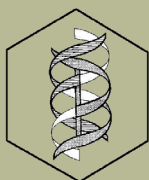


Revista de Educación Bioquímica

REB 2020



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



Asociación Mexicana de
Bioquímicos, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

ARTURO BECERRA MARTÍNEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

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

MARISELA AGUIRRE RAMÍREZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

MARÍA MALDONADO VEGA

Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

JUAN RAFAEL RIESGO ESCOBAR

Instituto de Neurobiología, UNAM
Campus Juriquilla, UNAM

ERIKA TORRES OCHOA

Departamento Académico de Ingeniería en Pesquerías
Universidad Autónoma de Baja California Sur

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

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 39, Número 2, junio de 2020, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correspondencia: Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Correo E: reb@bq.unam.mx <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/index.html>
Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en junio del 2020.
El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LOS TIEMPOS DE COVID-19 ¿LA NUEVA REALIDAD? José Víctor Calderón Salinas Rafael Camacho Carranza.....	37
--	----

ARTÍCULOS

LAS BOMBAS DE CALCIO SERCA: SU PAPEL EN LA PATOGÉNESIS TUMORAL E IMPLICACIONES CLÍNICAS Eduardo Izquierdo-Torres, Dalia Lozano-Arriaga, Andrés Hernández-Oliveras y Ángel Zarain-Herzberg.....	40
PRODUCCIÓN Y FUNCIONAMIENTO DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN PLAQUETAS Sandra Hernández-García, Facundo C. Meneses Melo y José Víctor Calderón-Salinas.....	52

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ VIRUS Yolanda Saldaña Balmori.....	61
SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ VIRUS Yolanda Saldaña Balmori.....	66
INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	67

EDITORIAL

LOS TIEMPOS DE COVID-19 ¿LA NUEVA REALIDAD?

Se habla mucho, casi hasta la saciedad, de que tenemos y tendremos una nueva realidad, que el coronavirus SARS-CoV-2 recorriendo el mundo nos ha cambiado y lo seguirá haciendo, que estamos haciendo y tendremos que hacer adaptaciones esenciales a nuestro estilo de vida. La humanidad se mueve entre el miedo, la incertidumbre, la readaptación a las interacciones humanas, generando agotamiento mental y diferentes estados emocionales que sin duda han provocado alteraciones biológicas y psicosociales.

Se dan recomendaciones por todos lados y en todos los medios dicen cómo debe hacerse tal o cual cosa y cómo debemos comportarnos en tal o cual sitio o situación. Debido a criterios e interpretaciones, algunas indicaciones parecen asfixiantes y otras ilógicas, aunque muchas, afortunadamente la mayoría, lógicas y adecuadas y no importa que sean excesivas.

Exagerar o minimizar es en esos extremos donde se mueven las opiniones y ambos hacen daño, evidentemente aun más la minimización o ignorar las medidas y no por ignorancia de conocimiento, sino con una clara idea de negar la pandemia, sus alcances y nefastas consecuencias.

Se interpretan de manera estricta o laxa las cifras de contagio, de morbilidad y de fallecimientos, cada persona se vuelve experta y opina como un virólogo, epidemiólogo o estadístico poblacional, con solo un análisis apenas discreto, por decirlo de manera optimista, evidentemente sin integrar y contextualizar la opinión derivada de una información también parcial y sin contexto global. Se politiza y polariza la información y en ambos lados hay parálisis de acciones por no dar la razón a otras partes. No solo a nivel gobierno, sino en los núcleos profesionales, laborales, sociales, familiares y por supuesto en los medios de comunicación.

Se critica la inacción de las estructuras de gobierno y al minuto siguiente se censura el coartar las libertades individuales por detener a un vendedor ambulante al no usar cubrebocas y ofrecer sus productos sin las medidas de sanidad indicadas. Se

critica, con razón, la deficiente acción preventiva en aeropuertos y se sale en masa a hacer filas para comprar cerveza sin medidas adecuadas de distancia física y uso de cubrebocas. Se dice que en otros países se hizo lo correcto, pero no habría disposición a toques de queda, con la participación de policía o militares para hacer cumplir el confinamiento, la aplicación de sanciones económicas y hasta detenciones por no cumplir las disposiciones gubernamentales, tal y cómo lo han hecho países donde se aplica, se respeta y se da a respetar el estado de derecho, las autoridades, la sociedad, la comunidad y la individualidad. En nuestro país, en no pocas ocasiones, la acción y el compromiso individual y comunitario es deficiente, cuando ello debería ser la base para construir una defensa efectiva ante la pandemia.

¿Nueva realidad o continuar como hasta ahora? Una sociedad con baja crítica y menor autocrítica, con baja cultura en salud y casi inexistente cultura científica. Una sociedad profundamente impregnada de interpretaciones mágico-religiosas y escaso análisis lógico-racional; que atiende rumores y dichos, aun ilógicos y muchas veces peligrosos, que desatiende medidas preventivas evidentemente correctas. Miembros de la sociedad que pueden aceptar un complot internacional, tratamientos mágicos que pueden curar todo -también la enfermedad COVID-19-, pero que no confían en el desarrollo científico de vacunas o medicamentos antivirales y menos aun de estudios serios sobre otras formas de tratamiento, que prefiere hacer caso a resultados anecdóticos y leyendas urbanas, que no tienen sistematización de resultados, ni fueron analizados con las pruebas estadísticas adecuadas.

¿Nueva realidad? Que nos lavemos las manos como deberíamos de haberlo hecho siempre y no con solo una aspersión de agua y embarrando el jabón, como se hacía por flojera o desidia. Lavarse las manos con frecuencia ¿por qué nuevo? Eso se debería hacer, después de usar el transporte público, al entrar de la calle, antes de comer y después de ir al baño, como reza el dicho, muchos somos testigos de que no todos lo hacían, en baños del

cine, de restaurantes, de centrales de autobuses, aeropuertos o carreteras. Sin duda debería haberse hecho siempre, no solo ahora.

Usar cubrebocas, saber estornudar con pañuelo o en la parte interna del codo, para reducir la contaminación, no salir de casa, ventilar las habitaciones, que le de luz de día, evitar aglomeraciones, no ir o recibir visitas cuando se tienen enfermedades respiratorias ¿Nueva realidad? No debería ser, muchas culturas lo hacen desde hace mucho, incluso el dicho de las abuelitas era que no salieras porque empeoraría la enfermedad y se podría contagiar a otros, comer bien y no exponerse a cambios de temperatura, todas las medidas que ahora parecen nuevas desde hace mucho tiempo han sido recomendaciones no solo de especialistas, "rincón, comida y mugre" dicho de neumólogos tradicionales (que quiere decir no salir, comer bien y no a los cambios de temperatura), sino también recomendaciones de la familia; no se hacía ¿por qué? intransigencia, inconciencia, falta de solidaridad, ignorancia, prepotencia ¿quién lo sabe?

¿Protegerse de contagios con instrumental contaminado con fómites es nuevo? ¡No! y ¿se hace algo? ¡No! ¿Cuántas personas agregan cloro o algún descontaminante a la basura, las bolsas de basura, el desecho de papel higiénico, toallas desechables? ¿Cuántos estornudan cubriéndose con la mano y enseguida usan pasamanos, perillas de puertas, platos para servir en restaurantes, utensilios de cocina y comida, alimentos crudos y procesados? Ahora calificamos como "videntes del futuro", lo que antes eran "personas exageradas", por ejemplo, un comensal limpiando con ahínco una botella de vino antes de abrirla y ofrecerla para su consumo o reclamando airadamente que un mesero se tocara la boca y ofreciera alguna vianda o utensilios con alimentos ¿Es ésta una nueva realidad, o debió hacerse siempre?

¿Es una nueva realidad que no se usen uniformes del personal de salud en la calle ya que con esas prendas puede contaminar y exponer a la población con esta práctica? Las batas que usan médicos y enfermeras, personal de laboratorios químicos, estudiantes de áreas biomédicas y químico-biológicas, son instrumentos de trabajo, que tienen la finalidad de proteger al paciente y al personal que la porta; el uso de la bata busca no llevar al interior la contaminación de la calle y no llevar a la calle la contaminación del área hospitalaria o del laboratorio sea biomédico o fisicoquímico. Por lo cual no se debería, ni ahora ni antes, usar batas y uniformes como un atuendo de traslado, como un

uniforme escolar o laboral, porque evidentemente no lo es. Sin embargo, se podía y se puede aun ahora ver a profesionales y estudiantes comiendo fuera del área laboral con batas y uniformes de trabajo, viajando por transporte particular y público, llegando a sus casas, esperamos no sea frecuente, sin cuidar que la bata contamine su casa y a sus allegados, con mayor o menor impacto a la salud, pero siempre como un riesgo.

Un apunte aparte es el estetoscopio que frecuentemente se cuelga del cuello y cuya cápsula y membrana se encontrarán a centímetros de la boca y la nariz, después de tocar el brazo, el pecho y el dorso del paciente en áreas que no fueron descontaminadas y el estetoscopio tampoco lo fue después de la auscultación ¿Será nueva realidad el manejo y portación del estetoscopio? o ¿antes no importaba y ahora sí? o ¿seguirán estas y otras prácticas una vez que en algún momento se reduzca la posibilidad de padecer COVID-19?

¿Es una nueva realidad el preocuparnos por el sobrepeso, la obesidad, la diabetes y la hipertensión, como factores de riesgo de complicaciones severas de COVID-19? No debería de serlo, las acciones de gobierno, de los sistemas de salud y sobretodo la conciencia individual deberían haber puesto en marcha o fortalecer las acciones ya iniciadas para cambiar hábitos y alimentarnos de manera sana y responsable, lo que permitiría hacer frente a otra pandemia "la obesidad" que tiene décadas avanzando contundentemente, ganando terreno y que ahora choca de lleno con esta "nueva realidad" aumentando el impacto a la salud ¿Será esta nueva realidad suficiente para ahora si tomar medidas eficientes desde el ámbito personal hasta las esferas de los programas de intervención gubernamentales? ¿O sólo se normalizará y pasará al anecdótico?

En esta nueva realidad, las clases a distancia en aulas virtuales y el trabajo en casa se han tenido que implantar y desarrollar a pasos agigantados, con mayor o menor éxito, luchando con anchos de banda deficientes y mala estabilidad de las líneas de internet que tenemos en México; a estas deficiencias en las tecnologías, se suma la dificultad de acceso a *hardware*, *software* y la propia experiencia de los usuarios, que no estaban, en muchos casos, ni cercanamente preparados para hacer frente de manera eficiente al reto planteado. Lo anterior, aunado a las dificultades para que los alumnos cuenten con los dispositivos que les permitan generar una comunicación adecuada, ahora transferida al ámbito digital, también son elementos adversos

la falta de contacto visual, la dificultad para usar la expresión corporal, la concentración de los alumnos y profesores, la posibilidad de instalarse en una reunión, conectarse a la reunión y realizar otras actividades y la salida de las reuniones por caída de la red informática, entre otras dificultades. Sin embargo, tampoco debería de ser una nueva realidad, el país en general, por supuesto que hay excepciones, ha quedado atrás en el desarrollo de estrategias digitales para el trabajo y la educación. Se recorren kilómetros en las ciudades y se mueven múltiples profesionistas a través del país para reuniones que duran 2 o 3 horas y que se podrían resolver a distancia con similar eficacia, se podría tener una mayor asistencia a seminarios, simposios e incluso congresos en modalidades mixtas (presencial-virtual). Esto evitaría grandes gastos y disminuiría la contaminación y se podría tener mejor eficiencia en horas-trabajo. Aun con el desarrollo impresionante de plataformas de comunicación a distancia muchas instituciones han quedado rezagadas en el desarrollo y promoción de tales herramientas, la generación de firmas digitales, la adaptación de aulas virtuales para el desarrollo de reuniones mixtas de manera cotidiana. En tal

sentido la pandemia no generará otra realidad, nos llevará obligadamente a una realidad a la que nos resistíamos a entrar.

Dentro de la incertidumbre vamos avanzando para entender qué y cómo será esa supuesta nueva realidad. Esperemos que nos lleve a un mejor estado en los diferentes aspectos, que no se diluyan las buenas prácticas, regresemos al mismo lugar y que sepamos afrontar las cosas difíciles, adaptándolas, integrándolas y que de todo esto resulte algo mejor en todos los aspectos posibles.

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Editor en Jefe, REB

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y Estudios Avanzados,
IPN

Dr. Rafael Camacho Carranza
Editor, REB

Departamento de Medicina Genómica y
Toxicología Ambiental
Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM

LAS BOMBAS DE CALCIO SERCA: SU PAPEL EN LA PATOGÉNESIS TUMORAL E IMPLICACIONES CLÍNICAS*

Eduardo Izquierdo-Torres¹, Dalia Lozano-Arriaga¹, Andrés Hernández-Oliveras² y Ángel Zarain-Herzberg^{1**1}

¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México. ²Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana, Xalapa, Veracruz, México.

*Autor de correspondencia correo E: zarain@unam.mx

RESUMEN

El ion calcio (Ca^{2+}) es un segundo mensajero que controla una gran variedad de procesos celulares, entre los cuales destacan aquellos que están alterados en células cancerosas. Dentro de las proteínas involucradas en la homeostasis de Ca^{2+} se encuentran las ATPasas SERCA, que lo bombean desde el citosol hacia el lumen del retículo endoplásmico para restaurar el estado de reposo. Los genes SERCA (*ATP2A1-3*) codifican para distintas isoformas funcionales de la proteína. La expresión y/o función de SERCA se encuentra alterada en diversos tipos de cáncer, entre los que se encuentran gástrico, colon, mama, pulmón, tiroides, hígado, oral y próstata, entre otros. Sin embargo, aún se desconocen parte de los mecanismos que controlan la expresión de SERCA tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, así como su papel en la carcinogénesis. Entender el rol de SERCA en este proceso podría llevarnos a desarrollar mejores estrategias terapéuticas y de pronóstico para mejorar el tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

ABSTRACT

The calcium ion (Ca^{2+}) is a second messenger, which controls a wide variety of cellular processes, among which are those that are altered in cancer cells. One of the proteins involved in Ca^{2+} homeostasis is SERCA ATPase, which pumps it from the cytosol to the lumen of the endoplasmic reticulum to restore the steady state. SERCA genes (*ATP2A1-3*) encode for different functional isoforms of the protein. The expression and/or function of SERCA is altered in various types of cancer, such as gastric, colon, breast, lung, thyroid, liver, oral, and prostate cancer, among others. However, part of the mechanisms that control SERCA expression in both physiological and pathological conditions are unknown, as well as its role in carcinogenesis. Understanding the role of SERCA in this process could lead us to develop better therapeutic and prognostic strategies, to improve the treatment of patients with different types of cancer.

Señalización por Ca^{2+}

Dentro de los segundos mensajeros utilizados por las células eucariontes, el Ca^{2+} es posiblemente el más importante debido a su versatilidad y a la gama de procesos celulares y moleculares que regula, los cuales van desde la proliferación hasta la muerte celular, pasando por la transcripción, el metabolismo, la contracción muscular, entre otros

(1). La regulación precisa de esta señalización depende de proteínas efectoras que censan, almacenan y transportan continuamente el Ca^{2+} entre compartimentos celulares como el citoplasma, el retículo sarco(endoplásmico) (RE), la mitocondria, el aparato de Golgi, los lisosomas y el espacio extracelular. El sistema de señalización por Ca^{2+} puede dividirse en 4 etapas que se detallan en la Fig. 1 (2).

PALABRAS

CLAVE:

SERCA,
señalización
por calcio,
cáncer.

KEY WORDS:

SERCA,
calcium
signaling,
cancer.

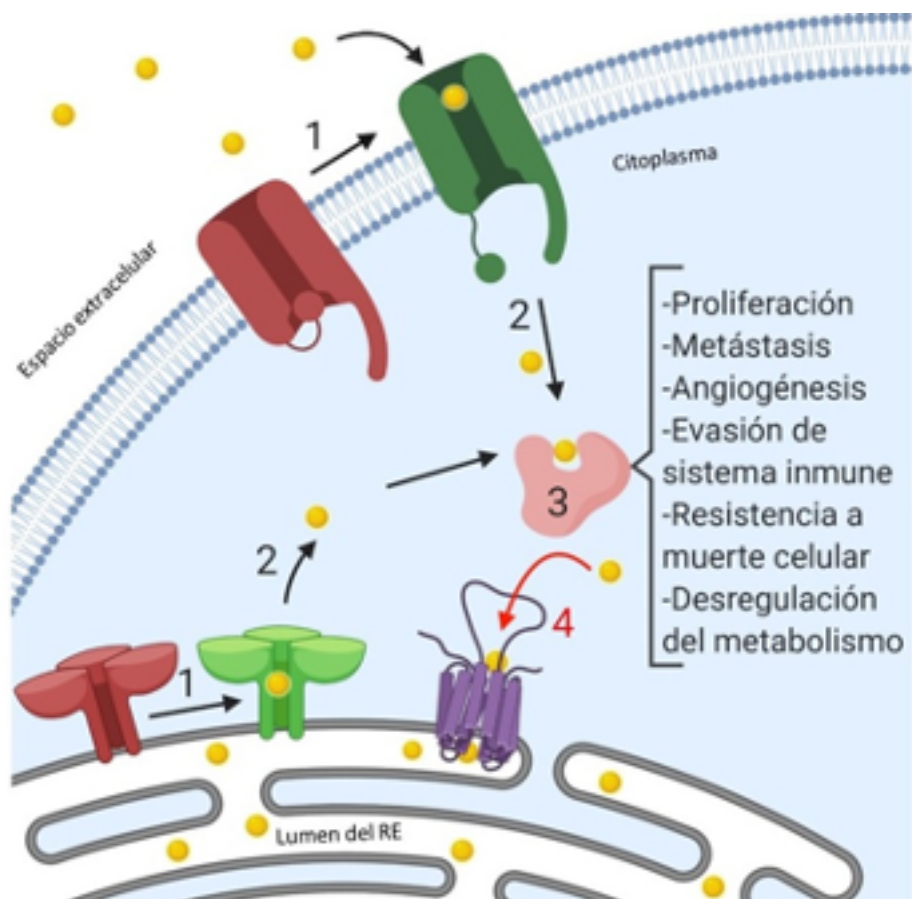


Figura 1. Etapas de señalización mediada por Ca^{2+} . 1) Identificación de un estímulo que genera señales para el transporte de Ca^{2+} a través de la activación de los canales de Ca^{2+} de membrana plasmática y del RE; 2) Los canales activos (verde), permiten el flujo de Ca^{2+} del espacio extracelular y del RE hacia el citoplasma (etapa de activación); 3) Decodificación de la señal por proteínas efectoras de alta afinidad por Ca^{2+} . El aumento en las concentraciones de Ca^{2+} en el citoplasma activa una amplia variedad de vías de señalización dependientes de Ca^{2+} , las cuales pueden estar relacionadas con las características distintivas de las células tumorales; 4) Disminución del Ca^{2+} citosólico para restaurar el estado de reposo (etapa de desactivación). Este transporte, que es mediado principalmente por SERCA (morado), desactiva las vías de señalización dependientes de Ca^{2+} .

En el espacio extracelular, las concentraciones de Ca^{2+} suelen encontrarse entre 1-2 mM, mientras que en el citosol pueden variar entre 10-100 nM en el estado de reposo, o 100-1000 nM en el estado activado. En el lumen del RE, organelo que es el principal reservorio intracelular de Ca^{2+} , su concentración está en el rango de 100-500 μM (3). La activación de un proceso específico depende de la magnitud de la elevación del Ca^{2+} citosólico, así como de la duración de dicho estímulo.

Los componentes del sistema de señalización por Ca^{2+} se pueden dividir en varios grupos (1):

- Receptores de superficie celular: como los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés) y receptores acoplados a cinasas de tirosina (RTK), los cuales unen principalmente a distintas isoformas de la fosfolipasa C (PLC) (1).

- Canales de Ca^{2+} : introducen Ca^{2+} hacia el citosol durante la activación. Están localizados ya sea en la membrana celular o en la membrana de diversos organelos. Los hay de diferentes tipos y tienen funciones específicas en los distintos tipos celulares. Ejemplos de este grupo son los canales operados por voltaje (VOC), el receptor de rianodina (RyR) y el receptor de inositol trifostato (IP3R) (1).
- Bombas e intercambiadores: son responsables de bombear el Ca^{2+} hacia el exterior celular o hacia el interior de organelos; operan en diferentes tiempos durante el proceso de desactivación. La ATPasa de Ca^{2+} del Retículo Sarco(Endo)Plásmico (SERCA) y la ATPasa de Ca^{2+} de la membrana plasmática (PMCA), así como el intercambiador $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ son ejemplos de este grupo (4).

- Amortiguadores de Ca^{2+} : son proteínas de unión a Ca^{2+} que se encuentran tanto en el citosol como en el interior de organelos. Permiten almacenar grandes concentraciones de Ca^{2+} para una señalización más rápida y eficiente. La calsecuestrina y la calreticulina son ejemplos de este grupo (2).
- Sensores de Ca^{2+} : son proteínas que activan diferentes vías de señalización en respuesta a la detección de cambios en las concentraciones de Ca^{2+} en un rango muy amplio. La calmodulina y la molécula de interacción estromal (STIM1) son ejemplos de este grupo (4).

Las alteraciones en la señalización por Ca^{2+} pueden ser el motor para el desarrollo de muchas patologías, como enfermedades cardíacas, neurológicas y cáncer (5).

Las bombas SERCA

Las bombas SERCA son ATPasas de tipo P que tienen como función principal mantener concentraciones citosólicas de Ca^{2+} bajas, mediante el bombeo (a través de la hidrólisis de ATP) de éste hacia el lumen del RE. Los genes *ATP2A1*, 2, y 3 codifican en humanos para distintas isoformas de las proteínas SERCA1, 2 y 3, respectivamente (6). Su expresión es regulada tanto por tipo de tejido como por estadio del desarrollo (7). Las isoformas de SERCA1 (a y b) se expresan en músculo esquelético de contracción rápida, SERCA1a en adultos y SERCA1b en neonatos (8); además, existe una tercera isoforma, SERCA1 truncada (S1T) que es inducida bajo condiciones de estrés del RE (6); SERCA2 tiene 4 isoformas (a-d) que se expresan preferentemente en músculo esquelético de contracción lenta, corazón, músculo liso, neuronas y células hematopoyéticas. SERCA2b es la única isoforma que se expresa constitutivamente en todos los tipos celulares y es co-expresada junto con las isoformas específicas de tejidos (9, 10). SERCA3 tiene 6 isoformas (a-f) que se expresan en tejidos epiteliales y endoteliales, páncreas, tracto gastro-intestinal, tracto respiratorio, timo, bazo, médula ósea, células hematopoyéticas, células de Purkinje del cerebelo, entre otros (11). Todas las isoformas son funcionales y se diferencian entre ellas en el extremo carboxilo terminal, pues la edición alterna del RNA mensajero (RNAm) se da en el extremo 3' (Fig. 2A). Su peso molecular aproximado es de 110 KDa (5). Sin embargo, a pesar del gran parecido en la secuencia de aminoácidos entre las diversas isoformas, sus propiedades bioquímicas son distintas. Por ejemplo, las isoformas de SERCA2 tienen una afinidad por

Ca^{2+} ($K_{0.5} = 0.1 - 0.2 \mu\text{M}$) aproximadamente 6 veces mayor que las isoformas de SERCA3 ($K_{0.5} = 1.2 - 1.6 \mu\text{M}$); no obstante, las isoformas de SERCA3 tienen una velocidad de transporte de Ca^{2+} mayor (12), sugiriendo que cada isoforma se activa en un momento determinado y que no tienen redundancia funcional (Fig. 2B y 2C).

La actividad de las enzimas SERCA puede regularse a muchos niveles. Se han reportado diversas modificaciones postraduccionales que regulan la actividad de SERCA2, entre las cuales se encuentran la glicosilación, acetilación, fosforilación, sumoilación, glutationilación, O-GlcNAcilación, entre otras (5); también se han descrito interacciones de SERCA con proteínas como Bcl2 y p53, ésta última es capaz de unirse directamente a SERCA a través de su extremo carboxilo terminal. Esta interacción física cambia estado oxidativo de SERCA a través de la disminución de la sulfonación de un residuo de cisteína, provocando aumento en el Ca^{2+} en el RE. La sobrecarga de Ca^{2+} en el RE favorece su transferencia a la mitocondria, lo cual conduce a apoptosis. Se ha observado que la inhibición farmacológica de p53 o la presencia de p53 no funcional por mutaciones sin sentido, inhiben la actividad de SERCA (13, 14). También existen péptidos endógenos como fosfolamban y sarcolipina que inhiben la actividad de SERCA 1 y 2. Por otro lado, se ha reportado que la calreticulina regula específicamente la actividad de la isoforma SERCA2b, ya que esta última, a diferencia de SERCA2a, tiene su extremo COOH - terminal mirando al lumen del RE (15).

Generalidades sobre el cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que comparten características comunes, siendo la principal el crecimiento celular anormal. Esta característica le permite a las células tumorales ser independientes y móviles, permitiéndoles viajar grandes distancias y colonizar órganos distintos del cual se originaron (16).

En uno de los artículos más importantes en el campo del cáncer, Hanahan y Weinberg enlistaron y explicaron las características que comparten las células cancerosas, las cuales les confieren grandes ventajas de supervivencia en comparación con las células normales. Estas características distintivas son:

- Señalización proliferativa sostenida
- Evasión de supresores del crecimiento
- Invasión y metástasis
- Inmortalidad replicativa
- Inducción de angiogénesis
- Resistencia a la muerte celular

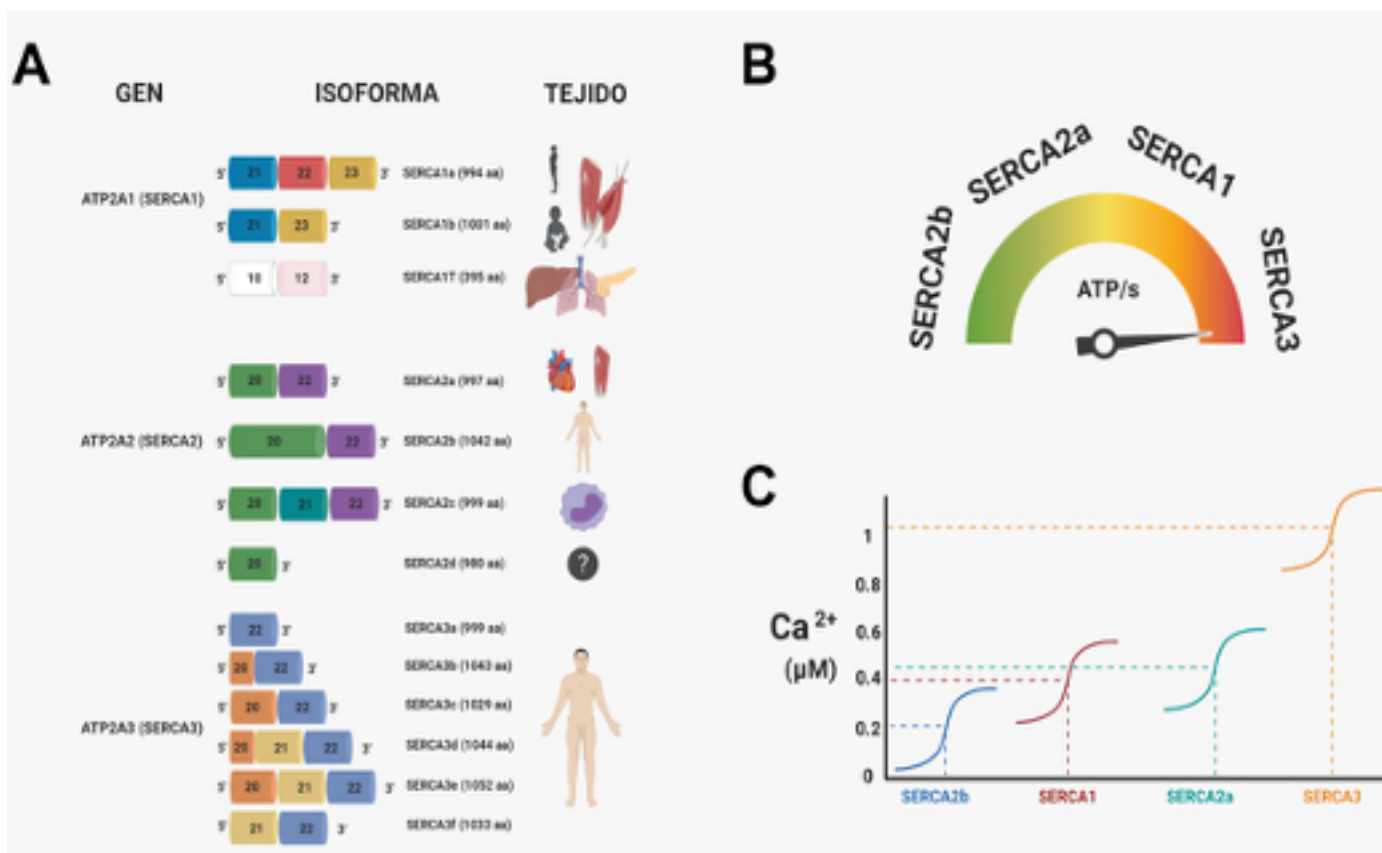


Figura 2. Isoformas y propiedades bioquímicas de las enzimas SERCA. A) Los genes ATP2A1, ATP2A2 y ATP2A3 generan distintas isoformas funcionales de SERCA, las cuales difieren entre sí en su extremo carboxilo terminal. Todas las isoformas tienen un peso molecular aproximado de 1000 kDa, con excepción de SERCA1t, la cual es una isoforma trunca que si bien no se ha demostrado que pueda bombear Ca^{2+} , es altamente expresada en condiciones de estrés del RE. Las distintas isoformas presentan diferentes propiedades bioquímicas a pesar de su similitud estructural. B) La velocidad de transporte de Ca^{2+} es mayor en las isoformas de SERCA3, mientras que la que presenta una velocidad menor es SERCA2b. C) La afinidad por Ca^{2+} también varía, mientras que SERCA2b tiene una $K_{0.5} = 0.2 \mu\text{M}$, las isoformas de SERCA3 promedian una $K_{0.5} = 1.2 \mu\text{M}$, por lo cual se puede inferir que SERCA2b se encuentra activa de manera constitutiva, mientras que SERCA3 se activa cuando la $[\text{Ca}^{2+}]$ citosólico es elevada, durante la etapa de activación.

- Evasión del sistema inmune
- Desregulación del metabolismo energético

Adicionalmente, propusieron a las mutaciones e inestabilidad genómica, así como a la inflamación crónica, como procesos o mecanismos que permiten el desarrollo de tumores y favorecen la aparición de las 8 características anteriores (17).

El cáncer es, además, un problema de salud pública tanto en México como a nivel mundial (Fig. 3). Su incidencia y mortalidad se encuentran en aumento por razones bastante complejas. El cáncer es una enfermedad que en mayor proporción afecta a personas adultas, siendo el envejecimiento un factor de riesgo reconocido para el desarrollo del cáncer, ya que este proceso fisiológico afecta varios mecanismos celulares importantes, provocando deterioro de proteínas y acumulación de daño al

DNA. Por lo tanto, el incremento en la incidencia del cáncer está relacionado con el aumento en la esperanza de vida a nivel mundial, así como con crecimiento de la población; además, la prevalencia y distribución de los distintos factores de riesgo conocidos contribuyen a este fenómeno (18).

De manera general, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres, ocupando el 30% del total de nuevos casos diagnosticados; mientras que en hombres es el cáncer de próstata, con el 20%. Sin embargo, el cáncer de pulmón y bronquios es el que tiene una mortalidad más alta en ambos sexos, con 24 y 23%, respectivamente (19).

En México, solamente en el año 2018 se diagnosticaron 190,667 nuevos casos de cáncer, de los cuales 85,616 correspondieron a hombres y 105,051 a mujeres. Los tipos de cáncer más comunes en

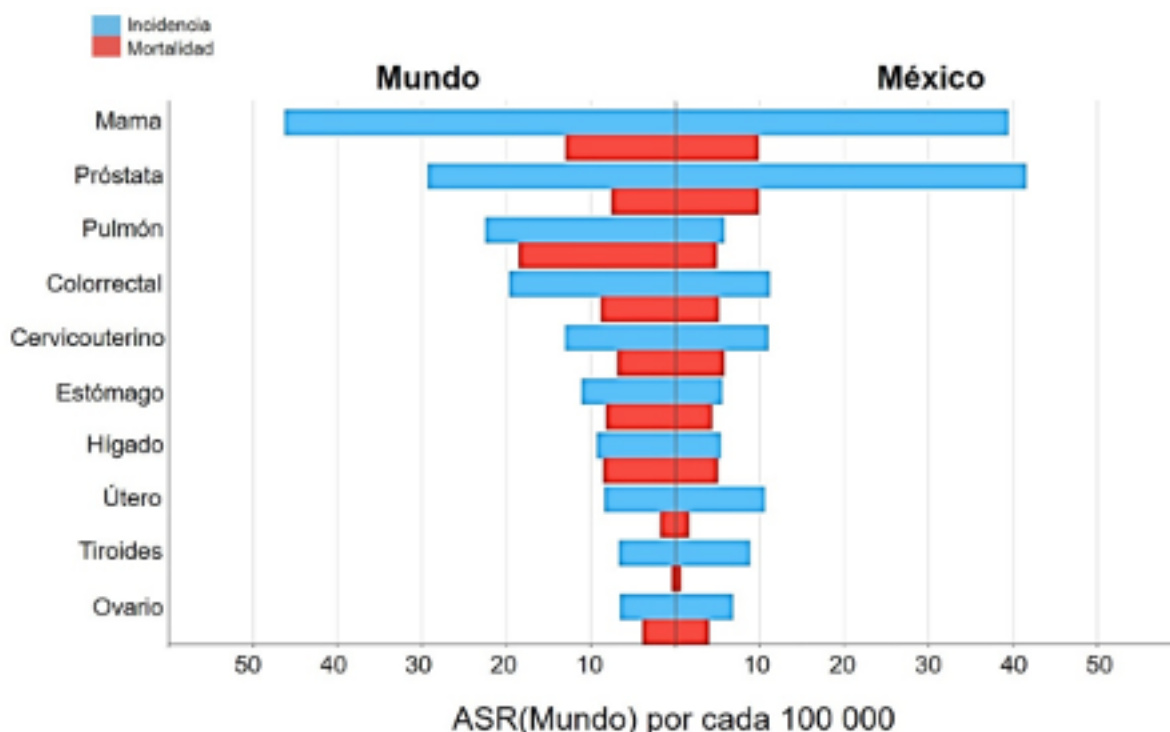


Figura 3. Incidencia y mortalidad de los 10 principales tipos de cáncer en México y a nivel mundial. Los datos fueron tomados de la base de datos de GLOBOCAN, y muestran la incidencia y mortalidad en ambos sexos y en personas con un rango de edad de 0-79 años por cada 100 mil habitantes, de los 10 tipos de cáncer más prevalentes a nivel mundial y en México durante el 2018.

hombres fueron de próstata (29.3%), colorrectal (9.1%), testicular (5.4%), pulmón (5.3%) y de estómago (4.6%); en el caso de las mujeres, los más comunes fueron de mama (26%), tiroides (9.7%), cérvico-uterino (7.5%), útero (6.9%) y colorrectal (6.8%) (18).

La mortalidad es un aspecto importante al hablar de cáncer, ya que el pronóstico varía dependiendo del estadio en que sea detectado, por ejemplo; la supervivencia a los 5 años en un paciente con diagnóstico de carcinoma de colon temprano, es de aproximadamente el 90%, mientras que en un carcinoma avanzado ésta se reduce a menos del 10%. En el caso del cáncer de próstata, los tratamientos son menos efectivos en el carcinoma avanzado que cuando se detecta en etapas tempranas. Por ejemplo, la tasa de mortalidad a 5 años es del 98% para el cáncer diagnosticado en estado avanzado, a diferencia del diagnóstico temprano, donde la mortalidad a 5 años es del 30%.

Evidencias de la alteración de las enzimas SERCA en el cáncer

Ya que la señalización por Ca^{2+} esté involucrada en la regulación de prácticamente todas las ca-

racterísticas del cáncer (3), no resulta sorpresivo que se haya propuesto una función importante de la bomba SERCA en la patogénesis tumoral; y efectivamente se han detectado alteraciones en la expresión de SERCA en diversos tipos de tumores.

La primera evidencia de la relación entre las enzimas SERCA y el cáncer se dio mediante el uso de taspargina (Tg), un inhibidor específico de las enzimas SERCA, donde se observó que su aplicación promovía la formación de tumores en la piel de ratones (20), así como la activación de las vías de señalización de la cinasa de serina/treonina Raf-1 y de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), las cuales están asociadas con cáncer (21). Posteriormente, ya de forma directa, se encontró que los ratones con una sola copia funcional del gen de la enzima SERCA2 (*ATP2A2*), desarrollaban cáncer a edad avanzada en células escamosas de estómago, esófago, mucosa oral, lengua y piel (22).

Cáncer gástrico y de colon

Una de las primeras evidencias de la alteración de SERCA en estos tejidos, fue que la expresión de SERCA3 se encuentra disminuida en distintas

líneas celulares de cáncer gástrico y de colon, en comparación con células no neoplásicas (23). Además, la disminución de la expresión de SERCA3 es un evento temprano de la carcinogénesis de colon y dicha disminución está vinculada con el aumento en la señalización de la vía de Adenomatous Polyposis Coli (APC)/ β -catenina/Factor de transcripción 4 (TCF4) (también conocida como vía de Wnt), la cual está involucrada en el desarrollo de varios tipos de cáncer, principalmente de colon (24); estos hallazgos han llevado a proponer a SERCA3 como un marcador de diferenciación en cáncer de colon.

Reforzando la anterior propuesta, en el laboratorio hemos demostrado que la inducción de diferenciación en líneas celulares de cáncer gástrico KATO-III, y de colon Caco-2, a través del tratamiento con butirato de sodio (NaB) o del contacto por confluencia, activa la expresión de SERCA3 tanto a nivel de RNAm como de proteína, siendo esta activación dependiente de la interacción de los factores de transcripción Sp1, Sp3 y KLF4 con el promotor proximal del gen *ATP2A3* (25).

De manera adicional a los mecanismos transcripcionales mencionados anteriormente, en el laboratorio hemos estudiado los mecanismos epigenéticos como participantes en la regulación de la expresión de los genes SERCA. La expresión de *ATP2A3* en estas líneas celulares es controlada por metilación del DNA. Este mecanismo está involucrado en el silenciamiento de los genes a través del reclutamiento de represores transcripcionales, y de la interferencia con la unión de factores de transcripción que activan la transcripción. El tratamiento con 5-azacitidina, un inhibidor de DNA metiltransferasas (DNMTi), induce la expresión de SERCA3, disminuyendo parcialmente el estado de metilación de su promotor, que se encuentra altamente metilado en condiciones normales de cultivo (26).

Otro mecanismo epigenético son las modificaciones postraduccionales de las histonas (MPT), las cuales empaquetan el DNA y regulan su función dependiendo de las MPT que presenten. Las Desacetilasas de Histonas (HDAC), están involucradas en el silenciamiento transcripcional a través del remodelaje en la estructura de la cromatina; la tricostatina A (TSA), un inhibidor de HDAC (HDACi), es capaz de inducir la expresión de SERCA3 (26). La expresión deficiente de SERCA3 en cáncer de colon conduce a una pérdida de la homeostasis de Ca^{2+} (23, 25), lo cual puede facilitar el proceso de carcinogénesis. Incluso se ha reportado que la actividad de SERCA es importante en la regulación de la actividad de la vía de señalización de Wnt/ β -catenina. Se ha observado que la disminución en

la actividad de SERCA provoca la retención de la E-cadherina en el RE debido a las bajas concentraciones de Ca^{2+} , lo cual a su vez impide que β -catenina migre hacia el núcleo para activar la transcripción de sus genes blanco (27).

Los datos para SERCA2 han mostrado un patrón opuesto, ya que existe evidencia de que la sobreexpresión de SERCA2 promueve proliferación y migración de células SW480 (adenocarcinoma de colon) mediante la activación de las vías señalización de MAPK y de la proteína cinasa B (PKB, también conocida como AKT) (28). En pacientes con cáncer de colon, se ha observado que la expresión del RNAm que codifica para SERCA2 se encuentra aumentado con respecto a tejidos no cancerosos. Además, en tejidos de pacientes con cáncer colorrectal que presentan alta expresión de SERCA2, se ha observado mayor invasión a la capa serosa, ganglios linfáticos, metástasis y peor supervivencia en general, lo que indica que SERCA2 pudiera servir como un marcador molecular en la progresión de cáncer de colon.

Cáncer de mama

En líneas celulares de cáncer de mama, hemos observado que la expresión de SERCA3 correlaciona de manera inversamente proporcional al subtipo de cáncer (las células menos diferenciadas presentan niveles menores de SERCA3), y que su inducción farmacológica disminuye la viabilidad celular e induce apoptosis; comprobando la importancia de SERCA3 en el proceso apoptótico, ya que su silenciamiento mediante RNA de interferencia (RNAi) previene parcialmente la apoptosis inducida por los fármacos (29). Algunos HDACi como NaB y TSA, disminuyen la viabilidad celular e inducen selectivamente la expresión de SERCA3 en una manera dosis dependiente, sin afectar la expresión de SERCA2 (30).

También hemos observado que fitoestrógenos presentes en la dieta, como el resveratrol (RSV), y que han sido asociados con quimio prevención de varios tipos de cáncer, como el de mama, modulan positivamente la expresión de SERCA3, induciendo cambios en la homeostasis intracelular de Ca^{2+} y muerte celular, ayudándonos a vislumbrar los mecanismos por los que estas moléculas actúan. Hemos observado que una vez más, los mecanismos epigenéticos están involucrados en la regulación de la expresión de SERCA, esta vez mediada por RSV. La acetilación de histonas en residuos específicos de lisina, al contrario de su desacetilación, correlacionan con la activación transcripcional, y particularmente observamos que la marca de eucromatina H3K27ac, así como HDAC2 en su región

promotora proximal participan en la regulación de este gen en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231, y que el tratamiento con RSV disminuye la presencia de HDAC2 y aumenta la de H3K27ac en esta región del promotor, permitiendo un ambiente propicio para la transcripción del gen (31). Sin embargo, a diferencia del cáncer gástrico y de colon, en cáncer de mama la metilación del promotor no parece jugar un papel importante, ya que los primeros 300 nucleótidos del promotor de *ATP2A3* se encuentra hipometilado en condiciones normales de cultivo (31).

Cáncer de hígado y pulmón

Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} regulan varias funciones hepáticas, entre ellas se encuentran la secreción biliar, el metabolismo de la glucosa, la proliferación y la muerte celular (32). Utilizando un modelo de carcinoma hepatocelular de rata, descubrimos que las células neoplásicas presentan una disminución dramática de la expresión de SERCA3, comparada con los niveles de expresión en hígado normal. El uso de HDACi induce la expresión de SERCA3, a través del enriquecimiento de las marcas de eucromatina H3K9ac y H3K27ac. Se observó que la acetiltransferasa p300, la cual es responsable del establecimiento de diversas marcas de eucromatina, se encuentra presente en el promotor del gen *ATP2A3* cuando las células de carcinoma hepatocelular son tratadas con HDACi, y que el uso de un inhibidor de p300 (C646) previene la inducción de la expresión de *ATP2A3* por HDACi, así como la acumulación de marcas de eucromatina (32).

En pulmón, se ha observado que la expresión de SERCA3 se encuentra disminuida tanto en líneas celulares cancerosas como en tejido de pacientes con cáncer, mientras que su expresión incrementa conforme avanza la diferenciación celular, encontrándose altos niveles de SERCA3 en células totalmente diferenciadas de epitelio bronquial normal (33). En un estudio realizado por Bergner et al, se demostró que en cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico, y adenocarcinoma de pulmón, el contenido de Ca^{2+} en el RE se redujo en comparación con las células de epitelio bronquial normal. El contenido reducido de Ca^{2+} correlacionó con una expresión reducida de SERCA2; asimismo, observaron una expresión aumentada del IP_3R y una expresión reducida de calreticulina, evidenciando de este modo las alteraciones en la homeostasis intracelular de Ca^{2+} entre el cáncer de pulmón y las células epiteliales bronquiales normales (34). Se ha observado también que el *3,4,5,4'-trans-tetramethoxystilbene*

(TMS), un análogo del RSV, mostró afinidad de unión con SERCA en células de carcinoma pulmonar no microcítico resistente al gefitinib (un fármaco inhibidor de cinasas de tirosina utilizado para el tratamiento de varios tipos de cáncer). Esta molécula fue capaz de inhibir el crecimiento de las células tumorales, aunque en este artículo no se especifica cuál o cuáles son las isoformas de SERCA que se inhiben por TMS (35).

Cáncer de próstata y tiroides

Vanoverberghe et al., mostraron que la diferenciación neuroendocrina en células de cáncer de próstata se asoció con la resistencia a la apoptosis, probablemente debido a la disminución del llenado del depósito de Ca^{2+} en el RE, causado por la baja expresión de SERCA2 y calreticulina (36). Por otro lado, Crépin et al mostraron que la línea celular normal de próstata humana inmortalizada, PNT1A, aumenta su proliferación con prolactina a través de un mecanismo mediado por las cinasas Janus (JAK) y por el transductor de señales y activador de la transcripción (STAT5) que involucra el aumento del Ca^{2+} en el RE, esto debido a la sobreexpresión de SERCA2b. El silenciamiento de SERCA2 con RNAi disminuyó la proliferación inducida por prolactina (37).

En tiroides, el tipo papilar es un cáncer bien diferenciado que se caracteriza por presentar arquitectura papilar y cambios nucleares típicos, como aumento en el tamaño del núcleo, con irregularidad del contorno, la cromatina es clara y se encuentra marginada a la periferia, esto refleja que su estructura no difiere tanto de las células normales y tiende a crecer y diseminarse más lentamente que las células cancerosas indiferenciadas. Todas estos aspectos confieren un mejor pronóstico; sin embargo, se ha observado que conforme esta diferenciación se pierde, surge la transformación a un cáncer de tiroides de tipo anaplásico, los cuales son de peor pronóstico (aproximadamente un 25% de los pacientes con carcinomas anaplásicos tienen un antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado), esta patogénesis correlaciona con SERCA2 ya que se ha visto que la disminución en su expresión en líneas tumorales de tiroides se ha asociado principalmente con pérdida de la diferenciación (38). En un artículo publicado recientemente por Li y colaboradores se estudió el papel de SERCA en la apoptosis inducida por curcumina en células de cáncer de tiroides BCPAP (tipo papilar), y mostraron que la curcumina inhibe a la SERCA2 de manera dosis dependiente, lo cual desencadena apoptosis mediada por estrés del RE (39).

Otros tipos de cáncer

Recientemente, Moreno-Felici et al. establecieron una relación entre SERCA y la carcinogénesis a través del metabolismo de la glucosa. En condiciones de baja energía, la actividad de SERCA puede verse comprometida debido a la falta de ATP; sin embargo, algunos intermediarios glucolíticos, como la glucosa-6-fosfato (G6P) o fosfoenolpiruvato (PEP), pueden regular la actividad de SERCA, independientemente de la disponibilidad ATP. Se ha observado que las células T expuestas a limitadas concentraciones de glucosa no pueden activar la respuesta antitumoral adecuada, desencadenando una serie de eventos que son regulados principalmente por el PEP, el cual es un inhibidor de SERCA. Esto fue observado también en líneas celulares de cáncer de colon, donde el aumento del Ca^{2+} citosólico promovió la activación de las vías de la calcineurina y la calmodulina, provocando la translocación al núcleo del factor nuclear de las células T activadas (NFAT), así como la estabilización del factor de transcripción c-Myc. NFAT y c-Myc modulan positivamente la expresión de genes implicados en la inflamación y metástasis, así como la captación de glucosa, glucólisis, catabolismo de la glutamina y síntesis de serina-glicina, promoviendo un estado proliferativo en tumores, dejando un poco más clara la participación de SERCA en la tumorigénesis (40).

También se han detectado alteraciones en la expresión y/o función de SERCA en otros tipos de tumores, como en cáncer oral, de ovario, Sistema Nervioso Central (SNC) y algunos tipos de leucemias (41-45).

Por otro lado, la sobreexpresión de SERCA2a inhibe la proliferación y migración de células de músculo liso, que aunque no sean células tumorales, el mecanismo por el cual SERCA2a mitiga los mecanismos antes mencionados, es mediante la regulación de NFAT, el cual es también un importante mediador de algunas de las características distintivas de las células tumorales (46).

Implicaciones clínicas

Los patrones de expresión de SERCA, principalmente SERCA3, en modelos *in vitro* se han observado también en muestras de pacientes con cáncer. Papp y Brouland demostraron por estudios de inmunohistoquímica que en adenosis (lesiones benignas con un riesgo relativo mayor de desarrollar lesiones neoplásicas), los lóbulos de tejido epitelial mamario muestran una expresión considerablemente disminuida de SERCA3 con respecto al tejido normal (47), sugiriendo que la expresión de SERCA3 se encuentra asociada con las etapas

más tempranas de la tumorigénesis. Además, en lesiones invasivas (carcinomas ductales invasivos) clasificadas de acuerdo al grado Elston-Ellis, se observó que la expresión de SERCA3 correlaciona de manera inversa al grado histológico del tumor (47). Esto también se ha observado en muestras de pacientes con cáncer gástrico, de colon y pulmón (33, 48). Sin embargo, uno de los datos más interesantes es que los pacientes con cáncer de hígado, cuyos tumores presentan altos niveles de expresión del RNAm de SERCA3 tienen una mayor supervivencia (media de 70.5 meses), comparados con pacientes con el mismo tipo de cáncer pero con tumores que presentan baja expresión de la misma (media de 28.3 meses) (32). El mismo patrón se observó cuando se analizaron muestras de 287 pacientes con cáncer gástrico, de las cuales 144 mostraron alta expresión del gen *ATP2A3* y 143 mostraron bajos niveles del gen. Se encontró que aquellos pacientes con baja expresión de *ATP2A3* tuvieron una media de supervivencia de 16.6 meses, mientras que los pacientes con alta expresión mostraron una media de 26.7 meses (26). Los datos anteriores muestran la relevancia que SERCA3 podría tener en varios tipos de cáncer como marcador de pronóstico (26).

Se han llegado a desarrollar algunas estrategias terapéuticas basadas en la actividad de la bomba SERCA. La Tg inhibe selectivamente a la bomba, pero debido a que actúa en todos los tipos celulares es altamente citotóxica. Para evitar este problema, se desarrolló un pro-fármaco que consiste en un análogo de la Tg conjugado con un péptido que va dirigido contra un antígeno prostático de membrana específico (PSMA) que se encuentra sobre-expresado en cáncer de próstata y en otros tipos de cáncer como vejiga y mama. Este fármaco se conoce como mipsagargina y se activa hasta que es escindido por el PSMA en las células blanco (49), brindando nuevas opciones terapéuticas para estos tipos de cáncer. Cuando se probó la mipsagargina en un estudio clínico de fase I con pacientes con diversos tumores sólidos avanzados y metástasis, mostró ser bien tolerada a una dosis máxima de 66.8 mg/m² con efectos secundarios relativamente mínimos como náuseas, fatiga y pirexia, que desaparecían una vez que la droga dejaba de ser administrada (50). Cuando se administró, ya en un estudio de fase II, se concluyó que la mipsagargina puede ser una estrategia terapéutica efectiva para pacientes con carcinoma hepatocelular (51). Actualmente existen más ensayos clínicos en curso para evaluar su efectividad.

SERCA también ha mostrado ser importante debido a su interacción con diversos fármacos, incluso se ha propuesto que la señalización por

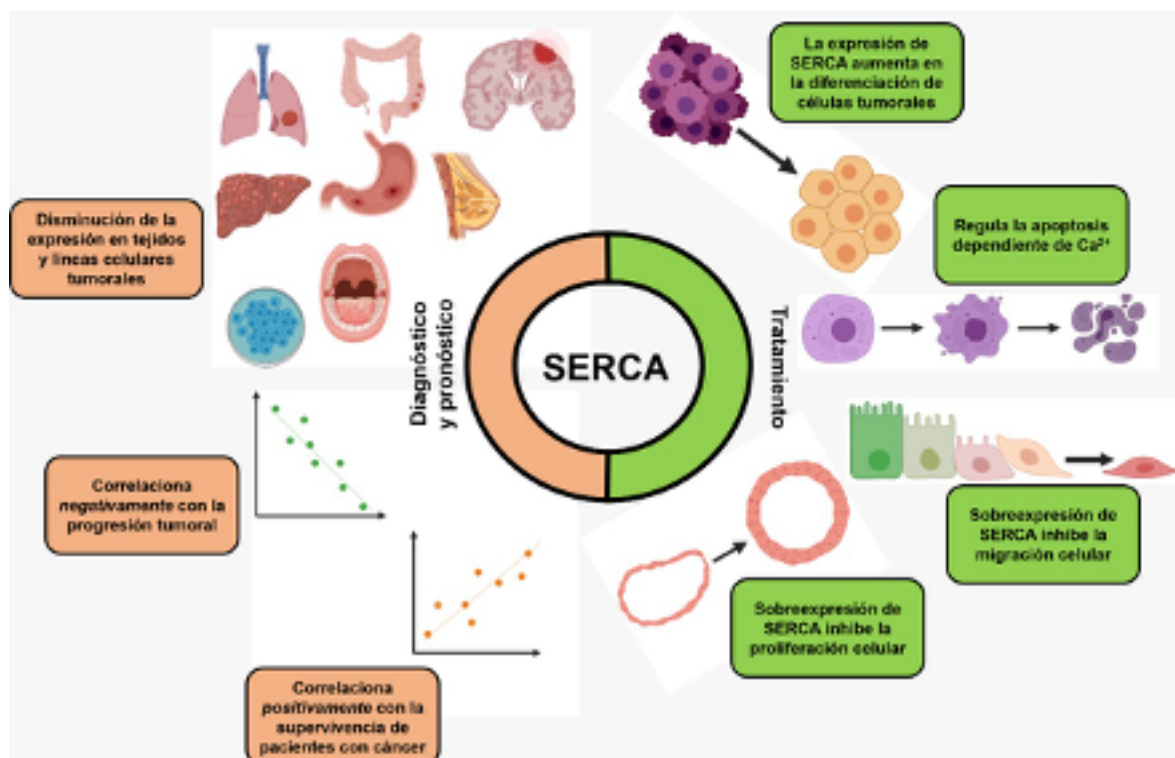


Figura 4. Implicaciones clínicas de las enzimas SERCA. Las implicaciones se dividen en dos partes: diagnóstico/pronóstico, donde la expresión de SERCA puede servir como indicador de tejido tumoral, así como de progresión tumoral y de supervivencia de pacientes; y tratamiento, se resumen las posibles implicaciones de una terapia basada en SERCA.

Ca^{2+} en general contribuye de manera importante a los efectos citotóxicos de la quimioterapia (52). Por ejemplo, se ha observado que el cisplatino, un fármaco que es ampliamente utilizado en muchos tipos de cáncer inhibe la actividad transportadora de SERCA, lo cual podría estar asociado con sus efectos secundarios como nefro y neurotoxicidad (53). Hay otro caso interesante con la doxorrubicina (también conocida como adriamicina), un fármaco quimioterapéutico utilizado contra un amplio espectro de cánceres; sin embargo, tiene efectos adversos serios, siendo la cardiotoxicidad el más importante de ellos. Se ha observado que esta cardiotoxicidad es mediada por alteraciones en el intercambio de Ca^{2+} entre el RE y la mitocondria, y que el tratamiento con doxorrubicina incrementa los niveles de p53, la cual previamente mencionamos que estimula la actividad de SERCA, incrementando la carga de Ca^{2+} en el RE y su posterior transferencia a la mitocondria, ocasionando apoptosis en cardiomiocitos (54).

También la curcumina, que es un fitoestrógeno que ha mostrado potentes actividades anticancerígenas, inhibe la actividad de SERCA2 a través de la estabilización de la conformación tridimensional de la proteína cuando está orientada hacia el cito-

sol, esto previene la unión del ATP y por lo tanto la progresión del ciclo catalítico (52).

La proteína p53 es conocida por su función como supresor de tumores y se estima que en cerca del 50% de todos los tipos de cáncer hay alguna alteración en ésta. Recientemente se demostró que p53 induce la apoptosis mediante la interacción con SERCA, generando un incremento en el transporte de Ca^{2+} en el RE. Más importante aún, se demostró que en ausencia de p53, la sobreexpresión de SERCA es suficiente para sensibilizar a las células a la apoptosis (13).

Conclusiones y perspectivas

Las investigaciones hasta el momento no permiten asegurar con certeza cuál es el papel que SERCA juega en la carcinogénesis. Sin embargo, todo apunta a que la reducción en la expresión de SERCA3 y/o la sobre-expresión de SERCA2, cada una en tipos de cáncer específicos, podrían ser importantes desde las etapas más tempranas del proceso neoplásico. Aún no está claro el porqué de cada situación; por un lado, se piensa que el incremento de SERCA2 protege a las células cancerosas de la apoptosis, impidiendo que se alcancen

concentraciones citosólicas de Ca^{2+} suficientes para su activación, mientras que la disminución en la expresión de SERCA3 podría ser una evidencia de que la señalización por Ca^{2+} se modifica en células cancerosas para prevenir la apoptosis.

SERCA y la señalización por Ca^{2+} en general participan en la homeostasis celular general y sus

alteraciones están involucradas en todas las características del cáncer (Fig. 1), por lo que estudiarlos es importante no sólo para entender los procesos patológicos, sino para desarrollar estrategias terapéuticas que sean más eficientes (Fig. 4) y amplíen las opciones de tratamiento que se puedan ofrecer a los pacientes.



REFERENCIAS

- Berridge MJ. Calcium signalling remodelling and disease. *Biochem Soc Trans.* 2012;40(2):297-309.
- Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1(1):11-21.
- Monteith GR, Prevarskaya N, Roberts-Thomson SJ. The calcium-cancer signalling nexus. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(6):367-80.
- Roberts-Thomson SJ, Chalmers SB, Monteith GR. The Calcium-Signaling Toolkit in Cancer: Remodeling and Targeting. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2019;11(8).
- Brini M, Carafoli E. Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev.* 2009;89(4):1341-78.
- Chemaly ER, Troncone L, Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. *Cell Calcium.* 2018;69:46-61.
- Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease. *Muscle Nerve.* 2007;35(4):430-42.
- Zador E, Vangheluwe P, Wuytack F. The expression of the neonatal sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump (SERCA1b) hints to a role in muscle growth and development. *Cell Calcium.* 2007;41(4):379-88.
- Kimura T, Nakamori M, Lueck JD, Pouliquin P, Aoike F, Fujimura H, et al. Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet.* 2005;14(15):2189-200.
- Stammers AN, Susser SE, Hamm NC, Hlynsky MW, Kimber DE, Kehler DS, et al. The regulation of sarco(endo)plasmic reticulum calcium-ATPases (SERCA). *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(10):843-54.
- Vandecaetsbeek I, Vangheluwe P, Raeymaekers L, Wuytack F, Vanoevelen J. The Ca^{2+} pumps of the endoplasmic reticulum and Golgi apparatus. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(5).
- Dode L, Vilsen B, Van Baelen K, Wuytack F, Clausen JD, Andersen JP. Dissection of the functional differences between sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) 1 and 3 isoforms by steady-state and transient kinetic analyses. *J Biol Chem.* 2002;277(47):45579-91.
- Giorgi C, Bonora M, Sorrentino G, Missiroli S, Poletti F, Suski JM, et al. p53 at the endoplasmic reticulum regulates apoptosis in a Ca^{2+} -dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(6):1779-84.
- Bittremieux M, Bultynck G. p53 and Ca^{2+} signaling from the endoplasmic reticulum: partners in anti-cancer therapies. *Oncoscience.* 2015;2(3):233-8.
- Chen G, Li S, Karakikes I, Ren L, Chow MZ, Chopra A, et al. Phospholamban as a crucial determinant of the inotropic response of human pluripotent stem cell-derived ventricular cardiomyocytes and engineered 3-dimensional tissue constructs. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(1):193-202.
- Singh C, Chhabra G, Ahmad N. Resveratrol and Cancer Cell Biology: Actionable Targets and Mechanisms of Resveratrol. 2018. p. 183-207.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
- Hakii H, Fujiki H, Suganuma M, Nakayasu M, Tahira T, Sugimura T, et al. Thapsigargin,

- a histamine secretagogue, is a non-12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) type tumor promoter in two-stage mouse skin carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1986;111(3):177-81.
21. Chao TS, Abe M, Hershenson MB, Gomes I, Rosner MR. Src tyrosine kinase mediates stimulation of Raf-1 and mitogen-activated protein kinase by the tumor promoter thapsigargin. *Cancer Res*. 1997;57(15):3168-73.
 22. Liu LH, Boivin GP, Prasad V, Periasamy M, Shull GE. Squamous cell tumors in mice heterozygous for a null allele of *Atp2a2*, encoding the sarco(endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase isoform 2 Ca^{2+} pump. *J Biol Chem*. 2001;276(29):26737-40.
 23. Gelebart P, Kovacs T, Brouland JP, van Gorp R, Grossmann J, Rivard N, et al. Expression of endomembrane calcium pumps in colon and gastric cancer cells. Induction of SERCA3 expression during differentiation. *J Biol Chem*. 2002;277(29):26310-20.
 24. Yang X, Lou J, Shan W, Hu Y, Du Q, Liao Q, et al. Pathogenic roles of altered calcium channels and transporters in colon tumorigenesis. *Life Sci*. 2019;239:116909.
 25. Flores-Peredo L, Rodriguez G, Zarain-Herzberg A. Induction of cell differentiation activates transcription of the Sarco/Endoplasmic Reticulum calcium-ATPase 3 gene (ATP2A3) in gastric and colon cancer cells. *Mol Carcinog*. 2017;56(2):735-50.
 26. Meneses-Morales I, Izquierdo-Torres E, Flores-Peredo L, Rodriguez G, Hernandez-Oliveras A, Zarain-Herzberg A. Epigenetic regulation of the human ATP2A3 gene promoter in gastric and colon cancer cell lines. *Mol Carcinog*. 2019;58(6):887-97.
 27. Suisse A, Treisman JE. Reduced SERCA Function Preferentially Affects Wnt Signaling by Retaining E-Cadherin in the Endoplasmic Reticulum. *Cell Rep*. 2019;26(2):322-9 e3.
 28. Fan L, Li A, Li W, Cai P, Yang B, Zhang M, et al. Novel role of Sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase 2 in development of colorectal cancer and its regulation by F36, a curcumin analog. *Biomed Pharmacother*. 2014;68(8):1141-8.
 29. Izquierdo-Torres E, Rodriguez G, Meneses-Morales I, Zarain-Herzberg A. ATP2A3 gene as an important player for resveratrol anticancer activity in breast cancer cells. *Mol Carcinog*. 2017;56(7):1703-11.
 30. Contreras-Leal E, Hernandez-Oliveras A, Flores-Peredo L, Zarain-Herzberg A, Santiago-Garcia J. Histone deacetylase inhibitors promote the expression of ATP2A3 gene in breast cancer cell lines. *Mol Carcinog*. 2016;55(10):1477-85.
 31. Izquierdo-Torres E, Hernandez-Oliveras A, Meneses-Morales I, Rodriguez G, Fuentes-Garcia G, Zarain-Herzberg A. Resveratrol up-regulates ATP2A3 gene expression in breast cancer cell lines through epigenetic mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;113:37-47.
 32. Hernandez-Oliveras A, Izquierdo-Torres E, Meneses-Morales I, Rodriguez G, Zarain-Herzberg A, Santiago-Garcia J. Histone deacetylase inhibitors promote ATP2A3 gene expression in hepatocellular carcinoma cells: p300 as a transcriptional regulator. *Int J Biochem Cell Biol*. 2019;113:8-16.
 33. Arbabian A, Brouland JP, Apati A, Paszty K, Hegedus L, Enyedi A, et al. Modulation of endoplasmic reticulum calcium pump expression during lung cancer cell differentiation. *FEBS J*. 2013;280(21):5408-18.
 34. Bergner A, Kellner J, Tufman A, Huber RM. Endoplasmic reticulum Ca^{2+} -homeostasis is altered in Small and non-small Cell Lung Cancer cell lines. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:25.
 35. Fan XX, Yao XJ, Xu SW, Wong VK, He JX, Ding J, et al. (Z)3,4,5,4'-trans-tetramethoxystilbene, a new analogue of resveratrol, inhibits gefitinb-resistant non-small cell lung cancer via selectively elevating intracellular calcium level. *Sci Rep*. 2015;5:16348.
 36. Vanoverberghe K, Vanden Abeele F, Mariot P, Lepage G, Roudbaraki M, Bonnal JL, et al. Ca^{2+} homeostasis and apoptotic resistance of neuroendocrine-differentiated prostate cancer cells. *Cell Death Differ*. 2004;11(3):321-30.
 37. Crepin A, Bidaux G, Vanden-Abeele F, Dewailly E, Goffin V, Prevarskaya N, et al. Prolactin stimulates prostate cell proliferation by increasing endoplasmic reticulum content due to SERCA 2b over-expression. *Biochem J*. 2007;401(1):49-55.
 38. Pacifico F, Ulianich L, De Micheli S, Treglia S, Leonardi A, Vito P, et al. The expression of the sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases in thyroid and its down-regulation following neoplastic transformation. *J Mol Endocrinol*. 2003;30(3):399-409.
 39. Zhang L, Cheng X, Xu S, Bao J, Yu H. Curcumin induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via disruption

- of intracellular calcium homeostasis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e11095.
40. Moreno-Felici J, Hyrossova P, Arago M, Rodriguez-Arevalo S, Garcia-Roves PM, Escolano C, et al. Phosphoenolpyruvate from Glycolysis and PEPCK Regulate Cancer Cell Fate by Altering Cytosolic Ca(2). *Cells*. 2019;9(1).
 41. Ait Ghezali L, Arbabian A, Roudot H, Brouland JP, Baran-Marszak F, Salvaris E, et al. Induction of endoplasmic reticulum calcium pump expression during early leukemic B cell differentiation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36(1):87.
 42. Seo JA, Kim B, Dhanasekaran DN, Tsang BK, Song YS. Curcumin induces apoptosis by inhibiting sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase activity in ovarian cancer cells. *Cancer Lett*. 2016;371(1):30-7.
 43. Bleeker NP, Cornea RL, Thomas DD, Xing C. A novel SERCA inhibitor demonstrates synergy with classic SERCA inhibitors and targets multidrug-resistant AML. *Mol Pharm*. 2013;10(11):4358-66.
 44. Korosec B, Glavac D, Volavsek M, Ravnik-Glavac M. ATP2A3 gene is involved in cancer susceptibility. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;188(2):88-94.
 45. Endo Y, Uzawa K, Mochida Y, Shiiba M, Bukawa H, Yokoe H, et al. Sarcoendoplasmic reticulum Ca(2+) ATPase type 2 downregulated in human oral squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2004;110(2):225-31.
 46. Bobe R, Hadri L, Lopez JJ, Sassi Y, Atassi F, Karakikes I, et al. SERCA2a controls the mode of agonist-induced intracellular Ca²⁺ signal, transcription factor NFAT and proliferation in human vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol*. 2011;50(4):621-33.
 47. Papp B, Brouland JP. Altered Endoplasmic Reticulum Calcium Pump Expression during Breast Tumorigenesis. *Breast Cancer (Auckl)*. 2011;5:163-74.
 48. Brouland JP, Gelebart P, Kovacs T, Enouf J, Grossmann J, Papp B. The loss of sarco/endoplasmic reticulum calcium transport ATPase 3 expression is an early event during the multistep process of colon carcinogenesis. *Am J Pathol*. 2005;167(1):233-42.
 49. Andersen TB, Lopez CQ, Manczak T, Martinez K, Simonsen HT. Thapsigargin--from Thapsia L. to mipsagargin. *Molecules*. 2015;20(4):6113-27.
 50. Mahalingam D, Wilding G, Denmeade S, Sarantopoulos J, Cosgrove D, Cetnar J, et al. Mipsagargin, a novel thapsigargin-based PSMA-activated prodrug: results of a first-in-man phase I clinical trial in patients with refractory, advanced or metastatic solid tumours. *Br J Cancer*. 2016;114(9):986-94.
 51. Mahalingam D, Peguero J, Cen P, Arora SP, Sarantopoulos J, Rowe J, et al. A Phase II, Multicenter, Single-Arm Study of Mipsagargin (G-202) as a Second-Line Therapy Following Sorafenib for Adult Patients with Progressive Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6).
 52. Tadini-Buoninsegni F, Smeazzetto S, Gualdani R, Moncelli MR. Drug Interactions With the Ca(2+)-ATPase From Sarco(Endo) Plasmic Reticulum (SERCA). *Front Mol Biosci*. 2018;5:36.
 53. Tadini-Buoninsegni F, Sordi G, Smeazzetto S, Natile G, Arnesano F. Effect of cisplatin on the transport activity of PII-type ATPases. *Metallomics*. 2017;9(7):960-8.
 54. Kerkshofs F, Bittremieux M, Morciano G, Giorgi C, Pinton P, Parys JB, Bultynck G. Emerging molecular mechanisms in chemotherapy: Ca²⁺ signaling at the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes. *Cell Death Dis*. 2018; 9(3): 334.

PRODUCCIÓN Y FUNCIÓN DE ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN PLAQUETAS*

Sandra Hernández-García¹, Facundo C. Meneses Melo² y José-Víctor Calderón-Salinas¹

¹Departamento de de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Ciudad de México.**

²Banco de Sangre, Hospital General Ticomán, Ciudad de México.

**Autor de correspondencia correo E: shernandezg@cinvestav.mx

RESUMEN

Las plaquetas son células sanguíneas anucleadas que participan en la hemostasia vascular, en la inflamación y la defensa contra patógenos. Cuentan con complejas cascadas de señalización que se activan por receptores membranales que reconocen diferentes moléculas, y que pueden ser reguladas a nivel intracelular por especies reactivas de oxígeno. Esta revisión presenta información acerca de la producción de especies reactivas de oxígeno intraplaquetarias, su papel en la activación plaquetaria y en estados pro-trombóticos, y las enzimas antioxidantes que modulan su biodisponibilidad.

PALABRAS

CLAVE:

Plaquetas,
Activación
plaquetaria,
ROS,
Superóxido,
Antioxidantes.

ABSTRACT

The platelets are anucleated blood cells, participate in vascular hemostasis, inflammation and the defense against pathogens; have complex signaling intracellular cascades that can be activated by physiological molecules from the membrane localized receptors. Intracellular signaling can also be regulated by reactive oxygen species production. This review summarizes information about the intraplaquetary reactive oxygen species production, its role in platelet activation and in pro-thrombotic states and the antioxidant enzymes that modulate their bioavailability.

KEY WORDS:

Platelets,
Platelet
activation,
ROS,
Superoxide,
Antioxidants.

INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son células involucradas en funciones fisiológicas como la hemostasia y la inflamación. Como todos los tipos celulares del organismo, producen especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés). Es común asociar a las ROS con los procesos de defensa contra patógenos, la agresión y el daño oxidativo; sin embargo, para el caso de las plaquetas, la producción de ROS es un mecanismo esencial para que los procesos fisiológicos en los que están implicadas se lleven a cabo de manera exitosa; externamente regulan la biodisponibilidad de moléculas inhibitoras de la agregación y a nivel intracelular constituyen segundos mensajeros que median procesos de señalización (1-3).

Las plaquetas producen ROS cuando están en reposo y también cuando se exponen a moléculas activadoras (agonistas) como colágena, trombina,

o ADP. Es en el proceso de activación en donde las ROS endógenas tienen mayor relevancia, ya que participan como mediadoras en el proceso de de-granulación, durante el que se liberan moléculas al medio para amplificar la señal de agregación, asegurar una correcta formación del trombo y así evitar el sangrado por ruptura de un vaso sanguíneo; sin embargo, si el crecimiento y estabilización de los trombos no se regulan de manera adecuada, pueden generarse obstrucciones al flujo sanguíneo, lo que deriva en un estado conocido como trombosis.

Para evitar un desbalance en los procesos en los que las ROS participan, en las plaquetas se expresa una gama de enzimas con actividad antioxidante, que funcionan a nivel de membrana y citoplasma.

Cuando el sistema antioxidante plaquetario se desequilibra por una excesiva producción de ROS, las células se vuelven hiperreactivas, generando estados con tendencia a generar trombosis, por ello,

la modulación del estado redox intraplaquetario se considera crítica para la función plaquetaria.

La presente revisión plantea un panorama general del papel de las ROS y las enzimas del sistema antioxidante en los procesos que ocurren durante la activación plaquetaria, así como en estados patológicos que tienden a la trombosis.

2. ¿Qué son las plaquetas?

Las plaquetas son células anucleadas. Son las células circulatorias más pequeñas, tienen un diámetro de 2-4 µm y un volumen celular de 6-10 fL. Diariamente son producidas a partir de megacariocitos unas 1×10^{11} plaquetas que tienen una vida media de 7-10 días y se retiran de la circulación por su apoptosis y fagocitosis en el sistema reticuloendotelial en hígado y bazo.

2.1. Función plaquetaria

Las plaquetas están implicadas en la hemostasia, la hemorragia y la trombosis patológica; también participan en procesos como la remodelación tisular, la inflamación, la angiogénesis, el crecimiento tumoral y las metástasis. A nivel celular se activan o inactivan en respuesta a moléculas solubles, citocinas y quimiocinas; tienen receptores que al ser estimulados desencadenan complejas vías de señalización; pueden iniciar la respuesta inflamatoria; participan en la defensa contra patógenos; son capaces de sintetizar proteínas y como ya se mencionó, se eliminan por procesos apoptóticos. La variedad de funciones en las que participan se debe a su facilidad de interactuar entre ellas, con moléculas de la matriz extracelular y con otras poblaciones celulares, como los leucocitos y los eritrocitos, principalmente mediante la liberación de moléculas específicas (1, 4-7), entre las que se encuentran las ROS.

3. Especies reactivas de oxígeno

El oxígeno es un elemento esencial para la vida, pues participa en procesos de oxidación enzimática y del metabolismo energético. Dentro de las células, se encuentra mayoritariamente en su estado más estable, como molécula diatómica (O₂). Sin embargo, dentro de los procesos del metabolismo celular, también se generan especies reactivas de oxígeno en forma de radicales libres. Un radical libre es cualquier especie química capaz de tener existencia independiente que contiene electrones desapareados en sus orbitales (8), lo que los hace altamente electrofílicos. El oxígeno en su forma diatómica, mediante reacciones de reducción parcial

da lugar a la formación de ROS, entre las que se incluyen radicales libres y especies no radicales. Entre el 1-3% del oxígeno ingresado por un ser humano es convertido a ROS de manera fisiológica (8-9). Las ROS participan de manera regular en la respuesta celular contra agentes infecciosos y en sistemas de señalización intracelular (8, 10).

4. Producción de especies reactivas de oxígeno por plaquetas

Como todos los tipos celulares del organismo, las plaquetas producen especies reactivas de oxígeno, entre las que destacan dos: el anión superóxido (O₂^{•-}) y el peróxido de hidrógeno (H₂O₂); ambas pueden favorecer la agregación plaquetaria.

Varias vías intraplaquetarias han sido señaladas como responsables de la producción de ROS: la respiración mitocondrial (cadena de transporte de electrones), la vía del ácido araquidónico (a nivel de la enzima ciclooxigenasa) (11), el sistema xantina-oxidasa (XO), el ciclo de glutatión (12), la óxido nítrico sintasa (NOS) (13) y la vía de la NOX (NADPH oxidasa), proponiéndose como la principal fuente enzimática de O₂^{•-} en las plaquetas (14).

El complejo funcional NADPH oxidasa requiere de las proteínas de membrana (p22phox, gp91phox) y las proteínas citosólicas (p47phox, p67phox, p40phox y una GTPasa Rac) (8), que necesitan ensamblarse para tener actividad enzimática.

Aunque las plaquetas producen ROS constantemente en estado de reposo, cuando se exponen a agentes activadores y los reconocen mediante receptores expresados en la membrana celular, se generan procesos de señalización que incrementan la producción de las mismas (15). Los principales agentes activadores capaces de estimular la generación de ROS son la colágena (16), la trombina y el ADP (17), los cuales desencadenan una señalización compleja a través de las vías: PI3K/AKT, PLC y PKC (18). Como resultado de la activación de las proteínas cinasas, los componentes citosólicos del complejo NADPH oxidasa se fosforilan y se traslocan a la membrana plasmática para ensamblar el complejo funcional (Fig. 1). Las plaquetas humanas expresan NOX1 y NOX2 (19), en ellas, NOX2 constituye la fuente más importante de O₂^{•-} y ambos complejos pueden activarse también a través de Rac1 en respuesta a una despolarización de membrana (20).

Una vez activada NOX2 genera O₂^{•-} en un rango nanomolar (16), transfiriendo electrones (uno a la vez) a través de la membrana desde el NADPH al oxígeno molecular. Tras su producción, el O₂^{•-} previene la disgregación del trombo reaccionando

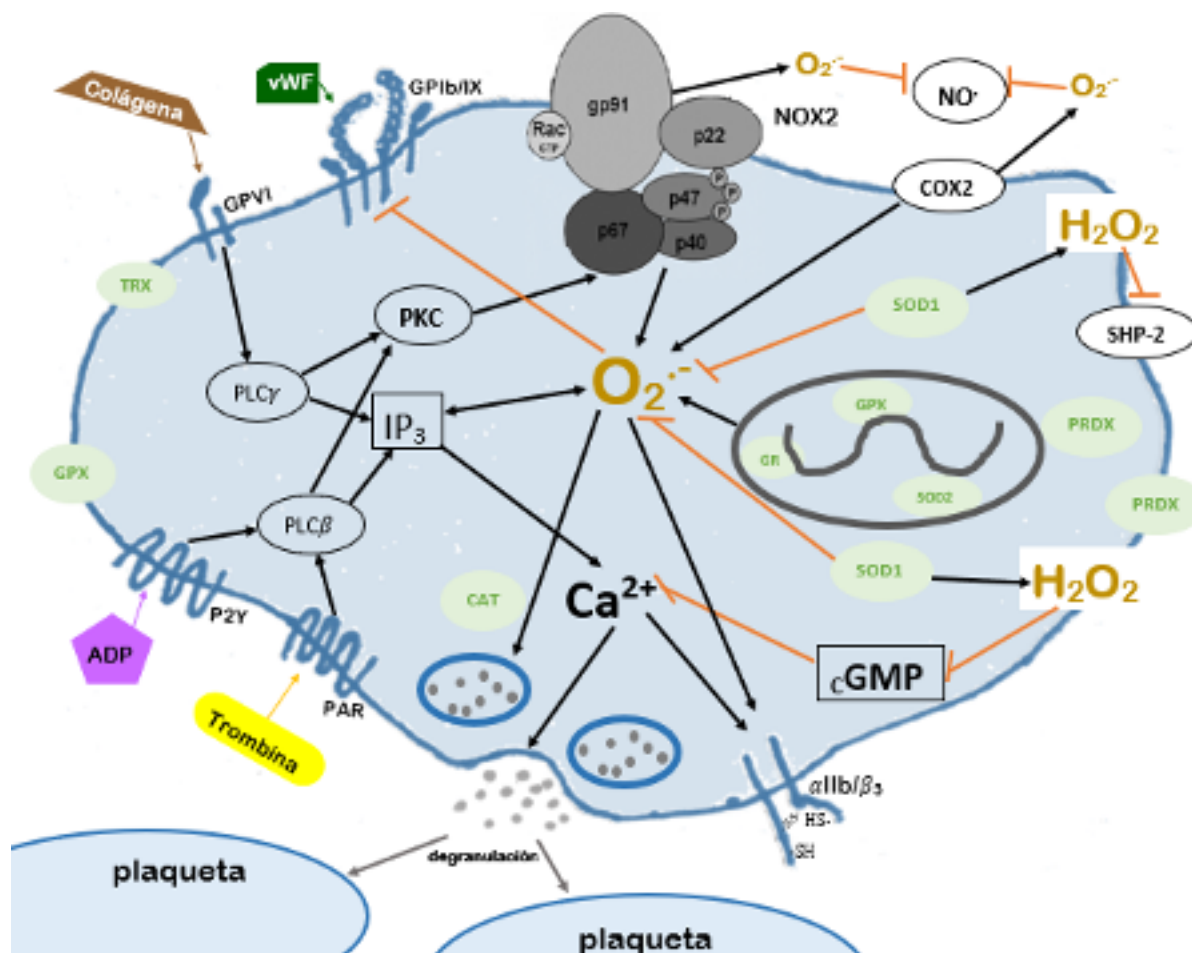


Figura 1. Producción de especies reactivas de oxígeno y su interacción con eventos de activación en plaquetas. Los agentes agonistas (ADP, trombina y colágeno) estimulan receptores membranales que a través de la vía de la PLC/PKC promueven el ensamble y la activación de NOX2, que produce superóxido, el cual puede salir de la célula e inactivar al óxido nítrico para favorecer la agregación, o permanecer dentro y ser convertido a H_2O_2 por la enzima SOD. El peróxido de hidrógeno a nivel de membrana puede inactivar fosfatasas y mediar la señalización intracelular. El superóxido y el H_2O_2 intervienen con los eventos involucrados con la activación plaquetaria, ya sea por inactivación directa o por alteración del equilibrio del calcio intracelular. Flechas negras indican regulación positiva; líneas rojas señalan regulación negativa. SHP-2: proteína fosfatasa de tirosina con dominio SH2; PAR: receptor activado por proteasas; P2Y: quimiorreceptor purinérgico para adenosin difosfato; TRX: tiorredoxina; GPX: glutatión peroxidasa; SOD: superóxido dismutasa; PRDX: peroxirredoxina; COX: ciclooxigenasa; CAT: catalasa; vWF: factor de von Willebrand.

con el óxido nítrico ($NO^\bullet$) producido por células endoteliales para formar peroxinitrito (21), con lo que se disminuye la biodisponibilidad de este inhibidor de la agregación.

El $O_2^{\bullet-}$ generado por la NOX2 también puede ser convertido a H_2O_2 o a radical hidroxilo ($\cdot OH$) (22) por acción de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) la cual tiene dos isoformas, SOD1 y SOD2 (23).

El H_2O_2 es más estable que el $O_2^{\bullet-}$, favorece la activación plaquetaria y la agregación mediante la disminución de las concentraciones de cGMP intraplaquetario (24). Además, es capaz de inhibir directamente a fosfatasas (SHP-2) por oxidación de

los grupos tiol de los residuos catalíticos y promover la fosforilación de residuos de tirosina de otras proteínas (25), participando así en la regulación de vías de señalización intracelular (26).

Las concentraciones de ROS en el ambiente intraplaquetario dependen tanto de los mecanismos de producción antes mencionados como de la actividad de las enzimas antioxidantes.

5. Enzimas antioxidantes en plaquetas

Las enzimas antioxidantes integran uno de los principales componentes del sistema de defensa celular contra el estrés oxidativo provocado por la

TABLA 1

Enzima	Isoformas	Localización	Núm. de copias/plaqueta	Reacción que cataliza	Referencia
Catalasa	CAT	Gránulos α, Citosol, Membrana	12,000	$2H_2O_2 \longrightarrow H_2O + O_2$	(27-30)
Superóxido dismutasa	Cu/ZnSOD (SOD1)	Citosol	13,300	$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$	(23,29,30)
	MnSOD (SOD2)	Mitocondria, Micropartículas	29,500		
Glutación peroxidasa	GPX1	Citosol, Membrana, Micropartículas	34,100	$2GSH + R(OOH)COOH \longrightarrow GSSG + R(OH)COOH$	(26,27,29-31)
	GPX4	Citosol, Mitocondria	4,600		
	GPX7	Membrana	1,000		
Glutation reductasa	GR	Mitocondria	5,800	$GSSG + NADPH + H^+ \longrightarrow 2GSH + NADP^+$	(29)
Peroxirredoxina	PRX1	Gránulos α, Citosol	13,100	$PRX_{red} + H_2O_2 \longrightarrow PRX_{ox} + H_2O$	(27,31,32)
	PRX2	Citosol, Membrana	11,100		
	PRX3	Mitocondria	31,800		
	PRX4	Micropartículas	30,900		
	PRX5	Mitocondria	20,700		
	PRX6	Membrana	7,300		
Tiorredoxina	TRX	Citosol	39,000	$PRX_{ox} + TRX_{red} \longrightarrow PRX_{red} + Trx_{ox}$	(29,33)
		Mitocondria	1,300		

Enzimas antioxidantes plaquetarias. CAT-catalasa; Cu/ZnSOD-superóxido dismutasa dependiente de cobre y zinc; MnSOD-superóxido dismutasa dependiente de manganeso; GPX-glutación peroxidasa; GR-glutación reductasa; PRX-peroxirredoxina; TRX-tiorredoxina.

sobreproducción de radicales libres y ROS, participan además en la regulación de la activación plaquetaria previniendo estados protombóticos. Las plaquetas expresan los mismos tipos de enzimas antioxidantes que se encuentran en células nucleadas, sus características se resumen en la Tabla 1, donde se indica su localización y las reacciones que catalizan.

6. Función de las especies reactivas de oxígeno en la activación plaquetaria

En el flujo sanguíneo las plaquetas circulan en estado de reposo, es decir, inactivas, por lo que no son capaces de adherirse entre sí ni a sustrato alguno. Cuando ocurre algún daño al tejido vascular, las plaquetas se activan al reconocer proteínas (factor de von Willebrand o vWF, colágena de matriz extracelular, trombina) o moléculas no proteicas (ADP,

prostaglandinas, tromboxanos), desencadenando un proceso que incluye al menos 4 eventos que pueden ser modulados por ROS (2):

6.1 GPIb-IX

Los receptores membranales son esenciales para que el proceso de activación plaquetaria inicie, ya que a través de ellos las plaquetas se exponen a agonistas solubles o proteínas de adherencia (Fig. 1).

Entre los receptores plaquetarios que participan en el proceso de activación, se destacan los receptores para adhesión, como el complejo GPIb-IX, que se expresa de manera exclusiva en membrana plaquetaria (alrededor de 25,000 copias/plaqueta) y está compuesto por diferentes proteínas transmembranales: GPIbα, GPIbβ y GPIX (34).

En sitios con daño a tejido vascular, la GPIb α presente en la membrana de las plaquetas cercanas, reconoce y une al vWF activado, lo que desencadena la activación plaquetaria (35).

Las ROS pueden alterar la respuesta a agonistas desde este nivel, pues se ha observado que existe una menor expresión de GPIb α en membranas de plaquetas que se incuban con H₂O₂, lo que impide que se desencadene la activación plaquetaria de manera exitosa (36).

6.2 Degranulación y externalización de CD40L

Cada plaqueta contiene 3 tipos diferentes de gránulos: gránulos α , que contienen factores de coagulación, citocinas, factores de crecimiento y receptores de adhesión; gránulos densos con ADP, ATP, serotonina, histamina, cationes divalentes, y lisosomas, gránulos que contienen diferentes proteasas (37).

Al ser activadas, las plaquetas cambian de forma y fusionan las membranas granulares con la membrana plasmática, lo que permite que se secrete el contenido de los gránulos al medio extracelular (exocitosis), un proceso conocido como degranulación (38), lo cual promueve el reclutamiento y activación de plaquetas que circulan en estado de reposo para favorecer la agregación plaquetaria y la formación del trombo (amplificación). Además de liberar rápidamente el contenido granular acumulado, las plaquetas son capaces de sintetizar mediadores adicionales que no pueden ser acumulados, como los tromboxanos y las prostaglandinas. Se ha reportado que depletar al O₂⁻ intraplaquetario reduce de manera significativa el proceso de degranulación (16), lo que también sucede cuando las plaquetas son incubadas con enzimas antioxidantes y antioxidantes exógenos como N-acetil-L cisteína y ebselen, previo a la activación (15); el mismo efecto se observa cuando se activan plaquetas NOX2^{-/-} de un modelo murino (19), pero no cuando el "knock-out" es a nivel de la enzima SOD, lo que sugiere que el H₂O₂ no participa como mediador en el proceso de degranulación (39).

Entre las moléculas contenidas en los gránulos α se encuentra anclada a la membrana granular CD40L, un ligando para receptores CD40 de leucocitos. Este ligando no se libera en plaquetas en reposo; tras la activación, se fusiona la membrana granular con la membrana plasmática plaquetaria y la cantidad de CD40L de los gránulos α se presenta en la interfase externa de la membrana plasmática, en esta condición pueden actuar metaloproteasas de la matriz extracelular y liberar CD40L a la circulación (40). Las plaquetas activadas y preincubadas con vitamina C y SOD muestran una menor con-

centración de CD40L en la interfase externa de la membrana plasmática lo que sugiere que las ROS pueden participar en el proceso de externalización de CD40L(41).

6.3 Activación de α IIB β 3

Como resultado de la activación se desencadenan redes de señalización intraplaquetaria que promueven la activación de integrinas que participan en la estabilización del trombo.

La integrina más abundante en las plaquetas es la α IIB β 3, funciona como un receptor que estabiliza la unión al fibrinógeno y a otras proteínas de adhesión de la matriz extracelular. En las plaquetas en reposo, la α IIB β 3 se mantiene en un estado de baja afinidad por sus ligandos. Tras la activación, la integrina adopta una conformación extendida, con alta afinidad por sus ligandos (34, 38). Dentro de su estructura la integrina contiene dominios extracelulares ricos en tioles libres que al formar puentes disulfuro la activan, el balance entre el número de tioles libres y puentes disulfuro está regulado por la relación GSH/GSSG, la cual funciona como un potencial redox que regula la activación (Fig. 1) (15, 22). Acorde a lo anterior, la inhibición o la delección de NOX2 disminuye la expresión de P-selectinas e inhibe la activación de la integrina (17, 42-43), el mismo efecto ha sido encontrado al activar con trombina plaquetas preincubadas con enzimas antioxidantes (CAT/SOD) (15). Por otra parte, plaquetas PRXII^{-/-} de un modelo murino presentan una mejor respuesta a la activación de α IIB β 3 por colágena (25), lo que sostiene que las ROS intraplaquetarias están relacionadas también con la regulación de la activación de α IIB β 3 en un proceso mediado por H₂O₂ (42).

6.4 Ca²⁺ intraplaquetario

Las ROS también se encuentran involucradas en la modulación de los cambios en la concentración de calcio intracelular durante el proceso de activación plaquetaria; inicialmente la producción de ROS intraplaquetarias requiere de la entrada de calcio extracelular (44). Cuando ya se han generado, las ROS median la activación de PLC y favorecen la movilización de calcio desde los depósitos intracelulares (25, 45), pero no alteran su entrada a la célula (43). En respuesta a trombina, el O₂⁻ es la ROS que participa en la regulación de la dinámica del calcio intraplaquetario (19, 43); el calcio es esencial para los procesos de la señalización intracelular que median el cambio de forma, la adhesión, la agregación y la degranulación plaquetaria (Fig. 1) (38).

7. Estado redox intraplaquetario y su implicación en la trombosis

La activación plaquetaria y la formación de un trombo en respuesta a una lesión vascular son mecanismos fundamentales para mantener la hemostasia normal y limitar la aparición de eventos hemorrágicos graves, sin embargo, si se llevan a cabo en exceso o no se regulan de manera adecuada, pueden dar lugar a patologías que incluyen enfermedades cardiovasculares con tendencia a eventos trombóticos.

El mantenimiento de la hemostasia vascular está fuertemente ligado al equilibrio redox intraplaquetario. Las plaquetas tienen una participación esencial en los procesos trombóticos mediante la liberación de citocinas inflamatorias, el NO• y las ROS. El balance entre la producción de ROS, la biodisponibilidad de NO• y la actividad de enzimas antioxidantes, asegura la hemostasia vascular. Sin embargo, cuando la producción de ROS se exagera, pueden desencadenarse eventos que lleven al organismo a condiciones protrombóticas (46-48) en las que estas especies tienen efectos tanto autocrinos como paracrinos (24), a nivel de la activación (49) y la agregación plaquetaria. El O₂•- y el H₂O₂ son considerados mediadores protrombóticos (39), ya que reaccionan con el NO• formando peroxinitritos, lo que disminuye la biodisponibilidad del NO• e incrementa tanto la adhesión como la agregación plaquetaria, promoviendo estados de hiperreactividad que favorecen la formación de trombos con mayor superficie y volumen (25, 42). Este efecto podría amortiguarse por la actividad de enzimas antioxidantes como la peroxirredoxina II, la GPX1 (que cataliza la liberación de NO•), la GPX3, la SOD o la catalasa, que se consideran protectoras contra la trombosis y mediante la inactivación de ROS participan en la disminución de la sobreactivación plaquetaria, disminuyen el reclutamiento de plaquetas al trombo y favorecen una mayor biodisponibilidad de NO•, limitando con ello el crecimiento patológico de los trombos, lo que disminuye la probabilidad de eventos trombóticos en personas con enfermedades cardiovasculares (24-25, 42).

8. Antioxidantes y función plaquetaria: tratamiento o patología

Como se ha mencionado, existe evidencia que sostiene la importancia y la participación de las ROS en la función plaquetaria en estados patológicos (46-48, 50-51). En un intento por contrarrestar el efecto de estas especies, se ha estudiado el uso de antioxidantes sobre patologías que invo-

lucran alteraciones en la producción de ROS por plaquetas, entre los que se incluyen los siguientes antioxidantes y sus efectos:

- a) La vitamina E (α -tocoferol), disminuye la agregación plaquetaria, la degranulación y la movilización de calcio intracelular a través de la inhibición de la vía de la PKC. Además inhibe la actividad de la fosfolipasa A₂ (PLA₂), incrementa la producción vascular de prostaglandina I₂ (PGI₂), sobrerregula la expresión de SOD y altera la fluidez de la membrana plaquetaria (52-54). Su administración conjunta con otros tocoferoles se asocia con una mayor liberación de NO, gracias a que reduce ROS (53-54). Finalmente, los tocotrienoles, que son la forma insaturada de la vitamina E, poseen efectos inhibitorios sobre la formación del trombo y la agregación plaquetaria en respuesta a la colágena o al ADP (55).
- b) La vitamina C (ácido ascórbico), reduce los niveles de O₂•- en plaquetas y regula la expresión de CD40L (41); a dosis altas (3 mmol/L) también disminuye la agregación plaquetaria en respuesta a la colágena o al ADP (56).
- c) El sulforafano inhibe la agregación plaquetaria en respuesta a la colágena, disminuye los niveles de activación de α IIB β 3 y la expresión de P-selectinas, así como la movilización de calcio intracelular a través de la inhibición de señales intracelulares, como la vía PI3K/AKT y la de la PLC (57).
- d) El resveratrol inhibe la agregación plaquetaria *in vitro* (58).
- e) La curcumina, una sustancia fenólica de *Curcuma longa*, inhibe la activación de la vía PI3K/AKT en plaquetas (59).

No ha sido establecido el uso de antioxidantes como terapéuticos para patologías que involucren tendencias a eventos trombóticos relacionados con alteraciones de la función plaquetaria; para establecer el beneficio que puedan aportar, se requiere mayor investigación. Sin embargo, se han encontrado hasta ahora, resultados que muestran que podrían tener un papel cooperativo en la modulación de la sobreactivación plaquetaria implicada en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares.

9. Conclusión

Las ROS producidas por las plaquetas constituyen un grupo de importantes moduladores de la función plaquetaria, regulan a nivel intracelular la homeostasis de calcio, la degranulación y la activación de integrinas, y con ello, el proceso de activación y agregación plaquetaria. De manera secundaria, la

actividad de enzimas antioxidantes participa de este proceso al regular la biodisponibilidad de las ROS. La investigación acerca de la participación de las ROS producidas y liberadas por plaquetas en estados patológicos relacionados con tendencia a trombosis, ha abierto la posibilidad del uso de antioxidantes como herramienta terapéutica anti-

trombótica; sin embargo, aun no se establece de manera contundente la viabilidad que tienen como un tratamiento, pues hace falta explorar los efectos colaterales que el uso de antioxidantes podría tener sobre otro tipo de procesos fisiológicos relacionados o no con la función plaquetaria.



REFERENCIAS

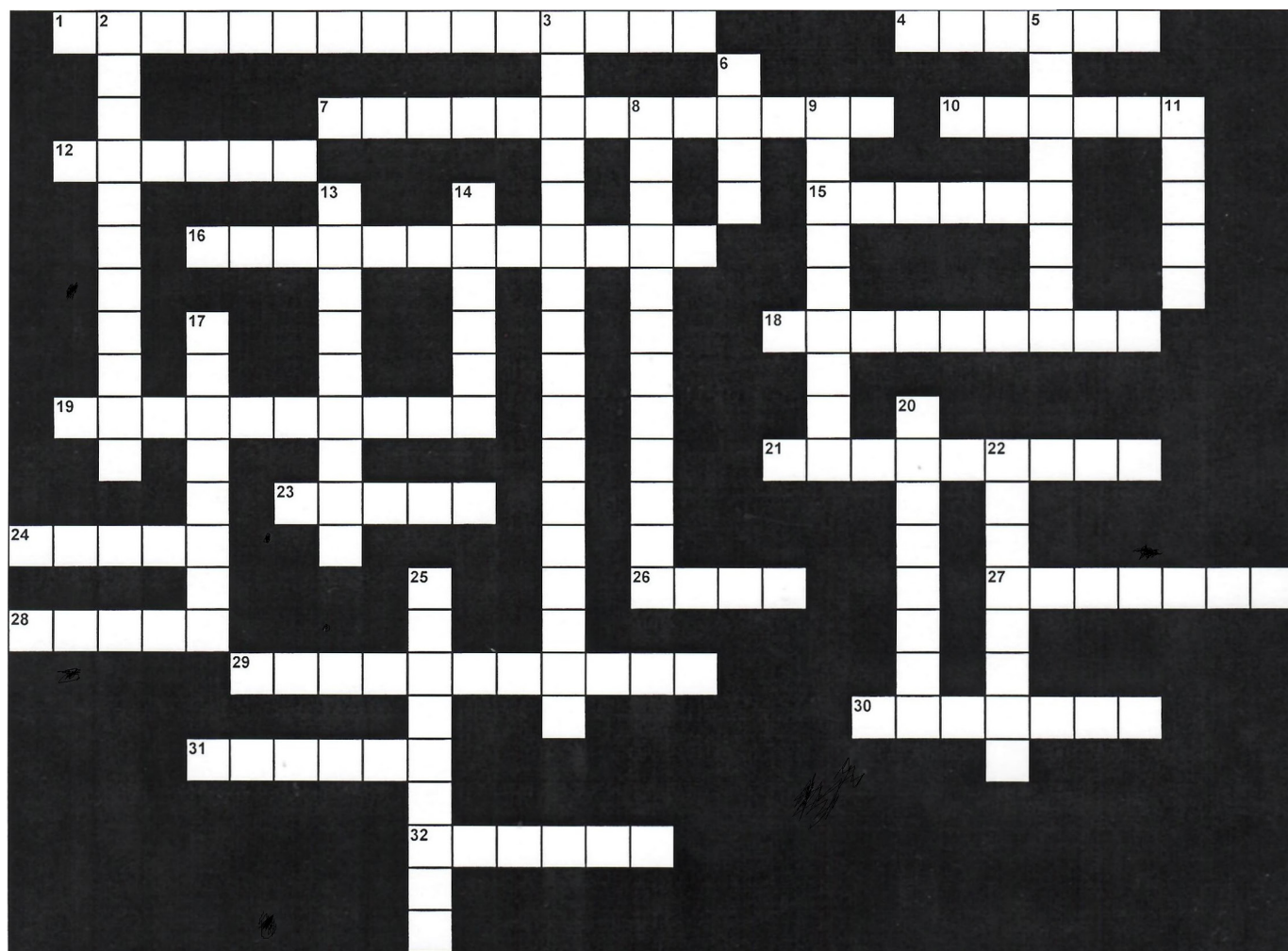
1. Garraud O, Cognasse F. Are platelets cells? And if yes, are they immune cells? *Front Immunol.* 2015;6(70): 1-8.
2. Violi F, Pignatelli P. Platelet oxidative stress and thrombosis. *Thromb Res.* 2012;129(3): 378-81.
3. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3): s11-s16.
4. Leytin V. Apoptosis in the anucleate platelet. *Blood Rev.* 2012;26(2): 51-63.
5. Mason KD, Carpinelli MR, Fletcher JI, Collinge JE, Hilton AA, Ellis S, et al. Programmed Anuclear Cell Death Delimits Platelet Life Span. *Cell.* 2007;128(6): 1173-86.
6. Michelson AD. Platelets. 3rd edition. Academic Press; 2013. ISBN 9780123878373
7. Rivadeneyra L, Ivani PC, Schattner M, Pozner RG. Así comienza la vida plaquetaria: un viaje desde los megacariocitos medulares a las plaquetas circulantes. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam.* 2016;50(2): 233-45.
8. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free Radicals in Biology and Medicine. 2015;5th edition. Oxford University Press; 2015. 905 p.
9. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1): 44-84.
10. Samoylenko A, Hossain J, Mennerich D, Kellokumpu S, Hiltunen JK, Kietzmann T. Nutritional Countermeasures Targeting Reactive Oxygen Species in Cancer: From Mechanisms to Biomarkers and Clinical Evidence. *Antioxid Redox Signal.* 2013;19(17): 2157-96.
11. Caccese D, Praticò D, Ghiselli A, Natoli S, Pignatelli P, Sanguigni V, et al. Superoxide anion and hydroxyl radical release by collagen-induced platelet aggregation - Role of arachidonic acid metabolism. *Thromb Haemost.* 2000;83(3): 485-90.
12. Wachowicz B, Olas B, Zbikowska HM, Buczyński A. Generation of reactive oxygen species in blood platelets. *Platelets.* 2002;13(3): 175-82.
13. Kanaya S, Ikeda H, Haramaki N, Murohara T, Imaizumi T. Intraplatelet tetrahydrobiopterin plays an important role in regulating canine coronary arterial thrombosis by modulating intraplatelet nitric oxide and superoxide generation. *Circulation.* 2001;104(20): 2478-84.
14. Seno T, Inoue N, Gao D, Okuda M, Sumi Y, Matsui K, et al. Involvement of NADH/NADPH oxidase in human platelet ROS production. *Thromb Res.* 2001;103(5): 399-409.
15. Bakdash N, Williams MS. Spatially distinct production of reactive oxygen species regulates platelet activation. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(2): 158-66.
16. Krötz F, Sohn HY, Gloe T, Zahler S, Riexinger T, Schiele TM, et al. NAD(P)H oxidase-dependent platelet superoxide anion release increases platelet recruitment. *Blood.* 2002;100(3): 917-24.
17. Begonja AJ, Gambaryan S, Geirger J, Pozgajova M, Nieswandt B, Walter U. Platelet NADPH-oxidase generated ROS production regulates IIB3-integrin activation independent of the NO cGMP pathway. *Blood.* 2005; 106(8): 2757-60
18. Bye AP, Unsworth AJ, Gibbins JM. Platelet signaling: A complex interplay between inhibitory and activatory networks. *J Thromb Haemost.* 2016;14(5): 918-30.
19. Delaney MK, Kim K, Estevez B, Xu Z, Stojanovic-Terpo A, Shen B, et al. Differential roles of the NADPH-oxidase 1 and 2 in platelet activation and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(5): 846-54.
20. Krötz F, Riexinger T, Keller M, Sohn H, Pohl U. 11,12-EETs hyperpolarize human platelets. En: Vanhoutte P, editor. EDHF 2002. London, UK: Taylor and Francis Publishing; 2003. p. 349-55.

21. Krötz F, Sohn HY, Pohl U. Reactive oxygen species: Players in the platelet game. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(11): 1988-96.
22. Sonogo G, Abonnenc M, Tissot JD, Prudent M, Lion N. Redox proteomics and platelet activation: Understanding the redox proteome to improve platelet quality for transfusion. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2): E387.
23. Fidler T, Rowley J, Araujo C, Boudreau L, Marti A, Souvenir R, et al. Superoxide Dismutase 2 is dispensable for platelet function. *Trombos Haemost.* 2017;117(10): 1859-67.
24. Jin RC, Mahoney CE, Anderson L, Ottaviano F, Croce K, Leopold JA, et al. Glutathione peroxidase-3 deficiency promotes platelet-dependent thrombosis in vivo. *Circulation.* 2011;123(18): 1963-73.
25. Jang JY, Wang SB, Min JH, Chae YH, Baek JY, Yu DY, et al. Peroxiredoxin II is an antioxidant enzyme that negatively regulates collagen-stimulated platelet function. *J Biol Chem.* 2015;290(18): 11432-42.
26. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay. *Biomed Res Int.* 2014; Article ID761264:19 p.
27. Klockenbusch C, Walsh GM, Brown LM, Hoffman MD, Ignatchenko V, Kislinger T, et al. Global proteome analysis identifies active immunoproteasome subunits in human platelets. *Mol Cell Proteomics.* 2014;13(12): 3308-19.
28. Lewandrowski U, Wortelkamp S, Lohrig K, Zahedi RP, Wolters DA, Walter U, et al. Platelet membrane proteomics: A novel repository for functional research. *Blood.* 2009;114(1): 10-9.
29. Burkhardt J, Vaudel M, Gambaryan S, Radau S, Walter U, Martens L, et al. The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood.* 2012;120(15): 73-82.
30. Boyanova D, Nilla S, Birschmann I, Dandekar T, Dittrich M. PlateletWeb: a systems biologic analysis of signaling networks in human platelets. *Blood.* 2012;119(3): 22-34.
31. Garcia B, Smalley D, Cho H, Shabanowitz J, Ley K, Hunt D. The platelet microparticle proteome. *J Proteome Res.* 2005;4(5): 1516-21.
32. Maynard DM, Heijnen HFG, Horne MK, White JG, Gahl WA. Proteomic analysis of platelet α -granules using mass spectrometry. *J Thromb Haemost.* 2007;5(9): 1945-55.
33. Haudek VJ, Slany A, Gundacker NC, Wimmer H, Drach J, Gerner C. Proteome maps of the main human peripheral blood constituents. *J Proteome Res.* 2009;8(8): 3834-43.
34. Amelirad A, Shamsasanjan K, Akbarzadehlaleh P, Sarvar DP. Signaling pathways of receptors involved in platelet activation and shedding of these receptors in stored platelets. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(1): 38-47.
35. Makhoul S, Trabold K, Gambaryan S, Tenzer S, Pillitteri D, Walter U, et al. cAMP- and cGMP-elevating agents inhibit GPIIb/IIIa-mediated aggregation but not GPIIb/IIIa-stimulated Syk activation in human platelets. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1): 122.
36. Brill A, Chauhan AK, Canault M, Walsh MT, Bergmeier W, Wagner DD. Oxidative stress activates ADAM17/TACE and induces its target receptor shedding in platelets in a p38-dependent fashion. *Cardiovasc Res.* 2009; 84(1): 137-44.
37. Fritsma GA. Platelet Structure and Function. *Clin Lab Sci.* 2015;28(2): 125 - 31.
38. Estevez B, Du X. New concepts and mechanisms of platelet activation signaling. *Physiology.* 2017;32(2): 162-77.
39. Dayal S, Gu SX, Hutchins RD, Wilson KM, Wang Y, Fu X, et al. Deficiency of Superoxide Dismutase Impairs Protein C Activation and Enhances Susceptibility to Experimental Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35(8): 1798-804.
40. Aoui C, Prigent A, Sut C, Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, et al. The signaling role of cd40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15(12): 22342-64.
41. Pignatelli P, Sanguigni V, Paola SG, Lo Coco E, Lenti L, Violi F. Vitamin C inhibits platelet expression of CD40 ligand. *Free Radic Biol Med.* 2005;38(12): 1662-6.
42. Dayal S, Wilson KM, Motto DG, Miller FJ, Chauhan AK, Lentz SR. Hydrogen Peroxide Promotes Aging-Related Platelet Hyperactivation and Thrombosis. *Circulation.* 2013; 127(12): 1308-16.
43. Kim K, Li J, Tseng A, Andrews RK, Cho J. NOX2 is critical for heterotypic neutrophil-platelet interactions during vascular inflammation. *Blood.* 2015;126(16): 1952-64.
44. Choo H, Saafir T, Mkumba L, Wagner M, Jobe S. Mitochondrial calcium and reactive oxygen species regulate agonist-initiated platelet phosphatidylserine exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(12): 2946-55.

45. Harper M. Auranofin, a thioredoxin reductase inhibitor, causes platelet death through calcium overload. *Platelets*. 2019; 30(1): 98-104.
46. He F, Zuo L. Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11): 27770-80.
47. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Oxidant stress and platelet activation in hypercholesterolemia. *Geogr J*. 2004;176(3): 267-9.
48. Morel A, Rywaniak J, Bijak M, Miller E, Niwald M, Saluk J. Flow cytometric analysis reveals the high levels of platelet activation parameters in circulation of multiple sclerosis patients. *Mol. Cell Biochem*. 2017; 430(1): 69-80.
49. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Xanthohumol isolated from *Humulus lupulus* prevents thrombosis without increased bleeding risk by inhibiting platelet activation and mtDNA release. *Free Radic. Biol. Med*. 2017; 108: 247-57.
50. Sheremata WA, Jy W, Horstman LL, Ahn YS, Alexander JS, Minagar A. Evidence of platelet activation in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2008;5: 1-6.
51. Seghieri G, Di Simplicio P, Anichini R, Alviggi L, De Bellis A, Bennardini F, et al. Platelet antioxidant enzymes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 2001;309(1): 19-23.
52. Chan A, Wagner M, Kennedy C, Chen E, Lanuville O, Mezl V, et al. Vitamin E up-regulates arachidonic acid release and phospholipase A2 in megakaryocytes. *Mol Cell Biochem*. 1998;189(1-2): 153-9.
53. Liu M, Wallmon A, Olsson-Mortlock C, Wallin R, Saldeen T. Mixed tocopherols inhibit platelet aggregation in humans: Potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3): 700-6.
54. Singh I, Turner AH, Sinclair AJ, Li D, Hawley JA. Effects of gamma-tocopherol supplementation on thrombotic risk factors. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(3): 422-8.
55. Qureshi AA, Karpen CW, Qureshi N, Papasian CJ, Morrison DC, Folts JD. Tocotrienols-induced inhibition of platelet thrombus formation and platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries. *Lipids Health Dis*. 2011;10(1): 58.
56. Mohammed BM, Sanford KW, Fisher BJ, Martin EJ, Contaifer Jr D, Warncke UO, et al. Impact of high dose vitamin C on platelet function. *World J Crit Care Med*. 2017;6(1): 37.
57. Gillespie S, Holloway PM, Becker F, Rauzi F, Vital SA, Taylor KA, et al. The isothiocyanate sulforaphane modulates platelet function and protects against cerebral thrombotic dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2018;175(16): 3333-46.
58. Sobotková A, Mášová-Chrastinová L, Suttner J, Štikarová J, Májek P, Reicheltová Z, et al. Antioxidants change platelet responses to various stimulating events. *Free Radic Biol Med*. 2009;15(1): 1707-14.
59. Xu S, Xu Z, Yan S, Le J, Chen H, Ming L, et al. Curcumin suppresses intestinal microvascular endothelial cells invasion and angiogenesis induced by activated platelets. *Exp Ther Med*. 2019;18: 1099-106.

CRUCIBIOQ[®] VIRUS

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@bq.unam.mx



HORIZONTALES

1 La _____ viral es una infección intestinal (confundida en ocasiones con la provocada por bacterias) es ocasionada por noravirus, rotavirus, astrovirus o adenovirus, el daño se inicia por consumir alimentos o agua contaminada con materia fecal; se caracteriza principalmente por diarrea líquida, náusea, vómito y cólicos estomacales; el cuadro pue-

de desaparecer espontáneamente de 12 a 24 horas aunque puede durar hasta una semana, puede ser grave en niños, adultos mayores o personas con el sistema inmunitario debilitado por lo que es necesario un alto consumo de líquidos; en algunos países se aplica la vacuna contra el rotavirus.

4 Una infección viral está constituida por cinco _____: 1- fijación, donde el virus reconoce y se une a la célula hospedera; 2- penetración, se refiere al ingreso del material genético a la célula; 3- replicación y expresión, es cuando se copia el genoma viral y los genes produ-

cen sus proteínas; 4- ensamblaje, cuando el material genético y las proteínas virales se reúnen y 5- liberación, las partículas virales ya sintetizadas salen de la célula para infectar a otras.

- 7 Esta enfermedad que afecta principalmente a niños, es ocasionada por un enterovirus, recibe su nombre de las raíces griegas *poliós* (gris) y *myelós* (en relación con la médula espinal), el virus ingresa por vía oral en alimentos contaminados con materia fecal; la proteína de la cápside viral se fija a un receptor que sólo está presente en membranas celulares del humano, se replica en la faringe e intestino delgado y por la circulación llega al sistema nervioso central, la destrucción de neuronas motoras ocasiona parálisis de los músculos inervados. A partir de los años 60 del siglo pasado la vacuna ha impedido el desarrollo de la enfermedad en un 95%.
- 10 Enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* que, al alimentarse de una persona contagiada, la transmite por picadura a otra, la principal sintomatología es el crecimiento de ganglios linfáticos, fiebre, dolor muscular y erupciones cutáneas, puede ser responsable de la muerte del 1% de los infectados.
- 12 Nombre que recibe la estructura viral morfológicamente completa, cuando no se encuentra dentro de la célula, no expresa su capacidad infectiva y puede mantenerse cristalizado.
- 15 La llamada _____ amarilla que ha ocasionado grandes epidemias desde el siglo XVI es causada por un virus del género *Flavivirus* con RNA de una sola cadena, es transmitida por mosquitos *Aedes* ya sea *A. aegypti*, *A. haemagogus* o *A. sabathes*, ocasiona sangrado nasal y oral, vómito de color oscuro, ictericia, arritmia, cianosis y fiebre alta entre otros, su prevención se lleva a cabo mediante la vacunación desarrollada por Max Theiler en 1937 y se presenta principalmente África subsahariana y en algunas partes de Sudamérica.
- 16 Son un grupo de proteínas secretadas por células anfitrionas como respuesta a la presencia de patógenos ya sean virus, bacterias o parásitos; su nombre se debe a que tienen la función de interferir en la replicación viral en las células huésped ya que se unen a receptores en superficie celular activando diferentes vías de señalización para impedir la replicación viral; algunos ayudan en el tratamiento de la esclerosis múltiple, así como de algunos cánceres.
- 18 El _____ común es principalmente producido por un virus de la familia *Picornaviridae*, hay más de 115 serotipos de *Rhinovirus* infectivos, están constituidos por RNA y cuatro proteínas estructurales con simetría icosaédrica, sin cápsula viral, su distribución es universal y la transmisión es a partir de la cercanía con una persona infectada, el periodo de incubación es de 24 a 72 horas y la duración del cuadro es de aproximadamente una semana.
- 19 Esta entidad inserta su RNA en el DNA de la célula huésped, una vez en el citoplasma y mediante la transcriptasa inversa se realiza la síntesis del DNA viral y queda incorporado en el genoma de la célula huésped mediante la integrasa del virus permaneciendo en el individuo por toda la vida; la infección se adquiere por transfusiones con sangre contaminada, por el uso de jeringas contaminadas o por transmisión sexual, el tratamiento consiste en controlar los síntomas mediante antivirales.
- 21 El virus que la produce pertenece a la familia de los paramixovirus, tiene RNA de una banda, una nucleocápside helicoidal y envoltura lipoproteica; el virión tiene dos espículas en su envoltura, una con actividad hemaglutinante y la otra es hemolítica; se propaga por tos o estornudo de un enfermo con fiebre, rinorrea, conjuntivitis y manchas rojas en la piel, su distribución es mundial, la vacunación con virus atenuados se aplica en niños de aproximadamente 15 meses de edad.
- 23 Partículas microscópicas inertes que requieren ingresar a una célula hospedera para reproducirse, están constituidos por un ácido nucleico que es su genoma y una cápside proteica, algunos tienen una envoltura de naturaleza lipídica en la que están insertas glicoproteínas que sirven para reconocer a la célula huésped y de facilitar el acceso del virus a ella; cuando el ácido nucleico es DNA puede ser monocatenario o bicatenario, circular o lineal y si es RNA a veces puede ser de doble cadena.
- 24 Ocasionada por el influenzavirus A o B de la familia de *Orthomyxoviridae*, su nombre deriva del suizo-alemán "grüpi" (acurrucarse) a esta enfermedad se le ha confundido con el resfriado común, aunque sus síntomas son diferentes ya que se inicia con fiebre alta malestar general, dolor de garganta y cabeza, bronquitis y rinorrea, generalmente se cura en pocos días, se presenta generalmente en el otoño e invierno pudiendo llegar a ocasionar epidemias o pandemias; la vacuna es aplicada anualmente a personas vulnerables debido a que el virus tiene rápidas mutaciones.
- 26 Enfermedad ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se manifiesta

por infección con *Cándida albicans* en boca y esófago, sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* y un deterioro importante del sistema inmunitario, afecta a individuos que comparten jeringas hipodérmicas o que han recibido transfusiones de sangre contaminada, es una enfermedad actualmente incurable, aunque el uso de antirretrovirales atenúa la afección.

- 27 Enfermedad ocasionada por *Vaccinia virus* de la familia *Poxviridae* se considera que es la única patología viral que se ha erradicada del planeta (hacia 1980) gracias a la aplicación de la vacuna obtenida por Edward Jenner en 1796; la enfermedad ocasionó millones de muertes, se propagó por contacto directo entre un individuo sano y un infectado; los primeros síntomas eran fiebre y vómito, al cabo de unos días se formaban llagas en la boca y erupciones de la piel que se transformaban en pústulas y dejaban cicatrices.
- 28 El virus por el que se adquiere esta enfermedad es un rhabdovirus, tiene RNA sencillo con una cápside en forma de bala y una envoltura de lipoproteína; el virus se transmite por mordedura de un animal afectado que puede atacar a cualquier mamífero, dentro del organismo se mueve por transporte axonal hacia el sistema nervioso central ocasionando encefalitis, destrucción de neuronas y desmielinización, entre diversos síntomas el más notorio es el espasmo doloroso en los músculos de la garganta al deglutir lo que conduce a hidrofobia.
- 29 Este virus tiene RNA monocatenario con envoltura, sintetiza 4 proteínas estructurales: en la espiga, en la nucleocápside, en la matriz y en la envoltura; la de la espiga es una estructura trimérica que sobresale de la envoltura y tiene el aspecto de corona, es de tipo zoonótico su transmisión a humanos se realizó a finales de 2019 a partir de un reservorio animal como el murciélago. La diseminación se lleva a cabo por contacto con secreciones infectadas especialmente las respiratorias; la muerte obedece esencialmente al daño ocasionado en los alveolos y al edema intra-alveolar causando infecciones respiratorias que culminan en neumonía, su distribución es mundial hasta la fecha es responsable de millones de enfermos y más de tres cuartos de millón de muertos.
- 30 Se producen a partir del cultivo de virus destruidos o debilitados, estimulan el sistema inmune del huésped para que esté protegido cuando el patógeno real ataque, en general se prefiere a las que provienen de virus cuya

patogenicidad se ha atenuado ya que ocasionan un estímulo antigénico prolongado y hay producción de IgA e IgG.

- 31 El virus que infecta a esta planta y a otras Solanáceas produce manchas características en sus hojas, fue el primero en descubrirse a finales del siglo XIX y su estructura se pudo determinar hasta los años 50 del siglo pasado; fue el primero en cristalizarse, está constituido de una molécula de RNA de una hebra con 6,400 bases y recubierto por 2130 moléculas de una misma proteína.
- 32 Agentes como virus, bacterias o parásitos al entrar al organismo pueden ser identificados y destruidos por el sistema _____, el cual es apoyado por modificaciones en los tejidos afectados ocasionando inflamación, lo que permite la participación principalmente de linfocitos B originados en la médula ósea y los T producidos en el timo además de células asesinas naturales (NK).

VERTICALES

- 2 Son fármacos diseñados para impedir la proliferación de los virus, algunos no permiten que el patógeno penetre a la célula ya que ocupan el sitio en las moléculas receptoras de la superficie celular donde se fijaría el virus, otros operan ya dentro de la célula frenando la síntesis de DNA viral o bien impidiendo que se ensamblen el material genético y las proteínas.
- 3 El virus de la _____ humana (VIH) se plantea que llegó a nuestra especie a través de monos que sirvieron de alimento en alguna región de África o posiblemente por la introducción del virus a partir de la vacuna contra la poliomielitis que era desarrollada en cultivos de células renales de chimpancés; la transmisión es de carácter sexual o por la transfusión de sangre contaminada, aunque la enfermedad producida es incurable el tratamiento con antirretrovirales pueden contener la infección.
- 5 Este término tiene sus raíces griegas πανδημία, *pan* (todo) y δῆμος, *demos*, (pueblo) y se define como la afectación de una enfermedad infecciosa presente en los humanos simultánea en diferentes países; se han identificado varias desde la antigüedad y en los tiempos modernos ha habido algunas que han causado grandes daños como la gripe de Hong Kong que en 1968 causó un millón de muertes y

- la gripe A (H1N1) que entre 2009-2010 fue responsable de la muerte entre 150 mil y 575 mil individuos.
- 6 La epidemia conocida desde mediados del siglo pasado es ocasionada por un *Flavivirus* transmitida por mosquitos vectores del género *Aedes*, el virión tiene un genoma de RNA monocatenario y una cápside polipeptídica, los huéspedes son principalmente monos y humanos, la sintomatología consiste en fiebre, erupciones cutáneas, dolor articular; hay datos acerca de que la mujer con esta enfermedad adquirida durante el primer trimestre de embarazo puede dar a luz un producto con microcefalia.
 - 8 Las _____ catarrales se producen por los *Rhinovirus* de la familia *Picornaviridae* tienen una cadena simple de RNA de más o menos 8 kilobases de longitud y una cápside proteica con la figura icosaédrica con tres proteínas diferentes por cara, la transmisión es por diseminación de gotitas respiratorias del infectado o bien a través de contacto de persona a persona, los síntomas son cefalea, rinitis, congestión nasal entre otros, no hay vacuna.
 - 9 La _____ es una enfermedad ocasionada por un virus de la familia *Orthomyxoviridae*, tipo A, B o C las dos primeras han llegado a ocasionar epidemias o pandemias en el humano, su nomenclatura se designa debido al sitio donde se origina y según el tipo de proteínas de la superficie que poseen: hemaglutinina (H) y de neuraminidasa (N); así la que asoló a Europa a inicios del siglo XX fue llamada Española A (N1H1), de igual manera en México se inició en 2009 la tipo A (N1H1).
 - 11 Esta enfermedad que se detectó en 1976 en Sudán y el Congo, su mayor expresión se dio entre 2014-2016 en África Occidental en donde la mortandad fue de más del 50% de los casos presentados; el virus perteneciente a la familia *Filoviridae* y tiene como huésped natural al murciélago de la familia *Pteropodidae*, la transmisión al humano es a partir de la sangre, secreciones u órganos de animales infectados, la propagación entre humanos es a través del contacto directo, la sintomatología se caracteriza por fiebre súbita, dolor muscular y de cabeza, vómito, diarrea, disfunción hepática y hemorragias. Aún no hay tratamiento mediante el cual se haya comprobado su eficacia, actualmente se están evaluando posibles vacunas.
 - 13 La _____ es una enfermedad viral que puede ocasionar diferentes patologías: A, B y C, en el caso de la última su agente infectante pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*, su principal blanco son los hepatocitos, linfocitos B y células dendríticas, ocasiona inflamación del órgano, cirrosis y hepatocarcinoma celular.
 - 14 Dentro de los virus de este grupo están incluidos el HSV-1 que afecta la parte superior del cuerpo y es responsable de las lesiones vesiculares en la boca, en sus comisuras, úlceras corneales y conjuntivitis, mientras que el HSV-2 tiene un desarrollo infectivo en la parte inferior del cuerpo ocasionando lesiones genitales; a través de las células de la piel y por ligandos y receptores específicos se produce inflamación que conduce a la destrucción de las células afectadas.
 - 17 El virus del género *Varicellovirus* que produce al herpes zoster es el mismo tanto morfológica como serológicamente pero con diferentes antígenos del que ocasiona esta enfermedad altamente contagiosa principalmente en niños de 1 a 9 años, ante la infección hay un período de latencia de 2 a 3 semanas, luego aparece un eritema papulovesicular que evoluciona a vesículas, pústulas y finalmente costras; el contagio es mediante gotas respiratorias o por contacto directo con las lesiones, casi siempre crea una inmunidad permanente. La vacuna produce inmunidad humoral y celular temprana.
 - 20 Hay una gran cantidad de cepas diferentes que producen el _____ humano, algunas permiten el desarrollo de verrugas, otras afectan el revestimiento interior del cuello uterino, algunas después de un periodo largo de la infección llegan a producir cáncer cervical; la transmisión se realiza piel a piel, la mayoría de las ocasiones por contacto sexual, el virus penetra por la mucosa o mediante pequeñas roturas dérmicas, ataca a las células epiteliales del huésped que al desprenderse liberan partículas virales que pueden integrar su DNA al genoma del huésped.
 - 22 Nombre que recibe el genoma viral que se integra al de la célula ya sea por el mecanismo de recombinación genética en los virus con DNA o mediante la transcripción inversa en los que poseen RNA. Son estructuras supra-moleculares sin metabolismo propio que en condiciones adecuadas pueden autorreplicarse en las células huésped idóneas, están constituidos por un ácido nucleico, ya sea DNA o RNA rodeados por una cápside constituida por proteínas y pueden poseer o no una envoltura lipídica en la que se insertan glicoproteínas; al

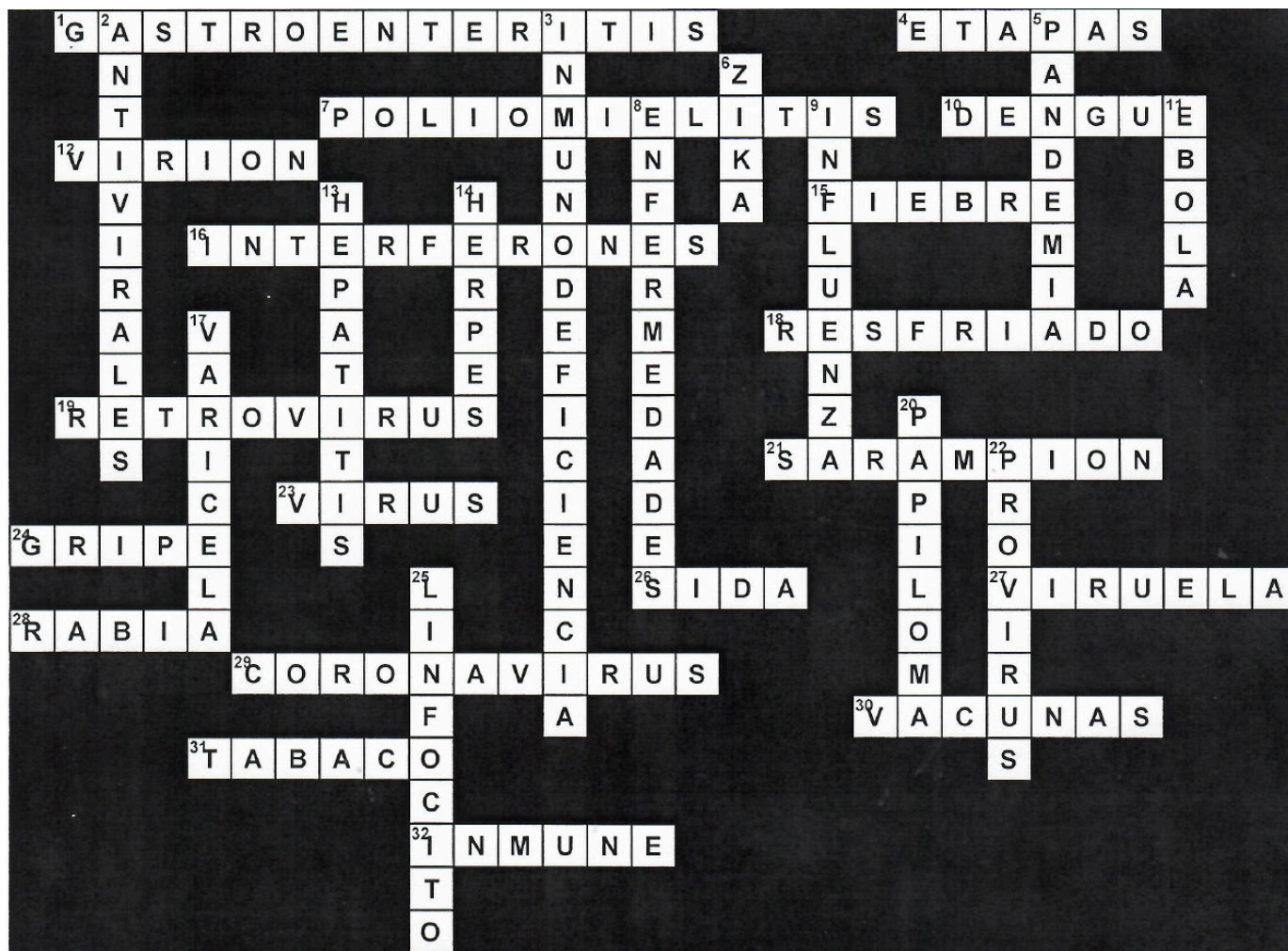
penetrar a la célula son entidades parasitarias que transmiten su información genética.

- 25** La presencia de estas células representa el 25% los leucocitos sanguíneos y son los responsables de la respuesta inmune específica y

son activados por el antígeno; hay dos tipos, los originados en la médula ósea que en las aves se producen en la Bursa de Fabricio razón por la que se les designa B y los T que son producidos por el timo.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] VIRUS

Yolanda Saldaña Balmori
Correo E: balmori@bq.unam.mx



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

La REB es una revista dedicada a la divulgación, difusión, discusión, análisis y presentación de resultados derivados de investigaciones originales en temas relevantes en el campo de la bioquímica y áreas afines. La Revista está dirigida a investigadores, profesores y estudiantes de posgrado, licenciatura y educación media superior. Los trabajos que se someten a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado total o parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan únicamente contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, de revisión, de crítica, de análisis y otras comunicaciones que tengan que ver con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica y sirvan de apoyo a investigadores, profesores y alumnos, tanto en aspectos de investigación, académicos y de actualización.

I. Los artículos se deben ajustar a los siguientes lineamientos editoriales:

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 departamento, institución, ciudad, estado y 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) Resumen. Se deberán incluir dos resúmenes, uno en idioma español y uno en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres.

3) Palabras clave. Se deberá proporcionar de tres a seis palabras clave en idioma español y en inglés.

4) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima recomendada 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.

5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán por orden numérico de aparición en el texto al final del trabajo y deben incluirse en el formato "Vancouver".

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-final del artículo de acuerdo con el siguiente ejemplo: Dawes J. Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology, J Business Res. 2005; 36(5):350-7. Los libros deben citarse de la siguiente forma: Libro completo: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Por ejemplo: Bell J. Doing your research project 5th. ed. Maidenhead: Open University Press; 2005. Capítulo de libro: Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial-final del capítulo. Por ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-85.

6) 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 pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales y 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 después de la reducción. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente y en su caso

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 y entre paréntesis (Fig. 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula y entre paréntesis (Tabla 2).

7) Abreviaturas. Las abreviaturas seguirán las normas de la IUPAC, aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis, la primera vez que se utilicen.

II. Otras comunicaciones incluyen: resúmenes de artículos científicos interesantes, relevantes o significativos, información científica o académica de interés general, avisos de reuniones académicas y cursos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos con orientación educativa, bolsa de trabajo o comentarios de artículos publicados previamente en la REB, cartas al editor, entre otras. Éstas deberán seguir los siguientes lineamientos:

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, 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 lo menos por tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo y quienes en todo momento permanecerán anónimos para los autores y entre ellos; los revisores opinarán sobre la relevancia

del trabajo en un lapso no mayor a un mes. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas con anonimato entre ellos al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones o aceptado. Una vez obtenida una evaluación global, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que corrija e incorpore en el manuscrito las diferentes observaciones o en su caso, indique su opinión a observaciones que considere discutibles en los dictámenes de los revisores. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la Revista, en un lapso no mayor a 30 días naturales; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. De ser necesario el Comité Editorial podrá enviar nuevamente el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de revisión, todo ello continuando con el anonimato. 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 indicar plenamente su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje enviado se deberá 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. En el mismo texto se debe de aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial, para su evaluación o que el mismo está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe de aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.