran elevados en fumadores y alcohólicos, lo que puede alterar la sensibilidad a fármacos que actúan a nivel central, incrementar la susceptibilidad a toxinas y carcinógenos y contribuir a la tolerancia de la nicotina (10, 22). El hígado adulto presenta bajos niveles de expresión de los CYP2B6 y CYP2B7. Mediante técnicas convencionales de análisis de Western blot y RT-PCR no ha sido posible detectar expresión en tejido hepático fetal. La ontogenia de la subfamilia de CYP2B es desconocida. Sin embargo, Tateishi y cols. (31), reportaron altos niveles de expresión de la isoforma CYP2B6 en niños mayores de un año de edad en comparación con los niveles observados en adultos.

CYP2C

Esta subfamilia representa cerca del 20% del contenido total de CYP450 hepático. Cuatro isoformas funcionales conforman a la familia 2C (CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19), siendo CYP2C9 la principal isoforma en el hígado adulto (18). Estas enzimas intervienen en el metabolismo de aproximadamente el 20% de los fármacos usados clínicamente (fenitoína, tolbutamida, diazepam, hexobarbital, omeprazol, ácido tienílico y diclofenaco). Diversos estudios indican baja pero detectable expresión de CYP2C en el hígado fetal. Hines (5), reporta que durante el primer trimestre de gestación, la expresión de CYP2C9 y CYP2C19 es menor al 1% (0.2 pmol/mg) y cerca del 10% (1.7 pmol/mg), respectivamente a los valores reportados en hígado adulto. En el segundo trimestre la expresión de CYP2C9 permanece constante, en contraste, la expresión de CYP2C19 aumenta del 10 al 20%, mientras que durante el tercer trimestre del desarrollo hepático, se observa un incremento importante en los niveles de expresión de CYP2C9, aumento de aproximadamente el 10% con respecto a lo reportado en hígado adulto. La expresión de CYP2C19 muestra un ligero cambio, lo cual indica que al término de la gestación CYP2C19 permanece constante, observándose un incremento en su expresión en el primer año de vida, proponiendo que su expresión es activada por un mecanismo asociado al nacimiento e independiente a la edad gestacional (5). El hígado fetal y del recién nacido (<1 semana de edad), muestran baja actividad

enzimática de CYP2C. Al primer mes de vida, la actividad de las enzimas CYP2C incrementa al 50% de la actividad observada en los adultos, después de este incremento, los niveles disminuyen ligeramente durante el primer año, posteriormente la actividad se incrementa a los niveles de un adulto después del primer año de vida (24).

CYP2D

En el genoma humano, existe un gen funcional (CYP2D6) y tres pseudogenes. CYP2D6, constituye del 1 al 2% del contenido total de CYP450 hepáticos, siendo responsable del metabolismo oxidativo de aproximadamente el 12% de los fármacos frecuentemente utilizados en la práctica clínica, incluyendo antitusivos, antihipertensivos y antidepresivos tricíclicos. Además, la isoforma CYP2D6 muestra alto grado de polimorfismos genéticos, los cuales han sido asociados a la respuesta farmacológica variable a una variedad de analgésicos, fármacos cardiovasculares y antidepresivos (10, 32).

La expresión o actividad de CYP2D6 ha sido investigada en el hígado durante la ontogenia del humano, en fetos de 17-40 semanas de gestación y en neonatos (recién nacidos e infantes). Mediante ensayos de actividad e inmunoensayos han identificado que en los niveles de proteína son extremadamente bajos, ya que la expresión es menor al 5% a la observada en los adultos, tanto en los fetos como en los recién nacidos, observándose un incremento en neonatos de 1 a 7 y de 7 a 28 días de edad. En contraste, se ha identificado que el mRNA de CYP2D6 está presente en concentración importante en la etapa fetal, incrementando gradualmente con la edad, alcanzando los niveles encontrados en los adultos después de las 24 horas postparto (33). Jeffrey y cols. en 2008 (32), inmunocuantificaron CYP2D6 en muestras de microsomas fetales, de niños y de adultos, encontrando bajos niveles de proteína durante el primer y segundo trimestre de vida fetal, aumentando los niveles al tercer trimestre en un porcentaje no mayor del 3 al 5% a lo observado en la etapa adulta. Otro estudio muestra que el hígado fetal tiene baja actividad enzimática de CYP2D6, aumentando dramáticamente durante el periodo postparto. Al primer mes de edad, la actividad alcanza cerca del 30% de los niveles encontrados en adultos, la maduración o el 100% de actividad es completada al año de edad (22).

CYP2E1

Citocromo abundantemente expresado en el hígado humano, en el adulto constituye aproximadamente

el 7% del contenido total de citocromos hepáticos. Es expresado en menor cantidad en pulmón, intestino delgado y cerebro. Cataliza la activación metabólica de compuestos aromáticos, benceno, N-nitrosodimetilamina, alcanos halogenados y otros compuestos de bajo peso molecular, los cuales tienen implicaciones toxicológicas en los humanos. Está implicado en el metabolismo de como el acetaminofén, isoniazida, halotano y enflurano. También metaboliza alcoholes, aldehídos y cetonas (34). Se ha demostrado que microsomas hepáticos fetales, expresan bajos niveles de actividad enzimática de CYP2E1. El parto desencadena un dramático incremento de la actividad durante las primeras 24 horas de vida, alcanzándose el 50% de la actividad presente en el adulto en los primeros 3 meses y el 100% al año de edad (23). Por otro lado, Hines (5), examinó la expresión de diferentes CYP450 entre ellos la isoforma CYP2E1 en fracciones microsomales de diferentes etapas del desarrollo humano, encuentra que la expresión de CYP2E1 durante el primer trimestre de vida fetal es nula. Posteriormente, en el segundo trimestre, la expresión es del 1 al 2% (0.3 pmol/mg), con respecto a los valores reportados en hígado adulto. Durante el tercer trimestre los niveles de CYP2E1 incrementan hasta en un 10% al observado en hígado adulto (5.8 pmol/mg). Mientras que al nacimiento y durante el periodo neonatal, se observa un incremento de expresión de casi el triple (13.4 pmol/mg). La expresión hepática de CYP2E1, incrementa gradualmente con el desarrollo, al año de edad representa del 30 al 40% de los niveles encontrados en el hígado adulto y alcanza el 100% a los 10 años.

Familia 3

Es el grupo más abundante de enzimas CYP450 en el hígado, está constituida por tres isoformas: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7, las cuales están estructuralmente relacionadas. La similaridad entre la secuencia de aminoácidos de CYP3A4 y CYP3A5 es del 83%, mientras que la de 3A4 y 3A7 es del 88%. A pesar de su semejanza estas subfamilias difieren en su distribución en los tejidos, la edad de aparición y propiedades metabólicas (14). CYP3A4 es la enzima predominante del hígado adulto, mientras que en hígado fetal la principal enzima es CYP3A7. Aunque CYP3A4 y CYP3A7 en su secuencia de nucleótidos muestran 95% de similitud, tienen importantes diferencias en la especificidad de sus sustratos. CYP3A7 puede metabolizar gran variedad de sustratos, de los cuales algunos también son sustratos de CYP3A4 (24).

CYP3A7

Es la principal isoforma de CYP450 detectada en el hígado en etapa fetal y neonatal, constituye cerca del 32% del contenido total de CYP450 hepático. Juega un papel importante en el metabolismo de compuestos endógenos, cataliza la 16 α -hidroxilación de la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S), reacción importante en la formación de estradiol durante la gestación (35). CYP3A7 es detectable en etapas tempranas de la gestación (50-60 días), mostrando un pico máximo de actividad en la primera semana postparto. Posteriormente, la actividad de CYP3A7 disminuye significativamente durante el primer año de vida, en la etapa adulta también se puede observar actividad de CYP3A7 hepático, sin embargo, comparada con la observada en hígado fetal esta actividad es menor al 10%, se propone que esta expresión residual se debe a polimorfismos en la región promotora (18, 24). En un estudio donde se analizó por Western blot la expresión de CYP3A7 en diferentes etapas del desarrollo fetal y neonatal, se pudo observar que durante el primer trimestre de gestación el CYP3A7 predomina abundantemente mostrando un contenido de 260 pmol/mg, concentración que triplica al contenido de CYP3A4 reportado en hígado adulto. Durante el segundo y el tercer trimestre de gestación no se observan cambios en los niveles de expresión de CYP3A7. Sin embargo, al nacimiento y durante el periodo neonatal, se observa una disminución importante de más del 50%. Cercano al año de edad, la concentración del CYP3A7 disminuye a 27.3 pmol/mg, aproximadamente al 10% de la concentración que se observa en el primer trimestre de gestación (5).

CYP3A4

Enzima expresada principalmente en el hígado y en intestino delgado, constituye aproximadamente del 30 al 40% del contenido total de citocromos hepáticos. Cataliza el metabolismo oxidativo de la eritromicina, midazolam, triazolam, ciclosporina, lidocaína, nifedipina, entre otros agentes terapéuticos de importancia clínica. Metaboliza compuestos endógenos como la testosterona, cortisol, progesterona, androstanediol, DHEA-S y estradiol. También metaboliza compuestos como la esterigmatocistina y la aflatoxina B, los cuales son potentes procarcinógenos (35). El hígado fetal muestra limitada actividad de CYP3A4 (cerca del 10% a la observada en etapa adulta). Al mes de edad, se observa un incremento del 30-40% del nivel mostrado en adultos, alcanzando su madu-

ración al año de edad (13). En tejido embrionario hepático (entre 6 y 12 semanas de gestación), no se ha detectado expresión de mRNA de CYP3A4. En contraste, se ha detectado mRNA en microsomas de hígado fetal (entre 11 y 30 semanas de gestación), esta expresión es cercana al 10% del contenido total de CYP3A4 en hígado adulto, incrementando la expresión inmediatamente al nacimiento y alcanzando hasta un 50% de los niveles de un adulto entre los 6 y 12 meses de edad (14).

CYP3A5

En el adulto se considera el segundo miembro de la subfamilia CYP3A, de acuerdo a su secuencia de aminoácidos es 83% homólogo a CYP3A4. En el hígado CYP3A5 se encuentra en menor concentración (del 10 al 30%). La especificidad de sustratos es similar a la de CYP3A4. Sin embargo, existen algunas diferencias en sus propiedades catalíticas, ya que es generalmente menos activo, es considerado de muy pobre actividad (14, 36). Hines en 2007 (5), analiza la expresión hepática de CYP3A5 durante la gestación, al nacimiento y en etapa neonatal. Observa que en el primer trimestre de gestación la expresión de CYP3A5 es nula, posteriormente, durante el segundo trimestre la expresión empieza a ser detectable (5.2 pmol/mg) y para el tercer trimestre la expresión de CYP3A5 está en aumento (9.7 pmol/mg), mientras que al nacimiento la expresión se mantiene constante.

CONCLUSIÓN

A menudo en la práctica clínica, los niños son generalmente tratados como "adultos pequeños". Las dosis de fármacos utilizadas en los adultos son ajustadas con base en el peso y área corporal del niño. El comportamiento farmacológico de muchos compuestos en niños difiere al de los adultos. Se ha demostrado que al nacimiento los órganos involucrados en absorción, distribución y eliminación renal y hepática no han terminado de madurar, además, durante el desarrollo infantil los sistemas encargados de la desintoxicación y eliminación de xenobióticos son ineficientes. Diversos estudios han establecido que durante el desarrollo humano ocurren cambios importantes en la expresión de subfamilias del CYP450 que se encargan del metabolismo de fármacos. Dichos cambios ocasionan que algunas de estas enzimas no se activen hasta que se alcanza cierta edad, provocando que el fármaco sea eliminado lentamente, se incremente su concentración en plasma y que este se acumule por exposición crónica, lo que da como resultado alteración de la eficacia, toxicidad y reacciones adversas en pacientes pediátricos. Con el fin de identificar las ventanas de vulnerabilidad relacionadas con la edad, el conocimiento de la expresión y actividad de estas enzimas durante la ontogenia, así como el de las vías de desintoxicación en relación a mecanismos moleculares y celulares implicados en la producción de reacciones adversas, permitirá garantizar un mejor tratamiento farmacológico y más seguro para los niños.



REFERENCIAS

1. Ennulat D, Walker D, Clemo F, Magid-Slav M, Ledieu D, Graham M, Botts S, Boone L (2010) Effects of hepatic drug-metabolizing enzyme induction on clinical pathology parameters in animals and man. *Toxicol Pathol* 38: 810-828.
2. Guengerich FP (2006) Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J* 8:E101-E111.
3. Orellana BM, Guajardo TV (2004) Actividad del citocromo P450 y su alteración en diversas patologías. *Rev Méd Chile* 132:85-94.
4. Isin EM, Guengerich FP (2007) Complex reactions catalyzed by cytochrome P450 enzymes. *Biochim Biophys Acta* 1770:314-329.
5. Hines RN (2007) Ontogeny of human hepatic cytochromes P450. *J Biochem Mol Toxicol* 21:169-175.
6. Sonnier M, Cresteil T (1998) Delayed ontogenesis of CYP1A2 in the human liver. *Eur J Biochem* 251:893-898.
7. Murray GI, Foster CO, Barnes TS, Weaver RJ, Snyder CP, Ewen SW, Melvin WT, Burke MD (1992) Cytochrome P4501A expression in adult and fetal human liver. *Carcinogenesis* 13:165-169.
8. Yang H-YL, Namkung MJ, Juchau MR (1995) Expression of functional cytochrome P4501A in human embryonic hepatic tissues during organogenesis. *Biochem Pharmacol* 49:717-726.
9. Repetto Jiménez M, Repetto Kuhn G (2009) *Toxicología Fundamental*. 4ª edición, Ediciones Díaz de Santos, p.41.

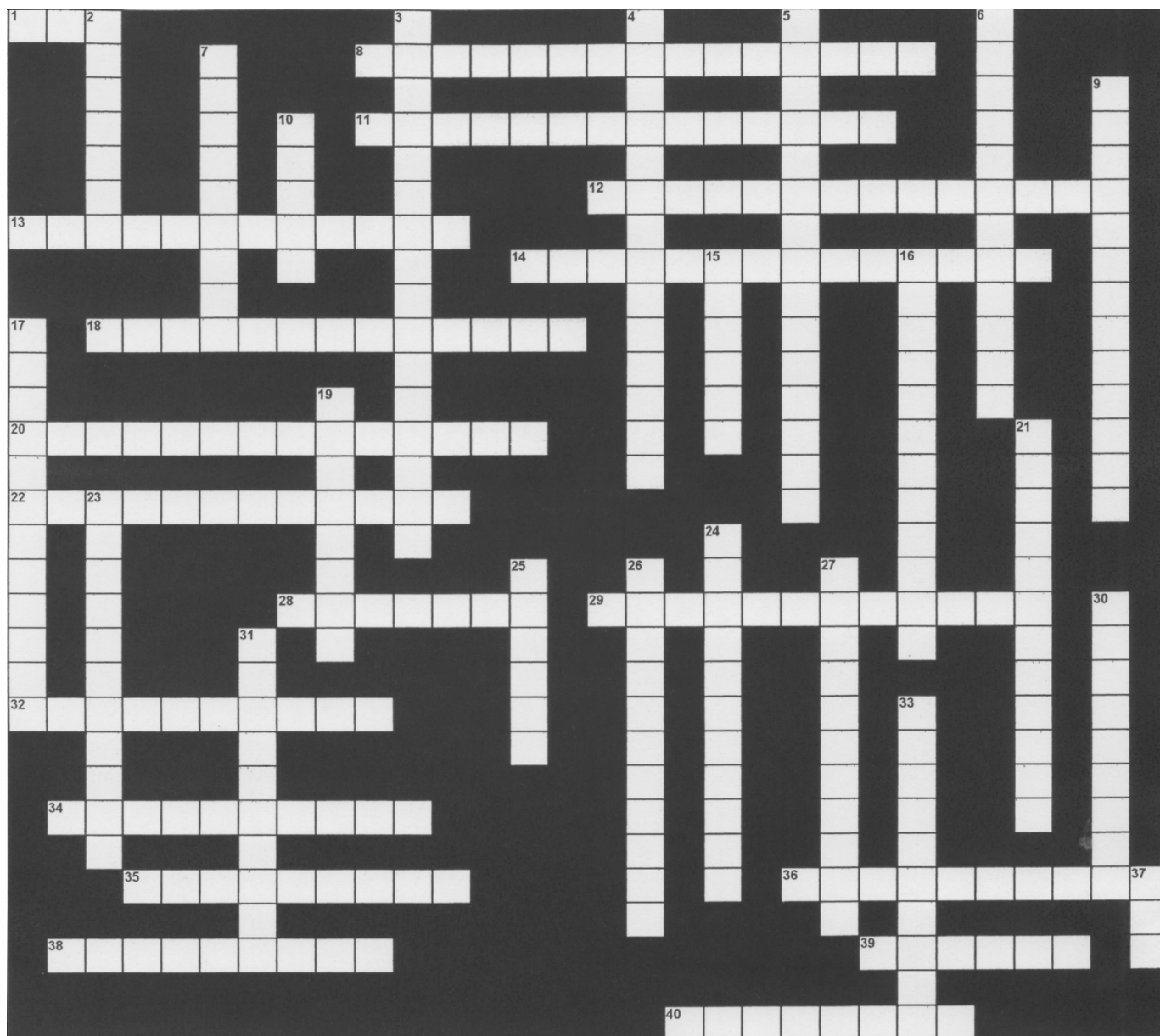
10. Hines RN, McCarver DG (2002) The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 300:355-360.
11. Sono M, Roach MP, Coulter ED, Dawson JH (1996) Heme-containing oxygenases. *Chem Rev* 96:2841-2888.
12. Guengerich FP (2002) Rate-limiting steps in cytochrome P450 catalysis. *Biol Chem* 383:1553-1564.
13. Coutiño EM, Purrata A, Hernández P (2010) Citocromo P450 biomarcador de exposición terapéutico-toxicológico-carcinogénico. *REB* 29:39-52.
14. de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN (1999) Cytochrome P450 3A: Ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 37:485-505.
15. Guengerich FP (2008) Cytochrome P450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol* 21:70-83.
16. Choudhary D, Jansson I, Stoilov I, Sarfarazi M, Schenkman JB (2005) Expression patterns of mouse and human CYP orthologs (families 1-4) during development and in different adult tissues. *Arch Biochem Biophys* 436:50-61.
17. Tam OH, Aravin AA, Stein P, Girard A, Murchison EP, Cheloufi S, Hodges E, Anger M, Sachidanandam R, Schultz RM, Hannon GJ (2008) Pseudogene-derived small interfering RNAs regulate gene expression in mouse oocytes. *Nature* 453:534-538.
18. Biéche I, Narjoz C, Asselah T, Vacher S, Marcellin P, Lidereau R, Beaune P, de Waziers E (2007) Reverse transcriptase-PCR quantification of mRNA levels from cytochrome (CYP)1, CYP2 and CYP3 families in 22 different human tissues. *Pharmacogenet Genomics* 17:731-742.
19. Alcorn J, McNamara PJ (2002) Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants. Part I. *Clin Pharmacokinet* 41:959-998.
20. Muntané J (2009) Regulation of drug metabolism and transporters. *Curr Drug Metab* 10:932-945.
21. Hakkola J, Pelkonen O, Pasanen M, Raunio H (1998) Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human feto-placental unit: role in intrauterine toxicity. *Crit Rev Toxicol* 28:35-72.
22. Hines RN (2008) The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drugs events. *Pharmacol Ther* 118:250-267.
23. Hakkola J, Tanaka E, Pelkonen O (1998) Developmental expression of cytochrome P450 enzymes in human liver. *Pharmacol Toxicol* 82:209-217.
24. Alcorn J, McNamara PJ (2003) Pharmacokinetics in the newborn. *Adv Drug Deliv Rev* 55:667-686.
25. Johnson TN (2003) The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 192:37-48.
26. Mäenpää J, Rane A, Raunio H, Honkakoski P, Pelkonen O (1993) Cytochrome P450 isoforms in human fetal tissues related to phenobarbital-inducible forms in the mouse. *Biochem Pharmacol* 45:899-907.
27. Omiecinski CJ, Redlich CA, Costa P (1990) Induction and developmental expression of cytochrome P4501A1 messenger RNA in rat and human tissues: detection by the polymerase chain reaction. *Cancer Res* 50:4315-4321.
28. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Wakamiya N, Ueng Y-F, Guengerich FP, Inui Y (1996) Characterization of microsomal cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of xenobiotic chemicals in human fetal liver and adult lungs. *Drug Metab Dispos* 24:515-522.
29. Hakkola J, Pasanen M, Pelkonen O, Hukkanen J, Evisalmi S, Anttila S, Rane A, Mäntylä M, Purkunen R, Saarikoski S, Tooming M, Raunio H (1997) Expression of CYP1B1 in human adult and fetal tissues and differential inducibility of CYP1B1 and CYP1A1 by Ah receptor ligands in human placenta and cultured cells. *Carcinogenesis* 18:391-397.
30. Choudhary D, Jansson I, Sarfarazi M, Schenkman J (2004) Xenobiotic-metabolizing cytochromes P450 in ontogeny: evolving perspective. *Drug Metab Rev* 36:549-568.
31. Tateishi T, Nakura H, Asoh M, Watanabe M, Tanaka M, Kumai T, Takashima S, Imaoka S, Funae Y, Yabusaki Y, Kamataki T, Kabayashi S (1997) A comparison of hepatic cytochrome P450 protein expression between infancy and postinfancy. *Life Sci* 61:2567-2574.
32. Jeffrey CS, Marsh SA, Matthew JZ, Regina KJ, Divakaran K, Min L., Hines RN (2008) Developmental changes in human liver CYP2D6 expression. *Drug Metabol Dispos* 36: 1587-1593.
33. Rich KJ, Boobis AR (1997) Expression and inducibility of P450 enzymes during liver ontogeny. *Microsc Res Tech* 39:424-435.
34. Vieira I, Sonnier M, Cresteil T (1996) Developmental expression of CYP2E1 in the human liver. Hypermethylation control of gene expression during the neonatal period. *Eur J Biochem* 238:476-483.

35. Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Saarikoski S, Vahakangas K, Pelkonen O, Edwards RJ, Boobis AR, Pasanen M (2001) Cytochrome P450 3A expression in the human fetal liver: evidence that CYP3A5 is expressed in only a limited number fetal livers. *Biol Neonat* 80:193-201.
36. Lacroix D, Sonnier M, Moncion A, Cheron G, Cresteil T (1997) Expression of CYP3A in human liver Evidence that the shift between CYP3A7 and CYP3A4 occurs immediately after birth. *Eur J Biochem* 247:625-634.

CRUCIBIOQ

SÍNTESIS LIPÍDICA

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic. unam.mx



HORIZONTALES

1 Siglas de las lipoproteínas que poseen gran cantidad de proteínas y contienen poco colesterol; entre otras apolipoproteínas posee a la ApoA-I que tiene la función de activar a la

lecitina-colesterol acil transferasa (LCAT) para formar ésteres de colesterol.

8 Molécula precursora de la fosfatidiletanolamina, se produce cuando la serina desplaza al CMP del CDP-diacilglicerol.

11 Esta patología se produce cuando el total del colesterol sintetizado y el ingerido sobrepasa

los requerimientos celulares y el excedente se deposita en los vasos sanguíneos.

- 12** Llamado vitamina D3, se forma en la piel a partir de 7-deshidrocolesterol a través de la acción fotoquímica de la luz ultravioleta solar; su deficiencia se manifiesta en los niños con raquitismo y en los adultos con osteomalacia.
- 13** Lípidos estructurales de la membrana constituidos por glicerol o esfingosina esterificados a ácidos grasos, fosfato y un alcohol; en la célula eucariótica se sintetizan en el retículo endoplásmico y en la mitocondria.
- 14** Lípidos complejos de membrana que desempeñan funciones muy variadas: de reconocimiento, grupos sanguíneos etc., están constituidos por un amino alcohol y un ácido graso, ambos de cadena larga y generalmente un grupo de cabeza polar unido por enlace glucosídico; su nombre está relacionado con la Esfinge, debido a lo enigmático de su función.
- 18** Son las moléculas encargadas de transportar a los lípidos en el torrente sanguíneo, las hay de varios tipos: HDL, LDL, VLDL y quilomicrones.
- 20** Se encuentran presentes en la membrana interna de los cloroplastos; probablemente sean los lípidos de membrana más abundantes en la naturaleza, su estructura es 1,2 diacil glicerol que por un enlace glucosídico se une a la galactosa.
- 22** Estas moléculas tienen 20 átomos de carbono, son derivadas del ácido araquidónico, se encuentran formando parte de las prostaglandinas, los leucotrienos y los tromboxanos.
- 28** Molécula que unida a la opsina forma la rodopsina; en la oscuridad esta estructura se encuentra en la forma cis y con luz visible pasa a la forma trans.
- 29** Derivados de ácido araquidónico, la sobreproducción de estas sustancias produce ataques asmáticos y participa en la contracción del músculo liso del pulmón en el "shock" anafiláctico; se llaman así porque se encontraron por primera vez en los leucocitos.
- 32** Cuando hay un alto consumo de carbohidratos, estas células convierten a la glucosa en ácidos grasos que son almacenados como triacilglicerol, éstos son hidrolizados ante un requerimiento energético.
- 34** Son los ácidos grasos poliinsaturados: linoleico (18:2; $\Delta 9,12$), linolénico (18:3; $\Delta 9,12,15$) y araquidónico (20:4; $\Delta 5,8,11,14$) participan en la constitución de la membrana, deben ser incluidos en la dieta ya que los mamíferos no pueden sintetizarlos.
- 35** Este ácido graso (18:2) no puede ser sintetizado por los mamíferos sino que debe obtenerse de fuentes vegetales, éste ácido da lugar al araquidónico, precursor de eicosanoides.
- 36** Se sintetiza a partir de acetil-CoA, en el proceso sintético intervienen isopentenil pirofosfato, β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA, entre otras

moléculas, es precursor de los ácidos biliares y de algunas hormonas y vitaminas.

- 38** Compuestas principalmente por glicerofosfolípidos, esfingolípidos y proteínas periféricas o integrales; sirven para definir los límites de la célula y regular el tráfico de moléculas que entran o salen.
- 39** Estructura formada por la agregación de moléculas polares y apolares en donde los dominios polares interaccionan directamente con el ambiente acuoso, protegiendo de esta manera a las moléculas apolares.
- 40** Todas las estructuras lipídicas de este tipo derivan del colesterol y quedan incluidas en dos grupos los mineralocorticoides y los glucocorticoides.

VERTICALES

- 2** Moléculas que con estructuras y funciones diferentes han sido agrupadas mediante la característica de ser insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos; son un reservorio energético y constituyentes de las membranas biológicas.
- 3** Grupo de hormonas esteroideas (progesterona, estradiol, testosterona, cortisol, aldosterona, calcitrol) producidas por la corteza suprarrenal que participan en la regulación del metabolismo, el crecimiento y la reproducción.
- 4** La síntesis de prostaglandinas inicia cuando esta enzima, convierte al ácido araquidónico en PGG_2 , esta reacción es inactivada por el ácido acetilsalicílico ya que un residuo de serina es acetilado.
- 5** Derivadas del ácido araquidónico, localizado inicialmente en la glándula prostática, su síntesis es bloqueada por los antiinflamatorios no esteroideos; las moléculas de este grupo tienen diversas funciones, algunas estimulan la contracción del músculo liso durante el parto, otras elevan la temperatura corporal o causan inflamación y dolor entre otras reacciones.
- 6** De naturaleza lipídica, son los pigmentos naranja que se encuentran en la mayoría de las plantas, la vitamina A y las xantofilas pertenecen a este grupo.
- 7** Molécula lineal que es el producto de la condensación de seis unidades de isopreno activo (isopentenil-pirofosfato), se aisló por primera vez del hígado de tiburón y mediante reacciones de oxidación y ciclización se sintetiza al colesterol.

- 9** Son agregados lipoproteicos con un diámetro de 100 a 500 nm, están constituidos de fosfolípidos, triacilglicéridos y varias apolipoproteínas; se sintetizan en el retículo endoplásmico y se desplazan por el sistema linfático y la sangre hacia los tejidos.
- 10** Siglas del nucleótido de purina que en su estado reducido indispensable para la biosíntesis de ácidos grasos; la mayor cantidad de esta molécula se obtiene de la ruta de las pentosas fosfato.
- 15** Los ácidos _____ son carboxílicos, alifáticos de cadena larga, se encuentran en las grasas y en los aceites naturales y forman parte de los fosfolípidos y glucolípidos de las membranas.
- 16** Son las unidades de cinco carbonos que participan en la síntesis del escualeno, se forman a partir de tres moléculas de acetil-CoA y por múltiples reacciones dan lugar al isopentenil-pirofosfato.
- 17** Su síntesis se realiza por la acción de la desmolasa en la mitocondria, posteriormente se transporta al retículo endoplásmico donde se convierte en progesterona.
- 19** Las sales _____ son compuestos anfipáticos que funcionan como detergentes biológicos, emulsionan a las grasas de la dieta en el intestino delgado y forman micelas.
- 21** Hormona esteroide que regula los cambios fisiológicos en el útero, durante el embarazo se producen grandes cantidades por la placenta lo que impide las contracciones del músculo liso.
- 23** El primer paso en la biosíntesis de los ácidos se realiza con la participación de la α -acetil CoA _____ (EC 6.4.1.2) que se encuentra en el tejido adiposo; tiene como función sintetizar malonil CoA a partir de la carboxilación de acetil CoA, en este proceso interviene la biotina.
- 24** Grupo de lípidos que contienen un anillo aromático sustituido y una larga cadena isoprenoide, son antioxidantes que participan en la membrana secuestrando a los radicales libres del oxígeno y con ello previenen la lipoperoxidación.
- 25** Ácido graso monoinsaturado (18:1; $\Delta 9$) derivado del ácido esteárico, está presente en las grasas de origen animal y vegetal.
- 26** Proceso mediante el cual se sintetiza acetoacetato, β -hidroxibutirato y acetona a partir de la condensación de dos moléculas de acetil CoA; tanto el acetoacetato como el β -hidroxibutirato, son combustibles metabólicos en tejidos como el corazón y el músculo esquelético.
- 27** Eicosanoides que se producen en las plaquetas y participan en la formación de coágulos sanguíneos.
- 30** Ácido graso (16:0) que requiere para su síntesis de una molécula de acetil CoA, 7 de malonil CoA y 14 de NADPH + H^+ .
- 31** De estructura isoprenoide, es llamado también coenzima Q, participa como transportadora de electrones en las reacciones de oxidoreducción que impulsan la síntesis de ATP.
- 33** Los lípidos se encargan de proporcionar a los seres vivos la mayor cantidad por molécula gramo de esta fuente, misma que utilizan para desarrollar sus funciones.
- 37** Siglas de las lipoproteínas muy ricas en colesterol y sus ésteres, tiene la función de transportar al colesterol hacia los tejidos extrahepáticos.

LA PROMISCUIDAD DEL GENOMA EUCARIONTE PRIMITIVO

**Fernanda Vargas Romero¹, Angela Downie Ruiz Velasco³,
Alberto José Cabrera Quintero², Francisco Aarón Cruz Navarrete¹**

¹Departamento de Neurodesarrollo y Fisiología. Instituto de Fisiología Celular,

²Departamento de Biología Celular y Fisiología. Instituto de Investigaciones Biomédicas,

³Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Ap. Postal 70-243. Ciudad Universitaria, México D. F. 04510.
Correo E: noraafan@hotmail.com

El estudio del origen de los eucariontes ha llevado a la conocida teoría endosimbiótica. En ésta, el origen de las mitocondrias se explica por la asociación y eventual incorporación de una sola bacteria aerobia al antecesor anaerobio eucarionte. Esto probablemente le permitió aprovechar la concentración creciente de oxígeno en la atmósfera, aumentando su eficiencia para obtener energía. De este modo el genoma de la bacteria se convirtió en el actual genoma mitocondrial. Sin embargo, por estudios recientes se sospecha que no todos los genes incorporados a los eucariontes actuales provienen de un solo antecesor (1,2). Esto se ha propuesto desde el punto de vista filogenético, mediante técnicas basadas en la búsqueda de caracteres compartidos y comparación de genes entre varias especies, para definir su historia evolutiva.

Una manera de explicar lo anterior, es por medio del modelo del cromosoma fluido (2), en donde el genoma procarionte presenta constantes transformaciones y no permanece estático. Así la información genética se transfiere no solo por vía vertical, heredada de sus antecesores, sino también por vía horizontal, donde el intercambio se lleva entre células típicamente asexuales y no emparentadas entre sí.

La simbiosis metabólica, definiéndose como la cooperación entre organismos donde los productos del metabolismo de uno son aprovechados por el otro y viceversa, pudo ser un ambiente benéfico para la transferencia horizontal entre diversas especies bacterianas y el antecesor eucarionte. Una de las hipótesis propone que existieron asociaciones entre el proto-eucarionte y otras células productoras de hidrógeno antes de la endosimbiosis de la proto-mitocondria. Estos organismos podrían haber sido las α -proteobacterias, grupo característico de bacterias que incluye principalmente fotótrofos y simbioses de plantas y animales, además de patógenos como Rickettsiaceae, en los que se ha encontrado un sistema de alta frecuencia de transferencia de genes (sistema GTA).

Otro conjunto de bacterias que pudo haber coexistido con los antecesores eucariontes son las δ -proteobacterias, cuyos procesos metabólicos, de comunicación y de señalización son homólogos a los de los eucariontes. El orden Myxococcal es el más representativo de esta clase. Estas bacterias poseen de los genomas más grandes de los procariontes (9.14 a 12.2 Mb). Presentan conducta social y se integran en una estructura multicelular: los cuerpos fructíferos. La formación de estas estructuras requiere de la coordinación de la motilidad y señalización, además de un grado de diferenciación celular y multicelularidad.

Los lípidos juegan un papel importante en el desarrollo de la agregación, la señalización y la morfogénesis de los myxococcos, además, son su principal fuente de energía. Otras similitudes con los eucariontes son las proteínas cinasas, las proteínas G y las proteínas dependientes de GTPasas que funcionan en la regulación de la polaridad de la célula.

Pujol y colaboradores, concordando con la hipótesis de muchos otros autores, proponen que un organismo del grupo de las α -proteobacterias pudo ser el antecesor de la mitocondria. Este estudio (1), describe además un origen alternativo del metabolismo de los ácidos grasos.

Para llegar a esta conclusión, este grupo buscó secuencias homólogas entre el proteoma humano y el genoma de cuatro especies myxococales, cuya secuencia completa esta disponible en NCBI, y el de otras dos especies, cuyo genoma solo esta disponible como un ensamble preliminar, utilizando BLAST. Obtuvieron 471 proteínas homologas que posteriormente buscaron en 355 especies de bacteria, *archaea* y en 40 especies de eucariontes. Se construyó un árbol filogenético para cada una de las 471 proteínas, de los cuales escogieron 93 árboles donde se veía que el grupo eucarionte tenía un origen myxococal. Por otra parte del proteoma mitocondrial de 2209 eucariontes, obtenidos de NCBI, tomaron la secuencia de 3000 proteínas

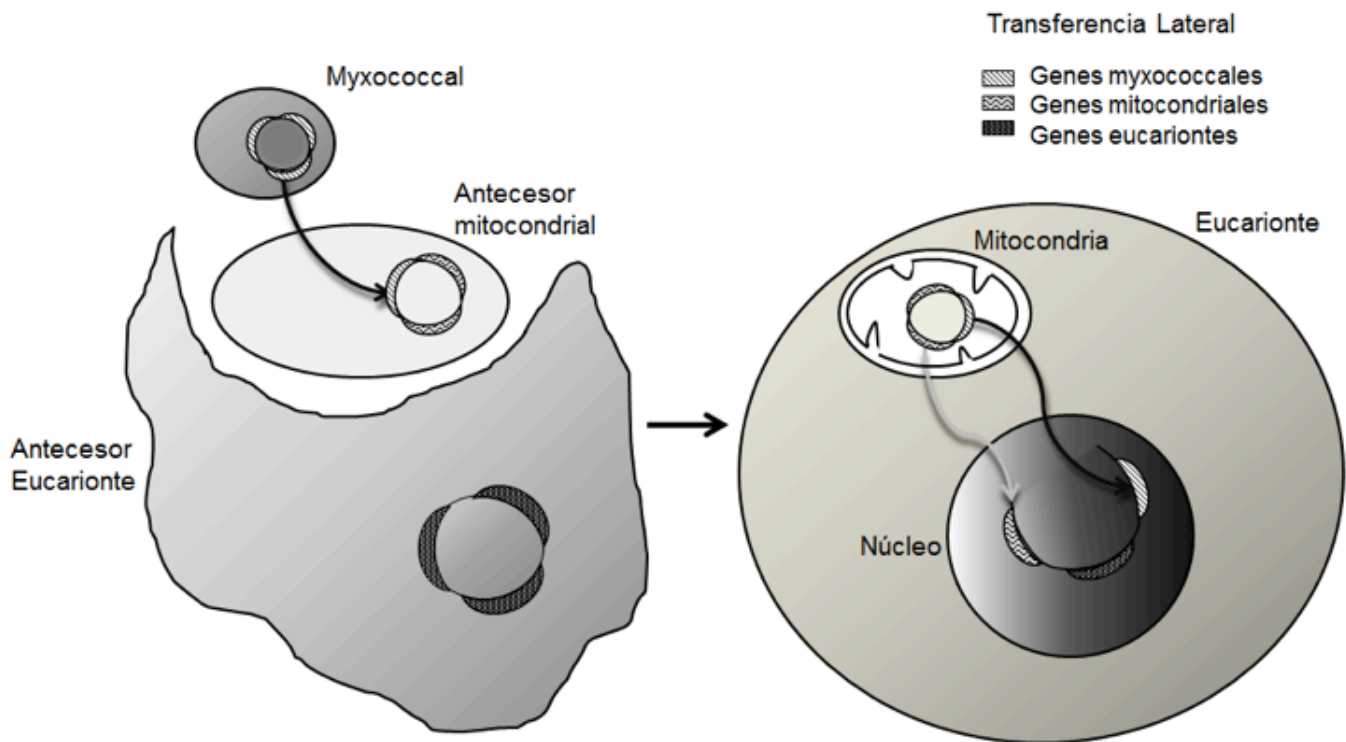


Figura 1. Modelo que propone la transferencia de genes myxococcales al genoma eucarionte. Una bacteria myxococcal transfiere horizontalmente sus genes al ancestro mitocondrial, que posteriormente se involucra en una simbiosis con el antecesor eucarionte. El evento endosimbiótico da origen a la mitocondria y otra transferencia lateral se da entre el genoma mitocondrial y eucarionte. Las flechas ilustran la transferencia de genes y los diferentes patrones de líneas la naturaleza de los genes (adaptado de Schlüter A et.al., 2011).

que clasificaron en 53 grupos de ortólogos, para posteriormente compararlas utilizando BLAST contra el proteoma de 357 bacteria y *archeas*. Su análisis filogenético reveló solamente doce potenciales ancestros myxococcales, que fueron obtenidos usando reconstrucciones ML y Bayesianas. Además analizaron la composición del genoma de los myxococos: *A. dehalogenans*, *H. ochraceum*, *M. xanthus* y el de *S. cellulosum* para identificar conjuntos de genes que se pudieron haber transferido horizontalmente.

Los resultados indicaron que varios genes eucariontes tienen como ancestro a genes de los myxococcos, principalmente los que participan en la β -oxidación, como las acil-CoA deshidrogenasas. Por lo tanto, la mitocondria podría haber sido un vehículo importante de entrada de genes bacterianos tanto de α -proteobacterias como de δ -proteobacterias. Como consecuencia, el genoma del antecesor de la mitocondria se puede considerar una mezcla de al menos dos diferentes linajes bacterianos, de los cuales muchos de sus genes

se conservan en los genomas de los eucariontes actuales (Fig. 1).

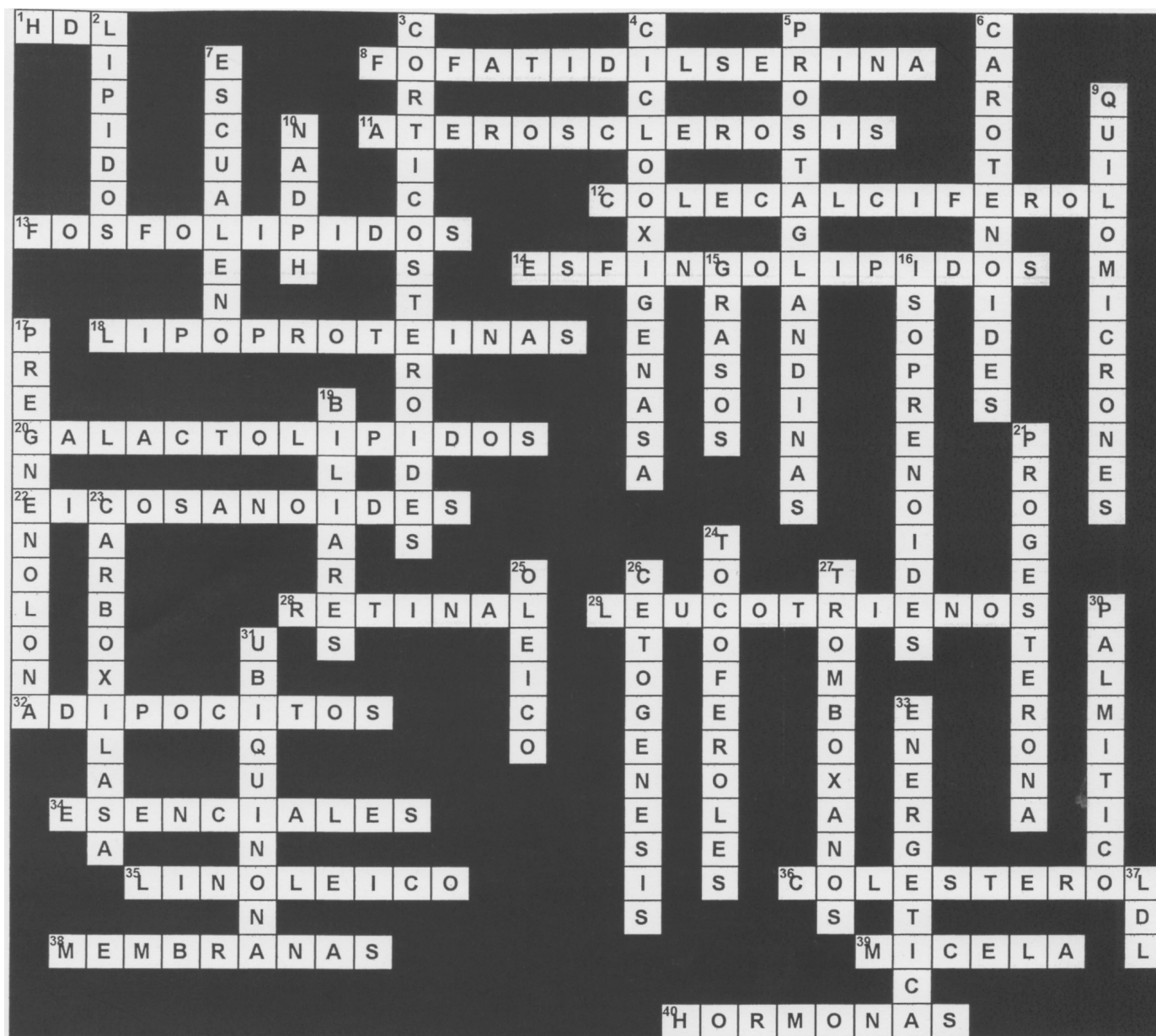
En el (1) los autores concluyen que existen al menos 15 genes eucariontes nucleares de origen myxococcal, algunos de ellos con roles en el metabolismo de lípidos como intermediarios del procesamiento de la acil-CoA. Consideramos que este artículo es un gran avance en el estudio del origen de los eucariontes, demostrando que otros grupos de bacterias pudieron haber dado forma al genoma eucarionte actual, así como hay un progreso para develar la completa identidad del antecesor mitocondrial.

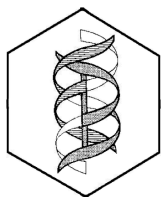
Referencias

1. Schlüter A, Ruiz-Trillo I, Pujol A (2011) Phylogenomic Evidence for a Myxococcal Contribution to the Mitochondrial Fatty Acid Beta-Oxidation. *Plos ONE* 6:e21989, 1-9.
2. Richards TA, Archibald JM (2010) Cell Evolution: Gene Transfer Agents and the Origin of Mitochondria. *Curr Biol* 21:112-114.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ SÍNTESIS LIPÍDICA

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@laguna.fmedic. unam.mx





La Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.

Con objeto de difundir el trabajo de los Profesores de Bioquímica y áreas afines, e impulsar el intercambio de experiencias docentes y fortalecer la enseñanza de la Bioquímica.

CONVOCA

A LOS PROFESORES A PARTICIPAR EN EL

XX CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C. 2012

Que se llevará a cabo los días 2 y 3 de agosto de 2012 en el Aula Magna "Jacinto Pallares" de la Facultad de Derecho de la UNAM, Ciudad Universitaria. México D. F.

El Congreso de la Asociación se ha venido realizando para fortalecer la enseñanza de la Bioquímica y compartir las experiencias docentes, es importante mencionar que forma parte de las actividades de la Semana de Educación Bioquímica que junto con el XLI Taller de Actualización Bioquímica se realiza con el apoyo del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM. Celebramos dos décadas de trabajo educativo y en esta ocasión, queremos hacer énfasis en que la experiencia docente sea la parte central del Congreso, con el eje temático central: "Competencias en la Práctica Docente"; integrando en participaciones orales los métodos de enseñanza, las competencias docentes y cómo evaluamos los profesores que impartimos Bioquímica en los diversos niveles educativos y carreras en México. Los trabajos relacionados con la Bioquímica pero de otras temáticas serán programados para presentarse en cartel y enriquecerán las temáticas tratadas en el Congreso.

Se invita al profesorado en general que imparte docencia en las diversas áreas en las que la Bioquímica forma parte de sus programas, para que al conocer las características de la materia en sus diversas modalidades de acuerdo al nivel y carrera en que se imparte, se refuercen algunos aspectos dentro de los que se considera: métodos de enseñanza y evaluación, materiales didácticos, experiencias docentes, prácticas, programas, planes de estudio, indicadores estadísticos de logros y avances en su enseñanza, uso de las nuevas tecnologías de la información y comunicación, entre otros; en una época en que la enseñanza se perfila como una alternativa para forjar seres humanos capaces, competentes y que puedan insertarse en la sociedad y medios productivos exitosamente.

BASES

1.- Podrán participar los (as) profesores (as) que imparten Bioquímica o áreas afines del nivel medio, medio superior y superior.

2.- Las ponencias deberán ser propuestas en las que se haga énfasis en los aspectos didácticos preferentemente sobre los aprendizajes o contenidos de los programas vigentes, asociados con la realización de actividades frente a grupo, teóricas, experimentales, metodologías de aprendizaje, evaluación, planeación educativa, resultados educativos, competencias, materiales didácticos, tesis, entre otras.

3.- La participación podrá ser de ponente y/o asistente, otorgándosele el reconocimiento personal respectivo siempre y cuando se cumpla con los requisitos que son: pago de inscripción al Congreso, asistencia y participación en el evento.

4.- Para participar como ponente, se deberá enviar a más tardar el 15 de Junio de 2012:

a.- El resumen del trabajo a presentar a la dirección electrónica ampbxampb@gmail.com elaborado de acuerdo al formato indicado en esta convocatoria (punto No. 8), con un máximo de autores por trabajo de 4. Existiendo la posibilidad de aprobar para

su presentación un máximo de 4 trabajos.

b.- El comprobante de pago bancario al Congreso (escaneado, cuidando de que el sello del banco esté en el anverso) por \$600.00 (seiscientos pesos 00/100 MN) por participante y/o autor. Esta aportación incluye su inscripción como asistente.

Por favor realizar su pago en:

Sucursal Bancomer al número de cuenta: 0133718123 a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. e-mail: ampbxampb@gmail.com

5.- Se otorgará constancia como asistente a quienes realicen su inscripción, el pago de \$ 600.00 (seiscientos pesos 00/100 MN) por dicho concepto y que asistan y permanezcan en el Congreso. Las opciones de pago para participar como asistente únicamente son:

A.- Sucursal Bancomer al número de cuenta: 0133718123 a nombre de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. Enviando copia del Boucher a la dirección electrónica email: ampbxampb@gmail.com (Conservar su Boucher original para canjearlo por el recibo oficial de la asociación en fechas de Congreso).

B.- Pago personal en efectivo en las oficinas de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, con la Sra. Marivel Rojas, solicitando recibo por dicho concepto.

C.- Pago personal (sólo para los asistentes, no ponentes) en efectivo el 2 o 3 de Agosto de 2012, fechas del XX Congreso de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C.

6.- Los trabajos participantes, se podrán presentar en las siguientes modalidades: ponencia (20 min) y en cartel.

7.- Para registrar ponencias y carteles se deberán entregar por escrito vía correo electrónico a la dirección: email: ampbxampb@gmail.com de 3 a 5 cuartillas el resumen del trabajo, de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Documento elaborado en Word versión 2003, 2007, letra Arial 12, interlineado 1.5. Con el siguiente formato:

a.- ENCABEZADO: centrado, mayúsculas y minúsculas, (letra Arial 14 negrita, interlineado 1.5) que contenga:

Título del trabajo a presentar
Autores (Apellidos, nombres)
Institución de procedencia.
Dirección de la Institución.
Direcciones electrónicas de los autores del trabajo.

b.- RESUMEN

c.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS REFERENTES AL TEMA A PRESENTAR.

d.- OBJETIVO(S)

e.- METODOLOGÍA

f.- RESULTADOS

g.- DISCUSIÓN O ANÁLISIS DE RESULTADOS

h.- CONCLUSIONES

i.- REFERENCIAS

8.- Las presentaciones orales corresponderán a lo establecido en los Ejes Temáticos a tratar en este Congreso. Otros aspectos relacionados con la bioquímica se presentarán en cartel.

EJES TEMÁTICOS DEL CONGRESO:

a.- Métodos de enseñanza de la Bioquímica o área afín ¿Competencias?

b.- Competencias docentes.

c.- Evaluación por competencias.

9.- Los carteles se colocarán al inicio de la sesión y el o los autores deberán permanecer frente a ellos para su explicación, durante la franja horario en que sea programado.

10.- El registro se llevará a cabo a partir de la publicación de esta convocatoria hasta el 15 de Junio de 2012.

11.- Los trabajos serán revisados y en su caso, aceptados por el Comité Científico del Congreso, dándose a conocer el resultado del 20 de Junio al 5 de julio de 2012.

12.- Cualquier situación no prevista en la convocatoria presente será resuelta por el Comité Organizador.

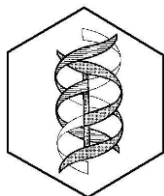
INFORMES

-María Esther Revuelta Miranda. Presidenta de la Asociación. (FES-Cuautitlán UNAM) Sección Bioquímica y Farmacología Humana .Campo I. Teléfono (55) 56 23 20 51. Tel. celular 044 55 16 83 97 32 esther.revuelta@yahoo.com.mx

-Juan Manuel Torres Merino. (FES-Cuautitlán UNAM) Sección Bioquímica y Farmacología Humana .Campo I. Teléfono 044 55 20 86 26 11 participacion_academica@yahoo.com.mx

- Marivel Rojas. Facultad de Medicina. UNAM. Tel 55 (55) 56 23 21 78. amp_ac@laguna.fmedic.unam.mx

- A la dirección del bloguer de la asociación; <http://asociacion-mexicana-profesores-bq.blogspot.com>



ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, A.C.

CONVOCA A LA COMUNIDAD ACADÉMICA NACIONAL A PARTICIPAR EN EL XX CONGRESO

2 y 3 DE AGOSTO DE 2012

A LLEVARSE A CABO EN EL AULA MAGNA "JACINTO PALLARES" DE LA FACULTAD DE DERECHO, UNAM
"COMPETENCIAS EN LA PRÁCTICA DOCENTE"

Tópicos selectos en Bioquímica:
Conferencias magistrales

EJES TEMÁTICOS PARA PRESENTACIONES ORALES:

- A.-MÉTODOS DE ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA
O ÁREA AFÍN ¿COMPETENCIAS?
- B.-COMPETENCIAS DOCENTES
- C.-EVALUACIÓN POR COMPETENCIAS.

CON PRESENTACIÓN ORAL DE TRABAJOS Y
MESAS REDONDAS DE ANÁLISIS INTEGRADAS POR
LOS PONENTES DE CADA TEMA.

PRESENTACIONES en CARTEL

Participación del profesorado de Educación Media Superior, Superior y
Posgrado que imparte: Bioquímica, Biología, Biología celular, Biología
molecular, Nutrición, Química de alimentos, Fisiología, Farmacología, Genética
y áreas afines.

Compartir:

Experiencias docentes
Investigación educativa
Intercambio académico
Métodos de evaluación
Materiales de apoyo a la docencia
Enseñanza experimental
Otros

**PARTICIPA, ASISTE, COMPARTE TU EXPERIENCIA,
FORTALEZCAMOS LA ENSEÑANZA DE LA BIOQUÍMICA.**

**FECHA LÍMITE PARA INSCRIPCIÓN
DE TRABAJOS: 15 de Junio de 2012,**
formato en Word (2003, 2007), envío por
correo electrónico. Ver convocatoria

Informes e inscripciones:

María Esther Revuelta Miranda. Tel. 55 56 23 20 51, e-mail: esther.revuelta@yahoo.com.mx
Juan Manuel Torres Merino. Cel. 044 55 20 86 26 11, e-mail: participacion_academica@yahoo.com.mx
<http://asociacion-mexicana-profesores-bq.blogspot.com> e-mail: ampbxampb@gmail.com
Marivel Rojas. Tel. 55 56 23 21 78, e-mail: amp_ac@laguna.fmedic.unam.mx; reb@bq.unam.mx



XXIX Congreso Nacional DE BIOQUÍMICA

11 al 17 de noviembre de 2012
Oaxaca, Oaxaca

Comité Organizador

Jesús Aguirre Linares · Alicia González Manjarrez · Emilio Rojas del Castillo · Ma. Eugenia Gonsebatt

Comité Local

Lucía Martínez Martínez, Facultad de Medicina y Cirugía, UABJO

Información: www.smb.org.mx



INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB)

La REB es una revista dedicada a la divulgación de temas interesantes y relevantes en el campo de la Bioquímica y sus áreas afines. La Revista está dirigida a profesores y a estudiantes de licenciatura y de posgrado, por lo cual los trabajos que se sometan para su publicación deberán de ser suficientemente claros y explícitos. Los temas se deben de presentar de forma sencilla, organizada y que de manera gradual permitan la comprensión del trabajo.

Se aceptan contribuciones en forma de artículos de revisión y otras comunicaciones que se ajusten a los siguientes lineamientos editoriales:

I. ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o, en su caso, definir las al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando el departamento, la institución, la ciudad y estado, el país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. La afiliación de los autores se indicará con números entre paréntesis. Se proporcionará un título breve con un máximo de 60 caracteres.
- 2) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima de 15 cuartillas a doble espacio, en "Times New Roman 12" como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Las figuras y tablas se presentarán separadas del texto.
- 3) Resumen. Se deberán incluir un resumen en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de diez renglones.
- 4) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.
- 5) Referencias. Se sugieren no más de 15 citas bibliográficas, tanto específicas como de lecturas recomendadas, lo que obliga a los autores a seleccionar aquellas referencias realmente importantes e informativas. Las referencias se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo y deben contener: apellidos e iniciales de todos los autores, año de publicación entre paréntesis, título completo del artículo y después de un punto, el nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen y antecedido por dos puntos, el número de la primera y última páginas, de acuerdo con el siguiente ejemplo:

Martin GM, Austad SN, Johnson TE (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature* gen 113:25-34.

Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma:

Wood KJ (1992) Tolerance to alloantigens. En: *The Molecular Biology of Immunosuppression*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, pp 81-104.

Los libros podrán incluir las páginas totales o las consultadas y se citarán de acuerdo con este ejemplo:

Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

- 6) Figuras y Tablas. Se aceptarán como máximo seis ilustraciones, incluyendo figuras y tablas. Las figuras se pueden presentar en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o del mismo "Word" separadas del texto del artículo. Las figuras deben de estar en blanco y negro, sin fondo ni sombreados. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales, separadas del texto del artículo. Las figuras y las tablas se deberán numerar

con arábigos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán presentar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; las letras y números más pequeños no deben ser menores de dos milímetros. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente u obtener el permiso para su publicación. Las figuras dentro del texto deberán mencionarse con minúsculas, la palabra entera y sin paréntesis; cuando se haga referencia a ellas deberá citarse con la abreviatura, la primera letra mayúscula (Fig 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula (Tabla 2). Para la versión electrónica de la revista se pueden admitir figuras a color, en tal caso se deberán de enviar ambos formatos en blanco y negro y en color.

- 7) Abreviaturas. Las abreviaturas poco comunes que se utilicen en el texto deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

II) OTRAS COMUNICACIONES

- 1) Los temas de las otras comunicaciones pueden ser muy variados; desde resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, etcétera.
- 2) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita en no más de dos páginas.
- 3) Se aceptará un máximo de dos referencias que se incluirán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrá incluir una figura o una tabla, con las características que se indican en el inciso I-6.

Los manuscritos que no cumplan con las especificaciones de la revista no serán aceptados de primera instancia para su revisión. Los manuscritos serán evaluados por tres revisores, quienes opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor de dos meses. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas al autor responsable para su corrección e incorporación en el manuscrito. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la revista, en un lapso no mayor a 30 días; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera, se enviarán al autor responsable.

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bq.unam.mx), con atención al Editor en Jefe y a partir de una dirección de correo electrónico que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá identificar plenamente su adscripción con teléfono y dirección postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje se debe expresar la solicitud para considerar la posible publicación del artículo, el título del mismo, los nombres completos de los autores y su adscripción institucional, así como el número, tipo y nombre de los archivos electrónicos enviados.